

Seit &gt; 5 Jahren nicht aktualisiert, Leitlinie wird zur Zeit überarbeitet

**S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV) -Infektion“**

AWMF-Register-Nr.: 021/012

**Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis-C-virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection**

AWMF-Register-No.: 021/012

**Autoren**Christoph Sarrazin<sup>1\*</sup>, Tim Zimmermann<sup>2\*</sup>, Thomas Berg<sup>3</sup>, Ulf Peter Neumann<sup>4</sup>, Peter Schirmacher<sup>5</sup>, Hartmut Schmidt<sup>6</sup>, Ulrich Spengler<sup>7</sup>, Jörg Timm<sup>8</sup>, Heiner Wedemeyer<sup>9</sup>, Stefan Wirth<sup>10</sup>, Stefan Zeuzem<sup>11</sup>

in Kooperation mit folgenden Fachgesellschaften und Organisationen/Institutionen:

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP), Deutsche Leberstiftung, Gesellschaft für Virologie e.V. (GfV), Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE), Österreichische Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (ÖGGH), Schweizerische Gesellschaft für Gastroenterologie (SGG), Deutsche Transplantationsgesellschaft e.V. (DTG), Deutsche Leberhilfe e.V., Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI), Deutsche Gesellschaft für Suchtmedizin e.V. (DGS), Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. (DAIG), Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte für die Versorgung HIV-Infizierter (DAGNÄ), Robert Koch-Institut

**Institute**

- 1 Medizinische Klinik II mit Schwerpunkt Gastroenterologie, Hepatologie, Infektiologie, Diabetologie und Ernährungsmedizin, St. Josefs-Hospital, Wiesbaden, Germany
- 2 Gastroenterologie und Hepatologie, Johannes Gutenberg Universität Mainz, I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Mainz, Germany
- 3 Klinik für Gastroenterologie und Rheumatologie, Sektion Hepatologie, Universitätsklinikum Leipzig, Germany
- 4 Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Medizinische Fakultät der RWTH Aachen, Germany
- 5 Pathologisches Institut, Ruprecht Karls Universität Heidelberg Medizinische Fakultät Heidelberg, Germany
- 6 Medizinische Klinik B für Gastroenterologie und Hepatologie, Westfälische Wilhelms Universität Münster Medizinische Fakultät, Münster, Germany
- 7 Gastroenterologie, Uniklinik Bonn, Germany
- 8 Institut für Virologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Germany

- 9 Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinikum Essen, Germany
- 10 Helios Klinikum Wuppertal, Germany
- 11 Medizinische Klinik I, Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main, Germany

eingereicht 05.02.2018

akzeptiert 28.03.2018

**Bibliografie**DOI <https://doi.org/10.1055/a-0599-1320>

Online-Publikation: 26.6.2018

Z Gastroenterol 2018; 56: 756–838

© Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart · New York

ISSN 0044-2771

**Korrespondenzadresse**

Prof. Dr. med. Tim Zimmermann, MHBA  
Wissenschaftlicher Sekretär der S3-Leitlinie Hepatitis C  
Gastroenterologie und Hepatologie, Johannes Gutenberg  
Universität Mainz, I. Medizinische Klinik und Poliklinik,  
Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz, Germany  
[tim.zimmermann@unimedizin-mainz.de](mailto:tim.zimmermann@unimedizin-mainz.de)

\* Geteilte Erstautorenschaft.

Inhaltsverzeichnis	Seite
1 AG 1: Definition der Hepatitis-C-Virus (HCV) - Infektion und Empfehlungen zu deren Diagnostik	758
1.1 Indikation und Durchführung einer HCV-Diagnostik	758
1.2 Virologische Diagnostik der HCV-Infektion	760
1.3 HCV-Resistenztestung	762
1.4 Weitere Diagnostik bei Erstdiagnose einer HCV-Infektion	762
1.5 Bestimmung des Grads der Leberfibrose	762
1.6 Follow-up bei nicht behandelter HCV-Infektion	763
2 AG 2: Prävention der HCV-Übertragung und Prophylaxe der Chronifizierung	764
2.1 Hepatitis C und Nadelstich	764
2.2 Maßnahmen zur Vermeidung nosokomialer HCV-Infektionen	764
2.3 Vorsichtsmaßnahmen bei HCV-RNA positiven Mitarbeitern in medizinischen Berufen	765
2.4 Vorsichtsmaßnahmen bei intrafamiliärem oder sexuellem Kontakt mit HCV-positiven Personen	766
2.5 Vorsichts- und Überwachungsmaßnahmen bei Drogenkonsumierenden	767
2.6 Therapie der akuten Hepatitis C	769
3 Natürlicher Verlauf und Therapieindikation inklusive extrahepatische Manifestationen	770
3.1 Prognoseparameter für den natürlichen Verlauf	770
3.2 Therapieindikation der chronischen Hepatitis C...	772
3.3 Indikation zur Re-Therapie	777
3.4 Kontraindikationen, Einschränkungen und Interaktionen einer DAA-basierten Therapie	777
4. Therapie der chronischen Hepatitis C	777
Präambel	777
4.1 Aktuell verfügbare Therapieoptionen	778
4.2 Ersttherapie von Patienten mit DAA in allen Fibrostadien bis einschließlich kompensierter Zirrhose	779
4.3 Ersttherapie von Patienten mit DAA bei dekom-pensierter Zirrhose	788
4.4 Therapie von Patienten nach einem Versagen einer DAA-Therapie	789
4.5 Resistenzanalyse	791
4.6 Nebenwirkungen, Medikamenteninteraktionen und Niereninsuffizienz	793
4.7 Überwachung der Therapie	797
5. AG 5: Infektionen mit HCV im Zusammenhang mit einer Transplantation (prä- und postoperatives Management)	798
5.1 Indikation zur Lebertransplantation bei HCV-Infektion	798
5.2 Präoperatives Management auf der Warteliste zur Transplantation	799
5.3 Verlauf und Behandlung nach Lebertransplantation	801
5.4 Vermittlung HCV-positiver Spenderorgane	803

Inhaltsverzeichnis	Seite
5.5 Transplantation anderer solider Organe (Herz, Niere, Lunge, Pankreas und Dünndarm) und Knochenmark- bzw. Stammzelltransplantation in HCV-positiven Patienten	804
5.6 Interaktionen mit Calcineurin-Inhibitoren und mTOR-Inhibitoren	806
6. AG 6: Ko-Infektionen bei Hepatitis-C-Virusinfektion	807
6.1 Besonderheiten bei Patienten mit Hepatitis-B-Virus (HBV) und HCV-Ko-Infektionen	807
6.2 Besonderheiten bei Patienten mit Humanes Immundefizienz-Virus- (HIV-) und HCV-Ko-Infektionen	808
6.3 Akute Hepatitis C bei Patienten mit bekannter HIV- bzw. HBV-Ko-Infektion	808
6.4 Therapie der chronischen Hepatitis C bei HBV/ HCV-ko-infizierten Patienten	809
6.5 Therapie der chronischen Hepatitis bei HBV/HCV/ HDV-ko-infizierten Patienten	810
6.6 Therapie der chronischen Hepatitis bei HIV/HCV-ko-infizierten Patienten	810
6.7 Besonderheiten hinsichtlich einer Lebertransplan-tation bei HCV/HIV-ko-infizierten Patienten	812
6.8 Maßnahmen der Prophylaxe bei HIV/HCV- bzw. bei HBV/HCV-ko-infizierten Patienten	813
7. AG 7: Hepatitis-C-Virusinfektion bei Kindern und Jugendlichen	814
7.1 Diagnosestellung im Kindesalter	814
7.2 Therapieoptionen und Therapieziele im Kindesalter	815
7.3 Ko-Infektionen im Kindesalter	815
7.4 Prophylaktische Maßnahmen im Kindesalter bei einer HCV-Infektion	816
7.5 Postnatales Management	816
7.6 Hepatitis C und Schwangerschaft	816

## Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zur Zeit der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der Redaktion mitgeteilt werden. Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

In dieser Leitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also

aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der DGVS unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

## AG 1: Definition der Hepatitis-C-Virus (HCV) -Infektion und Empfehlungen zu deren Diagnostik

AG-Leiter:

- Peter Schirmacher, Heidelberg
- Jörg Timm, Düsseldorf

AG-Mitglieder:

1. Drebber, U, Köln
2. Friedrich-Rust, M, Frankfurt (Main)
3. Holzmann, H, Wien
4. Kasper, HU, Münster
5. Kessler, HH, Graz
6. Niederau, C, Oberhausen
7. Petersen, J, Hamburg
8. Protzer, U, München
9. Zeichhardt, H, Berlin

### Akute Hepatitis-C-Virus (HCV) -Infektion

#### DEFINITION

Eine akute Hepatitis-C-Virus (HCV) -Infektion ist definiert als eine vor weniger als sechs Monaten erworbene Infektion mit dem HCV. Sie kann mit einer Erhöhung der Aminotransferase-Aktivitäten („Transaminasen“) einhergehen und zu einer Leberfunktionseinschränkung führen (akute Hepatitis C).\*

### Chronische HCV-Infektion

#### DEFINITION

Eine chronische Hepatitis-C-Virus (HCV) -Infektion ist definiert als eine länger als sechs Monate fortbestehende Infektion mit dem HCV (HCV-RNA-positiv). Diese kann zu einer klinisch-chemisch und/oder histologisch nachweisbaren Leberschädigung unterschiedlichen Ausmaßes und extrahepatischen Manifestationen führen (chronische Hepatitis C).\*

### 1.1 Indikationen zur Durchführung einer HCV-Diagnostik

#### FRAGESTELLUNG:

**Bei welchen Personen sollte ein „HCV-Screening“ erfolgen?**

#### EMPFEHLUNG 1.1

Ein „HCV-Screening“ soll angeboten werden bei (A):

1. Personen mit erhöhten Aminotransferase-Aktivitäten und/oder klinischen Zeichen einer Hepatitis bzw. chronischen Lebererkrankungen oder HCC (I),
2. Empfängern von Blut und Blutprodukten (vor 1992) (I),
3. Transplantatempfängern (vor 1992) (EK),
4. Hämodialyse-Patienten (I),
5. aktiven und ehemaligen i. v./nasal Drogengebrauchern (I),
6. Insassen von Justizvollzugsanstalten (I),
7. Personen, die Tätowierungen oder Piercings tragen (II),
8. HIV- und/oder HBV-Infizierten (I),
9. Haushaltsangehörigen bzw. Sexualpartnern HCV-Infizierter (I),
10. Patienten mit Hochrisiko-Sexual-Praktiken und STI (I),
11. Kindern von HCV-infizierten Müttern (I),
12. Personen mit Migrationshintergrund aus Regionen mit erhöhter HCV-Infektionsrate (I),
13. Personen mit beruflich bedingtem Infektionsrisiko (EK),
14. Blut-, Organ- und Gewebespendern (EK#).

**Konsensstärke: 92 %, Konsens**

Darüber hinaus kann eine HCV-Diagnostik einschließlich adäquater Beratung jedem gewährt werden, der eine entsprechende Untersuchung explizit wünscht (I / C).

**Konsensstärke: 100 %, starker Konsens**

EK: Expertenkonsens

#### Erläuterungen

**Zu 1** Infektionen mit dem Hepatitis-C-Virus können zu einer Schädigung der Leber und dadurch zu erhöhten Aminotransferase-Aktivitäten im Serum führen. Entsprechend ist im Vergleich zu einer Kontrollgruppe die Prävalenz von Anti-HCV und HCV-RNA in einem Kollektiv mit erhöhten Aminotransferase-Aktivitäten im Serum signifikant erhöht (I) [1]. Eine chronische Hepatitis C ist assoziiert mit dem Risiko für eine fortschreitende Leberfibrose und die Entstehung eines HCC (I) [2 – 5]. Es wird geschätzt, dass in Europa etwa 35 % der Leberzirrhosen und 32 % der hepatozellulären Karzinome auf eine HCV-Infektion zurückzuführen sind [6]. Entsprechend sollen Personen mit klinischen, biochemischen oder bildmorphologischen Hinweisen auf eine chronische Lebererkrankung auf eine Infektion mit dem HCV untersucht werden.

In der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ DEGS1 von 2008 – 2011 wurde für Anti-HCV eine Prävalenz von

\* Keine Veränderung im Vergleich zur Vorversion der Leitlinie.

# Vorschrift gemäß EU-Recht.

0,3 % und für HCV-RNA eine Prävalenz von 0,2 % beschrieben (I) [7]. In einem systematischen Review, der die Literatur und Daten von 1990 bis 2013 berücksichtigte, wurde die Anti-HCV-Prävalenz für Deutschland und Österreich mit 0,5 %, für die Schweiz mit 1,6 % angegeben und für die HCV-RNA lag sie bei je 0,3 bzw. 1,2 % (I) [8]. In einer prospektiven Untersuchung der HCV-Prävalenz in der Gruppe der 18 – 70-Jährigen aus dem Jahr 1999 war die Anti-HCV-Prävalenz 0,63 % [9]. In einer prospektiven Analyse der HCV-Prävalenz in allgemeinmedizinisch tätigen Arztpraxen im Rahmen des sogenannten Check-up 35 + war die HCV-Prävalenz etwas höher (I) [1]. In 0,95 % der Patienten war Anti-HCV positiv und in 0,43 % der Patienten war HCV-RNA nachweisbar. Bei 65 % der anti-HCV-positiven Patienten war vorher keine HCV-Infektion bekannt. In einer prospektiven Analyse der HCV-Prävalenz in Notaufnahmen von Krankenhäusern in Berlin und Frankfurt am Main wurde für Anti-HCV eine Prävalenz von 2,6 % und für HCV-RNA eine Prävalenz von 1,6 % beschrieben [10]. In einer vergleichbaren Erhebung in der Notaufnahme in Bern lag die Prävalenz von Anti-HCV bei 2,7 % [11]. Für die weiteren unter den Punkten 2.-12. aufgeführten Personengruppen wurde in Studien im Vergleich zur Gesamtbevölkerung eine erhöhte HCV-Prävalenz berichtet.

**Zu 2** Die Prävalenz von HCV-Infektionen bei Neuspendern von Blut zur Herstellung von Blutprodukten lag in den Jahren zwischen 2008 – 2010 bei etwa 70 – 80 pro 100 000 Spenden [12]. Seit 1991 werden alle Blut- und Plasmaspenden auf Anti-HCV untersucht und seit 1999 zusätzlich verbindlich auf HCV-RNA mittels Nukleinsäure-Amplifikationstest (NAT). Seit Einführung des verbindlichen HCV-NAT Screenings wurde in Deutschland nur noch ein Fall einer HCV-Übertragung dokumentiert. Dagegen war der Empfang von Blutprodukten vor 1992 in einer prospektiven Analyse der HCV-Prävalenz in allgemeinmedizinisch tätigen Arztpraxen ein Risikofaktor für eine HCV-Infektion (I) [1].

**Zu 3** Für die HCV-Prävalenz bei Transplantatempfängern liegen für Deutschland, Österreich oder die Schweiz keine systematischen Auswertungen vor. Vor 1991 wurden Spenderorgane, Knochenmark- oder Stammzellpräparationen nicht auf HCV untersucht, sodass auch hier ähnlich wie bei Blutprodukten von einem erhöhten Übertragungsrisiko ausgegangen werden muss.

**Zu 4** In einer großen Querschnittuntersuchung der Anti-HCV- und HCV-RNA-Prävalenz bei 2786 dialysepflichtigen Patienten im Jahre 1996 – 1997 wurde für Anti-HCV eine Prävalenz von 6,1 % und für HCV-RNA eine Prävalenz von 4,0 % ermittelt [13]. In der Gruppe der HCV-RNA-positiven Patienten konnte bei 21,6 % kein Anti-HCV mittels eines ELISA der dritten Generation detektiert werden. In einer ähnlichen Untersuchung von 2909 Patienten aus dem Jahr 2002 fanden sich ähnliche Ergebnisse für die Prävalenz (Anti-HCV 5,2 % und HCV-RNA 4,0 %), allerdings wurden in dieser späteren Studie keine HCV-RNA-positiven Patienten ohne Nachweis von Anti-HCV identifiziert [14]. In der multivariaten Analyse blieben als Risikofaktor Transfusionen vor dem Jahr 1991 übrig. Das Fehlen von seronegativen HCV-Infektionen in der Gruppe der Dialysepatienten konnte in einer späteren Studie aus Deutschland erneut bestätigt werden [15]. Die Dauer der Dialysepflicht hatte aber auch in der Gruppe von Patienten, die keine Bluttransfusionen erhalten hatte, einen Einfluss auf die HCV-Prävalenz. Mit Zunahme der Dialysedauer stieg die HCV-Prävalenz [13]. Mit den heute etablierten Maßnahmen zur Prävention von

HCV-Übertragungen in Dialyseeinrichtungen scheinen Neuinfektionen sehr selten geworden zu sein. Von einem Kollektiv von 2100 Patienten aus Dialyseeinrichtungen in Deutschland wurden im Abstand von einem Jahr zwei Proben untersucht. Dabei fand sich kein Hinweis auf eine Neuinfektion [14].

**Zu 5** Der intravenöse Gebrauch von Drogen gehört in Deutschland, Österreich und der Schweiz zu den wichtigsten Risikofaktoren für eine HCV-Infektion. In prospektiven Analysen in allgemeinmedizinisch tätigen Arztpraxen und in Notaufnahmen der Krankenhäuser in Deutschland war der intravenöse Drogenkonsum der wichtigste Risikofaktor für eine HCV-Infektion [1, 10]. In einer vom Robert Koch-Institut (RKI) initiierten Studie in Einrichtungen der Drogenhilfe zu „Drogen und chronischen Infektionskrankheiten“ (DRUCK-Studie) bei Drogenkonsumenten von acht großen deutschen Städten fand sich für Anti-HCV eine Prävalenz zwischen 37 und 73 % und für HCV-RNA eine Prävalenz zwischen 23 und 54 % [16, 17]. Bei den Meldungen der HCV-Infektionen an das RKI im Jahr 2014 wurde bei 81,5 % der Fälle mit belastbaren Angaben zum Übertragungsweg intravenöser Drogenkonsum als wahrscheinlichster Übertragungsweg angegeben [18, 19].

**Zu 6** Die Prävalenz für Marker einer Hepatitis C (Anti-HCV oder HCV-RNA) lag in einer prospektiven Untersuchung von 1125 Insassen einer Justizvollzugsanstalt (JVA) in Hameln bei 8,6 % [20]. In einer retrospektiven Auswertung der HCV-Infektionen in 31 deutschen JVAs wurde eine HCV-Prävalenz von 14,3 % ermittelt [21]. Die erhöhte HCV-Prävalenz korrelierte mit der erhöhten Zahl von i. v.-Drogengebrauchern (21,9 %) in den JVAs.

**Zu 7** Aus Deutschland, Österreich oder der Schweiz liegen keine systematischen Daten zur Bedeutung von Tätowierungen als Risikofaktor für HCV-Infektionen vor. International ist die Datenlage ebenfalls kontrovers. In einer multizentrischen Fall-Kontroll-Studie aus Frankreich war das Vorhandensein von Tätowierungen auch nach Ausschluss von Patienten mit anderen Risikofaktoren ein unabhängiger Risikofaktor für eine HCV-Infektion (IV) [22]. In einer Metaanalyse zur Bedeutung von Tätowierungen und Piercings für das Risiko einer Hepatitis C gab es keine Hinweise auf ein erhöhtes HCV Risiko, wenn die Tätowierungen oder Piercings durch professionelle Anbieter vorgenommen wurden (II) [23]. Dagegen war das Risiko für eine Hepatitis C bei Tätowierungen oder Piercings im nicht-professionellen Setting signifikant erhöht (II) [23].

**Zu 8** In verschiedenen Studien wurde eine erhöhte HCV-Prävalenz in HIV-positiven Personen beobachtet. In einer Untersuchung von 232 HIV-positiven Patienten in einem deutschen Zentrum aus den Jahren 1992 – 1993 waren 23 % Anti-HCV-positiv [24]. In einer Untersuchung der HCV-Prävalenz in einer prospektiv gesammelten Kohorte von 918 therapie-naiven HIV-positiven Patienten aus den Jahren 2002 – 2010 waren 10,6 % Anti-HCV-positiv [25]. In der HIV-Serokonverter-Studie waren in einer Gruppe von 1838 HIV-positiven Männern, die Sex mit Männern (MSM) haben, 8,2 % Anti-HCV-positiv (I). Bei Personen mit serologischen Markern für eine HBV-Infektion wurde ebenfalls eine erhöhte HCV-Prävalenz beobachtet. In einer prospektiven Untersuchung von 5312 Personen im Alter von 18 – 70 Jahren wurde in der Gruppe der Anti-HBc-positiven Personen eine Anti-HCV Prävalenz von 3,1 % beschrieben [27].

**Zu 9** Obwohl in prospektiven Studien kein Hinweis auf eine sexuelle Übertragung von HCV in diskordanten heterosexuellen Paaren gefunden wurde, war in verschiedenen Untersuchungen die HCV-Prävalenz von Sexualpartnern und Haushaltsangehörigen von HCV-positiven Personen auf ca. 2 – 10 % erhöht [28]. Dabei können andere gemeinsame Risikofaktoren für eine parenterale Übertragung eine mögliche Erklärung für die beobachtete erhöhte HCV-Prävalenz sein.

**Zu 10** Die HCV-Prävalenz ist bei Patienten mit sexuellem Risikoverhalten erhöht. So ist das Risiko für eine HCV-Infektion bei heterosexuellen Personen mit multiplen Sexpartnern auf etwa das Doppelte erhöht [28]. Die erhöhte HCV-Inzidenz in homosexuellen Personen, MSM und hier in der Gruppe der Personen mit häufig wechselnden Sexualpartnern bzw. mit Hochrisiko-Sexual-Praktiken wurde in vielen Untersuchungen dokumentiert [28]. Auch Personen mit anderen sexuell übertragbaren Infektionen (STI) haben ein erhöhtes Risiko für eine HCV-Infektion, dies gilt insbesondere für die Gruppe der HIV-positiven Personen [28]. In einer Untersuchung aus Deutschland aus dem Jahr 1992 war die Prävalenz von Anti-HCV in einer Personengruppe mit STI bei 5,3 % und lag damit signifikant höher im Vergleich zu einer Kontrollgruppe [29].

**Zu 11** In einer Untersuchung der Mutter-zu-Kind-Übertragung von HCV in Deutschland aus dem Jahr 1997 wurde eine Übertragungsrate von 5 % ermittelt [30]. In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2001 waren ebenfalls durchschnittlich 5 % der Neugeborenen von anti-HCV-positiven Müttern mit HCV infiziert [31]. Eine Ko-Infektion mit HIV war in der Metaanalyse ein Risikofaktor für eine Übertragung von HCV. In einer retrospektiven Analyse von 711 Kindern von anti-HCV-positiven Müttern aus Spanien war die Übertragungsrate insgesamt 2,4 % (III) [32]. Nachweis von HCV-RNA bei der Mutter, invasive Prozeduren während der Geburt und eine Episiotomie waren in dieser Studie Risikofaktoren für eine Übertragung von HCV (III) [32].

**Zu 12** In einer prospektiven Studie der HCV-Prävalenz in allgemeinmedizinisch tätigen Arztpraxen im Rahmen des sogenannten Check-up 35+ war ein Migrationshintergrund aus Asien, Afrika, Osteuropa, Südamerika oder aus dem Mittelmeerraum ein Risikofaktor für eine HCV-Infektion [1]. In dieser Personengruppe war die Prävalenz von Anti-HCV auf 1,5 % erhöht. In einer gezielten Untersuchung der HCV-Prävalenz bei Patienten mit Migrationshintergrund (87 % aus dem Mittelmeerraum und 12 % aus Osteuropa) lag die Prävalenz von Anti-HCV bei 1,9 % (I) [33]. In einer Untersuchung von Insassen einer JVA in Deutschland war die HCV-Prävalenz bei Insassen mit Migrationshintergrund aus Osteuropa im Vergleich zu Insassen aus Deutschland signifikant erhöht [20].

Systematische Daten zur Prävalenz von Anti-HCV bei Personen mit beruflich bedingtem Infektionsrisiko liegen aus Deutschland, Österreich und der Schweiz nicht vor. In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2003 schien die HCV-Prävalenz im Vergleich zur übrigen Bevölkerung nicht deutlich erhöht zu sein [34]. In einer jüngeren Metaanalyse wurde dagegen das Risiko für eine HCV-Infektion bei Personen mit beruflich bedingtem Infektionsrisiko als erhöht bewertet [35]. Das Risiko einer Übertragung bei einer Nadelstichverletzung mit einer Hohlnadel, die mit HCV-positivem Blut kontaminiert ist, wird auf etwa 1 % geschätzt. Der HCV-Status sollte bei Personen mit beruflich bedingtem Infektionsrisiko überwacht werden und der Verdacht auf eine HCV-Infektion durch berufliche

Exposition bei den zuständigen Stellen gemeldet werden. Die Kenntnis über den HCV-Status kann außerdem für die Einschätzung des Übertragungsrisikos bei bestimmten Tätigkeitsprofilen bedeutsam sein. Die jeweiligen nationalen gesetzlichen Vorgaben sind dabei zu beachten.

Bei Spendern von Blut, Organen und Geweben soll zum Schutz vor Neuinfektionen eine HCV-Infektion ausgeschlossen werden. Die jeweiligen nationalen gesetzlichen Vorgaben zum infektiologischen Spender-„Screening“ sind dabei zu beachten.

## 1.2 Virologische Diagnostik der HCV-Infektion

### FRAGESTELLUNGEN:

*Wie wird eine Infektion mit dem HCV diagnostiziert?  
Welche Parameter sollten initial, welche im Verlauf bestimmt werden?*

### EMPFEHLUNG 1.2

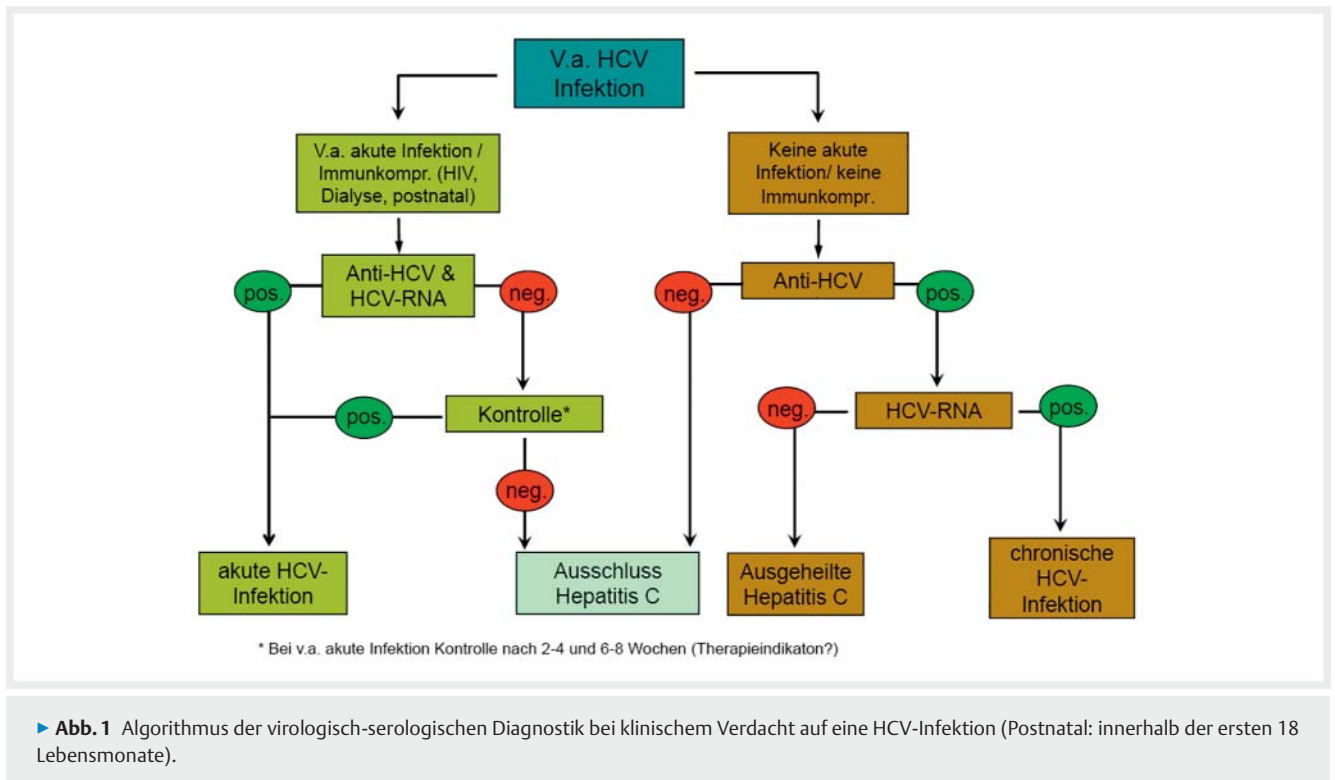
1. Das „HCV-Screening“ basiert auf der Bestimmung von Antikörpern gegen HCV (Anti-HCV) mit einem Immunoassay. Positive (reaktive) Befunde sollen zur Sicherung der Diagnose einer HCV-Infektion durch einen HCV-RNA-Nachweis verifiziert werden (I/A).
2. Bei Immunkompromittierten soll parallel eine HCV-RNA-Bestimmung erfolgen, da bei diesen Anti-HCV-Antikörper fehlen können (I/A).
3. Bei Verdacht auf eine akute HCV-Infektion bzw. HCV-Re-Infektion nach vorangegangener spontaner oder therapeutischer Viruselimination sowie zum Ausschluss einer Mutter-Kind-Transmission soll der Nachweis direkt durch die Bestimmung der HCV-RNA erfolgen (I/A).
4. Die Bestimmung der HCV-RNA-Konzentration soll vor Beginn einer Therapie und zur Kontrolle des Therapie-Erfolgs durchgeführt werden (I/A).
5. Unter Therapie kann die Bestimmung der HCV-RNA-Konzentration der Überwachung einer antiviralen Kombinationstherapie dienen (II/C).
6. Vor Einleitung einer antiviralen Kombinationsbehandlung soll der HCV-Genotyp sowie bei Genotyp-1-Isolaten zusätzlich der Subtyp (1a oder 1b) bestimmt werden (II/A).

**Konsensstärke: 89 %, Konsens**

### Erläuterungen

**Zu 1** Die Sensitivität von Anti-HCV-Suchtests der „dritten Generation“ wird auf etwa 98 % geschätzt und die Spezifität liegt in Risikogruppen bei nahezu 100 % [36]. Wegen der sehr geringen HCV-Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung weisen negative (nicht-reaktive) Resultate im Anti-HCV-Immunoassay zwar negativ-prädiktive Werte von mehr als 95 % auf, positive (reaktive) Ergebnisse entsprechen jedoch lediglich positiv-prädiktiven Werten von weniger als 20 % [37]. Daher erfordert die Diagnose





einer HCV-Infektion zusätzlich den HCV-RNA-Nachweis mithilfe einer Nukleinsäure-Amplifikationstechnik aus Serum oder Plasma. Die zugelassenen kommerziellen Testsysteme ermöglichen den Nachweis von HCV-RNA mit einer hohen Sensitivität und Spezifität. In etwa 20–40 % der Fälle mit einer akuten Hepatitis C kommt es zu einer spontanen Ausheilung der Infektion (I) [38, 39]. Eine spontane Ausheilung einer akuten Hepatitis C wird signifikant häufiger bei Frauen, bei Personen mit einem „günstigen“ IL28B-Genotyp und bei Infektionen mit dem Genotyp 1 beobachtet (I) [39]. In diesen Fällen nach spontaner Ausheilung ist Anti-HCV typischerweise positiv bei fehlendem Nachweis von HCV-RNA im Serum. Erbringt die Untersuchung mittels Nukleinsäure-Amplifikationstechnik das Ergebnis „nicht nachweisbar“, kann man zunächst von einer ausgeheilten Infektion ausgehen. Ein zusätzlich durchgeführter Anti-HCV-Immunoblot ermöglicht in diesem Zusammenhang die Erkennung unspezifischer Reaktivitäten im Immunoassay. Wegen einer möglicherweise nur „intermittierenden“ Virämie insbesondere während der frühen Phase der Infektion ist in Fällen mit initial nicht nachweisbarer HCV-RNA eine Wiederholung der Untersuchung innerhalb der nächsten 3–6 Monaten anzuraten (► **Abb. 1**) (III) [38].

**Zu 2** Bei immunkompromittierten Patienten können Antikörper gegen das HCV erheblich verzögert gebildet werden oder gänzlich fehlen, sodass eine zusätzliche Bestimmung der HCV-RNA durchzuführen ist [40].

**Zu 3** Das „serodiagnostische Fenster“, in dem gegenwärtig eingesetzte Anti-HCV-Immunoassays nach akuter Infektion durchschnittlich negative Resultate liefern, beträgt 7–8 Wochen [36]. Daher ist der Nachweis der HCV-RNA, die typischerweise bereits ein bis zwei Wochen nach der Infektion detektierbar ist [41], die Methode der Wahl zur Diagnostik einer akuten HCV-Infektion

im „antikörper-negativen Intervall“. Allerdings kann bei einer Infektion durch eine Nadelstichverletzung in Einzelfällen die Zeit bis zum sicheren Nachweis der HCV-RNA im Blut bis zu 2 Monate betragen [42]. Immunoassays der vierten Generation, die – ähnlich wie in der HIV-Diagnostik – den Antigen- und Antikörper-Nachweis kombinieren, reduzieren zwar das „serodiagnostische Fenster“ um rund vier Wochen, sind aber Nukleinsäure-Amplifikationstechniken hinsichtlich der Sensitivität noch immer unterlegen [43, 44]. Nach spontaner oder therapeutischer Viruselimination bleibt der Anti-HCV-Immunoassay in der Regel positiv. Erst nach einer sehr lange zurückliegenden HCV-Infektion kann es vereinzelt zu einem Verlust von Anti-HCV kommen [45]. Diaplazentar übertragene Antikörper der Mutter können im kindlichen Blut bis zu 18 Monate nachweisbar sein. Daher können eine HCV-Re-Infektion und eine vertikal übertragene HCV-Infektion in den ersten 18 Lebensmonaten nur durch den Nachweis von HCV-RNA diagnostiziert werden.

**Zu 4** Die Bestimmung der HCV-RNA-Konzentration ist für die Planung und Durchführung einer antiviralen Kombinationstherapie von Bedeutung (vgl. auch AG 4). Die Bestimmung der HCV-RNA-Konzentration ist mit kommerziellen Tests weitgehend zuverlässig, wobei auch nach der Etablierung von WHO-HCV-RNA-Standards die Ergebnisse zwischen den unterschiedlichen Methoden variieren können (II) [46, 47]. Ob die Unterschiede zwischen den Messergebnissen von unterschiedlichen Testsystemen insbesondere im Bereich therapie-relevanter Cut-offs bedeutsam sind, ist nicht abschließend geklärt (III) [48, 49]. Für den Fall, dass die Vergleichbarkeit zwischen zwei unterschiedlichen Bestimmungen der HCV-RNA-Konzentration von klinisch-therapeutischer Bedeutung ist, sollte die Anwendung desselben molekularen Tests angestrebt werden [46, 47]. Eine anhaltende Thera-

pieantwort („Sustained Viral Response“ – SVR) ist als fehlender Nachweis von HCV-RNA 12 Wochen (SVR12) nach Abschluss der antiviralen Therapie definiert. Ein Therapieversagen mit erneutem Nachweis von HCV-RNA zu einem späteren Zeitpunkt ist sehr selten, sodass der Therapie-Erfolg zu diesem Zeitpunkt bestimmt werden sollte (I) [50, 51].

**Zu 5** Die Bestimmung der Kinetik der Viruskonzentration im Blut unter Therapie hat für die Steuerung der Therapie mit direkt antiviralen Substanzen an Bedeutung verloren (II) [52]. Die Bestimmung der Viruskonzentration kann der Überwachung der Medikamenteneinnahme dienen.

**Zu 6** Die Bestimmung des HCV-Genotyps ist für die Planung und Durchführung einer antiviralen Kombinationstherapie von Bedeutung (vgl. AG 4). Kommerziell verfügbare Typisierungs-Methoden ermöglichen in mehr als 90 % der Fälle eine korrekte Zuordnung des HCV-Genotyps, wobei bei weniger häufigen Genotypen (z. B. Genotyp 6) eine direkte Sequenzierung überlegen ist (II) [53–58]. Beim Genotyp 1 ist zusätzlich eine Unterscheidung zwischen den häufigsten Subtypen 1a und 1b für die Planung und Durchführung einer antiviralen Kombinationstherapie von Bedeutung. Rekombinante Virusisolate von HCV wurden beschrieben [59] und die Identifizierung von Rekombinanten kann für die Therapieplanung von Bedeutung sein (IV) [60]. Die korrekte Identifizierung von rekombinanten Virusisolaten erfordert eine Genotypisierung anhand von zwei unterschiedlichen Regionen des Virusgenoms, z. B. HCV-Core und NS5B [61].

### 1.3 HCV-Resistenztestung

#### FRAGESTELLUNG:

**Wann sollte eine genotypische HCV-Resistenzanalyse durchgeführt werden?**

Siehe Empfehlung 4.5 (AG 4: Therapie).

### 1.4 Weitere Diagnostik bei Erstdiagnose einer HCV-Infektion

#### FRAGESTELLUNG:

**Welche weitere Diagnostik ist bei der Erstdiagnose einer HCV-Infektion erforderlich?**

#### EMPFEHLUNG 1.4

Bei Erstdiagnose einer HCV-Infektion sollen neben der virologisch-serologischen Diagnostik folgende Untersuchungen durchgeführt werden (EK):

- Anamnese (inkl. Risikofaktoren, Familien-, Sexual- und Partneranamnese) und klinische Untersuchung
- virologisch-serologische HAV-, HBV- und HIV-Diagnostik (Ko-Infektionen, Hepatitis-A/B-Impfung)
- klinisch-chemische Basistests

- Oberbauchsonografie
- AFP bei erhöhtem HCC-Risiko und/oder verdächtigem Leberherd

**Konsensstärke: 88 %, Konsens\***

#### Erläuterungen

Um die Erkrankung und insbesondere die entzündliche Aktivität und Leberfunktion einzuschätzen, sind verschiedene klinisch-chemische Basistests (Aminotransferasen,  $\gamma$ -GT, AP, K, Na, Kreatinin, Gesamteiweiß, Eiweiß-Elektrophorese, Bilirubin, TSH, Gerinnungsstatus) sowie ein Blutbild erforderlich. Bei Verdacht auf eine fortgeschrittene Lebererkrankung sind zur Bestimmung der Leberfunktion zusätzliche Tests (z. B. Albumin, Quick/INR) sinnvoll [62–65]. Die AFP-Bestimmung zusätzlich zur Oberbauchsonografie ist aufgrund der begrenzten Sensitivität und Spezifität der alleinigen Sonografie gerechtfertigt, wenn zumindest der Verdacht auf eine Zirrhose besteht [66–69].

### 1.5 Bestimmung des Grads der Leberfibrose

#### FRAGESTELLUNG:

**Bei welchen Patienten und mit welcher Methode soll der Grad der Leberfibrose bestimmt werden?**

#### EMPFEHLUNG 1.5

1. Bei jedem Patienten soll untersucht werden, ob eine Leberzirrhose vorliegt (EK).
2. Die Bestimmung des Stadiums der Leberfibrose soll durch eine Leberbiopsie oder nicht-invasive Verfahren erfolgen (I/A).
3. Die Leberbiopsie sollte bei Patienten mit chronischer HCV-Infektion angestrebt werden, wenn sich daraus Konsequenzen für Diagnose, Verlaufsbeurteilung und/oder Therapie ableiten lassen (I/B).

**Konsensstärke: 91 %, Konsens\***

**Konsensstärke: 78 %, Konsens**

#### Erläuterungen

**Zu 1** Für die Beurteilung der Gesamtprognose von Patienten mit einer Hepatitis C und für die optimale Planung einer antiviralen Therapie ist die Kenntnis des Fibrosegrades der Leber von Bedeutung. Daher soll bei der Erstdiagnose einer Hepatitis C geprüft werden, ob eine Leberzirrhose vorliegt. In Österreich wird die Bestimmung des Fibrosegrades vor Beginn einer antiviralen Therapie gefordert.

**Zu 2** Bei einer chronischen Hepatitis ist die Leberbiopsie in der Beurteilung der Bewertung der entzündlichen Aktivität und der

\* Empfehlungen der alten Leitlinie wurden nicht neu abgestimmt.

# Die Punkte 1 und 2 wurden zusammen abgestimmt.

Fibrose bzw. der Störung der Leberarchitektur derzeit der „Goldstandard“ [70]. In der Ermittlung der Fibrose und entzündlichen Aktivität ist die Leberbiopsie serologischen Parametern und hierauf basierenden Algorithmen überlegen. Alternative nicht-invasive Untersuchungsmethoden, wie z. B. Ultraschall-basierte Messungen der Lebersteifigkeit (Elastografie), können in der Fibrosediagnostik eingesetzt werden [71]. Nach bisherigen Erkenntnissen bestehen ihre Vorteile in einer guten Reproduzierbarkeit, einfachen Wiederholbarkeit und fehlenden Risiken; ihre Nachteile in reduzierter Aussagekraft bei entzündlichem Schub, Stauung, Cholestase, Leberverfettung, Adipositas und Aszites. Andere Parameter der Leberbiopsie, wie entzündliche Aktivität, Architekturstörung und Komorbiditäten sind mit der Bestimmung der Lebersteifigkeit nicht beurteilbar. Bisherige Untersuchungen sprechen dafür, dass der Wert der Elastografie zukünftig insbesondere in der Verlaufsbewertung zu sehen ist. Bei Berücksichtigung der o. g. Einschränkungen kann die Elastografie zuverlässig unterscheiden, ob eine Zirrhose vorliegt oder nicht. Die Differenzierung geringerer Fibrosestadien bis hin zur mäßigen Fibrose ist hingegen unzuverlässig [71].

**Zu 3** Maßgebend für die Biopsieentscheidung ist die Frage, ob das diagnostische Ergebnis für das therapeutische Vorgehen bedeutsam ist. Die biopsische Diagnostik dient der Klärung folgender Fragen [72 – 75]:

1. Diagnose einer Hepatitis und deren Chronizität (Absicherung bzw. Bestätigung)
2. Bestimmung der entzündlichen Aktivität (Grading)
3. Bestimmung des Fibroseausmaßes und einer mögl. Architekturstörung (Staging)
4. Aussagen zur Ätiologie (insbes. Komorbidität)

Bei einer HCV-Infektion ist zu jedem Punkt pathologisch-diagnostisch explizit Stellung zu beziehen. Bei fortgeschrittener Leberzirrhose ist die perkutane Leber-Biopsie riskant, es muss eine sorgfältige Risiko-Nutzen-Abwägung erfolgen. Ist eine Zirrhose mit den oben genannten klinisch-diagnostischen Maßnahmen hinreichend gesichert, kann bezüglich der Fibroseabklärung auf die Biopsie verzichtet werden.

## 1.6 Follow-up bei nicht behandelter HCV-Infektion

### FRAGESTELLUNG:

*Welches Follow-up ist bei nicht behandelter HCV-Infektion, Therapieversagern und/oder Leberzirrhose indiziert?*

### EMPFEHLUNG 1.6

- Bei Patienten mit einer chronischen HCV-Infektion sollen regelmäßige Verlaufsuntersuchungen durchgeführt werden (III/A).
- Bei Vorliegen einer Zirrhose soll zumindest alle 6 Monate eine Oberbauchsonografie zur Früherkennung eines HCC durchgeführt werden (II/A).
- Die AFP-Bestimmung kann zusätzlich zur Sonografie erfolgen (II/C).

**Konsensstärke: 86 %, Konsens**

### Erläuterungen

Die Kontrollintervalle bei einer nicht unter Therapie stehenden, chronischen HCV-Infektion hängen vom klinischen Verlauf ab. Der wichtigste Faktor zur Festlegung der Kontrollintervalle ist das Krankheitsstadium. Je fortgeschrittener die Fibrose der Leber ist, desto enger sollten Kontrollen durchgeführt werden. Insbesondere bedürfen Patienten mit Leberzirrhose einer kurzfristigeren Überwachung zur rechtzeitigen Detektion von Komplikationen (siehe dazu AWMF-Leitlinie zur Leberzirrhose). Weitere Faktoren, die zu einer engeren Überwachung Anlass geben können, sind eine hohe Krankheitsaktivität oder besondere Begleitumstände (z. B. Immunsuppression) [76 – 78].

In der Regel ist bei Patienten ohne Verdacht auf bzw. Nachweis einer Leberzirrhose eine Überwachung in 6 – 12-monatigen Abständen ausreichend. Es sollte eine klinisch-chemische Analyse der Aminotransferasen-Aktivität, der Lebersynthesefunktion (z. B. Albumin, Quick-Wert/INR), des Bilirubins sowie ein Blutbild durchgeführt werden. Bei Verdacht auf einen Krankheitsprogress ist eine Sonografie zur Detektion von Zirrhosezeichen indiziert. Bei Patienten mit Verdacht auf eine bzw. Nachweis einer Leberzirrhose sollten die laborchemischen Kontrollen in 3- bis maximal 6-monatigen Abständen durchgeführt werden.

Das Risiko der Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) beträgt bei Hepatitis-C-induzierter Leberzirrhose ca. 5 %/Jahr. Da kleine HCCs einer operativen oder lokal-ablativen Therapie besser zugänglich sind, sollte eine frühzeitige Diagnosestellung angestrebt werden [79 – 81].

Die Sonografie weist eine Sensitivität zwischen 35 % und 84 % in der Detektion hepatozellulärer Karzinome bei Leberzirrhose auf. Der knotige Umbau der zirrhotischen Leber erschwert die HCC-Diagnose. Bei unklaren Situationen sollten weitere bildgebende Verfahren (CT und MRT) eingesetzt werden. Zusätzlich zur Sonografie kann insbesondere die Bestimmung der AFP-Konzentration die Sensitivität erhöhen. Hohe AFP-Konzentrationen (> 800 ng/ml) haben einen hohen Vorhersagewert für ein HCC, bei niedrigen Konzentrationen ist aber auch eine unspezifische Fluktuation möglich.



## AG 2: Prävention der HCV-Übertragung und Prophylaxe der Chronifizierung

AG-Leiter:

- Wedemeyer H, Essen

AG-Mitglieder:

1. Ciesek S, Hannover
2. Gschantler M, Wien
3. Reimer J, Hamburg
4. Schulze zur Wiesch J, Hamburg
5. Steinmann E, Hannover
6. Thimme R, Freiburg
7. Wiegand J, Leipzig
8. Zimmermann R, Berlin

### 2.1 Hepatitis C und Nadelstich

#### FRAGESTELLUNG:

**Welches Vorgehen ist nach Verletzung mit einer möglicherweise HCV-kontaminierten Nadel oder nach Exposition mit HCV-kontaminierter Flüssigkeit zu empfehlen?**

#### EMPFEHLUNG 2.1

- Unmittelbar nach der Verletzung/Kontamination soll beim Exponierten Anti-HCV und ALT bestimmt werden (II/A).
- Eine Postexpositionsprophylaxe soll nicht durchgeführt werden (II/A).
- Im Verlauf sollte nach 2 – 4 Wochen eine Bestimmung der HCV-RNA erfolgen (II/B). Falls negativ, kann diese Untersuchung 6 – 8 Wochen nach Exposition wiederholt werden (II/C).
- Nach 12 und 24 Wochen sollte eine Bestimmung von Anti-HCV und ALT durchgeführt werden, wobei sich bei pathologischen Werten eine HCV-RNA Untersuchung anschließen sollte (II/B).

**Konsensstärke: 97 %, starker Konsens**

#### Erläuterungen

Das Risiko, eine HCV-Infektion nach Stichverletzung mit HCV-kontaminierten Nadeln zu entwickeln, ist im Durchschnitt kleiner als 1 % und beträgt bei europäischen Patienten ca. 0,4 % (II) [82, 83]. Einzelne Studien beschreiben aber auch ein Risiko von über 2 %, wie z. B. in einer Umfrage bei Personen, die im Gesundheitswesen im Vereinigten Königreich arbeiteten (IV) [84]. Das Ausmaß des Risikos für eine HCV-Infektion hängt unter anderem von der Viruslast des Indexpatienten, der Schwere der Verletzung, der Zeit zwischen Nadel-Indexpatientenkontakt und Verletzung des Mitarbeiters und der Menge der übertragenen infektiösen Flüssigkeit ab (II) [82, 84 – 86]. Frühe Modellierungen schätzten das jährliche Risiko für einen Chirurgen eine HCV-Infektion zu er-

leiden auf nur 0,001 – 0,032 % pro Jahr in einem Krankenhaus mit einer Anti-HCV-Prävalenz der Patienten von 1,4 % [87].

HCV-RNA kann häufig schon nach 3 – 7 Tagen nach der Infektion im Blut des Betroffenen nachgewiesen werden (IIb) [88]. Da in Einzelfällen fluktuierende HCV-RNA-Verläufe im Verlauf einer akuten Hepatitis C beschrieben worden sind (IIb) [89, 90], kann bei initial negativer HCV-RNA-Testung bei hohem Risiko für eine HCV-Infektion eine zweite Testung auf HCV-RNA nach 6 – 8 Wochen erfolgen. Ein engmaschigeres Monitoring von HCV-RNA und ALT kann in Einzelfällen sinnvoll sein. Der Zeitpunkt der Sero-konversion zu Anti-HCV ist sehr variabel und tritt nach 4 – 24 Wochen auf [88].

Im Gegensatz zu Nadelstichverletzungen mit dem Hepatitis-B- und/oder HI-Virus, bei denen sofort (bzw. bei der HBV-Infektion nur bei niedrigem oder nicht vorhandenem Impfschutz) eine Postexpositionsprophylaxe verabreicht wird, hat eine Postexpositionsprophylaxe mit Interferonen bei Verletzungen mit HCV-kontaminierten Nadeln mit Interferon alfa keinen Nutzen (III) [91 – 93]. Für den postexpositionellen Einsatz von Hyperimmunglobulinen gibt es ebenso wenig eine Evidenz wie für den Einsatz neuer direkt antiviraler Substanzen gegen Hepatitis C.

### 2.2 Maßnahmen zur Vermeidung nosokomialer HCV-Infektionen

#### FRAGESTELLUNG:

**Welche präventiven Maßnahmen müssen bei medizinischen Eingriffen bei HCV-positiven Patienten ergriffen werden?**

#### EMPFEHLUNG 2.2

Die üblichen Hygienemaßnahmen reichen aus und sollen zur Prävention der Hepatitis-C-Virus-Infektion angewendet werden (II / A).

**Konsensstärke: 100 %, starker Konsens**

#### Erläuterungen

Eine effektive Desinfektion ist wesentlicher Bestandteil der Prävention. HCV weist abhängig vom umgebenden Medium (flüssig oder angetrocknet) unterschiedliche Stabilitäten auf. In flüssigen Medien ist HCV bis zu 3 Wochen bei Raumtemperatur stabil (V) [94], während nach Antrocknung auf einer Metalloberfläche nach 5 Tagen das Virus noch infektiös war (V) [95]. Die sicherste Methode zur Inaktivierung von HCV ist Erhitzen (Einwirken feuchter Wärme) auf 90 °C für mind. 5 Min. Daher sind zur Desinfektion von Instrumenten möglichst thermische Verfahren anzuwenden. Für die Desinfektion von Oberflächen sind Mittel mit nachgewiesener „begrenzt viruzider“ Wirksamkeit (Wirksamkeit gegenüber behüllten Viren; Prüfung gemäß Leitlinie von DVV/RKI), z. B. auf der Basis von Aktivchlor, Perverbindungen bzw. Aldehyde einzusetzen. Zur routinemäßigen Händedesinfektion sollten als Arzneimittel zugelassene Mittel mit nachgewiesener „begrenzt viruzider“ Wirksamkeit, z. B. auf der Basis von Alkohol bzw. Aktivchlor,

verwendet werden. Die Einwirkzeit sollte mindestens 30 Sekunden betragen. Von Ciesek et al. konnte gezeigt werden, dass verschiedene kommerzielle Desinfektionsmittel eine komplette Inaktivierung von HCV erlauben [94]. Eine Liste zugelassener Desinfektionsmittel findet sich auf der Internetseite des RKI ([www.rki.de](http://www.rki.de)).

Eine medizinische Behandlung stellte in älteren Publikationen in einzelnen Kliniken/Settings einen Risikofaktor für HCV-Infektionen dar. In der Hep-Net Datenbank zur akuten Hepatitis C war bei 16 % der Patienten als einziger Risikofaktor eine medizinische Behandlung zu identifizieren [96]. Besondere Vorsichtsmaßnahmen sind bei Tätigkeiten mit erhöhter Übertragungsgefahr (siehe Kap. 2.3 „Vorsichtsmaßnahmen bei HCV-RNA-positiven Mitarbeitern“) sowie bei zahnärztlichen/ kieferchirurgischen Eingriffen erforderlich [97]. Als potenzielle Risikofaktoren für eine nosokomiale HCV-Infektion wurden beispielsweise beschrieben: das unsachgemäße Verwenden von „multidose vials“ [98], der stationäre Aufenthalt in hepatologischen Zentren, insbesondere bei Patienten mit langen Liegedauern > 10 Tage [99], Sklerotherapie [100], Hämodialyse-Behandlung [101, 102], endoskopische Eingriffe bei unsachgemäßer Desinfektion [103] und kontrastmittelunterstützte bildgebende Verfahren [104].

Bei Einhaltung der gebotenen Hygiene- und Desinfektionsmaßnahmen ist bezüglich der Reihenfolge der Untersuchung/ Behandlung von HCV-positiven Patienten bei invasiven endoskopischen Eingriffen bzw. im OP eine spezifische Regelung nicht zwingend.

Im Gesundheitsdienst Beschäftigte sind einem aufgabenspezifischen HCV-Risiko ausgesetzt. Wesentlich ist eine regelmäßige Unterweisung des Personals bezüglich konsequenter Durchführung der erforderlichen Hygiene- und Vorsichtsmaßnahmen (Vermeidung von Kanülenstichverletzungen, so etwa durch Unterlassen eines Recapping (Wiederaufsetzen der Kunststoffhülle auf die Kanüle nach Blutentnahme), Tragen doppelter Handschuhe bei operativen/invasiven Eingriffen, das Unterlassen der Verwendung von Spikes zur Mehrfachentnahme aus Infusions- oder Medikationslösungen, Verwendung von Instrumenten, bei denen das Risiko einer Verletzung minimiert wird, Gebrauch von Schutzkleidung, ggf. Schutzbrille oder Visier bzw. Mund-Nasenschutz oder Visier). Durch geschultes Training und verbesserte Sicherheitsmaßnahmen kann das Risiko einer Nadelstichverletzung deutlich reduziert werden [105, 106]. Die Technische Regel für Biologische Arbeitsstoffe (TRBA) 250 von März 2014 empfiehlt zudem die Verwendung von sicheren Arbeitsgeräten zur Verhütung von Stich- und Schnittverletzungen (Instrumente mit integrierten Sicherheitsvorrichtungen zur Vermeidung von Nadelstichverletzungen).

## 2.3 Vorsichtsmaßnahmen bei HCV-RNA-positiven Mitarbeitern in medizinischen Berufen

### FRAGESTELLUNG:

**Welche Vorsichtsmaßnahmen sind bei HCV-RNA-positiven Mitarbeitern in medizinischen Berufen indiziert?**

### EMPFEHLUNG 2.3

- Alle Personen, die mit Patienten oder Patientenmaterial Kontakt haben, sollen vor Antritt ihrer Tätigkeit auf ihren HCV-Serostatus untersucht werden (EK). Diese Untersuchung soll in regelmäßigen Abständen sowie am Ende der Beschäftigung wiederholt werden (EK).
- Die Tätigkeit von Anti-HCV-Positiven mit nicht nachweisbarer HCV-RNA soll nicht eingeschränkt werden (EK).
- Nicht-verletzungsgefährliche Tätigkeiten können durch HCV-RNA-positive Personen durchgeführt werden (EK).
- HCV-RNA-positiven Mitarbeitern soll eine antivirale Therapie angeboten werden (EK).
- Für HCV-RNA-Positive ist ein völliges Verbot verletzungsgefährlicher Tätigkeiten nach dem gegenwärtigen Wissensstand nicht gerechtfertigt. Derartige Tätigkeiten sollten aber auf das notwendige Minimum beschränkt und unter strikter Beachtung erhöhter Sicherheitsauflagen durchgeführt werden (EK). Ein Expertengremium sollte eine Empfehlung zum Einsatzgebiet des Mitarbeiters geben (EK). (Hinweis: Sonderregelung für Österreich im Erläuterungstext).

**Konsensstärke: 87 %, Konsens**

### Erläuterungen

Gemäß § 15 Biostoffverordnung sowie der Technischen Regel für Biologische Arbeitsstoffe (TRBA 250) müssen Arbeitnehmer, die Tätigkeiten durchführen, bei denen es regelmäßig und in größerem Umfang zu Kontakt mit Körperflüssigkeiten, -ausscheidungen oder -gewebe kommen kann, auf das Vorliegen einer HCV-Infektion untersucht werden. Diese Untersuchungen sind in regelmäßigen Abständen zu wiederholen, wobei die Abstände zwischen den einzelnen Untersuchungen abhängig von Art, Ausmaß und Dauer des Infektionsrisikos zwischen 1 und 3 Jahren betragen sollten [107]. In diese Untersuchungen müssen auch Studierende der Medizin und Zahnmedizin und selbstständig Tätige wie niedergelassene Ärzte und Hebammen einbezogen werden (Biostoffverordnung, Berufsgenossenschaftlicher Grundsatz G42) [107].

Zur HCV-RNA-Bestimmung sollte ein Test mit einer Nachweisgrenze von mindestens 50 IU/l eingesetzt werden [108]. HCV-RNA-Positive müssen über ihre Infektion und deren Bedeutung für die Betroffenen selbst und für den Umgang mit Patienten aufgeklärt werden. Ebenso müssen sie gegebenenfalls auf die Möglichkeit einer Therapie hingewiesen werden [109].

Bisher wurden 14 im medizinischen Bereich tätige HCV-infizierte Personen bekannt, die ihre Infektion auf insgesamt 55 Patienten übertrugen. Die Zahl der dabei im Rahmen von Rückverfolgungsuntersuchungen getesteten Patienten betrug 13 180; damit lag die mittlere Übertragungsrate bei 0,4 %. Bei sechs Überträgern, bei denen die Viruslast bestimmt wurde, wurden Werte zwischen  $2,7 \times 10^5$  IU/ml und  $2 \times 10^7$  IU/ml gemessen [110 – 125]. Deshalb wurde von der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten (DVV) gefordert, Personen mit einer HCV-

Viruslast von  $> 10^5$  IU/ml die Durchführung sogenannter verletzungsträchtiger Tätigkeiten (s. u.) zu untersagen. Liegt die Viruslast um einen Faktor von wenigstens 100 niedriger ( $\leq 10^3$  IU/l), so erscheint eine Einschränkung der Tätigkeit nicht mehr gerechtfertigt. Bei Viruslasten zwischen diesen beiden Werten soll ein Gremium entscheiden, ob der/die Betroffene verletzungsträchtige Tätigkeiten durchführen darf. Zusammensetzung und Aufgabe dieses Gremiums siehe Empfehlungen der DVV [109]. (Hinweis: Die Empfehlungen der DVV werden derzeit überarbeitet).

Als Tätigkeiten mit erhöhter Übertragungsgefahr („verletzungsträchtige Tätigkeiten“) gelten z. B. [121]:

- Operationen in beengtem Operationsfeld
- Operieren mit unterbrochener Sichtkontrolle
- Operationen mit langer Dauer
- Operationen, bei denen mit den Fingern/Händen in der Nähe scharfer/spitzer Instrumente gearbeitet wird
- Operationen mit manueller Führung bzw. Tasten der Nadel
- Verschluss der Sternotomie

Spezielle Vorsichtsmaßnahmen, die von HCV-positiven Personen (mit einer Viruslast von  $10^3$ – $10^5$  IU/ml) bei verletzungsträchtigen Tätigkeiten eingehalten werden sollten, sind [108]:

- das Tragen doppelter Handschuhe mit Stichindikator und
- die Verwendung „sicherer“ Instrumente (z. B. Verwendung von stumpfen Kanülen), bei denen, wenn immer möglich, das Risiko einer Verletzung durch die Berücksichtigung der Sicherheitstechnik in der Konstruktion minimiert wird.

#### Zusatzvermerk für Österreich:

In Österreich gibt es keinerlei Verordnung, die zu einer Testung von im Gesundheitswesen Tätigen verpflichtet. Es ist somit dem Einzelnen überlassen, sich am Anfang und/oder im Laufe seiner Berufslaufbahn testen zu lassen. Die einzige Ausnahme stellen Mitarbeiter der Blutspendezentrale dar, da sie unter das Arzneimittelgesetz § 71 fallen, welches alle mit der Produktion von Arzneimitteln (= Blutkonserven, etc.) befassten Personen zur regelmäßigen Testung verpflichtet.

In Österreich ist weiterhin eine Testung auf HCV-RNA bei Anti-HCV-Positiven wie bei jedem anderen Patienten auch zu empfehlen, aber nicht verpflichtend.

In Österreich gilt derzeit keine Einschränkung der medizinischen Tätigkeiten für HCV-RNA-positive Personen. Dies basiert auf einem 2003 von einer Expertengruppe an den obersten Sanitätsrat gemachten Vorschlag, der wiederum auf den unten zitierten Leitlinien beruht und zu 100 % übernommen wurde [110].

## 2.4 Vorsichtsmaßnahmen bei intrafamiliärem oder sexuellem Kontakt mit HCV-positiven Personen

### FRAGESTELLUNG:

**Welche Verhaltensmaßnahmen sind für Personen im Umfeld von Patienten mit chronischer Hepatitis C zu beachten?**

### EMPFEHLUNG 2.4.1

Gegenstände, die mit Blut kontaminiert sein können (z. B. Zahnbürsten, Rasierer, Rasierapparate, Nagelscheren, Spritzen), sollten nicht gemeinsam verwendet und für Kinder unzugänglich aufbewahrt werden (II / B).

Der Besuch von Gemeinschaftseinrichtungen durch Personen mit chronischer Hepatitis C soll nicht eingeschränkt werden (EK).

**Konsensstärke: 95 %, starker Konsens**

### STATEMENT 2.4.1

Gemeinsames Benutzen von Geschirr, Besteck, Wäsche, Bad und Toilette muss nicht vermieden werden, da eine HCV-Übertragung extrem unwahrscheinlich ist.

### Erläuterungen

Familienangehörige von anti-HCV-positiven Patienten haben eine höhere Wahrscheinlichkeit ebenfalls anti-HCV-positiv getestet zu werden. So war die Anti-HCV-Prävalenz bei Angehörigen von ägyptischen anti-HCV-positiven Thalassämie-Patienten mit 14/24 deutlich höher als bei Angehörigen von anti-HCV-negativen Patienten (4/27) (IV) [126]. Ähnliche Daten liegen aus vielen anderen Ländern in Afrika und Asien vor. In einer größeren Fallkontroll-Studie aus Ägypten war die Wahrscheinlichkeit für eine intra-familiäre Transmission aber deutlich niedriger mit 3/100 Fällen (III) [127]. Andere Studien berichten dagegen von einer noch niedrigeren Wahrscheinlichkeit einer intra-familiären Übertragung oder sogar fehlenden Hinweisen für ein erhöhtes Risiko (II) [128 – 130]. Das Risiko für eine intra-familiäre Übertragung ist unterschiedlich zwischen Geschwistern und Eltern, wobei das höchste Risiko in einer großen französischen Studie mit 3994 Familienmitgliedern bestand, wenn der Vater anti-HCV-positiv war (IV) [131].

Die Übertragung des Hepatitis-C-Virus erfolgt vor allem parenteral über Blut. Entsprechend kann ein Übertragungsrisiko von potenziell kontaminierten Gegenständen ausgehen. So ist auf Zahnbürsten, die von HCV-Infizierten benutzt wurden, HCV-RNA nachweisbar gewesen (IV) [132]. Ebenso kann eine Gefahr von Kanülen (z. B. Insulin-, Heparin- und Interferonspritzen) ausgehen, die in entsprechenden Behältern gesammelt und ordnungsgemäß entsorgt werden müssen (Rückgabe bei Arzt, Krankenhaus, Apotheke). Es ist darauf hinzuweisen, dass Kanülen nicht im Hausmüll entsorgt werden dürfen.

HCV-RNA kann auch in Tränenflüssigkeit, Speichel und Stuhl nachgewiesen werden (IV) [132 – 135]. Dennoch ist der bloße Nachweis von HCV-RNA in den entsprechenden Sekreten nicht notwendigerweise mit Infektiosität gleichzusetzen. Dementsprechend sind intrafamiliäre nicht-sexuelle Übertragungen von HCV sehr selten (III) [136]. Für eine Infektion ist in jedem Falle eine Verletzung notwendig, die einen Eintritt der HCV-kontaminierten Flüssigkeit ermöglicht. Daher sollten individuelle Entscheidungen über spezielle Vorsichtsmaßnahmen bei Kindern mit ungewöhnlich aggressivem Verhalten getroffen werden. Kratzen und Beißen

können im Einzelfall sehr wohl Infektionsrisiken darstellen. Es gibt aber keine Evidenz, dass Personen mit chronischer Hepatitis C, die in Gemeinschaftseinrichtungen leben oder sich zeitweise dort aufhalten, eine Gefahr für andere Menschen darstellen und dass diesen Personen der Zutritt zu den Einrichtungen verwehrt werden sollte.

#### FRAGESTELLUNG:

*Wie kann eine sexuelle Übertragung des HCV verhindert werden?*

#### EMPFEHLUNG 2.4.2

- Ein Kondomgebrauch ist in einer stabilen heterosexuellen Partnerschaft nicht notwendig (II; Statement).
- Kondome sollten während der Menstruationsblutung und bei verletzungsintensiven Sexual-Praktiken, Promiskuität, Vorliegen einer HIV-Infektion oder anderer sexuell übertragbarer Erkrankungen verwendet werden (II/B).
- Männer, die Sex mit Männern haben (MSM), sollten Kondome beim Geschlechtsverkehr benutzen (II/B).
- Partner von anti-HCV-positiven Personen sollten mindestens einmal auf Hepatitis C untersucht werden (EK).

**Konsensstärke: 81 %, Konsens**

#### Erläuterung

HCV-RNA kann in Sperma und Vaginalsekret nachgewiesen werden [137, 138]. Entsprechend ist Geschlechtsverkehr mit HCV-Positiven in zahlreichen Studien als Risikofaktor für eine HCV-Infektion identifiziert worden (IIa) [139, 140]. Umgekehrt ist das Ansteckungsrisiko in stabilen Partnerschaften jedoch extrem gering. Zahlreiche Studien, Fallserien und systematische Reviews geben eine HCV-Übertragungsrate in festen Partnerschaften mit <1 % pro Jahr an (II) [130, 139, 141, 142]. Eine Verlaufsbeobachtungsstudie aus Italien mit 895 monogamen Partnern konnte keine HCV-Infektion nach 10 Jahren finden (III) [143]. Die US-amerikanische „HCV Partners Study“ konnte eine HCV-Prävalenz in 4 % der heterosexuellen Partner von monogamen, HIV-negativen Hepatitis-C-Patienten finden. Jedoch lag nur in 0,6 % der Fälle eine sehr ähnliche Virussequenz vor. Es wurde ein maximales Risiko für eine HCV-Transmission von 0,07 % pro Jahr oder von 1:190 000 Sexualverhalten errechnet [136]. Das sexuelle Übertragungsrisiko steigt jedoch mit der Anzahl der Geschlechtspartner und bei verletzungsintensiven Sexual-Praktiken sowie wenn der Geschlechtspartner intravenösen Drogenkonsum betreibt (II) [130, 144].

Das höchste sexuelle Übertragungsrisiko besteht für Männer, die Sex mit Männern (MSM) haben, insbesondere, wenn sie HIV-infiziert sind. Das Risiko für eine akute Hepatitis C ist jedoch wahrscheinlich auch bei HIV-negativen Männern, die Sex mit Männern haben, erhöht, wie verschiedene Fallserien und Studien nahelegen [145]. Eine Metaanalyse mit gepoolten HCV-Inzidenzdaten von

HIV-ko-infizierten und HIV-negativen MSM hat gezeigt, dass die HCV-Inzidenz bei HIV-Positiven 19-mal höher war als bei Negativen [146]. Die Gesamtinzidenz lag bei 6,3/100 Personenjahren (95 % KI 5,0 – 7,5) [146].

In den letzten Jahren sind mehrere Ausbrüche von akuten HCV-Hepatitis in Europa, den USA und Australien bei HIV-positiven MSM beschrieben worden (III) [147 – 149]. Das Risiko für eine HCV-Serokonversion im europäischen EUROSIDA-Register war 4 %/Jahr bei HIV-positiven Personen, wobei hier das relative Risiko in Westeuropa niedriger als in Nord-, Süd- und Osteuropa war (IV) [150]. Ein deutlicher Anstieg von Anti-HCV-Serokonversionen wird in 2010er Jahren gegenüber den 1990er Jahren beobachtet (III) [151]. Risikofaktoren für eine HCV-Infektion bei MSM, sind insbesondere Fisting, Gruppensex, Benutzung von Sexspielzeug, Drogenkonsum (per Sniefen oder Injektion) und das Vorliegen von anderen sexuell übertragbaren Erkrankungen [146, 148, 152, 153]. Bei sexuellen Kontakten, an denen mehr als zwei Personen beteiligt sind, kann durch Blut-kontaminierte Sexspielzeuge (z. B. Dildos), aber auch Verwendung desselben Kondoms bei unterschiedlichen Partnern und gemeinsamer Verwendung von Gleitmitteln ein Übertragungsrisiko bestehen. Insbesondere HIV-infizierte und sexuell sehr aktive MSM sollten über solche möglichen Übertragungswege informiert werden. Studien zeigen bei HIV-positiven MSM nach Ausheilung der HCV-Infektion hohe Re-Infektionsraten zwischen 7 und 15/100 Personenjahren [154, 155].

## 2.5 Vorsichts- und Überwachungsmaßnahmen bei Drogenkonsumierenden

#### FRAGESTELLUNG:

*Welche Vorsichts- und Überwachungsmaßnahmen sind bei Drogenkonsumierenden indiziert?*

#### EMPFEHLUNG 2.5

- Sowohl injizierend Drogenkonsumierende als auch Personen mit nicht-injizierendem Konsum von Rauschmitteln sollten möglichst frühzeitig über potenzielle Übertragungswege des Hepatitis-C-Virus informiert werden (II/B).
- Intravenös Drogenkonsumierenden sollte der Zugang zu sterilen Konsumutensilien, zur Drogenberatung und zur Drogenbehandlung ermöglicht werden (II/B).
- Nach spontaner oder Therapie-induzierter Ausheilung einer akuten Hepatitis C sollten Betroffene beraten und ggf. suchtmittelmedizinisch betreut werden, um erneute Risiken für eine Infektion mit Hepatitis C zu vermeiden (II/B).
- Bei Drogenkonsumierenden sollte, sofern keine HCV-Infektion bekannt ist, in mindestens jährlichen Intervallen ein HCV-Antikörpertest durchgeführt werden (EK). Bei ausgeheilter HCV-Infektion (Anti-HCV-positiv/HCV-RNA-negativ) sollte regelmäßig eine HCV-RNA-Testung durchgeführt werden (EK).



- HCV-RNA-positive Drogenkonsumierende sollten zu Präventionsmaßnahmen gegen HCV-Übertragungen auf andere beraten werden (II / B). Die Hepatitis-C-Behandlungsindikation sollte überprüft werden (EK).
- Drogenkonsumierende sollten gegen Hepatitis A und B geimpft werden, falls keine Immunität besteht (EK).

**Konsensstärke: 100 %, starker Konsens\***

### Erläuterungen

Intravenös Drogenkonsumierende haben ein hohes Risiko, eine HCV-Infektion zu erwerben. Die Anti-HCV-Prävalenz bei Drogenabhängigen in Europa lag in einem systematischen Review zwischen 53 und 97 % (Median 72 %) (II) [156]. Umgekehrt war die mediane HCV-Inzidenz bei 13 pro 100 Patientenjahre [156]. Ein systematisches Review, das die globale Epidemiologie von HBV und HCV bei Drogenkonsumierenden untersuchte, beschreibt Anti-HCV-Prävalenzen zwischen 60 und 80 % (II) [157]. Unter den nach Infektionsschutzgesetz in Deutschland gemeldeten HCV-Erstdiagnosen des Jahres 2015 wurde für 76 % der Fälle mit belastbaren Angaben zum wahrscheinlichen Übertragungsweg i. v.-Drogenkonsum angegeben [19]. Eine multizentrische Querschnittsstudie unter Personen mit aktuellem injizierendem Drogenkonsum in acht deutschen Städten hat eine HCV-Antikörper-Prävalenz unter allen 2077 Personen von 63 % (je nach Stadt 37 – 73 %) und eine Prävalenz virämischer Infektionen von 44 % (Spanne der Städte: 23 – 54 %) gezeigt [17]. Ein erhöhtes Risiko für HCV-Infektionen besteht aber auch bei Personen mit anderen Konsumformen, wie Rauchen, Inhalieren und Sniefen [158, 159]. Zwar scheint bei anderen Applikationsformen als intravenösen Injektionen ein geringeres Infektionsrisiko im Vergleich zum intravenösen Konsum zu bestehen, dennoch besteht durch gemeinschaftliche Benutzung von Crackpfeifen, „Snieföhrchen“ oder anderen Utensilien ein erhöhtes Infektionsrisiko [158 – 160]. Entsprechend spielen andere Faktoren über die Injektion von Substanzen hinaus eine gesicherte Rolle für die HCV-Übertragung, wie in einer Metaanalyse gezeigt wurde (II) [161]. In dieser Analyse von 16 Studien war die HCV-Prävalenz 59 % und die HCV-Inzidenz 11 % bei Personen, die „needle-sharing“ verneinten. Drogenkonsumierende Frauen scheinen ein höheres Risiko für HCV zu haben als Männer (III) [162].

Personen mit riskantem Drogenkonsum sollten möglichst frühzeitig über potenzielle Übertragungswege des HCV informiert werden, um sich und andere Personen vor einer Infektion mit HCV zu schützen (IIc) [163]. Eine Maßnahme ist, Drogenkonsumierenden niedrigschwellig den Zugang zu sterilen Konsumutensilien, zur Drogenberatung und zur Drogenbehandlung wie Opioid-Substitutionstherapie zu ermöglichen. Dies ist von Bedeutung, als dass gezeigt wurde, dass HCV auf Konsumbestecken, in Wasserflaschen und in Filtern über Wochen infektiös bleiben kann [164]. Zahlreiche systematische Reviews zur Effektivität von Programmen, die Drogengebrauchenden sterile Konsumutensilien zur

Verfügung stellen, sind publiziert worden, wobei die Effektivität bezüglich der Verhinderung einer HIV-Infektion höher zu sein scheint als bei der Verhinderung einer HCV-Infektion (II) [165]. Weitere Maßnahmen beinhalten Schulungen in „Safer use“-Praktiken, die Vermittlung von „Safer sex“-Praktiken sowie Aufklärung über die Übertragungsrisiken beim Tätowieren oder Piercen [23]. Tätowierung war in einer Metaanalyse mit einem erhöhten Risiko für HCV-Infektionen assoziiert (II) [166], wobei keine ausreichenden Daten für deutsche Tattoo-Studios vorliegen. Von Bedeutung ist, dass in prospektiven randomisierten Studien mit Aufklärungsmaßnahmen die Häufigkeit von unsicheren Injektionspraktiken reduziert werden konnte [167, 168].

Bei positivem HCV-Antikörper (AK)-Testergebnis sollte eine spezielle Beratung stattfinden, wie HCV-Infektionen Dritter zu vermeiden sind. Einem positiven HCV-AK-Testergebnis sollte eine PCR folgen, und die Person hinsichtlich ihres Infektionsstatus aufgeklärt werden. Die Indikation für eine antivirale Therapie der Hepatitis C ist zu überprüfen. Schließlich sollten die Patienten bezüglich der Vermeidung von Ko-Risikofaktoren für eine Lebererkrankung explizit beraten und geschult werden, insbesondere in Bezug auf die Vermeidung von Alkoholkonsum.

Alle Maßnahmen (Prävention, Testung, Beratung, Substitutionstherapie, HCV-Therapie und Prävention einer Re-Infektion) sollten auch Drogenkonsumierenden, die inhaftiert sind, zugänglich sein.

Das Risiko für Krankheitsprogressionen mit der Entwicklung einer Leberzirrhose, einer hepatischen Dekompensation und eines hepatozellulären Karzinoms bei intravenös Drogenkonsumierenden wurde in einer Metaanalyse mit 6,6 (Zirrhose), 1,1 (Dekompensation) bzw. 0,3 (HCC) pro 1000 Personenjahre angegeben (II) [169].

Eine spontane Ausheilung der akuten Hepatitis C findet sich bei Drogenkonsumierenden im Mittel bei etwa 25 %, wobei diese niedriger bei HIV-positiven Personen ist (II) [170]. Nach spontaner oder Therapie-induzierter Heilung einer Hepatitis-C-Infektion oder nach erfolgreicher Hepatitis-C-Therapie ist eine weitere (ggf. suchtmmedizinische) Betreuung sinnvoll, um erneute Risiken für eine Infektion mit Hepatitis C zu vermeiden. Hepatitis-C-Re-Infektionen nach Ausheilung sind grundsätzlich aufgrund fehlender komplett sterilisierender Immunität gegen HCV möglich. In Studien bewegte sich die Re-Infektionsrate unter injizierenden Drogengebrauchenden zwischen 2 und 6/100 Personenjahre, deutlich geringer als unter HIV-positiven MSM [171, 172].

Mit einem regelmäßigen Screening auf Anti-HCV bzw. auf HCV-RNA bei bekannter Seronarbe können bei Drogenkonsumierenden HCV-Infektionen frühzeitig erkannt werden, wobei das Intervall für eine Testung in Abhängigkeit vom Risikoprofil des Betroffenen individuell gesetzt werden sollte. So ist eine Testung sicher auch nach einem außergewöhnlichen Risiko-Ereignis (z. B. Drogenrückfall bei ansonsten Abstinente(n)) indiziert. Hier ist dann ggf. eine HCV-RNA-Testung unabhängig vom Anti-HCV-Befund zu erwägen. Mit einem halbjährlichen Screeningprogramm können HCV-Infektionen im Stadium der akuten Hepatitis C erkannt werden. Umgekehrt kann bei stabiler Drogen-Abstinenz und fehlendem Risikoverhalten das Screening-Intervall verlängert werden.

\* Da sich keine Veränderung im Vergleich zur früheren Leitlinienversion ergab, erfolgte keine neue Abstimmung.



## 2.6 Therapie der akuten Hepatitis C

### FRAGESTELLUNG:

**1. Sollte eine akute Hepatitis C mit antiviralen Medikamenten behandelt werden?**

### EMPFEHLUNG 2.6.1

- Die akute Hepatitis C stellt im Allgemeinen keine Therapieindikation dar (II; Statement).
- In besonderen Fällen kann eine Behandlung durchgeführt werden (II/C).

**Konsensstärke: 100 %, starker Konsens**

### Erläuterungen

Die akute HCV-Infektion heilt entweder spontan aus oder führt zu einer chronischen Infektion. Die akute Hepatitis C ist nicht mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Vereinzelt Fallberichte von fulminanten Hepatitis-C-Virusinfektionen, die in den 1990er Jahren publiziert wurden [173, 174], konnten in zahlreichen Kohortenstudien nicht bestätigt werden [175]. In Deutschland wurde in den akuten HCV-1 [176], HCV-2 [140], HCV-3 [177] und HCV-4 (III) [178] -Studien kein Fall einer fulminanten Hepatitis C beschrieben. Da die chronische Hepatitis C mit Interferon-freien Therapien in über 95 % der Fälle geheilt werden kann, besteht auch keine Notwendigkeit mehr zu einer frühen Behandlung der akuten Hepatitis C mit (pegylierten) Interferonen, die bis 2013 allgemein empfohlen wurde. Somit kann in der Regel der Spontanverlauf der akuten Hepatitis C abgewartet werden, da die HCV-Infektion in 10 – 50 % der Fälle ohne therapeutische Intervention ausheilt. Die Wahrscheinlichkeit einer spontanen Ausheilung ist abhängig von der Ausprägung der Symptomatik, dem Geschlecht, bestimmten genetischen Faktoren wie zum Beispiel dem Interferon-lambda 4-Genotyp oder dem HCV-Genotyp (HCV-Genotyp 1 häufiger als HCV-Genotyp 3). Sollte eine Infektion länger als sechs Monate bestehen, liegt per Definition eine Chronifizierung vor. Diese frühe chronische Hepatitis C sollte dann analog der jeweils aktuell gültigen Leitlinien zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (siehe AG 4) therapiert werden.

In besonderen Fällen kann allerdings eine Indikation für eine antivirale Therapie der akuten Hepatitis C bestehen. Bei einer Infektion nach Nadelstichverletzung kann eine frühe Viruselimination eine zeitnahe erneute berufliche Tätigkeit mit der Ausübung von verletzungsgefährlichen Tätigkeiten ermöglichen. Die antivirale Behandlung führt auch zu einer sehr schnellen Verbesserung der Symptomatik [178], die bei ausgeprägter Symptomatik im Einzelfall eine Therapie rechtfertigen kann. Im Fall von schweren Komorbiditäten oder extrahepatischen Manifestationen, die andere therapeutische Maßnahmen erfordern, kann eine zeitnahe Ausheilung ebenfalls sinnvoll sein.

### FRAGESTELLUNG:

**2. Wie kann eine Therapie der akuten Hepatitis C durchgeführt werden?**

### EMPFEHLUNG 2.6.2

Die akute Hepatitis C sollte mit einer Interferon-freien Therapie behandelt werden (III / B).

**Konsensstärke: 97 %, starker Konsens**

### Erläuterungen

Die Therapie der akuten Hepatitis C mit (pegylierten) Interferonen wurde bis zum Jahr 2013 durchgeführt. Hiermit konnten Ausheilungen der Infektion in 82 %-100 % der Fälle mit einer 12- bis 24-wöchigen Behandlung erreicht werden [140, 176, 177]. Die Behandlung war allerdings mit Nebenwirkungen assoziiert, die in Häufigkeit und Schwere der Behandlung der chronischen Hepatitis C vergleichbar waren. Die Behandlung der akuten Hepatitis C mit einer Dreifachtherapie von pegyliertem Interferon alfa mit Ribavirin und einem HCV-Proteaseinhibitor der ersten Generation (Boceprevir oder Telaprevir) ist in kleineren Studien untersucht worden und zeigte Ausheilungsraten von 86 % (Boceprevir, n = 65; (III)) [179] bzw. 84 % (Telaprevir, n = 19; (IV) [180]; Telaprevir, n = 34; (III)) [181]. In Anbetracht der Verfügbarkeit von deutlich nebenwirkungsärmeren Interferon-freien antiviralen Therapien gegen HCV ist ein Einsatz von pegylierten Interferonen zur Therapie der akuten Hepatitis C nicht mehr gerechtfertigt.

Eine akute Hepatitis C vom HCV-Genotyp 1 kann durch eine Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir für 6 Wochen ausgeheilt werden (III) [178]. In einer deutschen Studie wurden alle HCV-monoinfizierten Patienten mit einer akuten Hepatitis C mit einer Therapie über 6 Wochen geheilt. Von Bedeutung ist, dass fast alle Patienten bereits nach 2 Wochen HCV-RNA-negativ und auch die Transaminasen und das Bilirubin normalisiert waren. Im Gegensatz dazu kam es bei 3 von 26 HIV-positiven Patienten mit akuter Hepatitis C mit dem gleichen Therapieregime zu Rückfällen nach Therapieende (III) [182]. Diese Rückfälle traten insbesondere dann auf, wenn die Viruslast zu Therapiebeginn deutlich über 1 Million IU/ml lag. In dieser Studie wurden auch 7 Patienten mit dem HCV-Genotyp 4 behandelt. Somit scheint eine Therapie der akuten Hepatitis C mit der Kombination von Ledipasvir/Sofosbuvir für 6 Wochen grundsätzlich möglich. Zu beachten ist allerdings, dass aktuell nur 4-Wochen-Packungen für das Kombinationspräparat Ledipasvir/Sofosbuvir vorliegen und dass bei Patienten mit sehr hoher Viruslast ein erhöhtes Rückfallrisiko besteht. Wie lang diese Patienten mit hoher Viruslast behandelt werden sollten (8 oder 12 Wochen) ist aktuell nicht untersucht. Weiterhin liegen keine ausreichenden Daten zur Therapie der akuten Hepatitis C mit den Genotypen 2, 3, 5 und 6 vor. Eine Behandlung der akuten oder frühen chronischen Hepatitis C mit Sofosbuvir und Ribavirin für 6 Wochen ist nicht ausreichend. In einer australischen Studie konnten mit diesem Regime nur 6 von 19 Patienten geheilt werden (III) [183]. Auch eine längere Therapie mit Sofosbuvir und Ribavirin für 12 Wochen resultierte in einer Studie bei HIV-

positiven Patienten mit akuter Hepatitis C in einer Rückfallrate von 41 % (7/17) (III) [184]. In einer anderen Fallserie wurde dagegen eine Ausheilung der HCV-Infektion bei 11 von 12 Patienten mit einer 12-wöchigen Therapie mit Sofosbuvir und Ribavirin erreicht (III) [185]. Insgesamt zeigen die verfügbaren Daten aber, dass die akute Hepatitis C bevorzugt mit einer Kombination von mindestens zwei direkt antiviralen Substanzen gegen HCV behandelt werden sollte. Vorläufige Daten zur Therapie der akuten Hepatitis C mit verschiedenen anderen Therapieregimen (z. B. Simeprevir/Sofosbuvir für 8 Wochen; Ledipasvir/Sofosbuvir für 4 Wochen) sind auf Kongressen vorgestellt worden. Eine abschließende Bewertung kann aber aktuell nicht erfolgen. Offene Fragen in der Therapie der akuten Hepatitis C mit direkt-antiviralen Substanzen betreffen somit weiterhin die optimale Therapiedauer sowie die Verträglichkeit und Effektivität verschiedener Kombinationstherapien in einzelnen HCV-Genotypen.

## AG 3: Natürlicher Verlauf und Therapieindikation inklusive extrahepatische Manifestationen

AG-Leiter:

- Berg T, Leipzig

AG-Mitglieder:

1. Berg C, Tübingen
2. Hinrichsen H, Kiel
3. Kautz A, Köln
4. Kraus M, Burghausen
5. Moradpour D, Lausanne
6. Schäfer M, Essen
7. Trauner M, Wien
8. Hüppe D, Herne

### STATEMENT:\*

1. Die chronische HCV-Infektion führt in der Mehrzahl aller Fälle zu einer langsam progredienten chronischen Hepatitis, reduziert die Lebensqualität und ist mit einer erhöhten Morbidität und Letalität assoziiert (I\*).
2. Die mit der HCV-Infektion assoziierte erhöhte Morbidität und Letalität ist dabei sowohl Folge einer Steigerung hepatischer als auch nicht-hepatischer Endpunkte und Erkrankungen (I).
3. Eine individuelle Prognoseabschätzung zum Verlauf der Erkrankung ist in Frühstadien aufgrund der variablen Krankheitsprogression nicht möglich (I\*).
4. Bei fortgeschrittener Fibrose/kompensierter Zirrhose (Stadium F3 / F4 nach Scheuer bzw. METAVIR) liegt das 5-Jahres-Überleben bei ca. 80–90 % (I\*). Das HCC stellt in diesen Stadien die häufigste Komplikation dar (I\*).

\* Unveränderte Statements der alten Leitlinie.

## Erläuterungen

Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung haben Personen mit chronischer HCV-Infektion ein signifikant erhöhtes Leber-bezogenes Mortalitätsrisiko mit einer standardisierten Mortalitätsratio von 16,8 (95 % CI 15,4 – 18,3) (Ia) [186 – 188].

Innerhalb der nächsten 10–20 Jahre wird eine signifikante Zunahme der HCV-induzierten Leber-bezogenen Komplikationen (hepatische Dekompensationen und Leberzellkarzinom [HCC]) sowie der HCV-induzierten Letalität erwartet, sollte es nicht gelingen, die Hepatitis-C-Diagnose- und Therapierate in den nächsten Jahren deutlich zu steigern [189 – 192]. Dies ist auch mit einer Steigerung der Kosten im Gesundheitssystem verbunden (Ia) [190, 192].

Weltweit sind 27 % der Zirrhose und 25 % der HCC-Entwicklungen auf die HCV-Infektion zurückzuführen [3]. Die Zunahme der HCC-Inzidenz in den westlichen Industrieländern kann wesentlich auf die HCV-Epidemiologie zurückgeführt werden (Ia) [191, 193, 194].

Nach den Berechnungen des „Global Burden of Disease Reports“ sind im Jahr 2013 weltweit über 700 000 Todesfälle auf die HCV-Epidemie zurückzuführen – im Vergleich zu 1990 eine Steigerung von über 130 %.

Die jährliche altersadjustierte Sterblichkeitsrate aufgrund einer HCV-Infektion zeigt auch in den USA seit 1990 eine kontinuierliche Zunahme, die bereits 2007 die Sterblichkeitsrate durch eine HIV-Infektion überschritten hat [195]. Vergleichbare Daten wurden für die Europäische Union (EU) erhoben. 2010 sind in der EU 58 000 Personen an den Folgen der chronischen HCV-Infektion gestorben im Vergleich zu 8000 Personen mit HIV-Infektion (I) [196].

Bereits 2010 hat daher die Welt-Gesundheitsbehörde (WHO) im Rahmen der Welt-Gesundheitsversammlung ihre Resolution im Hinblick auf die Anerkennung der viralen Hepatitis als globales Gesundheitsproblem adaptiert [197, 198].

Der Verlauf der chronischen HCV-Infektion bzw. die Aktivität der Fibrose-Entwicklung weist eine hohe Variabilität auf. Bei 2–35 % der Patienten erreicht der Krankheitsprozess nach 20–25 Jahren das Stadium der Leberzirrhose [199, 200].

Liegt eine Leberzirrhose im Stadium Child A vor, so beträgt die jährliche Mortalitätsrate ca. 4 %. In diesem Erkrankungsstadium stellt das HCC mit einer jährlichen Inzidenz von ca. 4 % (2–5 %) die Hauptkomplikation und auch Haupttodesursache dar (Ia) [201, 202].

### 3.1 Prognoseparameter für den natürlichen Verlauf

Die Höhe der Hepatitis-C-Virämie stellt keinen wesentlichen Risikofaktor für den natürlichen Verlauf der chronischen Hepatitis C dar [200]. Allerdings scheinen Patienten mit sehr niedriger HCV-RNA-Konzentration im Blut, d. h. < 100 000 IU/ml, ein geringeres Risiko für die Entwicklung eines HCC zu besitzen als solche mit einer Virämie  $\geq$  100 000 IU/ml [203]. Eine beschleunigte Fibroseprogression wurde bei Infektionen mit dem HCV-Genotyp 3 beschrieben [204]. Folgende Wirtsfaktoren sind mit einem ungünstigen natürlichen Verlauf, d. h. rascher Fibroseprogression/Entwicklung von Zirrhose, assoziiert (keine gewichtete Reihung) (Ia) [200, 205–213]:

- höheres Alter des Patienten (auch zum Zeitpunkt der Infektion)
- männliches Geschlecht
- chronischer Alkoholkonsum
- Ko-Infektion mit HIV
- Ko-Infektion mit HBV
- HCV-Genotyp 3
- erhöhte Transaminasen
- Vorliegen einer Steatose
- chronische Hämodialyse
- genetische Faktoren

Die Progression der Fibrose wird auch von genetischen Faktoren mitbestimmt. Genetische Varianten, die an der Regulation der Apoptose beteiligt sind (MERTK und TULP1) zeigten eine Genomweite Assoziation mit der Fibroseprogression in einer großen europäischen Kohorte [214].

Eine genetische Assoziation mit der Fibroseprogression wurde auch in mehreren Studien für die Varianten der folgenden Gene beschrieben: PNPLA, TM6SF2, IL28B, Interferon lambda, CXCL1, DEPCD5, und Vitamin-D-Rezeptor.

Die Prognoseabschätzung im Einzelfall bleibt jedoch problematisch, da die Fibroseprogression nicht linear verläuft (Ia) [211]. In vielen Fällen kann auch bei langjährig gering progredientem Verlauf ein rascher Übergang in ein Zirrhosestadium eintreten [215]. Ein histologischer Befund ohne Nachweis einer signifikanten Fibrose (Stadium 0–1) in der initialen Leberbiopsie schließt zudem eine rasche Progression der Fibrose im weiteren Verlauf der Erkrankung nicht aus. Ein höheres Alter des Patienten zum Infektionszeitpunkt und im Verlauf hat offenbar eine signifikante Bedeutung für die Fibrose-Progressionsgeschwindigkeit (Ic) [207, 208]. Mehrere Studien belegen zudem, dass der Prozentsatz der Patienten, die im Verlauf (Median ca. 4 Jahre) eine signifikante Progression der Fibrose entwickeln, bei Patienten mit initial geringem (Stadium 0–1) oder fortgeschrittenem Fibrosestadium (Stadium 2–4) vergleichbar ist (24 vs. 16 % Fibroseprogression um > 2 Punkte im Ishak Score) (Ic) [216, 217]. Ebenfalls schließen normale Transaminasen eine Fibroseprogression oder das Vorliegen einer fortgeschrittenen Erkrankung nicht aus (Ia) [209, 215, 218].

Die chronische HCV-Infektion ist mit einer statistisch signifikanten Minderung der Lebensqualität assoziiert. Bis zu 35–68 % der Patienten leiden unter Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Einschränkung der Leistungsfähigkeit, subklinischen kognitiven Störungen sowie psychomotorischer Verlangsamung. Bei 2–30 % können depressive Symptome (nicht Therapie-assoziiert) dokumentiert werden (Ib) [219–224]. Psychometrische und funktionelle Magnet-Resonanz-Spektroskopie-Untersuchungen sprechen dafür, dass bestimmte zentralnervöse Funktionen sowie die Neurotransmission durch die HCV-Infektion beeinflusst werden (Ib) [223, 225, 226].

Die signifikante Besserung der Lebensqualität, die sich unabhängig vom Alter der Patienten und des Krankheitsstadiums bereits wenige Wochen nach Beginn einer Interferon-freien Therapie nachweisen lässt, ist ein weiterer Beweis für die pathogenetische Relevanz der chronischen HCV-Infektion bei der Entwicklung neuropsychiatrischer und neurokognitiver Symptome und Erkrankungen (I) [227–230].

Zusätzlich können im Rahmen der HCV-Infektion eine Vielzahl weiterer extrahepatischer Symptome und Erkrankungen auftreten (siehe ► **Tab. 1**) [231–233]. 40–76 % der Patienten mit chronischer Hepatitis-C (CHC) -Infektion entwickeln im zeitlichen Verlauf mindestens eine extrahepatische Manifestation (Ib) [231]. Zu den häufigsten extrahepatischen Manifestationen zählen, nach einer aktuellen Metaanalyse der Daten von 102 Studien, Diabetes mellitus (in 15 %) und Depressionen (in 25 %) (I) [234]. Die Assoziation von HCV-Infektion und Entwicklung maligner lymphoproliferativer Erkrankungen (insbesondere follikuläre Non-Hodgkin-Lymphome [NHL] und Marginalzonen-Lymphome, MALT) kann inzwischen als gesichert gelten (Ia) [235–240]. Die chronische HCV-Infektion erhöht das Risiko für die Entstehung eines NHL um das ca. 2- bis 4-Fache [236–238, 241].

Eine erhöhte Sterblichkeit bedingt durch Nicht-Leber-Malignome wurde erstmals bei asiatischen Patienten mit chronischer HCV-Infektion (Taiwan) beschrieben. Eine groß angelegte Studie aus den USA bei 12 126 chronisch HCV-infizierten Patienten der „Chronic Hepatitis Cohort Study“ (CHeCS) bestätigt diese Ergebnisse [242]. Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (SEER data base) war die Inzidenzrate für Karzinome des Rektums, Pankreas, Lunge, Niere und NHL bei chronischer HCV-Infektion signifikant erhöht (1,6- bis 2,5-fach). Auch die Sterblichkeitsrate für Karzinome des Mundbodens, Rektums, Pankreas und NHLs zeigte eine signifikante Erhöhung um das 1,6- bis 5,2-fache. Die Karzinomdiagnose wurde zudem bei Patienten mit chronischer HCV-Infektion im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung im Mittel 8,5 Jahre früher gestellt und die Patienten starben im Durchschnitt 11,3 Jahre früher (III) [242]. Das Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 erhöht sich bei chronischer HCV-Infektion um einen Faktor von 1,7 bis 1,9 [243, 244].

Ein Vitamin-D-Mangel ist signifikant mit der chronischen HCV-Infektion assoziiert [245, 246]. Zur Frage der Wahrscheinlichkeit eines kausalen Zusammenhangs zwischen der chronischen HCV-Infektion und der Entwicklung einer Osteopenie bzw. Osteoporose und dem Risiko der osteoporotischen Fraktur sind zahlreiche Studien publiziert worden (I) [247–268]. Insgesamt bestätigen diese Arbeiten das signifikant erhöhte Risiko für eine Osteoporose sowie für die Entwicklung von Osteoporose-assoziierten Frakturen bei Patienten mit chronischer Hepatitis C. Im Rahmen einer populationsbezogenen Studie wurde die Beziehung zwischen HCV-Infektion und Risiko der Osteoporose auf der Grundlage einer Krankenkassendatenbasis bei über 10 000 HCV-infizierten Patienten untersucht. Es zeigte sich in der Hepatitis-C-Gruppe eine signifikant höhere Osteoporose-Inzidenz im Vergleich zur Kontrollgruppe (8,27 vs. 6,19 pro 1000 Personenjahre, „hazard ratio“ = 1,33). Die Inzidenz der Osteoporose war bei Frauen höher als bei Männern und nahm mit zunehmendem Alter und Komorbiditäten zu. Das Risiko für die Osteoporose-Entwicklung war bei HCV-infizierten Patienten auch nach Adjustierung für weitere Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht, Diabetes, Bluthochdruck, Hyperlipidämie, Herzinsuffizienz und Zirrhose signifikant erhöht. Das HCV-spezifische Risiko für Osteoporose nahm jedoch mit zunehmendem Alter und der Präsenz von weiteren Komorbiditäten ab.

Eine Assoziation zwischen HCV-Infektion und der Entwicklung peripher arterieller Erkrankungen wurde beschrieben (III) [269].

► **Tab. 1** Im Zusammenhang mit der HCV-Infektion beschriebene extrahepatische Manifestationen bzw. Erkrankungen.

Betroffenes Organsystem/Formenkreis	Manifestation
Endokriner Formenkreis	Autoimmune Schilddrüsenerkrankungen (insbesondere Hashimoto Thyreoiditis)
	Insulinresistenz/ Diabetes mellitus*
	Vitamin-D-Mangel Osteopenie und Osteoporose Wachstumshormon (GH) -Insuffizienz
Rheumatischer Formenkreis	Gemischte Kryoglobulinämie*
	Kryoglobulinämische Vaskulitis*
	Periphere Neuropathie*
	Membrano-proliferative Glomerulonephritis (GN)*
	Membranöse GN*
	Rheumatoide Gelenkbeschwerden/ Oligo-Polyarthritits
	Rheumafaktor-Positivität*
Hämatologischer Formenkreis	Sicca-Syndrom
	Lymphoproliferative Erkrankungen/Non-Hodgkin-Lymphome*
	Immun-Thrombozytopenie (ITP)
	Monoklonale Gammopathie*
Dermatologischer Formenkreis	Autoimmun-hämolytische Anämie
	Palpable Purpura
	Porphyria cutanea tarda (PCT)
	Lichen planus
	Pruritus
Zentrales Nervensystem	Fatigue; Einschränkung der Leistungsfähigkeit (Müdigkeit, Abgeschlagenheit)*, Neurokognitive Störungen, psychomotorische Verlangsamung, depressive Symptome, Depressionen*
Sonstiges	Myopathie
	Kardiomyopathie/Myokarditis
	Peripher arterielle Erkrankungen
	Idiopathische Pulmonalfibrose Nicht-Lebermalignome (Karzinome der Lunge, Pankreas, Rektums, Niere)

\* Manifestation, bei denen der kausale Zusammenhang mit der HCV-Infektion als gesichert angesehen werden kann.

Neuere Populations-bezogene Studien belegen zudem, dass die chronische HCV-Infektion auch mit einer Steigerung der Sterblichkeit durch extrahepatische Manifestationen einhergeht, als Folge der erhöhten Prävalenz von kardiovaskulären Erkrankungen, Schlaganfall, Diabetes mellitus und nicht-leberbezogenen Malignomen (I) [270–272].

## 3.2 Therapieindikation der chronischen Hepatitis C

### 3.2.1 Therapieindikation der chronischen Hepatitis C im kompensierten Stadium der Lebererkrankung

#### FRAGESTELLUNG:

**Wann ist eine antivirale Therapie bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis C im kompensierten Stadium der Lebererkrankung indiziert?**

#### EMPFEHLUNG 3.2.1

- Patienten mit chronischer Hepatitis C soll eine antivirale Therapie angeboten werden (I/A).
- Erhöhte Transaminasen und/oder der Nachweis einer Fibrose sind keine notwendigen Voraussetzungen für die Indikationsstellung zur Therapie\* (I).
- Für Patienten mit einer fortgeschrittenen Fibrose (Stadium F3 nach Scheuer bzw. METAVIR) bzw. kompensierter Zirrhose (Child A) besteht eine dringliche Behandlungsindikation (I).

\* In der Schweiz werden DAA-basierte Therapien derzeit erst ab einem METAVIR-Fibroteststadium 2 (dokumentiert durch eine Leberbiopsie oder zwei FibroScan-Werte von  $\geq 7,5$  kPa im Abstand von mindestens 3 Monaten) oder – unabhängig vom Fibroteststadium – bei extrahepatischen Manifestationen vergütet.

- Extrahepatische Manifestationen, berufliche Gründe, eine Elimination des Transmissionsrisikos, Ko-Infektionen mit HBV oder HIV sowie ein Therapiewunsch des Patienten stellen ebenfalls unabhängig von der Erkrankungsaktivität eine Behandlungsindikation dar (EK).

**Konsensstärke: 95 %, starker Konsens**

### Erläuterungen

Bei Nachweis einer chronischen Hepatitis C ist prinzipiell eine Indikation zur antiviralen Therapie gegeben. Auch extrahepatische Manifestationen und der Patientenwunsch werden in die Indikationsstellung mit einbezogen. Im Gegensatz zu anderen europäischen Ländern hat in Deutschland das Stadium der Erkrankung (Stadium der Fibrose) für die Frage der Therapieindikation keine ausschlaggebende Relevanz. Patienten mit fortgeschrittener Fibrose bzw. Zirrhose sollen jedoch bevorzugt behandelt werden – hier besteht eine hohe Therapiedringlichkeit.

Die Argumente, die für einen frühen Therapiezeitpunkt im Verlauf der Erkrankung sprechen, sind:

- hohe Heilungsraten bei geringerer Therapieintensität
- hohe Chance auf Reversibilität der morphologischen Veränderungen der chronischen Hepatitis (Fibroseregression)
- Verhinderung des Eintretens eines sog. „point of no return“; das bedeutet, Verhinderung der Entwicklung eines Stadiums der Erkrankung, bei welchem trotz Heilung der chronischen Infektion die mit der chronischen Hepatitis-Erkrankung assoziierten Komplikationen nicht mehr reversibel sind (z. B. Persistenz des HCC-Risikos trotz viraler Eradikation bei Patienten mit fortgeschrittener Fibrose zum Therapiebeginn oder fehlende Rekompensation bei dekompensierter Zirrhose)
- Reduktion des Risikos der Entwicklung extrahepatischer Manifestationen der HCV-Infektion und der damit verbundenen Morbidität und Letalität
- Reduktion des Risikos der HCV-Transmission („treatment as prevention“)
- Patientenwunsch

In einer kürzlich auf dem internationalen Leberkongress der Europäischen Association for the Study of Liver diseases (ILC EASL) publizierten Studie konnte gezeigt werden, dass auch Patienten mit frühen Fibrotestadien (F0 – 1) von der erfolgreichen Behandlung profitieren mit einem im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe signifikant verbessertem Langzeitüberleben [273].

### 3.2.2 Therapieindikation der chronischen Hepatitis C im dekompensierten Stadium der Lebererkrankung

#### FRAGESTELLUNG:

**Wann ist eine antivirale Therapie bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis C im dekompensierten Stadium der Lebererkrankung (Child-Pugh B/C) bzw. auf der Warteliste zur Lebertransplantation indiziert?**

#### EMPFEHLUNG 3.2.2

- Alle Patienten, bei denen eine hohe Wahrscheinlichkeit besteht, dass durch die Induktion einer SVR eine Rekompensation der Erkrankung erreicht bzw. eine Transplantation vermieden werden kann, sollten antiviral behandelt werden (I/B). Die antivirale Behandlung der dekompensierten Zirrhose sollte in Absprache mit hepatologischen Zentren mit Transplantationserfahrung erfolgen (EK).
- Das Ausmaß der Leber- und Niereninsuffizienz soll bei der Wahl des antiviralen Behandlungsregimes berücksichtigt werden (I/A).

**Konsensstärke: 92 %, Konsens**

### Erläuterungen

Für Patienten im Stadium Child B/C einer Leberzirrhose besteht prinzipiell eine dringliche Indikation zur Behandlung der Hepatitis C mit einer DAA-Therapie, vor allem dann, wenn die Aussicht dazu besteht, dass durch die Therapie der Hepatitis C eine Rekompensation der Lebererkrankung erreicht werden kann.

Für Patienten, bei welchen unabhängig vom Ausgang der antiviralen Therapie die Indikation zur Lebertransplantation mit hoher Wahrscheinlichkeit bestehen bleibt, sollte die Entscheidung zur antiviralen Therapie mit dem Ziel der Prävention der HCV-Re-Infektion unter Berücksichtigung individueller Faktoren getroffen werden. Dazu zählen das Ausmaß der Leber- und ggf. Niereninsuffizienz und die damit verbundenen potenziellen Therapie-Risiken, die Wahrscheinlichkeit der Therapiereponse bzw. des Risikos der Resistenzentwicklung, die voraussichtliche Wartezeit bis zur Transplantation sowie Effekte der antiviralen Therapie auf die Allokation (MELD [Modell of End stage Liver Disease] -Score). Da bisher keine eindeutigen prädiktiven Faktoren für eine klare Indikationsstellung zu einer antiviralen Therapie vor oder nach Lebertransplantation existieren, sollte die Therapieentscheidung in diesen Fällen in Absprache mit einem hepatologischen Zentrum mit Transplantationserfahrung erfolgen.

Inzwischen existiert eine Reihe von (Kohorten-) Studien, die den Erfolg und auch die Risiken einer DAA-Therapie bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose im Stadium CHILD B/C untersucht haben (I) [274 – 279]. Allen Untersuchungen gemeinsam ist, dass es bei dem überwiegenden Teil der Patienten zu einer teils deutlichen Verbesserung des MELD- und CHILD-Pugh-Scores unter DAA-Therapie kommt. Ein kleiner Teil der Patienten (ca. 5 – 10 %) weist aber auch einen klinischen Progress der Leberzirrhose unter DAA-Therapie auf, vor allem bei bereits fortgeschrittener, portal dekompensierter Leberzirrhose im Stadium CHILD C. In einer neueren Kohortenstudie an über 400 Patienten mit dekompensierter Zirrhose zeigt sich allerdings, dass das Ausmaß der Verschlechterung (MELD-Anstieg) im Vergleich mit einer unbehandelten Kohorte deutlich geringer ausgeprägt ist [279]. Dies deutet darauf hin, dass die Verschlechterung des MELD-Scores unter DAA-Therapie im Regelfall nicht Therapie-assoziiert ist, sondern Ausdruck eines „natürlichen“ Progresses der Zirrhose. Die gute Verträglichkeit der DAA-Kombinationen aus NS5B- plus



NS5A-Inhibitoren ± RBV im Kontext einer dekompensierten Zirrhose wird in allen Studien hervorgehoben (I) [274, 275, 278 – 282]. Auf der anderen Seite existieren bisher keine (Langzeit-) Studien, die den Effekt einer erfolgreichen DAA-Therapie bei dekompensierter Leberzirrhose in Bezug auf Endpunkte wie transplantationsfreies Überleben oder verringerte Morbidität und Mortalität im Follow-up > 6 Monate darstellen.

Mit den neuen DAA-Regimen kann die HCV-Re-Infektion nach Lebertransplantation sehr effektiv und sicher behandelt werden (siehe Kapitel AG 5: Therapie nach Lebertransplantation). Die Dringlichkeit zur Therapie auf der Warteliste ist daher v. a. dann gegeben, wenn erhofft werden kann, dass im Rahmen der Virus-eradikation sich der Zustand des Patienten so verbessert, dass auch auf die Transplantation verzichtet werden kann. Die Indikationsstellung zur DAA-Therapie bei dekompensierter Zirrhose soll auch von den potenziell zu erwartenden SVR-Raten abhängig gemacht werden (siehe dazu auch Kapitel AG 4: Therapie). Ein hohes Risiko für ein Therapieversagen und damit verbundener Resistenzentwicklung gegenüber der DAA-Therapie (v. a. NS5A-Resistenzen) kann ein Argument gegen eine Therapie auf der Warteliste darstellen. Die bisherigen Studien zeigen, dass die Chancen eine SVR zu erreichen für GT1-Patienten mit 87 – 100 % (I) [278 – 282] günstiger sind als beim GT3 mit 50 – 85 % (I) [278, 279, 282]. Ebenso besteht eine Tendenz für höhere SVR-Raten im Stadium CHILD B mit 87 – 96 % im Vergleich zum Stadium CHILD C mit 50 – 86 % (I) [280 – 282]. Anzumerken ist dabei die in allen Studien relativ kleine Fallzahl von behandelten Patienten in fortgeschrittenen Stadien der Dekompensation, d. h. im Stadium CHILD C oder mit MELD-Score > 20. Die Vergleichbarkeit der einzelnen Studien bezüglich der SVR-Raten wird dadurch erschwert, dass die verwendeten Therapieregime (u. a. mit oder ohne Ribavirin) wie auch die Dauer der Therapie (12 – 24 Wochen) teils stark variieren. Nach aktueller Studienlage können folgende Faktoren als eher negative Prädiktoren für das Erreichen einer SVR angesehen werden: 1. CHILD C Stadium, 2. Alter > 65 Jahre, 3. Serum-Natrium < 135 mmol/l, 4. Albumin < 35 g/l, 5. Thrombozyten < 60 000/μl, 6. Genotyp 3 (I) [278 – 282]. Vermutlich beeinflusst auch die Höhe des MELD-Scores das Therapieansprechen, allerdings existieren derzeit keine Daten, die es zulassen, einen klaren „Cut off“-Wert zu definieren.

Insgesamt erscheint es jedoch bei dekompensierter Leberzirrhose einen Punkt im Verlauf der Krankheit zu geben („Point of no return“), ab welchem auch nach erfolgreicher Viruseradikation kaum ein Prognose-relevanter Vorteil für die Patienten zu erwarten ist.

In der französischen Kohorte betrug die Rate der Abmeldungen von der Warteliste 16 % und in einer weiteren europäischen Multizenter-Studie 19,2 % (III) [283, 284]. Unabhängige prädiktive Faktoren für die Chance einer Abmeldung von der Warteliste waren der initiale MELD-Score (≤ 20 vs. > 20 Punkte) sowie die Verbesserung von MELD-Score und Albumin zu Follow-up-Woche 12.

Die Autoren empfehlen eine Therapie auf der Warteliste bei MELD < 16, ein individuelles Vorgehen bei MELD 16 – 20 und keine Therapie bei MELD > 20. Die deutsche Expertengruppe empfiehlt die Therapie bei MELD < 18 und in den aktuellen EASL-Leitlinien wird bei einem MELD-Score ≥ 18 – 20 eine Therapie erst nach

Transplantation empfohlen, es sei denn, die erwartete Wartezeit auf der Warteliste ist > 6 Monate (I) [285, 286].

Zusammengefasst bedarf die Indikationsstellung zur DAA-Therapie bei dekompensierter Zirrhose einer individualisierten Entscheidung, wobei das Vorliegen mehrerer negativer Prädiktoren eines Therapieansprechens die Entscheidung eher gegen eine Therapie steuern sollte, wenn die Option zur Lebertransplantation noch besteht. Bei Patienten ohne Chance auf eine Transplantation erscheint ein antiviraler Therapieversuch gerechtfertigt.

### 3.2.3 Therapieindikation der chronischen Hepatitis C beim hepatozellulären Karzinom (HCC)

#### FRAGESTELLUNG:

**Wann ist eine antivirale Therapie bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis C und hepatozellulärem Karzinom (HCC) indiziert?**

#### EMPFEHLUNG 3.2.3

- Bei kurativen Therapieoptionen für ein HCC soll eine antivirale Therapie angestrebt werden (EK). Die antivirale Behandlung kann dabei im Vorfeld, parallel oder auch im Anschluss an die HCC-Behandlung erfolgen (EK).
- In der Palliativsituation sollte die Therapieindikation individuell, in Abhängigkeit von der Prognose des HCCs und der Lebererkrankung entschieden werden (EK).

**Konsensstärke: 92 %, Konsens**

#### Erläuterungen

Die antivirale Therapie stellt einen integralen Bestandteil in der Behandlung eines Patienten mit HCC auf dem Boden einer chronischen Hepatitis C dar. Daher soll die Indikation zur Interferon-freien Therapie bei jedem Patienten mit HCV-induziertem HCC erwogen werden. Bei kurativen Therapieoptionen für das HCC soll eine antivirale Therapie angestrebt werden. Die antivirale Behandlung kann dabei im Vorfeld, parallel oder auch im Anschluss an die HCC-Behandlung erfolgen.

In der Palliativsituation sollte die Therapieindikation individuell, in Abhängigkeit von der Prognose des HCC und der Lebererkrankung, entschieden werden. Eine durch die antivirale Therapie zu erwartende Verbesserung der Leberfunktion und damit verbunden der Therapiefähigkeit und den Therapieoptionen für das HCC kann auch im Einzelfall eine Behandlungsindikation darstellen.

Eine unerwartet hohe HCC-Rezidivrate von 27,6 % nach einem medianen Follow-up von 5,7 Monaten nach Beginn einer DAA-Therapie wurde in einer retrospektiven spanischen Studie bei 58 chronisch HCV-infizierten Patienten mit HCC in kompletter Response nach unterschiedlichen Therapieverfahren beobachtet (III) [287]. Ähnlich hohe Rezidivraten (29 %) zeigten sich auch in einer zweiten retrospektiven Studie aus Italien bei 59 Patienten

mit HCC in Remission (III) [288]. Diese Ergebnisse konnten allerdings in einer großen prospektiven französischen Kohortenstudie nicht bestätigt werden (III) [289]. Es zeigte sich dort kein erhöhtes HCC-Rezidiv-Risiko nach DAA-Therapie im Vergleich zu den unbehandelten Patienten. Inzwischen wurden die Ergebnisse zum HCC-Risiko nach DAA-induzierter SVR bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose aus dem englischen „early access program“ (EAP) publiziert (III) [290]. In dieser retrospektiven Kohortenstudie zeigte sich in den ersten 6 Monaten nach Therapiebeginn im Vergleich zu den unbehandelten Patienten keine erhöhte HCC-Inzidenz (jeweils 4%). Im weiteren Verlauf nach SVR (Monat 6 – 15 nach Therapiebeginn) betrug die HCC-Inzidenz 2,5 %.

Aufgrund der widersprüchlichen Datenlage und dem retrospektiven Design der Studien erscheint bisher ein signifikanter Zusammenhang zwischen DAA-Therapie und Risiko des HCC-Rezidivs fraglich. Die Datenlage rechtfertigt nicht, Änderungen der DAA-Therapieempfehlungen bei Patienten mit HCV-induziertem HCC vorzunehmen. Es sollten die Patienten mit HCC in Remission vor und nach einer DAA engmaschig hinsichtlich der Entwicklung eines HCC-Rezidivs überwacht werden. Im Einzelfall, v. a. bei unzureichender Untersuchungsqualität im Ultraschall, erscheint die zusätzliche Durchführung einer Schnittbildgebung (idealerweise MRT mit leberspezifischem Kontrastmittel) gerechtfertigt.

### 3.2.4 Therapieindikation der chronischen Hepatitis C mit extrahepatischen Manifestationen

#### FRAGESTELLUNG:

**Wann ist eine antivirale Therapie bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis C mit extrahepatischen Manifestationen indiziert?**

#### EMPFEHLUNG 3.2.4

Bei extrahepatischen Manifestationen soll eine antivirale Therapie als kausaler Therapieansatz geprüft werden (II/A).

**Konsensstärke: 100 %, starker Konsens**

#### Erläuterungen

Die Zahl der Studien zur DAA-Therapie bei Patienten mit extrahepatischen Manifestationen der chronischen HCV-Infektion ist noch begrenzt. Aus der Interferon-Ära liegen jedoch zahlreiche Studien vor, welche die grundsätzliche Wirksamkeit der antiviralen Therapie bei diesen extrahepatischen Manifestationen (siehe ► **Tab. 1**) belegen. Ein eindeutiger Zusammenhang zwischen virologischer Response und Besserung der Symptome bzw. der extrahepatischen Erkrankung konnte in allen Studien nachgewiesen werden. Somit wird unabhängig vom Schweregrad der Lebererkrankung bei Patienten mit extrahepatischen Manifestationen primär eine antivirale Therapie empfohlen. Ausnahme stellen schwerste klinische Manifestationen der gemischten Kryoglobulinämie dar, bei welchen primär eine Kurzzeittherapie mit Rituximab, ggf. in Kombination mit einer antiviralen Therapie, empfohlen

wird. Alternative bzw. zusätzliche Therapiemöglichkeiten umfassen Kortikosteroide, Cyclophosphamid sowie eine Plasmapherese. Niedrig-maligne Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) in stabiler Krankheitsphase sollten gemeinsam mit Kollegen der Hämatologie bevorzugt primär antiviral behandelt werden, da anhaltende NHL-Remissionen nach alleiniger antiviraler Therapie mit Ausheilung der HCV-Infektion in zahlreichen Fallserien dokumentiert worden sind [235, 236, 291].

### 3.2.5 Therapieindikation der chronischen Hepatitis C bei Patienten mit Niereninsuffizienz bzw. Dialyse

#### FRAGESTELLUNG:

**Wann ist eine antivirale Therapie bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis C mit Niereninsuffizienz bzw. Dialyse indiziert?**

#### STATEMENT 3.2.5

Die Behandlungsindikation unterscheidet sich grundsätzlich nicht von der bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (I).

**Konsensstärke: 94 %, Konsens**

#### Erläuterungen

Zahlreiche Studien belegen eine enge Assoziation zwischen HCV-Infektion und chronischer Nierenerkrankung. Die chronische Hepatitis C erhöht das Risiko für chronische Nierenerkrankungen und Proteinurie. Membranoproliferative Glomerulonephritiden gehören in das Spektrum der extrahepatischen Manifestationen der HCV-Infektion, meist auf dem Boden einer HCV-induzierten kryoglobulinämischen Vaskulitis.

Bei der Mehrzahl der chronisch HCV-infizierten Patienten unter Langzeitdialyse ist die HCV-Infektion asymptomatisch. Trotz normaler Transaminasen haben jedoch 80 – 90 % der Patienten eine histologisch nachweisbare chronische Hepatitis. Die Häufigkeit einer fortgeschrittenen Fibrose/Zirrhose liegt je nach Studie bei 0 – 28 % (Ib) [292 – 296]. Die chronische Hämodialyse stellt offenbar einen Risikofaktor für eine raschere Fibrose-Progression dar. HCV-infizierte Patienten mit Dialyse-pflichtiger terminaler Niereninsuffizienz haben nach den Daten einer aktuellen Metaanalyse das höchste Risiko der Zirrhose-Entwicklung mit einer Rate von ca. 40 % nach 20 Jahren und 60 % nach 30 Jahren (Ia) [211].

Der Nachweis einer chronischen HCV-Infektion bei Patienten unter Dialyse ist mit einer erhöhten Gesamtsterblichkeit und Sterblichkeit aufgrund kardiovaskulärer Ursachen assoziiert, mit einer Steigerung der Letalitätsrate um den Faktor 1,57 [297 – 299], Übersicht bei (Ia) [300, 301]. Eine erhöhte Rate an Zirrhose- und HCC-Entwicklungen war dabei wesentlich für die Steigerung der Letalität verantwortlich [297].

Nach Nierentransplantation hat die HCV-Infektion einen signifikant ungünstigen Effekt auf das Transplantat- und Patienten-Überleben [302], Übersicht bei (Ia) [300]. Daher sollte vor geplanter Nierentransplantation eine Eradikation der HCV-Infektion

angestrebt werden. Welche DAA-Regime in Abhängigkeit des Grades der Niereninsuffizienz sicher empfohlen werden können, ist im Abschnitt Therapie dargestellt.

### 3.2.6 Therapieindikation der chronischen Hepatitis C bei Patienten mit Suchterkrankungen

#### FRAGESTELLUNG:

**Was sind Besonderheiten bei der Therapie-Indikationsstellung von Patienten mit Suchterkrankungen?**

#### EMPFEHLUNG 3.2.6

- Eine Drogenabhängigkeit stellt per se keine Kontraindikation für eine antivirale Therapie dar (I).
- Die Indikationsstellung soll unter Berücksichtigung der zu erwartenden Therapieadhärenz, der aktuellen Drogensituation sowie psychiatrischer und somatischer Begleiterkrankungen erfolgen (I/A).
- Eine interdisziplinäre Betreuung des Patienten sollte gewährleistet sein (I/B).
- Eine Substitutionstherapie stellt aufgrund der engen Patientenbindung eine günstige Voraussetzung für die Durchführung einer antiviralen Therapie dar (I).
- Patienten mit aktuellem unkontrolliertem Drogen- und/oder Alkoholkonsum sollen nur in Einzelfällen bei individueller Nutzen-Risikoabwägung antiviral behandelt werden (EK).

**Konsensstärke: 78 %, Konsens**

#### Erläuterungen

Unter Menschen mit einer chronischen Hepatitis-C-Infektion finden sich signifikant gehäuft Menschen mit einer Suchterkrankung (Substanzmißbrauch bzw. Substanzabhängigkeit) [303, 304]. Intravenöser Drogenkonsum stellt in den meisten westlichen Ländern den wichtigsten Risikofaktor für HCV-Infektionen dar. 50 – 80 % der intravenös Drogenkonsumierenden weisen eine chronische Hepatitis-C-Infektion auf [157, 305, 306]. Innerhalb der Gruppe der HCV-infizierten Patienten mit einer Drogenabhängigkeit oder Substanzmißbrauchserkrankung ist mit einer erhöhten Rate an psychischen Erkrankungen und komplexen sozialen Problemen zu rechnen (I) [304, 307]. Zudem stellt die chronische Hepatitis eine der wichtigsten somatischen Probleme während einer Langzeitsubstitutionstherapie Drogenabhängiger dar [308].

Die Hepatitis-C-Behandlung bei bestehender Suchterkrankung ist prinzipiell möglich, bedarf aber eines Netzwerkes mit interdisziplinärer Zusammenarbeit zur Diagnostik, Vorbereitung und Therapiedurchführung. In diesem Zusammenhang wurden in den letzten Jahren regelmäßig Empfehlungen zur Verbesserung der Diagnose, des Managements und der Therapie von HCV bei Menschen mit Substanzmißbrauchserkrankungen, insbesondere

intravenösem Drogenkonsum, durch ein internationales Netzwerk von Sucht- und Hepatitis-C-Spezialisten erarbeitet (INHSU: International Network for Hepatitis Care in Substance Users) (I) [309, 310].

Eine Vorbehandlungs- bzw. Vorbeobachtungsphase vor Beginn der antiviralen Therapie zur Optimierung psychiatrischer Medikationen, Information und Schulung des Patienten sowie Förderung der Compliance sollte erfolgen. Potenzielle Interaktionen zwischen den Substanzen der Substitutionstherapie, bestehender psychiatrischer Begleitmedikation und den direkt antiviralen Medikamenten sollen berücksichtigt werden.

Mangelnde Kenntnisse und ungenaue Vorstellungen entweder über die HCV-Infektion selbst vonseiten der Suchtbehandler oder über die psychosozialen Probleme bei HCV-infizierten Suchterkrankten bei den HCV-Experten stellen demnach wichtige Hindernisse bei der Evaluierung der HCV-Behandlung dar (Übersicht bei [310]) (I). Unterschiedliche Gründe führten dazu, dass eine indizierte antivirale Therapie bei dieser speziellen Patientengruppe in der Vergangenheit nicht oder seltener durchgeführt wurde: eine aktuelle Opiat-Substitutionstherapie, fortlaufender oder früherer Drogenkonsum, fortlaufender Alkoholkonsum, fortgeschrittene Lebererkrankung, komorbide medizinische und/oder psychiatrische Erkrankungen, mangelnde soziale Unterstützung sowie eine fehlende Behandlungsbereitschaft (Übersicht bei [310]) (I).

Die Datenlage zur Interferon-freien Therapie bei Patienten mit Suchterkrankungen ist aktuell noch eingeschränkt. Vorhandene Studien weisen jedoch auf eine vergleichbare Rate des anhaltenden virologischen Ansprechens hin [311 – 314]. Therapietreue und Drogenkonsum während der Therapie können den Therapieerfolg jedoch signifikant beeinflussen. Vor Beginn der antiviralen Therapie sollte daher eine Vorbehandlungs- bzw. Vorbeobachtungsphase zur Information und Schulung des Patienten sowie Förderung der Compliance erfolgen. Auch eine Optimierung einer möglicherweise bestehenden psychiatrischen Medikation sollte erfolgen. Potenzielle Interaktionen zwischen den Substanzen der Substitutionstherapie, bestehender psychiatrischer Begleitmedikation und den direkt antiviralen Medikamenten sollten hierbei besonders berücksichtigt werden (I) [310]. Die DAA-Therapie erfordert keine spezifische Dosisanpassung von Methadon und Buprenorphin, jedoch sollte eine Überwachung auf Anzeichen einer Opioid-Toxizität oder eines Opioid-Entzugs durchgeführt werden und auf mögliche Einflüsse/Interaktionen mit Psychopharmaka geachtet werden. Patienten sollten auch auf mögliche schwerwiegende Komplikationen durch Interaktionen bei einem Beigebrauch von anderen Substanzen, darunter v. a. Amphetamine bzw. Ecstasy hingewiesen werden (I) [310]. Patienten mit unkontrolliertem Alkohol- oder Drogenkonsum vor der Therapie sollten zunächst suchtmittelmedizinisch stabilisiert und bezüglich ihrer Therapiefähigkeit überprüft werden. Auf eine langfristige enge interdisziplinäre Anbindung ist zu achten (I) [307].

### 3.3 Indikation zur Re-Therapie

#### FRAGESTELLUNG:

**Wann ist eine Re-Therapie indiziert?**

#### EMPFEHLUNG 3.3

- Bei Patienten ohne SVR nach Interferon-basierter bzw. Interferon-freier Therapie besteht grundsätzlich die Indikation zur Re-Therapie (I).
- Die Dringlichkeit zu einer Re-Therapie nach DAA-Versagen resultiert aus individuellen Faktoren und soll unter Berücksichtigung aktueller wie auch zukünftiger Therapieoptionen geprüft werden (II/A).

**Konsensstärke: 84 %, Konsens**

#### Erläuterungen

Bei Patienten mit fehlendem dauerhaftem Ansprechen auf eine antivirale Vortherapie leitet sich die prinzipielle Indikation zur Re-Therapie aus der bereits erfolgten Vorbehandlung ab. Da jedoch in Abhängigkeit von der Art und Intensität der Vorbehandlung die Wahrscheinlichkeit, durch die Re-Therapie eine anhaltende virologische Response zu induzieren, unterschiedlich ist, sollte eine individuelle Entscheidung hinsichtlich des Zeitpunkts zur Re-Therapie getroffen werden (siehe auch AG4, 4.4). Bei allen Patienten mit Versagen einer Interferon-basierten Therapie besteht grundsätzlich eine Indikation zur Re-Therapie mit einem Interferon-freien DAA-Regime, mit sehr guten Heilungschancen (siehe AG4). Bei einem Rückfall nach DAA-Therapie kann vom Vorliegen von DAA-Resistenz-assoziierten Varianten ausgegangen werden. Zur Therapieplanung empfiehlt sich eine Resistenzanalyse (siehe auch AG4, 4.5). In Abhängigkeit von den Therapieoptionen und der Dringlichkeit zur Re-Therapie sollte die Indikation individuell geprüft werden. Diese Empfehlung basiert auf der Erwartung, dass mit dem Einsatz neuer direkt antiviraler Substanzen mit verbessertem Resistenzprofil in naher Zukunft effektivere Therapieoptionen für Patienten mit komplexen Resistenzsituationen oder NS5A-Hochresistenzvarianten zur Verfügung stehen werden.

### 3.4 Kontraindikationen, Einschränkungen und Interaktionen einer DAA-basierten Therapie

#### FRAGESTELLUNG:

**Wann bestehen Kontraindikationen bzw. Einschränkungen für eine DAA-basierte Therapie?**

#### EMPFEHLUNG 3.4

- Eine antivirale Therapie soll während der Schwangerschaft oder Stillzeit vermieden werden (EK).
- Darüber hinaus existieren keine absoluten Kontraindikationen für eine DAA-basierte Therapie.
- Das Ausmaß der Leber- und Niereninsuffizienz sowie potenzielle Medikamenteninteraktionen sollen bei der Wahl des Therapieregimes berücksichtigt werden (siehe AG4, 4.6) (EK).
- Die Prognose des Patienten aufgrund HCV-unabhängiger Begleiterkrankungen sollte für die Therapieentscheidung berücksichtigt werden (EK).

**Konsensstärke: 76 %, Konsens**

## AG 4: Therapie der chronischen Hepatitis C

#### AG-Leiter:

- Sarrazin C, Frankfurt/Wiesbaden

#### AG-Mitglieder:

1. Backmund M, München
2. Buggisch P, Hamburg
3. Cornberg M, Hannover
4. Ferenci P, Wien
5. Langhorst J, Essen
6. Müllhaupt B, Zürich
7. Stauber R, Graz
8. Van Thiel I, Köln
9. Vermehren J, Frankfurt
10. Zimmermann T, Mainz

#### Präambel

Eine Online-Vorabveröffentlichung dieses Therapieteils der Leitlinie wurde aufgrund der raschen Weiterentwicklung, widersprüchlicher Informationen aus internationalen Leitlinien und fehlenden eindeutigen Therapiealgorithmen aus den Fachinformationen bei hohen Therapiekosten notwendig. Die vorläufige Version wurde im Dezember 2016 online publiziert ([www.dgvs.de/wissen-kompakt/leitlinien/leitlinien-der-dgvs/hepatitis-c/](http://www.dgvs.de/wissen-kompakt/leitlinien/leitlinien-der-dgvs/hepatitis-c/)).

Die vorliegenden Leitlinien-Empfehlungen zur Therapie der Hepatitis C beruhen auf dem Konsens der Leitliniengruppe, dem wiederum die Bewertung der recherchierten Publikationen und der Daten aus den Fachinformationen zugrunde liegt.

Liegt auf der Grundlage der vorhandenen Daten eine nachgewiesene oder vermutliche Äquivalenz der SVR-Raten vor, sollte individuell neben der Verträglichkeit und möglicher Medikamenteninteraktionen zusätzlich auch die Wirtschaftlichkeit auf der Grundlage der Medikamentenkosten (z. B. Kosten der direkt antiviralen Substanzen, notwendige Dauer der Gabe der direkt antiviralen Substanzen in einer Kombinationstherapie, eventuelle Selektivverträge mit Krankenkassen, etc.) beachtet werden.

Die Empfehlungen entsprechen nicht notwendigerweise der Nutzenbewertung des GBA. Dies sollte insbesondere bei Konstellationen berücksichtigt werden, bei denen der GBA mit „Zusatznutzen ist nicht belegt“ bewertet hat bzw. solche, zu denen der GBA (noch) keine Stellungnahme hinsichtlich eines Zusatznutzens abgegeben hat.

#### 4.1 Aktuell verfügbare Therapieoptionen

Für die Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion sind Kombinationstherapien aus direkt antiviralen Agenzien (DAA), Ribavirin und ggf. PEG-Interferon alfa, zugelassen. Für die verschiedenen Gruppen von Patienten auf der Grundlage des HCV-Geno- und Subtyps, möglicher Vortherapien und dem Fibrosestadium stehen dabei mehrere Therapieoptionen zur Verfügung. Grundsätzlich sind bei der Wahl unter den Therapieoptionen die Effektivität zum Erreichen eines dauerhaften virologischen Therapieansprechens (SVR), mögliche Nebenwirkungen bzw. Kontraindikationen sowie die Therapiedauer zu beachten.

Als DAA-Therapie wird eine Behandlung mit einem Interferon-freien Therapieregime betrachtet. Die Empfehlungen für die DAA-Ersttherapie gelten daher für alle Patienten, die bislang keine Therapie erhalten haben (therapie-naiv/ TN), auf eine Behandlung mit (PEG)-Interferon-alfa mit und ohne Ribavirin nicht angesprochen haben (Therapie-erfahren /TE) sowie Patienten, die mit einer Triple-Therapie (Boceprevir, Telaprevir oder Simeprevir in Kombination mit PEG-Interferon und Ribavirin) vorbehandelt wurden.

Mit der Einführung der Interferon-freien Therapieoptionen für praktisch alle HCV-Genotypen und Therapiekonstellationen und dem direkten oder indirekten Nachweis einer Überlegenheit im Vergleich zu Interferon-basierten Therapieschemata in allen Aspekten stellt die DAA-Therapie den Therapiestandard dar. In der vorliegenden Leitlinie werden daher bis auf wenige Ausnahmen ausschließlich Interferon-freie DAA-Therapien besprochen.

#### Zugelassene Substanzen zur Therapie der Hepatitis C:

##### Konventionelle Substanzen

- PEG-Interferon alfa: Zur Erst- und Re-Therapie für alle HCV-Genotypen.
- Ribavirin (RBV): In Kombination mit anderen Substanzen zur Erst- und Re-Therapie für alle HCV-Genotypen.

##### Protease-Inhibitoren

- [Glecaprevir (GPR) In Kombination mit anderen Substanzen zur Erst- und Re-Therapie für die HCV-Genotypen 1 bis 6. Glecaprevir ist nur in fixer Kombination mit dem NS5A-Inhibitor Pibrentasvir verfügbar.]\*
- Grazoprevir (GZR) In Kombination mit anderen Substanzen zur Erst- und Re-Therapie für die HCV-Genotypen 1 und 4. Grazoprevir ist nur in fixer Kombination mit dem NS5A-Inhibitor Elbasvir verfügbar.

- Paritaprevir (PTV) In Kombination mit anderen Substanzen zur Erst- und Re-Therapie für die HCV-Genotypen 1 und 4. Paritaprevir wird mit Ritonavir geboostet (PTV/r) und ist nur in fixer Kombination mit dem NS5A-Inhibitor Ombitasvir verfügbar. [Die Substanz wurde zwischenzeitlich vom Markt genommen.]\*
- [Voxilaprevir (VOX) In Kombination mit anderen Substanzen zur Erst- und Re-Therapie für die HCV-Genotypen 1 bis 6. Voxilaprevir ist nur in fixer Kombination mit dem NS5A-Inhibitor Velpatasvir und dem Polymerase-Inhibitor Sofosbuvir verfügbar.]\*
- Simeprevir (SMV): In Kombination mit anderen Substanzen zur Erst- und Re-Therapie für die HCV-Genotypen 1 und 4. [Simeprevir ist in Deutschland und Österreich nicht mehr erhältlich.]\*
- Boceprevir (BOC): In Deutschland, Österreich und der Schweiz nicht mehr erhältlich.
- Telaprevir (TVR): In Deutschland, Österreich und der Schweiz nicht mehr erhältlich.

##### NS5A-Inhibitoren

- Daclatasvir (DCV) In Kombination mit anderen Substanzen zur Erst- und Re-Therapie für die HCV-Genotypen 1 bis 6. [Die Substanz wird in Deutschland aus wirtschaftlichen Erwägungen nicht mehr eingesetzt.]\*
- Elbasvir (EBR) In Kombination mit anderen Substanzen zur Erst- und Re-Therapie für die HCV-Genotypen 1 und 4. Elbasvir ist nur in fixer Kombination mit dem Protease-Inhibitor Grazoprevir verfügbar.
- Ledipasvir (LDV) In Kombination mit anderen Substanzen zur Erst- und Re-Therapie für die HCV-Genotypen 1, 4, 5 und 6. Ledipasvir ist nur in fixer Kombination mit dem nukleosidischen NS5B-Polymerase-Inhibitor Sofosbuvir verfügbar.
- Ombitasvir (OBV) In Kombination mit anderen Substanzen zur Erst- und Re-Therapie für die HCV-Genotypen 1 und 4. Ombitasvir ist nur in fixer Kombination mit dem NS3-Protease-Inhibitor Paritaprevir und Ritonavir verfügbar. [Die Substanz wurde zwischenzeitlich vom Markt genommen.]\*
- [Pibrentasvir (PBR) In Kombination mit anderen Substanzen zur Erst- und Re-Therapie für die HCV-Genotypen 1 bis 6. Pibrentasvir ist nur in fixer Kombination mit dem NS3-Protease-Inhibitor Glecaprevir verfügbar.]\*
- Velpatasvir (VEL) In Kombination mit anderen Substanzen zur Erst- und Re-Therapie für die HCV-Genotypen 1 bis 6. Velpatasvir ist nur in fixer Kombination mit dem nukleosidischen NS5B-Polymerase-Inhibitor Sofosbuvir [sowie in fixer Kombination mit dem NS3-Protease-Inhibitor Voxilaprevir und Sofosbuvir]\* verfügbar.

##### Nicht-nukleosidische Polymerase(NS5B)-Inhibitoren

- Dasabuvir (DSV) In Kombination mit anderen Substanzen zur Erst- und Re-Therapie für den HCV-Genotyp 1. [Die Substanz wurde zwischenzeitlich vom Markt genommen.]\*

##### Nukleosidische Polymerase (NS5B)-Inhibitoren

- Sofosbuvir (SOF): In Kombination mit anderen Substanzen zur Erst- und Re-Therapie für die HCV-Genotypen 1 bis 6. Sofosbuvir ist alleine und in fixer Kombination mit den NS5A-Inhibitoren Ledipasvir und Velpatasvir verfügbar [Zusätzlich ist Sofosbuvir auch in fixer Kombination mit Velpatasvir und dem NS3-Protease-Inhibitor Voxilaprevir erhältlich.]\*

\* Die in eckigen Klammern dargestellten Textpassagen enthalten weiterführende Hinweise und/oder Präparate, die zum Zeitpunkt der Leitlinienerstellung und Abstimmung mittels Delphi-Runden noch nicht verfügbar waren. Eine Aktualisierung der Leitlinie als Addendum zur Therapie der HCV-Infektion ist für das Jahr 2018 geplant.



- [Durch die kürzliche Zulassung der Kombinationstherapie aus Glecaprevir und Pibrentasvir ist nun eine pangenotypische Therapie verfügbar, die bei vielen Patienten eine Verkürzung der Behandlungsdauer auf 8 Wochen erlaubt und auch bei der fortgeschrittenen Niereninsuffizienz zum Einsatz kommen kann. Die ebenfalls kürzlich zugelassene 3-fach antivirale Therapie aus Voxilaprevir, Velpatasvir und Sofosbuvir erweitert als erste Behandlungsmöglichkeit insbesondere die Therapieoptionen für Patienten mit einem Versagen auf eine interferon-freie DAA-Kombinationstherapie. Dagegen wurde zwischenzeitlich die Dreifachtherapie aus Paritaprevir/r, Ombitasvir und Dasabuvir für den Geltungsbereich der Leitlinie vom Markt genommen, so dass die entsprechenden Empfehlungen ihre Bedeutung verlieren.]\*

## 4.2 Ersttherapie von Patienten mit DAA in allen Fibrostadien bis einschließlich kompensierter Zirrhose

### FRAGESTELLUNG:

**Wie sollen Patienten mit einer DAA-Ersttherapie in allen Fibrostadien bis einschließlich kompensierter Zirrhose behandelt werden?**

### EMPFEHLUNG 4.2

- Die Therapie sollte mit einem Interferon-freien Therapie-regime durchgeführt werden (Ia/A).
- Bei bekannter Ribavirin-Intoleranz oder voraussehbaren erheblichen Nebenwirkungen sollte bei gleicher Wirksamkeit eine Ribavirin-freie Therapie bevorzugt eingesetzt werden (IIa/B).

**Konsensstärke: 100 %, starker Konsens**

### 4.2.1 HCV-Genotyp 1

#### EMPFEHLUNG 4.2.1

Für Patienten mit einer HCV-Genotyp-1-Infektion werden unter Berücksichtigung des Zirrhosestatus, des Vortherapiestatus, des HCV Subtyps, der Komedikation, ev. Komorbiditäten und ggf. viraler Resistenzen folgende Therapieoptionen empfohlen (siehe auch ► **Tab. 4.2.1** Therapieregime):

- Ledipasvir plus Sofosbuvir ± Ribavirin für 8, 12 oder 24 Wochen (Ib / A)
- Velpatasvir plus Sofosbuvir für 12 Wochen (Ib / A)
- Grazoprevir plus Elbasvir ± Ribavirin für 12 oder 16 Wochen (Ib / A)
- Paritaprevir/r plus Ombitasvir plus Dasabuvir ± Ribavirin für 8, 12 oder 24 Wochen (Ib / A)
- Simeprevir plus Sofosbuvir ± Ribavirin für 12 Wochen (IIb/B)
- Daclatasvir plus Sofosbuvir ± Ribavirin für 12 Wochen (IIb/B)

**Konsensstärke: 98 %, starker Konsens**

### Erläuterungen

#### Ledipasvir und Sofosbuvir +/- Ribavirin

##### Ersttherapie

Die Effektivität der Kombinationstherapie aus Sofosbuvir und Ledipasvir mit und ohne die zusätzliche Gabe von Ribavirin über eine Dauer von 12 oder 24 Wochen wurde in einer großen prospektiven Phase-3-Studie an 865 Patienten untersucht. Die SVR-Raten in den verschiedenen Therapiearmen lagen zwischen 97 und 99 %. Weder zwischen den verschiedenen HCV-Subtypen 1a und 1b (SVR 97 – 99 vs. 97 – 100 %) noch zwischen den Gruppen mit und ohne Gabe von Ribavirin (SVR 97 – 100 vs. 98 – 99 %) fanden sich Unterschiede bei den Ansprechraten. Vergleichbare Ergebnisse wurden auch für Patienten mit und ohne Leberzirrhose (SVR 94 – 100 vs. 97 – 99 %) bei allerdings kleinen Fallzahlen (n = 33 – 36) mit jeweils maximal 1 – 2 Patienten mit virologischem Rückfall pro Gruppe erhoben (Ib) [315]. Außerdem ist zu berücksichtigen, dass in der Mehrzahl aller Patienten die Diagnose der Zirrhose mittels nicht-invasiver Methoden erhoben wurde und ein FibroScan™-Grenzwert für die Diagnose einer Zirrhose von 12 kPa festgelegt wurde. In einer integrierten Analyse aller Patienten mit Leberzirrhose aus dem Phase-2/3-Studienprogramm (n = 513) fand sich eine SVR-Rate von 96 bzw. 98 % für die 12-wöchige Therapie ohne und mit Ribavirin. Bei einer Dauer von 24 Wochen lagen die SVR-Raten bei 97 % (ohne RBV) und 100 % (mit RBV) (Ib) [316].

Für therapie-naïve Patienten ohne Leberzirrhose wurde eine Therapieverkürzung auf 8 im Vergleich zu 12 Wochen (n = 634) untersucht. Bei insgesamt hohen SVR-Raten (93 – 96 %) ohne signifikante Unterschiede fanden sich in einer „post-hoc“-Subgruppenanalyse für die Untergruppe der Patienten mit einer niedrigen Ausgangsviruslast (<6 Millionen IU/ml) unter der Gabe von Ledipasvir und Sofosbuvir bei hoher SVR-Rate (94 vs. 96 %) vergleichbare Relapse-Raten für die 8- vs. 12-wöchige Therapie (2 %) (Ib) [317]. Die Anwendbarkeit eines Grenzwertes der HCV-RNA-Konzentration wird erschwert, da aus klinisch-virologischen Untersuchungen bekannt ist, dass die gemessenen HCV-RNA-Konzentrationen zwischen unterschiedlichen HCV-RNA-Assays trotz Standardisierung auf internationale Einheiten erheblich abweichen können [48]. Daten für Grenzwerte der HCV-RNA-Konzentration für eine Therapieverkürzung von den verschiedenen in der klinischen Routine eingesetzten Assays liegen nicht vor. Allerdings scheint mit dem Einsatz verschiedener HCV-RNA-Tests in der Praxis eine sichere Therapieverkürzung möglich zu sein, da hohe SVR-Raten in Kohortenstudien berichtet wurden (s. u.). Ebenfalls fanden sich sehr niedrige Relapse-Raten nach 8-wöchiger Therapie bei Frauen (LDV/SOF, Relapse 1 %) sowie bei Patienten mit einem IL28B-CC-Genotyp für die Kombinationstherapie aus Sofosbuvir und Ledipasvir mit der zusätzlichen Gabe von Ribavirin (Relapse 0 %). Die hohen Ansprechraten auf eine 8-wöchige Therapie mit Ledipasvir und Sofosbuvir ohne die Gabe von Ribavirin wurden in der Praxis in mehreren Kohortenstudien bestätigt. Im deutschen Hepatitis-C-Register wurde eine SVR-Rate von 98 % in der Per-Protokoll-Analyse bei der 8-wöchigen Therapie von 827 Patienten berichtet (III) [318].

Damit wird als Therapie für therapie-naïve Patienten die Gabe von Sofosbuvir und Ledipasvir über 12 Wochen empfohlen (Ib). Bei Patienten mit kompensierter Leberzirrhose kann zusätzlich

► **Tab. 4.2.1** Übersicht der empfohlenen Therapieregime beim HCV-Genotyp 1<sup>1</sup>

Therapieregime	Dauer (Wo.)	Pat. ohne Zirrhose			Pat. mit komp. Zirrhose		
		TN <sup>2</sup>	TE <sup>3</sup>	BOC/TVR <sup>4</sup>	TN <sup>2</sup>	TE <sup>3</sup>	BOC/TVR <sup>4</sup>
LDV + SOF	8	x <sup>5</sup>					
LDV + SOF	12	x	x	x	x <sup>6</sup>	x <sup>6</sup>	x <sup>6</sup>
VEL + SOF	12	x	x	x	x	x	x
PTV/r + OBV + DSV + RBV (1a)	12	x	x		x <sup>7</sup>	x <sup>7</sup>	
PTV/r + OBV + DSV (1b)	8	x <sup>8</sup>					
PTV/r + OBV + DSV (1b)	12	x	x		x	x	
GZR + EBR (1a)	12	x <sup>9</sup>	x <sup>9</sup>	x <sup>9</sup>	x <sup>9</sup>	x <sup>9</sup>	x <sup>9</sup>
GZR + EBR (1b)	12	x	x	x <sup>9</sup>	x	x	x <sup>9</sup>
DCV + SOF ± RBV <sup>10</sup>	12	(x) <sup>11</sup>	(x) <sup>11</sup>	(x) <sup>11</sup>	(x) <sup>11</sup>	(x) <sup>11</sup>	(x) <sup>11</sup>
SMV + SOF ± RBV <sup>10</sup>	12	(x) <sup>11</sup>	(x) <sup>11</sup>		(x) <sup>11</sup>	(x) <sup>11</sup>	

<sup>1</sup> HCV-Genotyp 1a (1a) oder 1b (1b). Für andere HCV-Genotyp-1-Subtypen liegen kaum Daten vor und eine Behandlung wird äquivalent zum HCV-Genotyp 1a empfohlen.

<sup>2</sup> TN: therapie-naiv.

<sup>3</sup> TE: therapie-erfahren (Vorbehandlung mit (PEG)-Interferon ± RBV).

<sup>4</sup> BOC/TVR, Vortherapie mit Boceprevir, Telaprevir oder auch anderen Protease-Inhibitoren als Triple-Therapie mit PEG-Interferon und Ribavirin.

<sup>5</sup> Für Patienten mit niedriger Ausgangsviruslast (<6 Millionen IU/ml), siehe auch Erläuterungen.

<sup>6</sup> Bei negativen Prädiktoren, wie z. B. Versagen auf eine Vortherapie und / oder Thrombozytenzahlen <75 000/μl kann zusätzlich Ribavirin gegeben und / oder die Therapie auf 24 Wochen verlängert werden.

<sup>7</sup> Bei Patienten mit einer HCV-Subtyp-1a-Infektion, Leberzirrhose und einem neg. Prädiktor (AFP ≥ 20 ng/ml, Thrombozyten <90/nl, Albumin <35 g/l) sollte eine Verlängerung der Therapie auf 24 Wochen erfolgen.

<sup>8</sup> Bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1b-Infektion und fehlender Leberzirrhose sollte eine Therapie über 8 Wochen erfolgen; siehe auch Erläuterungen.

<sup>9</sup> Bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1a-Infektion und einer Ausgangs-Viruslast > 800 000 IU/ml oder viralen Resistenzen im Bereich des NS5A-Gens (M/L28 T/A, Q/R30E/H/R/G/K/L/D, L31 M/V/F, H58 D, Y93C/H) sollte eine Therapieverlängerung auf 16 Wochen erfolgen und zusätzlich Ribavirin gegeben werden. Bei einer Vortherapie mit Boceprevir, Telaprevir oder Simeprevir kann zusätzlich Ribavirin gegeben werden.

<sup>10</sup> Nicht als Standardtherapie, da keine vollständige Phase-3-Untersuchungen mit eingeschränkter Zulassung bzw. fehlende Evaluation der zusätzlichen Gabe von Ribavirin. Keine Zulassung bzw. Erstattungsfähigkeit dieser Therapieregime in der Schweiz und in Österreich.

<sup>11</sup> Bei Patienten mit negativen Prädiktoren wie Zirrhose oder Versagen auf eine Vortherapie sollte zusätzlich Ribavirin gegeben und die Therapie ggf. auf 24 Wochen verlängert werden.

Ribavirin gegeben werden, insbesondere wenn weitere negative Prädiktoren wie eine Thrombozytenzahl <75 000/μl vorliegen (1b). Eine Verlängerung auf 24 Wochen sollte nur im Ausnahmefall erfolgen (1b). Bei der Ersttherapie von Patienten ohne Zirrhose mit bestätigter Ausgangsviruslast <6 Millionen IU/ml sollte die Behandlung auf 8 Wochen verkürzt werden (1b).

#### **Re-Therapie nach PEG-Interferon/Ribavirin mit und ohne Boceprevir/Telaprevir**

Bei insgesamt 440 vorbehandelten Patienten einschließlich der Vortherapie mit den Protease-Inhibitoren Boceprevir und Telaprevir (ca. 50 % der Patienten) wurde in einer Phase-3-Studie die Therapie mit Sofosbuvir und Ledipasvir mit und ohne Ribavirin über 12 oder 24 Wochen untersucht. Die SVR-Raten lagen zwischen 94 und 99 %. Es fand sich kein signifikanter Unterschied für die Therapie mit oder ohne Ribavirin (SVR 96 – 99 vs. 94 – 99 %), die unterschiedlichen HCV-Subtypen 1a und 1b (SVR 95 – 99 vs. 87 – 100 %) oder für die verschiedenen Vortherapien (SVR-Raten zwischen 93 und 100 %). Bei Patienten mit kompensierter Leberzirrhose lagen die SVR-Raten nach der 12-wöchigen Therapie niedriger (82 – 86 %) als nach der 24-wöchigen Therapie (100 %)

bei jedoch niedrigen Fallzahlen mit 22 Patienten pro Therapiegruppe (1b) [319]. Eine integrierte Analyse aller Zirrhosepatienten aus dem Phase-2/3-Studienprogramm (n = 513) zeigte eine Steigerung der SVR-Rate von 90 auf 96 % bei 12-wöchiger Dauer und der Hinzunahme von Ribavirin. Im Vergleich dazu lag die SVR-Rate bei einer 24-wöchigen Behandlung zwischen 98 und 100 % (1b) [316].

Zur Therapie von vorbehandelten Patienten wird daher die Gabe von Sofosbuvir und Ledipasvir über 12 Wochen empfohlen (1b). Bei Patienten mit Leberzirrhose sollte zusätzlich Ribavirin gegeben werden (1b). Eine Verlängerung auf 24 Wochen sollte nur im Einzelfall erwogen werden.

#### **Velpatasvir und Sofosbuvir**

#### **Ersttherapie und Re-Therapie nach PEG-Interferon/Ribavirin mit und ohne einem/n Protease-Inhibitor**

Insgesamt 393 Patienten mit einer HCV-Genotyp-1-Infektion wurden zur Untersuchung der Effektivität der Kombinationstherapie aus Velpatasvir und Sofosbuvir (n = 328) im Vergleich zu Placebo (n = 65) im Rahmen einer Phase-3-Studie über 12 Wochen behandelt [320]. Die SVR-Raten betrugen 98 % und 99 % bei

Patienten mit einer HCV-Genotyp-1a- bzw. -1b-Infektion (Ib). Ein virologischer Rückfall wurde bei jeweils einem HCV-Genotyp-1a- bzw. 1b-infizierten Patienten beobachtet. Unterschiede hinsichtlich des Zirrhosestatus oder der Vortherapie fanden sich entsprechend nicht (I) [320]. Eine Therapieverkürzung auf 8 Wochen bei der Ersttherapie wurde in den Phase-3-Studien nicht evaluiert. In einer Phase-2-Studie wurden hier ohne und mit der zusätzlichen Gabe von Ribavirin bei 60 Patienten deutlich niedrigere SVR-Raten beobachtet (81 – 90 %), sodass eine Therapieverkürzung auf 8 Wochen bei der Behandlung mit Velpatasvir und Sofosbuvir nicht durchgeführt werden sollte (II) [321].

Damit wird zur Behandlung von therapie-naiven als auch vorbehandelten Patienten mit einer HCV-Genotyp-1-Infektion unabhängig davon, ob eine kompensierte Zirrhose vorliegt, die Gabe von Velpatasvir und Sofosbuvir über 12 Wochen empfohlen (Ib).

#### **Paritaprevir/r, Ombitasvir, Dasabuvir ± Ribavirin**

##### **Ersttherapie**

Hier liegen große Phase-3-Studien zur Behandlung von Patienten mit der 3-fach-DAA-Kombinationstherapie aus Paritaprevir/r, Ombitasvir und Dasabuvir ohne Zirrhose über 12 Wochen mit und ohne Gabe von Ribavirin vor (n = 1355) (I) [322, 323]. Bei Patienten mit Zirrhose wurde zusätzlich die Bedeutung der Therapiedauer (12 vs. 24 Wochen) untersucht (n = 160) [324]. Dabei zeigte sich, dass für Patienten mit einer HCV-Genotyp-1b-Infektion die SVR-Raten bei fehlender Leberzirrhose und 12-wöchiger Therapie mit 99 % unabhängig von der zusätzlichen Gabe von Ribavirin sehr hoch waren (Ib) [322]. Für den HCV-Genotyp 1a war die SVR-Rate mit der Gabe von Ribavirin signifikant höher als ohne (97 vs. 90 %) (Ib) [322].

Bei Patienten mit Leberzirrhose wurde beim HCV-Genotyp 1a nur die 3-fach-DAA-Kombination mit der zusätzlichen Gabe von Ribavirin in den Phase-3-Studien untersucht [324]. Für Patienten mit einer HCV-Genotyp-1a-Infektion und Leberzirrhose fanden sich SVR-Raten von 92 und 95 % bei 12- bzw. 24-wöchiger Therapie in einer integrierten Effektivitätsanalyse (Ib) [324, 325]. Eine Reduktion der Relapse-Rate von 21 auf 2 % wurde durch eine Therapieverlängerung von 12 auf 24 Wochen bei Patienten mit einem AFP  $\geq 20$  ng/ml, Thrombozyten  $< 90$ /nl oder einem Albumin  $< 35$  g/l beobachtet (Ib; Post-hoc-Analyse siehe Fachinformation).

Bei 60 Patienten mit einer HCV-Genotyp-1b-Infektion und kompensierter Leberzirrhose wurde in einer einarmigen prospektiven Phase-3-Studie die Gabe der 3-fach-DAA-Therapie ohne Ribavirin untersucht [326]. Hier fand sich eine SVR-Rate von 100 % (Ib).

In einer weiteren einarmigen, prospektiven Studie wurde eine 8-wöchige Ersttherapie bei nicht-zirrhosen Patienten mit einer HCV-Genotyp-1b-Infektion untersucht (n = 166) [327]. Die SVR-Rate 12 Wochen nach Therapieende betrug 98 % (162/166). Die Ursache des fehlenden dauerhaften virologischen Ansprechens war bei 2 Patienten ein Relapse und bei einem Patienten ein vorzeitiger Therapieabbruch. Bei einem weiteren Patienten, der einen Virusdurchbruch unter Therapie aufwies, fand sich in der HCV-Sequenzierung eine HCV-Genotyp-6-Infektion.

Damit wird als Ersttherapie für alle Patienten mit einer HCV-Genotyp-1b-Infektion eine 12-wöchige 3-fach-DAA-Therapie ohne Ribavirin empfohlen (Ib). Für die Ersttherapie von Patienten mit einer HCV-Genotyp-1a-Infektion wird die 3-fach-DAA-Thera-

pie immer in Kombination mit Ribavirin über 12 Wochen empfohlen. Bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1a-Infektion, Leberzirrhose und einem ungünstigen Prädiktor (AFP  $\geq 20$  ng/ml, Thrombozyten  $< 90$ /nl oder einem Albumin  $< 35$  g/l) sollte die Therapie auf 24 Wochen verlängert werden (Ib). Bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1b-Infektion ohne Leberzirrhose sollte bei einer Erstbehandlung die Therapiedauer auf 8 Wochen verkürzt werden (Ib).

#### **Re-Therapie nach PEG-Interferon/Ribavirin**

Für die Re-Therapie nach Versagen einer Behandlung mit PEG-Interferon/Ribavirin wurde die 3-fach-DAA-Therapie aus Paritaprevir/r, Ombitasvir, Dasabuvir und Ribavirin über 12 Wochen (n = 394) sowie bei Patienten mit Leberzirrhose der Vergleich der Therapiedauern von 12 und 24 Wochen (n = 220) untersucht [324, 328]. Patienten mit einem Versagen auf eine Vortherapie mit Boceprevir oder Telaprevir waren von der Therapie ausgeschlossen.

Bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1b-Infektion ohne Zirrhose erfolgte darüber hinaus in einer separaten Studie die Evaluation der zusätzlichen Gabe von Ribavirin (n = 179) [329]. In einer einarmigen Studie wurde schließlich auch die Therapie ohne Ribavirin bei HCV-Genotyp-1b-infizierten Patienten mit Zirrhose untersucht [326].

Insgesamt wurde eine hohe SVR-Rate von 96 % für die Re-Therapie über 12 Wochen erreicht (I) [328]. Bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1b-Infektion ohne Leberzirrhose lag die SVR-Rate auch ohne die zusätzliche Gabe von Ribavirin bei 100 % (I) [329]. Für Patienten mit Leberzirrhose und HCV-Genotyp-1b-Infektion wurde ebenfalls eine SVR-Rate ohne die Gabe von Ribavirin von 100 % erreicht (I) [326]. Bei der HCV-Genotyp-1a-Infektion ohne Leberzirrhose und 12-wöchiger Therapie fanden sich SVR-Raten zwischen 94 und 100 % für Patienten mit Relapse, partiellem Non-Response und Null-Response auf die Vortherapie (I) [328]. Bei Patienten mit Leberzirrhose und einer HCV-Genotyp-1a-Infektion lagen die SVR-Raten für Relapser, partielle Non-Responder und Null-Responder bei 93 % (14/15), 100 % (11/11) und 80 % (40/50), bei einer Therapiedauer von 12 Wochen und bei 100 %, (13/13) 100 % (10/10) und 93 % (39/42) bei 24 Wochen Therapie. Eine Reduktion der Relapse-Rate von 21 auf 2 % wurde durch eine Therapieverlängerung von 12 auf 24 Wochen bei Patienten mit einem AFP  $\geq 20$  ng/ml, Thrombozyten  $< 90$ /nl oder einem Albumin  $< 35$  g/l beobachtet. Lagen diese ungünstigen Prädiktoren nicht vor, waren die Relapse-Raten nach der 12- und 24-wöchigen Therapie mit 1 bzw. 0 % vergleichbar niedrig (Fachinformation).

Damit wird zur Re-Therapie von Patienten mit einer HCV-Genotyp-1b-Infektion unabhängig vom Vorliegen einer Zirrhose die Gabe der 3-fach-DAA Kombinationstherapie über 12 Wochen empfohlen (Ib). Für Patienten mit einer HCV-Genotyp-1a-Infektion wird die 3-fach-DAA-Kombination plus Ribavirin über 12 Wochen empfohlen (Ib). Bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1a-Infektion, Leberzirrhose und einem ungünstigen Prädiktor (AFP  $\geq 20$  ng/ml, Thrombozyten  $< 90$ /nl oder einem Albumin  $< 35$  g/l) sollte die Therapie auf 24 Wochen verlängert werden (Ib).

#### **Grazoprevir und Elbasvir ± Ribavirin**

Die Zulassung der Kombinationstherapie aus den NS3-Protease- und NS5A-Inhibitoren der 2. Generation Grazoprevir und

Elbasvir erfolgte im Wesentlichen in 2 großen Phase-3-Studien. Für therapie-naive Patienten wurde dabei die Kombination aus Grazoprevir und Elbasvir über 12 Wochen im Vergleich zu Placebo untersucht [330], während bei vortherapierten Patienten die zusätzliche Gabe von Ribavirin und die Therapiedauer von 12 versus 16 Wochen in einer 4-armigen Studie evaluiert wurde [331].

Für therapie-naive ( $n = 157$ ) bzw. vortherapierte ( $n = 61$ ) Patienten mit einer HCV-Genotyp-1a-Infektion wurden unter der Gabe von Grazoprevir und Elbasvir über 12 Wochen SVR-Raten von 92 % und 90 % erreicht (I) [330, 331]. Während die Präsenz von NS3-Resistenzen keine Rolle spielten, fanden sich in der gepoolten Analyse aus verschiedenen Studien mit einer Therapie aus Grazoprevir und Elbasvir über 12 Wochen bei HCV-Genotyp-1a-infizierten Patienten mit und ohne NS5A-Baseline-Resistenzen SVR-Raten von 53 % versus 97 % (Fachinformation). Bei einer Therapieverlängerung auf 16 Wochen und der zusätzlichen Gabe von Ribavirin lagen die SVR-Raten bei kleinen Patientenzahlen mit ( $n = 4$ ) und ohne ( $n = 51$ ) NS5A-Resistenzen bei 100 % (Fachinformation). Insgesamt konnten bei 7 % der Patienten entsprechende NS5A-Resistenzen vor Therapiebeginn nachgewiesen werden. Für Patienten mit einer niedrigen Ausgangsviruslast von  $\leq 800\,000$  IU/ml HCV-RNA fand sich unabhängig von anderen Prädiktoren eine hohe SVR-Rate (98 %) für die 12-wöchige Therapie mit Grazoprevir und Elbasvir. Damit spielen bei niedriger Ausgangsviruslast NS5A-Resistenzen vermutlich keine Rolle. Dies wird durch eine Assoziation der Viruslast mit dem IL28B-Genotyp und NS5A-Resistenzen erklärt. Letztlich ist eine niedrige Ausgangsviruslast ein Surrogatmarker für das Fehlen der Haupt-NS5A-Resistenz Y93H [332]. Bei einer HCV-RNA Konzentration  $> 800\,000$  IU/ml ( $n = 381$ ) betrug die SVR-Rate bei einer 12-wöchigen Therapie mit Grazoprevir und Elbasvir 91 %. Bei einer Therapieverlängerung auf 16 Wochen und der zusätzlichen Gabe von Ribavirin ( $n = 49$ ) wurde eine SVR-Rate von 94 % erreicht. Die Rate an HCV-Genotyp-1a-infizierten Patienten mit einer Baseline-Viruslast von  $\leq 800\,000$  IU/ml HCV-RNA betrug 27 % in der gepoolten Analysen aller Studien (Fachinformation).

Bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1b-Infektion wurden in den beiden Phase-3-Studien bei der Ersttherapie ( $n = 131$ ) bzw. bei der Re-Therapie nach Versagen einer vorausgegangenen Behandlung mit PEG-Interferon und Ribavirin ( $n = 34$ ) mit der Gabe von Grazoprevir und Elbasvir über 12 Wochen eine SVR-Rate von 99 % bzw. 100 % erreicht (Ib) [330, 331].

In der zusammengefassten Analyse aller Studien lagen die SVR-Raten auf die 12-wöchige Therapie mit Grazoprevir und Elbasvir bei Patienten mit und ohne NS5A-Baseline-Resistenzen bei 92 % (36/39) und 99 % (259/260). Dabei fanden sich insgesamt bei 14 % der Patienten entsprechende NS5A-Resistenzen mit einer mehr als 5-fachen Reduktion der Effektivität von Elbasvir (Fachinformation).

Patienten mit einem Versagen auf eine Triple-Therapie mit einem Protease-Inhibitor und PEG-Interferon/Ribavirin wurden in einer eigenen einarmigen Studie untersucht und erhielten Grazoprevir/Elbasvir und Ribavirin über 12 Wochen. Die SVR-Rate betrug 96 % (I) [333]. Andere Prädiktoren wie z. B. das Vorliegen einer kompensierten Leberzirrhose oder der Vortherapiestatus hatten in den Zulassungsstudien keinen Einfluss auf die SVR-Rate.

Damit wird für Patienten mit einer HCV-Genotyp-1b-Infektion eine Therapie mit Grazoprevir und Elbasvir über 12 Wochen empfohlen (Ib). Bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1a-Infektion ist die Standardtherapie ebenfalls Grazoprevir plus Elbasvir über 12 Wochen. Bei Patienten mit einer Baseline-Viruslast über  $800\,000$  IU/ml und / oder präexistenten NS5A-Resistenzen sollte jedoch zusätzlich Ribavirin gegeben und die Therapie auf 16 Wochen verlängert werden (Ib).

#### **Daclatasvir und Sofosbuvir ± Ribavirin**

Für die Therapie mit Daclatasvir und Sofosbuvir liegen prospektiv kontrollierte Daten aus wenigen, relativ kleinen Phase-2-Studien ( $n = 167$ ) [334] sowie zwei ebenfalls relativ kleinen Phase-3-Studien vor (IIb) [275, 335]. Dabei wurden einzelne Patienten mit einer HCV-Genotyp-1-Infektion und kompensierter Zirrhose ( $n = 12$ ) mit der Gabe aus Daclatasvir, Sofosbuvir und Ribavirin über 12 Wochen sowie Patienten mit einer Genotyp-1-Infektion und HIV-Ko-Infektion ( $n = 168$ ) mit der Gabe von Daclatasvir und Sofosbuvir über 8 oder 12 Wochen untersucht [275, 335]. In der letzteren Studie war auch eine kleine Zahl von Patienten mit kompensierter Zirrhose integriert [335]. Die 8-wöchige Therapie war einer 12-wöchigen Therapiedauer unterlegen (SVR12 76 % gegenüber 96 %).

Die SVR-Raten unter einer Behandlung mit Sofosbuvir und Daclatasvir mit und ohne Ribavirin über 12 bzw. 24 Wochen betrugen 94–98 % in den Phase-2-Studien. Einschlossen waren dabei auch Patienten mit Therapieversagen auf Boceprevir/Telaprevir ( $n = 41$ ) [334].

Die SVR-Raten bei der 12-wöchigen Therapie mit Daclatasvir und Sofosbuvir betrugen in der Phase-3-Studie 96–98 % [335]. Bei Patienten mit einer Child-A Zirrhose und der zusätzlichen Gabe von Ribavirin lag die SVR-Rate bei 92 % [275].

Prospektive, kontrollierte Daten zur Evaluation der Bedeutung der zusätzlichen Gabe von Ribavirin bzw. der Therapiedauer als auch bei Patienten mit einer HCV-Monoinfektion wurden in den vorliegenden Studien nicht erhoben (IIb).

Daher kann der Einsatz von Daclatasvir und Sofosbuvir über 12 Wochen bei Patienten ohne Leberzirrhose erwogen werden. Allerdings ist der zusätzliche Effekt von Ribavirin nicht bekannt und es stehen besser evaluierte, alternative Therapieregime zur Verfügung (IIb).

#### **Simeprevir und Sofosbuvir ± Ribavirin**

Die Zulassung der Interferon-freien Kombinationstherapie aus dem nukleotidischen Polymerase-Inhibitor Sofosbuvir und dem NS3-Protease-Inhibitor Simeprevir, mit oder ohne die Gabe von Ribavirin, basiert auf Daten einer Phase-2-Studie ( $n = 167$ ). Diese Kombination ist per Zulassung auf den Einsatz bei Patienten mit Kontraindikationen oder Unverträglichkeit von Interferon alfa und gleichzeitiger dringender Therapieindikation beschränkt (IIb). In der Zwischenzeit wurden zusätzlich Daten aus zwei Phase-3-Studien publiziert [110, 336].

Die Therapie aus Sofosbuvir und Simeprevir wurde in Phase 2 Studien mit und ohne die zusätzliche Gabe von Ribavirin für 12 oder 24 Wochen bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1-Infektion mit und ohne Leberzirrhose als Erst- oder Re-Therapie (Null-Responder) untersucht (I) [337]. Dabei wurden SVR-Raten von über 90 % unabhängig von der Therapiedauer bzw. der Gabe von Ribavirin erreicht. Vier von sechs Patienten mit virologischem



► **Tab. 4.2.2** Übersicht der empfohlenen Therapieregime beim HCV-Genotyp 2.

Therapieregime	Dauer (Wo.)	Pat. ohne Zirrhose		Pat. mit komp. Zirrhose	
		TN <sup>1</sup>	TE <sup>2</sup>	TN <sup>1</sup>	TE <sup>2</sup>
VEL + SOF	12	x	x	x	x
SOF + RBV	12	x			

<sup>1</sup> TN, therapie-naiv

<sup>2</sup> TE, therapie-erfahren (i. d. R. Vorbehandlung mit (PEG)-Interferon ± RBV)

Rückfall wiesen bereits vor Therapiebeginn eine resistente Variante (Q80K) für den Protease-Inhibitor Simeprevir auf. Allerdings erreichten die meisten Patienten mit einer Q80K-Variante ein dauerhaftes virologisches Therapieansprechen (92 %). Daten aus Kohortenstudien nach Zulassung berichten SVR-Raten von 80 – 94 % auf, wobei als negative Prädiktoren ein HCV-Genotyp 1a, eine (dekompensierte) Leberzirrhose und ein Versagen auf eine Vorbehandlung mit Boceprevir/Telaprevir berichtet werden (III) [338, 339]. Die Therapiedauer (12 versus 24 Wochen) und der Wert der zusätzlichen Gabe von Ribavirin wurden in diesen Kohortenstudien nicht systematisch untersucht.

In den Phase-3-Studien wurde lediglich die Kombinationstherapie aus Simeprevir plus Sofosbuvir über 8 und 12 Wochen evaluiert (IIb). Die zusätzliche Gabe von Ribavirin wurde hier nicht untersucht. Bei Patienten ohne Leberzirrhose (n = 155) konnte mit der 12-wöchigen Therapie eine SVR-Rate von 97 % erreicht werden. Der HCV-Subtyp 1a versus 1b und das Vorliegen der Q80K-Variante spielte dabei keine Rolle (SVR-Raten von 96 – 97 %). Eine mögliche Steigerung der SVR-Rate durch die zusätzliche Gabe von Ribavirin wurde nicht untersucht. Bei vortherapierten Patienten (n = 40) lag die SVR-Rate mit 95 % jedoch leicht niedriger als bei therapie-naiven Patienten (n = 115) mit 97 % [340]. Bei Patienten mit Leberzirrhose (n = 103) betrugen die SVR-Raten beim HCV-Genotyp 1a bzw. Genotyp 1b 83 % und 84 %. Hier konnte eine wesentliche Bedeutung der Q80K-Resistenzvariante nachgewiesen werden. Während HCV-Genotyp-1a-infizierte Patienten mit Q80K lediglich eine SVR-Rate von 74 % aufwiesen, lag diese bei fehlender Q80K-Variante mit 92 % signifikant höher [336].

Daher kann der Einsatz von Simeprevir und Sofosbuvir über 12 Wochen bei Patienten ohne Leberzirrhose erwogen werden. Allerdings ist der zusätzliche Effekt von Ribavirin nicht bekannt und es stehen besser evaluierte, alternative Therapieregime zur Verfügung (IIb).

#### Sofosbuvir plus Ribavirin

Die Kombinationstherapie aus Sofosbuvir und Ribavirin ohne die Gabe von PEG-Interferon über 12 – 24 Wochen zeigte in kleinen Studien ungenügende SVR-Raten mit 36 % (Leberzirrhose) bzw. 68 % (keine Leberzirrhose) bei therapie-naiven Patienten und 10 % bei Null-Respondern und wird daher nicht empfohlen (IIb) [341 – 343].

## 4.2.2 HCV-Genotyp 2

### EMPFEHLUNG 4.2.2

Für Patienten mit einer HCV-Genotyp-2-Infektion werden unter Berücksichtigung des Zirrhosestatus, des Vortherapiestatus, der Komedikation und ev. Komorbiditäten folgende Therapieoptionen empfohlen (siehe auch ► **Tab. 4.2.2** Therapieregime):

- Velpatasvir plus Sofosbuvir für 12 Wochen (Ib/A)
- Sofosbuvir plus Ribavirin für 12 Wochen als Ersttherapie bei Patienten ohne Zirrhose (Ib/A)

**Konsensstärke: 97 %, starker Konsens**

### Erläuterungen

#### Velpatasvir und Sofosbuvir

Die Gabe des pangenotypischen NS5A-Inhibitors in Kombination mit Sofosbuvir über 12 Wochen bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-2-Infektion wurde in 2 Phase-3-Studien evaluiert (Ib) [320, 344].

Im Rahmen einer placebo-kontrollierten Studie mit Einschluss von Patienten mit verschiedenen HCV-Genotypen wurden 104 Patienten mit einer HCV-Genotyp-2-Infektion eingeschlossen, die alle einen SVR (100 %) erreichten [320].

In einer kontrollierten Studie im Vergleich zur Gabe von Sofosbuvir und Ribavirin wurden insgesamt 266 Patienten eingeschlossen [344]. Hier wurde mit einer SVR-Rate von 99 % unter Velpatasvir plus Sofosbuvir im Vergleich zu 94 % unter Sofosbuvir und Ribavirin über 12 Wochen eine statistisch signifikante Überlegenheit für die Kombinationstherapie aus Velpatasvir plus Sofosbuvir nachgewiesen. Ebenfalls fand sich ein besseres Nebenwirkungsprofil von Velpatasvir plus Sofosbuvir im Vergleich zu Sofosbuvir und Ribavirin.

Damit stellt die Kombinationstherapie aus Velpatasvir und Sofosbuvir über 12 Wochen unabhängig vom Vortherapiestatus mit einer Interferon-basierten Therapie und dem Vorliegen einer Zirrhose die Standardtherapie für Patienten mit einer HCV-Genotyp-2-Infektion dar (Ib).

#### Sofosbuvir plus Ribavirin

Für Patienten mit einer HCV-Genotyp-2-Infektion liegt eine Zulassung für Sofosbuvir und Ribavirin mit einer Therapiedauer



► **Tab. 4.2.3** Übersicht der empfohlenen Therapieregime beim HCV-Genotyp 3.

Therapieregime	Dauer (Wo.)	Pat. ohne Zirrhose		Pat. mit komp. Zirrhose	
		TN <sup>1</sup>	TE <sup>2</sup>	TN <sup>1</sup>	TE <sup>2</sup>
VEL + SOF	12	x <sup>3</sup>	x <sup>3</sup>	x <sup>3</sup>	x <sup>3</sup>
DCV + SOF	12	x <sup>3</sup>	x <sup>3</sup>		

<sup>1</sup> TN: therapie-naiv.<sup>2</sup> TE: therapie-erfahren (i. d. R. Vorbehandlung mit [PEG]-Interferon ± RBV).<sup>3</sup> Bei Vorliegen von präexistenten NS5A-Resistenzen (im Wesentlichen Y93H) sind reduzierte SVR-Raten zu erwarten (VEL/SOF 84 % DCV/SOF 68 %). Die SVR-Raten waren ebenfalls bei therapie-erfahrenen Patienten und bei Patienten mit Zirrhose leicht erniedrigt. In diesen Fällen kann zusätzlich Ribavirin gegeben werden.

von 12 Wochen auf der Grundlage von mehreren Phase-3-Studien mit hohen SVR-Raten bei der Erst- als auch der Re-Therapie vor (86 – 97 %) (Ib) [345 – 347].

Bei Patienten ohne Leberzirrhose lagen die SVR-Raten bei der Ersttherapie bei 97 % (88/91) und bei der Re-Therapie bei 90 % (56/62) bei jeweils 12-wöchiger Therapiedauer.

Insgesamt wurden nur wenige therapie-naive (n = 14) bzw. vorbehandelte (n = 18) Patienten mit Leberzirrhose untersucht. Hier lagen die SVR-Raten bei einer 12-wöchigen Therapie bei den therapie-naiven Patienten bei 86 % (12/14) und bei den vortherapierten Patienten bei 72 % (13/18). Durch eine Therapieverlängerung auf 16 Wochen konnte eine Steigerung der SVR-Rate auf 78 % (7/9) bei vortherapierten Patienten erreicht werden (I) [346].

Schließlich wurden im Kontrollarm der Zulassungsstudie von Velpatasvir und Sofosbuvir insgesamt 132 Patienten mit Sofosbuvir und Ribavirin über 12 Wochen behandelt (I) [344]. Die SVR-Raten bei der Erst- bzw. Re-Therapie von Patienten ohne Zirrhose betrugen hier 96 % (92/96) und 81 % (13/16). Bei Patienten mit Zirrhose lagen die entsprechenden SVR-Raten bei 93 % (14/15) und 100 % (4/4). Unter der Gabe von Ribavirin wurden im Vergleich zur Ribavirin-freien Therapie mit Velpatasvir und Sofosbuvir weniger Nebenwirkungen (Anämie, Müdigkeit und Schlaflosigkeit) gefunden.

Bei einem Teil der Patienten mit einem Relapse nach Therapieende lag offensichtlich eine Infektion mit einer viralen Chimäre vor, die mit kommerziellen Routineassays zur HCV-Genotypisierung nicht erkannt wird [60]. Dabei handelt es sich typischerweise um eine virale Rekombination aus einem HCV-Genotyp 2k/1b, die häufig bei Patienten mit einem Migrationshintergrund aus Ländern der ehemaligen Sowjetunion gefunden wird, bei der es unter einer Therapie mit Sofosbuvir und Ribavirin in >80 % der Fälle zu einem Relapse kommt und die wie ein HCV-Genotyp 1 behandelt werden sollte [348]. Bei entsprechendem Verdacht sollte eine Sequenzierung im nicht-strukturellen HCV-Genom zur Identifizierung des HCV-Genotyps erfolgen.

Damit kann eine Therapie mit Sofosbuvir und Ribavirin über 12 Wochen zur Ersttherapie von Patienten mit einer HCV-Genotyp-2-Infektion ohne Leberzirrhose durchgeführt werden.

#### **Daclatasvir und Sofosbuvir ± Ribavirin**

Für die HCV-Genotyp-2-Infektion liegen Daten von 26 therapie-naiven Patienten ohne Leberzirrhose vor, die eine Therapie

mit Sofosbuvir und Daclatasvir mit und ohne die zusätzliche Gabe von Ribavirin über 24 Wochen erhielten (IIb) [334]. Die SVR-Rate betrug 96 % (25/26). Weiterhin wurden einzelne Patienten mit einer HCV-Genotyp-2-Infektion mit fortgeschrittener Leberzirrhose (n = 5, SVR 80 %) sowie einzelne Patienten mit HIV-Ko-Infektion (n = 13, SVR 100 %) in zwei Phase-3-Studien mit einer Gabe von Daclatasvir und Sofosbuvir mit und ohne Ribavirin und einer Therapiedauer von 12 Wochen untersucht [275, 335]. Systematische Studien zur Evaluation der optimalen Therapiedauer bzw. der zusätzlichen Gabe von Ribavirin bei vor-therapierten Patienten und von Patienten mit Zirrhose liegen nicht vor.

Daher wird der Einsatz von Daclatasvir und Sofosbuvir mit oder ohne Ribavirin angesichts vorhandener, besser evaluierter alternativer Therapieregime nicht als primäre Therapieoption empfohlen (IIb).

### 4.2.3 HCV-Genotyp 3

#### **EMPFEHLUNG 4.2.3**

Für Patienten mit einer HCV-Genotyp-3-Infektion werden unter Berücksichtigung des Zirrhosestatus, des Vortherapiestatus, der Komedikation, ev. Komorbiditäten und ggf. viraler Resistenzen folgende Therapieoptionen empfohlen (siehe auch ► **Tab. 4.2.3** Therapieregime):

- Velpatasvir plus Sofosbuvir für 12 Wochen (Ib/A)
- Daclatasvir plus Sofosbuvir für 12 Wochen bei Patienten ohne Leberzirrhose (Ib/A)

**Konsensstärke: 98 %, starker Konsens**

#### **Erläuterungen**

##### **Velpatasvir und Sofosbuvir**

Die Kombinationstherapie aus dem NS5A-Inhibitor Velpatasvir und Sofosbuvir bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-3-Infektion über 12 Wochen wurde in einer großen Phase-3-Studie bei 277 Patienten in kontrolliert, prospektiv und randomisierter Weise im Vergleich zur 24-wöchigen Therapie mit Sofosbuvir und Ribavirin bei 275 Patienten untersucht (Ib) [344].

Insgesamt fand sich eine statistisch signifikante Überlegenheit für Velpatasvir plus Sofosbuvir im Vergleich zu Sofosbuvir plus Ribavirin (SVR 95 % versus 80 %).

Dies traf auch für die jeweiligen Subgruppen von Patienten mit und ohne Vortherapie bzw. mit und ohne Zirrhose zu (SVR 89 – 98 % versus SVR 58 – 90 %).

Insgesamt fanden sich unter der Gabe von Velpatasvir und Sofosbuvir bei Patienten mit und ohne Zirrhose (91 % versus 97 %) sowie bei Patienten mit und ohne Vortherapie (90 % versus 97 %) jeweils leicht niedrigere SVR-Raten.

Ein wesentlicher Prädiktor für ein Therapieversagen auf die Gabe von Velpatasvir und Sofosbuvir stellt die Existenz von Baseline-NS5A-Resistenzen dar, die bei 16 % der Patienten gefunden wurden. Hier fand sich eine SVR-Rate von 88 % mit präexistierenden NS5A-Resistenzen im Vergleich zu 97 % bei Patienten ohne Resistenzen (I) [344 – 349]. Den stärksten Effekt hatte hierbei die Hauptresistenzvariante im NS5A-Protein Y93H mit einer SVR-Rate von 84 % (siehe auch Kapitel Resistenzen). Eine systematische Untersuchung, ob die zusätzliche Gabe von Ribavirin zu einer Steigerung der SVR-Rate bei Patienten mit Baseline-NS5A-Resistenzen führt, liegt nicht vor. Bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose und einer HCV-Genotyp-3-Infektion war jedoch bei einer 12-wöchigen Therapie die zusätzliche Gabe von Ribavirin der reinen Kombinationstherapie aus Velpatasvir und Sofosbuvir überlegen (SVR 85 % versus 50 %) (I) [350].

Damit wird die Therapie aus Velpatasvir und Sofosbuvir über 12 Wochen als Standardtherapie für Patienten mit einer HCV-Genotyp-3-Infektion empfohlen (Ib). Bei präexistierenden NS5A-Resistenzen, Vortherapie mit PEG-Interferon/Ribavirin oder Leberzirrhose kann zusätzlich Ribavirin gegeben werden (V).

#### **Daclatasvir und Sofosbuvir ± Ribavirin**

Daclatasvir weist beim HCV-Genotyp 3 in vitro eine vergleichbar hohe antivirale Aktivität auf wie bei HCV-Genotyp-1-Isolaten.

Klinisch lagen für die HCV-Genotyp-3-Infektion für die Zulassung zunächst nur Daten von 18 therapie-naiven Patienten ohne Leberzirrhose aus einer Phase-2-Studie vor, von denen 16 (89 %) unter einer 24-wöchigen Gabe von Daclatasvir und Sofosbuvir mit oder ohne die zusätzliche Gabe von Ribavirin eine SVR erreichen konnten [334].

Im Rahmen einer ersten Phase-3-Studie wurde die Effektivität einer Therapie mit Sofosbuvir und Daclatasvir ohne Ribavirin über eine Dauer von 12 Wochen bei 152 Patienten mit und ohne Zirrhose [351] und im Verlauf in einer zweiten Phase-3-Studie bei 50 Patienten mit fortgeschrittener Fibrose oder Zirrhose über eine Dauer von 12 oder 16 Wochen mit der Gabe von Ribavirin evaluiert [352].

Bei Patienten ohne Leberzirrhose konnte mit der 12-wöchigen Therapie mit Daclatasvir und Sofosbuvir unabhängig vom Vortherapiestatus eine hohe SVR-Rate erreicht werden (96 %). Bei Patienten mit Leberzirrhose gelang eine Viruseradikation jedoch nur in 63 % der Fälle [351]. Unter der Hinzunahme von Ribavirin und einer Therapiedauer von 12 bzw. 16 Wochen betrugen die SVR-Raten 83 % und 89 % (I) [352].

Der stärkste Prädiktor für das Therapieansprechen stellte die präexistente Hauptresistenz-NS5A-Variante Y93H gegenüber Daclatasvir dar, die bei 9 % der Patienten vor Therapiebeginn nachgewiesen wurde. Bei Patienten ohne Zirrhose und einer

12-wöchigen Therapie mit Daclatasvir und Sofosbuvir mit und ohne Y93H-Variante lagen die SVR-Raten bei 67 % und 98 %. Bei Patienten mit Zirrhose lagen die entsprechenden SVR-Raten bei 25 % und 68 % (I) [351, 352].

Durch die Hinzunahme von Ribavirin lag die SVR-Rate bei Patienten mit Zirrhose aber ohne Y93H-Variante bei 91 %, was für eine Steigerung der Effektivität der Therapie im Vergleich zur 12-wöchigen Therapie ohne Ribavirin (68 %) spricht. Ob auch bei Patienten mit Y93H-Variante und Leberzirrhose durch die zusätzliche Gabe von Ribavirin die SVR-Rate gesteigert werden kann, ist zu vermuten, kann aber aufgrund der geringen Zahl an Patienten mit Zirrhose und Y93H-Mutation (n = 2) und einer SVR-Rate von 50 % (1/2) aus der Studie nicht eindeutig abgeleitet werden (I) [351, 352].

Die zugelassene Therapiedauer für Patienten mit Zirrhose beträgt aktuell weiterhin 24 Wochen. Kontrollierte Daten zur optimalen Dauer der Therapie (12 bzw. 16 Wochen im Vergleich zu 24 Wochen) bei Patienten mit Leberzirrhose liegen nicht vor.

Damit kann die Gabe von Daclatasvir und Sofosbuvir über 12 Wochen für Patienten ohne Leberzirrhose als eine Therapieoption empfohlen werden (Ib). Bei präexistierenden NS5A-Resistenzen kann zusätzlich Ribavirin gegeben werden (V). Für Patienten mit Leberzirrhose wird die Therapie mit Daclatasvir, Sofosbuvir und Ribavirin über 24 Wochen aufgrund alternativer, besser evaluierter Therapieoptionen nicht mehr empfohlen.

#### **Sofosbuvir und Ribavirin**

Für die Interferon-freie Therapie mit Sofosbuvir und Ribavirin über 24 Wochen liegen Studiendaten zur Erst- und Re-Therapie mit einer SVR-Rate von 85 – 94 % bei fehlender Leberzirrhose vor (Ib) [347]. Bei Patienten mit Leberzirrhose lag die Heilungsrate bei therapie-naiven Patienten bei allerdings kleinen Patientenzahlen bei 92 % (12/13) während sie bei der Re-Therapie mit 60 % (27/45) deutlich niedriger war. Hier ist eine Effektivität bei längerer Behandlung als 16 Wochen bislang nicht gesichert [346].

Im Vergleich zur Kombinationstherapie mit Velpatasvir und Sofosbuvir über 12 Wochen mit 95 % lagen die SVR-Raten mit 80 % nach Sofosbuvir und Ribavirin über 24 Wochen signifikant niedriger. Dies traf für alle Subgruppen der Patienten (Vortherapiestatus und Zirrhose) zu [344].

Damit wird die Therapie mit Sofosbuvir und Ribavirin über 24 Wochen angesichts vorhandener, besser evaluierter und effektiverer Therapieregime nicht mehr als primäre Therapieoption empfohlen (Ib).

#### **Ledipasvir und Sofosbuvir + Ribavirin**

Ledipasvir weist im Vergleich zum HCV-Genotyp 1 beim Genotyp 3 in vitro eine um den Faktor 1000 geringere antivirale Aktivität auf [353, 354]. In einer kleinen Phase-2-Studie (n = 51) fand sich entsprechend bei der Erstbehandlung mit Sofosbuvir und Ledipasvir über 12 Wochen eine SVR-Rate von lediglich 64 %. Durch die zusätzliche Gabe von Ribavirin wurde die SVR-Rate bei einer kleinen Patientenzahl auf 100 % gesteigert (II) [355]. In einer zweiten kleinen Studie (n = 28) mit ebenfalls 12 Wochen Therapiedauer konnte eine hohe SVR-Rate bei vortherapierten Patienten ohne Leberzirrhose und der Gabe von Sofosbuvir, Ledipasvir und Ribavirin bestätigt werden (89 %). Bei Patienten mit Leberzirrhose (n = 22) konnte jedoch eine SVR-Rate nur in 73 % der Fälle erreicht werden (II) [355].

► **Tab. 4.2.4** Übersicht der empfohlenen Therapieregime beim HCV-Genotyp 4.

Therapieregime	Dauer (Wo.)	Pat. ohne Zirrhose		Pat. mit komp. Zirrhose	
		TN <sup>1</sup>	TE <sup>2</sup>	TN <sup>1</sup>	TE <sup>2</sup>
VEL + SOF	12	x	x	x	x
PTV/r + OBV + RBV	12	x	x	x	x
LDV + SOF	12	x	x	x <sup>3</sup>	x <sup>3</sup>
GZR + EBR	12	x <sup>4</sup>	x <sup>4</sup>	x <sup>4</sup>	x <sup>4</sup>
SMV + SOF <sup>5</sup>	12	x	x	x	x
DCV + SOF ± RBV <sup>5</sup>	12	x	x		

<sup>1</sup> TN, therapie-naïv<sup>2</sup> TE, therapie-erfahren (i. d. R. Vorbehandlung mit (PEG)-Interferon ± RBV)<sup>3</sup> Bei Patienten mit Zirrhose kann zusätzlich Ribavirin gegeben werden.<sup>4</sup> Bei Patienten mit negativen Prädiktoren, wie z. B. Versagen auf eine Vortherapie, einer Ausgangsviruslast über 800.000 IU/ml HCV-RNA oder einer Leberzirrhose ist die Bedeutung der zusätzlichen Gabe von Ribavirin und / oder die Therapieverlängerung auf 16 Wochen nicht genau bekannt (siehe Erläuterungen).<sup>5</sup> Nicht als Standardtherapie, da keine vollständige Phase 3 Untersuchung durchgeführt wurde (geringe Patientenzahlen bzw. fehlende Evaluation der zusätzlichen Gabe von Ribavirin). Siehe auch Erläuterungen. Keine Zulassung bzw. Erstattungsfähigkeit von Simeprevir in Österreich.

Resistenzanalysen von Patienten mit Relapse auf eine Therapie mit Ledipasvir und Sofosbuvir (n = 17) wiesen in keinem Fall eine Selektion von NS5A-Resistenzen auf [356]. Dies spricht zumindest für eine allenfalls geringe antivirale Aktivität des NS5A-Inhibitors Ledipasvir gegenüber HCV-Genotyp-3-Isolaten. Die beobachteten SVR-Raten sind damit vermutlich im Wesentlichen auf die Aktivität von Sofosbuvir mit und ohne die Gabe von Ribavirin zurückzuführen.

Daher wird die Durchführung einer Kombinationstherapie mit dem NS5A-Inhibitor Ledipasvir bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-3-Infektion nicht empfohlen.

#### 4.2.4 HCV-Genotyp 4

##### EMPFEHLUNG 4.2.4

Für Patienten mit einer HCV-Genotyp-4-Infektion werden unter Berücksichtigung des Zirrhosestatus, des Vortherapiestatus, der Komedikation und ev. Komorbiditäten folgende Therapieoptionen empfohlen (siehe auch ► **Tab. 4.2.4** Therapieregime):

- Velpatasvir plus Sofosbuvir für 12 Wochen (Ib/A)
- Paritaprevir/r plus Ombitasvir plus Ribavirin für 12 Wochen (Ib/A)
- Ledipasvir plus Sofosbuvir ± Ribavirin für 12 Wochen (IIb/B)
- Grazoprevir plus Elbasvir ± Ribavirin für 12 oder 16 Wochen (IIb/B)
- Simeprevir plus Sofosbuvir ± Ribavirin für 12 Wochen (IIb/B)
- Daclatasvir plus Sofosbuvir ± Ribavirin für 12 Wochen (IIb/B)

**Konsensstärke: 100 %, starker Konsens**

#### Erläuterungen

##### Ledipasvir plus Sofosbuvir ± Ribavirin

In vitro weist der NS5A-Inhibitor Ledipasvir äquivalente antivirale Aktivitäten beim HCV-Genotyp 1 und 4 auf. Klinisch liegen Daten einer kleinen Phase-2-Studie vor, in der 21 Patienten teilweise mit Zirrhose mit einer HCV-Genotyp-4-Infektion als Erst- oder Re-Therapie eine Behandlung mit Ledipasvir und Sofosbuvir über 12 Wochen erhielten (IIb) [357]. Die SVR-Raten für Patienten ohne und mit Leberzirrhose (n = 7) lagen bei 95 %. Zusätzlich wurden in einer weiteren Phase-2-Studie Ledipasvir und Sofosbuvir über 12 Wochen bei 44 Patienten mit einer HCV-Genotyp-4-Infektion untersucht (IIb) [358]. Die SVR-Rate betrug 93 % unabhängig vom Vortherapiestatus und dem Vorliegen einer Zirrhose (n = 10). Ein Therapieversagen war mit präexistenten NS5A-Resistenzen sowie der Infektion mit dem HCV-Genotyp 4r assoziiert [358].

Aufgrund dieser Daten kann daher in Analogie zum HCV-Genotyp 1 eine Therapie mit Ledipasvir und Sofosbuvir über 12 Wochen durchgeführt werden (IIb). Bei Patienten mit Leberzirrhose kann aufgrund der geringen bisher untersuchten Fallzahl in den Zulassungsstudien ebenfalls in Analogie zur Situation bei HCV-Genotyp 1 zusätzlich Ribavirin gegeben werden (V).

##### Velpatasvir plus Sofosbuvir

Die Kombinationstherapie aus Velpatasvir und Sofosbuvir wurde im Rahmen einer großen Placebo-kontrollierten Phase-3-Studie untersucht, in die 138 therapie-naïve und vortherapierte Patienten mit einer HCV-Genotyp-4-Infektion mit und ohne Zirrhose eingeschlossen wurden (Ib) [320]. Von den 116 Patienten, die eine Therapie mit Velpatasvir und Sofosbuvir über 12 Wochen erhielten, erreichten alle (100 %) eine Viruseradikation (SVR).

Daher sollten Patienten mit einer HCV-Genotyp-4-Infektion unabhängig vom Vortherapiestatus und dem Vorliegen einer

Leberzirrhose mit Velpatasvir und Sofosbuvir über 12 Wochen behandelt werden (Ib).

#### **Grazoprevir plus Elbasvir**

Im Rahmen der beiden Phase-3-Studien zur Evaluation der Kombinationstherapie aus Grazoprevir und Elbasvir wurden 18 therapie-naïve und 37 vorthapierte Patienten mit einer HCV-Genotyp-4-Infektion eingeschlossen (IIb) [330, 331]. Zusätzlich wurden in zwei weiteren Studien therapie-naïve Patienten, die teilweise mit HIV-ko-infiziert waren, über 12 Wochen mit Grazoprevir und Elbasvir behandelt (IIb) [359]. Die SVR-Rate nach einer 12-wöchigen Kombinationstherapie mit Grazoprevir und Elbasvir lag über alle Studien bei 94 %. Patienten mit einer Leberzirrhose (83 %, 10/12) wiesen niedrigere SVR-Raten auf als solche ohne Zirrhose (96 %, 51/53). Ein virologisches Therapieversagen wurde ausschließlich bei Patienten mit einer Ausgangsviruslast über 800 000 IU/ml HCV-RNA gefunden (n = 2; SVR-Rate bei Patienten mit > 800 000 IU/ml und 12-wöchiger Therapie mit Grazoprevir und Elbasvir 94 %, 34/36). Patienten, die über 16 Wochen mit der zusätzlichen Gabe von Ribavirin behandelt wurden (n = 8), erreichten in 100 % der Fälle einen SVR [331].

Eine Evaluation der Effektivität einer Therapieverlängerung bzw. der zusätzlichen Gabe von Ribavirin bei Patienten mit einer Zirrhose und/ oder einer Baseline-Viruslast > 800 000 IU/ml liegt nicht vor.

Daher kann bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-4-Infektion eine Therapie mit Grazoprevir und Elbasvir über 12 Wochen durchgeführt werden. Bei Patienten mit einer Ausgangsviruslast > 800 000 IU/ml HCV-RNA kann Ribavirin zusätzlich gegeben und die Therapie auf 16 Wochen verlängert werden. Bei Vorliegen einer Leberzirrhose sollte zusätzlich Ribavirin gegeben und die Therapie auf 16 Wochen verlängert werden.

#### **Paritaprevir/r, Ombitasvir und Ribavirin**

Zur Erst- und Re-Therapie von Patienten mit einer HCV-Genotyp-4-Infektion mit Paritaprevir/r und Ombitasvir mit und ohne Gabe von Ribavirin liegen Studiendaten von 135 Patienten vor (Ib) [360]. Die SVR-Raten betrugen 91 % bei der Ersttherapie ohne Ribavirin und jeweils 100 % bei der Erst- bzw. Re-Therapie mit der zusätzlichen Gabe von Ribavirin. Aufgrund der geringen Patientenzahlen pro Studienarm ist die Bedeutung der zusätzlichen Gabe von Ribavirin nicht geklärt.

Patienten mit kompensierter Leberzirrhose (n = 120) wurden im Rahmen einer eigenen Studie mit der Kombinationstherapie aus Paritaprevir/r, Ombitasvir und Ribavirin untersucht (Ib) [361]. Die SVR-Raten betrugen nach 12- und 16-wöchiger Therapie 97 und 98 %. Als Prädiktor für eine Viruseradikation stellte sich der fehlende Nachweis von NS5A-Resistenzen vor Therapiebeginn mit SVR-Raten von 97 und 100 % bei Patienten mit und ohne Resistenzen dar (Ib) [361].

In einer Studie aus Ägypten wurden 160 Patienten mit und ohne Leberzirrhose untersucht. Die SVR-Raten nach einer Therapie mit Paritaprevir/r, Ombitasvir und Ribavirin über 12 Wochen lagen bei 94 und 97 % [362].

Damit sollte bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-4-Infektion die Therapie mit Paritaprevir/r, Ombitasvir und Ribavirin über 12 Wochen unabhängig vom Vorthapiestatus und dem Vorliegen einer Zirrhose durchgeführt werden (Ib).

#### **Simeprevir plus Sofosbuvir**

Die Zulassung der Interferon-freien Kombinationstherapie mit dem nukleosidischen Polymerase-Inhibitor Sofosbuvir und dem NS3-Protease-Inhibitor Simeprevir mit oder ohne die Gabe von Ribavirin basieren auf den Daten beim HCV-Genotyp 1 (siehe oben) und der grundsätzlichen hohen Wirksamkeit von Simeprevir beim HCV-Genotyp 4 in Phase-1-Studien bzw. in Phase-3-Studien in Kombination mit PEG-Interferon/Ribavirin [363, 364]. Es besteht eine Zulassungsbeschränkung für Patienten mit dringender Therapieindikation bzw. Interferon-Unverträglichkeit.

Zwischenzeitlich wurde eine Phase-2-Studie bei 63 Patienten mit einer HCV-Genotyp-4-Infektion aus Ägypten mit und ohne Zirrhose mit der Gabe von Simeprevir und Sofosbuvir über 8 oder 12 Wochen durchgeführt (IIb) [365]. Die SVR-Raten bei der 8- und 12-wöchigen Therapiedauer betrugen 75 und 100 %.

Eine Therapie von Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion mit Simeprevir und Sofosbuvir wird aufgrund der Zulassungsbeschränkung und besser evaluierter Therapiealternativen nicht generell empfohlen (IIb).

#### **Daclatasvir und Sofosbuvir ± Ribavirin**

Die Zulassung der Kombinationstherapie aus Daclatasvir und Sofosbuvir beruht auf den Ergebnissen einer Phase-2-Studie bei den HCV-Genotypen 1, 2 und 3, der Wirksamkeit von Daclatasvir in vitro sowie bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-4-Infektion in der Triple-Therapie in Kombination mit PEG-Interferon und Ribavirin (II) [334].

Im Rahmen von 2 Phase-3-Zulassungsstudien wurden 4 Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion und fortgeschrittener Zirrhose sowie 3 Patienten ohne Zirrhose für eine Therapie über 12 Wochen mit Daclatasvir und Sofosbuvir mit (Zirrhose) und ohne (Patienten ohne Zirrhose) die zusätzliche Gabe von Ribavirin eingeschlossen. Die SVR-Raten betrugen 100 % (IIb) [275, 335].

Eine Therapie von Patienten mit einer HCV-Genotyp-4-Infektion mit Daclatasvir und Sofosbuvir mit und ohne Ribavirin wird aufgrund der beschränkten Patientenzahlen und alternativen, besser evaluierten Therapieoptionen nicht generell empfohlen (IIb).

### **4.2.5 HCV-Genotyp 5 und 6**

#### **EMPFEHLUNG 4.2.5**

Für Patienten mit einer HCV-Genotyp-5- oder -6-Infektion werden unter Berücksichtigung des Zirrhosestatus, des Vorthapiestatus, der Komedikation und ev. Komorbiditäten folgende Therapieoptionen empfohlen (siehe auch ► **Tab. 4.2.5** Therapieregime):

- Ledipasvir plus Sofosbuvir für 12 Wochen (IIb/B)
- Velpatasvir plus Sofosbuvir für 12 Wochen (IIb/B)

**Konsensstärke: 100 %, starker Konsens**

#### **Erläuterungen**

##### **Ledipasvir und Sofosbuvir**

Ledipasvir weist in vitro eine hohe antivirale Aktivität bei HCV-Genotyp-5 und -6-Isolaten auf [354].

► **Tab. 4.2.5** Übersicht der empfohlenen Therapieregime beim HCV-Genotyp 5 und 6.

Therapieregime	Dauer (Wo.)	Pat. ohne Zirrhose		Pat. mit komp. Zirrhose	
		TN <sup>1</sup>	TE <sup>2</sup>	TN <sup>1</sup>	TE <sup>2</sup>
LDV + SOF	12	x	x	x	x
VEL + SOF	12	x	x	x	x

<sup>1</sup> TN: therapie-naiv.<sup>2</sup> TE: therapie-erfahren (i. d. R. Vorbehandlung mit (PEG)-Interferon ± RBV).

Therapie-naive und vorthapierte Patienten mit einer HCV-Genotyp-5-Infektion (n = 41), von denen 9 eine Leberzirrhose aufwiesen, wurden im Rahmen einer französischen Phase-2-Studie mit Ledipasvir und Sofosbuvir über 12 Wochen behandelt. Ein SVR wurde bei 95 % (39/41) aller Patienten und bei 89 % (8/9) der Patienten mit Zirrhose erreicht (IIb). Eine Vorthherapie oder das Vorliegen einer Zirrhose waren bei kleinen Fallzahlen keine negativen Prädiktoren für das Therapieansprechen [366].

In einer weiteren Studie aus Neuseeland wurden 25 therapie-naive bzw. vorthapierte Patienten mit einer HCV-Genotyp-6-Infektion mit Ledipasvir und Sofosbuvir über 12 Wochen behandelt. Zwei Patienten hatte eine Leberzirrhose. Die SVR-Rate betrug 96 % (24/25) (IIb) [367].

Daher sollte bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-5- oder -6-Infektion eine Therapie mit Ledipasvir und Sofosbuvir über 12 Wochen durchgeführt werden (IIb). Bei Patienten mit negativen Prädiktoren wie fehlendes Ansprechen auf eine Vorthherapie oder Leberzirrhose kann zusätzlich Ribavirin gegeben werden (V).

#### **Velpatasvir und Sofosbuvir**

Velpatasvir weist gegen verschiedene HCV-Genotyp-5- und -6-Isolate in vitro hohe antivirale Aktivitäten auf. Im Rahmen der Placebo-kontrollierten Phase-3-Zulassungsstudie mit der Therapie aus Velpatasvir und Sofosbuvir über 12 Wochen wurden 35 Patienten mit einer HCV-Genotyp-5-Infektion und 41 Patienten mit einer HCV-Genotyp-6-Infektion eingeschlossen. Die Patienten waren entweder therapie-naiv oder vorthapiert und 5 bzw. 6 Patienten mit dem HCV-Genotyp 5 bzw. 6 wiesen eine Zirrhose auf. Die SVR-Rate betrug 97 % (34/35) beim HCV-Genotyp 5 und 100 % beim HCV-Genotyp 6 (IIb). Alle Patienten mit Leberzirrhose erreichten ein dauerhaftes virologisches Therapieansprechen [320].

Damit sollte bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-5- oder -6-Infektion eine Therapie mit Velpatasvir und Sofosbuvir über 12 Wochen durchgeführt werden (IIb). Bei Patienten mit negativen Prädiktoren wie fehlendes Ansprechen auf eine Vorthherapie oder Leberzirrhose kann zusätzlich Ribavirin gegeben werden (V).

#### **Daclatasvir und Sofosbuvir**

Für Daclatasvir ist eine hohe antivirale In-vitro-Aktivität bei HCV-Genotyp-5- und -6-Isolaten vorhanden und es besteht grundsätzlich eine Zulassung auch für diese Genotypen (Fachinformation). Klinische Studiendaten für eine Kombinationstherapie aus Daclatasvir plus Sofosbuvir liegen für Patienten mit einer HCV-Genotyp-5-Infektion nicht vor. Im Rahmen einer Phase-3-Studie

wurde ein Patient mit einer HCV-Genotyp-6-Infektion über 12 Wochen behandelt, der einen SVR erreichte [275].

Daher wird aufgrund anderer verfügbarer und besser evaluierter Therapieregime eine Behandlung von Patienten mit einer HCV-Genotyp-5- oder -6-Infektion mit Daclatasvir nicht generell empfohlen.

### **4.3 Ersttherapie von Patienten mit DAA bei dekompensierter Zirrhose**

#### **FRAGESTELLUNG:**

*Wie sollen Patienten mit einer DAA-Ersttherapie bei dekompensierter Zirrhose behandelt werden?*

#### **EMPFEHLUNG 4.3**

Für Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose werden unter Berücksichtigung des Vorthapiestatus, der Komedikation und ev. Komorbiditäten folgende Therapieoptionen empfohlen:

- Velpatasvir plus Sofosbuvir ± Ribavirin beim HCV-Genotyp 1–6 für 12 oder 24 Wochen (Ib/A)
- Daclatasvir plus Sofosbuvir ± Ribavirin beim HCV-Genotyp 1–6 für 12 oder 24 Wochen (IIb/B)
- Ledipasvir plus Sofosbuvir ± Ribavirin beim HCV-Genotyp 1, 4, 5 oder 6 über 12 oder 24 Wochen (IIb/B)

Protease-Inhibitor basierte Regime sollten bei dekompensierter Zirrhose nicht gegeben werden (IV/B).

**Konsensstärke: 100 %, starker Konsens**

#### **Erläuterungen**

Die Behandlung von Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose sollte in erfahrenen Zentren durchgeführt werden.

Aufgrund der hepatischen Metabolisierung und möglicher toxischer Effekte, über die in Einzelfällen nach der Zulassung berichtet wurde, sollten HCV-NS3-Protease-Inhibitoren wie Grazoprevir, Paritaprevir und Simeprevir nicht bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose (Child B und C) eingesetzt werden (III) [368]. Für die Gabe von NS5A-Inhibitoren wie Daclatasvir, Ledipas-



vir oder Velpatasvir in Kombination mit Sofosbuvir und ggf. Ribavirin bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose, die einen primären renalen Metabolisierungsweg aufweisen, wurde über ein gehäuftes Auftreten von Infektionen, Laktatazidosen und anderen Komplikationen berichtet (III) [369–371]. Ein eindeutiger kausaler Zusammenhang mit der antiviralen Therapie konnte jedoch nicht nachgewiesen werden, sodass bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose aufgrund der insgesamt erhöhten Suszeptibilität durch die Initiierung einer antiviralen Therapie vermutlich das Risiko für Komplikationen leicht erhöht wird (I) [372].

Bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz (Creatinin-Clearance < 30 ml/min) ist eine Sofosbuvir-basierte antivirale Therapie nicht zugelassen, wurde jedoch in einzelnen Fällen erfolgreich und ohne Hinweise für schwere Nebenwirkungen durchgeführt (siehe unten).

Grundsätzlich ist bei der dekompensierten Leberzirrhose die Indikation und Möglichkeit zur Lebertransplantation zu prüfen. Auf der Grundlage der bisherigen Erfahrungen scheinen die meisten Patienten mit einem niedrigen bis mittleren MELD-Wert von einer antiviralen Therapie mit anhaltender Verbesserung der Leberfunktion zu profitieren, während in der Mehrzahl der Patienten mit höheren MELD-Werten (typischerweise MELD > 20) trotz Viruseradikation keine klinische Verbesserung zu erwarten ist (siehe auch Kapitel Transplantation) (I) [283, 285, 290].

#### **Daclatasvir plus Sofosbuvir und Ribavirin**

Patienten mit einer HCV-Genotyp-1 bis 4-Infektion und dekompensierter Zirrhose (n = 48) wurden im Rahmen einer Phase-3-Studie mit Daclatasvir, Sofosbuvir und Ribavirin über 12 Wochen behandelt. Die SVR-Raten betrugen 94 und 56 % bei Patienten mit Child-B- und -C-Zirrhose. Vergleichsuntersuchungen mit und ohne Ribavirin bzw. zwischen einer Therapiedauer von 12 und 24 Wochen liegen nicht vor.

Damit sollte bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose eine Therapie mit Daclatasvir, Sofosbuvir und Ribavirin über 12 Wochen durchgeführt werden (IIb).

#### **Ledipasvir plus Sofosbuvir und Ribavirin**

Die Effektivität der Kombinationstherapie aus Sofosbuvir plus Ledipasvir und Ribavirin über 12 bzw. 24 Wochen bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1- oder -4-Infektion mit dekompensierter Leberzirrhose (Child B und C) vor oder nach Lebertransplantation wurde in mehreren Studien untersucht [274, 373]. In einer Studie mit allerdings überwiegend Patienten mit kompensierter Zirrhose wurde auch ein Vergleich zwischen einer Therapie mit Ledipasvir, Sofosbuvir und Ribavirin über 12 Wochen vs. Ledipasvir und Sofosbuvir über 24 Wochen durchgeführt [374].

Insgesamt zeigten sich in der Child-B-Situation (n = 108) SVR-Raten von 86 und 92 % nach einer Therapie mit Ledipasvir, Sofosbuvir und Ribavirin über 12 bzw. 24 Wochen. Bei Patienten mit einer Child-C-Zirrhose (n = 101) lagen die SVR-Raten mit 84 und 81 % niedriger [274, 373]. In der Studie mit mehrheitlich kompensierter Zirrhose (n = 154) erreichten 96 % der Patienten, die Ledipasvir, Sofosbuvir und Ribavirin über 12 Wochen erhalten hatten, und 97 % derjenigen, die eine 24-wöchige Therapie mit lediglich Ledipasvir und Sofosbuvir erhalten hatten, einen SVR [374].

Studiendaten zu Patienten mit einer HCV-Genotyp-5- oder -6-Infektion liegen nicht vor. Die grundsätzliche Effektivität der The-

rapie ist jedoch bei Patienten mit kompensierter Zirrhose gezeigt worden (II) [358, 366, 367].

Damit sollte bei Patienten mit einer dekompensierten Zirrhose eine Therapie mit Ledipasvir, Sofosbuvir und Ribavirin über 12 Wochen erfolgen (IIb). Bei Kontraindikationen für die Gabe von Ribavirin kann eine Therapie mit Ledipasvir und Sofosbuvir über 24 Wochen erfolgen (V).

#### **Velpatasvir plus Sofosbuvir ± Ribavirin**

Bei 275 Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose und Infektion mit den HCV-Genotypen 1–4 sowie einem Patienten mit HCV-Genotyp 6 wurde in einer 3-armigen Phase-3-Studie die Kombinationstherapie aus Velpatasvir, Sofosbuvir für 12 oder 24 Wochen sowie eine Therapie aus Velpatasvir, Sofosbuvir und Ribavirin über 12 Wochen evaluiert (Ib) [350].

Die SVR-Raten bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1-Infektion, die Velpatasvir und Sofosbuvir ohne und mit Ribavirin über 12 Wochen erhalten hatten, lagen bei 88 und 96 %. Die längere Therapie über 24 Wochen ohne Ribavirin führte in 92 % der Fälle zu einem SVR und zeigte damit keine signifikante Steigerung der Effektivität. Bei den HCV-Genotypen 2 und 4 erreichten alle Patienten mit der 12-wöchigen Therapie mit und ohne Ribavirin ein dauerhaftes virologisches Therapieansprechen. Bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose und einer HCV-Genotyp-3-Infektion konnte lediglich mit der 3-fach-Therapie mit Velpatasvir, Sofosbuvir und Ribavirin über 12 Wochen eine SVR von 85 % erreicht werden, während die Kombinationstherapien ohne Ribavirin über 12 oder 24 Wochen lediglich bei jeweils 50 % der Patienten zu einem SVR führten [350].

Damit sollte zur Therapie von Patienten mit dekompensierter Zirrhose eine Therapie mit Velpatasvir, Sofosbuvir und Ribavirin über 12 Wochen durchgeführt werden (Ib). Während bei den HCV-Genotypen 1, 2, 4–6 bei eingeschränkter Verträglichkeit auch eine Therapie ohne Ribavirin möglich ist, sollte beim HCV-Genotyp 3 die Behandlung möglichst unter Einschluss von Ribavirin erfolgen (Ib). Eine Therapie über 24 Wochen sollte nur im Einzelfall erfolgen.

## **4.4 Therapie von Patienten nach einem Versagen einer DAA-Therapie**

### **FRAGESTELLUNG:**

**Wie sollen Patienten nach einem Versagen einer DAA-Therapie behandelt werden?**

### **EMPFEHLUNG 4.4**

Aufgrund virologischer Grundsätze wird folgendes Vorgehen möglichst auf der Grundlage einer Resistenzanalyse empfohlen (II/B):

- Behandlung mit mind. 2 DAAs und ggf. zusätzlich Ribavirin
- Wechsel bzw. Hinzunahme von NS3-Protease- bzw. NS5A-Inhibitor im Vergleich zur Vortherapie
- Ggf. Therapieverlängerung auf 24 Wochen

- Multitarget-Therapie mit Paritaprevir/r, Ombitasvir und Dasabuvir plus Sofosbuvir oder Grazoprevir, Elbasvir und Sofosbuvir insbesondere bei Resistenzen gegenüber NS3-Protease- und NS5A-Inhibitor

**Konsensstärke: 98 %, starker Konsens**

### Erläuterungen

Patienten mit einem Versagen auf eine Interferon-basierte Triple-Therapie mit einem Protease-, NS5A- oder NS5B-Inhibitor können mit einer Interferon-freien DAA-Therapie mit Wechsel der Substanzklasse wie oben dargestellt behandelt werden (I) [315, 320, 335, 375].

Bei einem Therapieversagen können Resistenz-assoziierte Varianten (RAVs) gegenüber den eingesetzten DAAs bei 80–90 % der Patienten nachgewiesen werden [315, 320, 330, 340, 356, 376]. Die Dauer der Nachweisbarkeit von viralen Resistenzen mit einer populationsbasierten Sequenzierung bei Patienten mit Therapieversagen reicht in den meisten Fällen bei Resistenzen gegenüber Protease-Inhibitoren über wenige Monate bis zu einem Jahr [356, 377, 378]. Nach Einsatz eines nicht-nukleosidischen NS5B-Inhibitors (Dasabuvir) sind RAVs in ca. 50 % der Fälle nach einem Jahr weiterhin nachweisbar [379]. RAVs gegenüber dem nukleosidischen Polymerase-Inhibitor Sofosbuvir wurden bisher nur in wenigen Einzelfällen nachgewiesen und scheinen eine sehr kurze Halbwertszeit von wenigen Wochen aufzuweisen [380–382]. Bei einem Therapieversagen auf einen NS5A-Inhibitor persistieren die selektierten RAVs dagegen in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle über Jahre [356, 383].

Eine Wiederholung des eingesetzten DAA-Therapieregimes ohne Beachtung von viralen Resistenzen ist nicht zu empfehlen. In einer Studie mit einer wiederholten Therapie mit Ledipasvir und Sofosbuvir wurde trotz Verlängerung der Therapiedauer auf 24 Wochen ein SVR bei Patienten mit NS5A-RAVs lediglich in 60 % und bei dem Vorliegen der Hauptresistenzvariante Y93H/N in nur 33 % beobachtet (II) [384].

Bei einer dringlichen Indikation für eine erneute antivirale Therapie wie z. B. bei Patienten mit Leberzirrhose oder schwerer extrahepatischer Manifestation erfolgt die erneute Behandlung bis zum Vorliegen von Studienergebnissen daher auf der Grundlage virologischer Überlegungen und Daten von kleineren Kohorten.

[Kürzlich wurde mit der 3-fach-DAA-Therapie aus Voxilaprevir, Velpatasvir und Sofosbuvir über 12 Wochen eine hocheffektive pangenotypische Therapieoption für Patienten mit einem Versagen auf eine Interferon-freie DAA-Therapie zugelassen. Die SVR-Raten lagen bei >95 %, waren unabhängig von vorliegenden viralen Resistenzen und die Behandlung war bis auf leichte gastrointestinale Beschwerden sehr gut verträglich. Daher wird die Behandlung mit Voxilaprevir, Velpatasvir und Sofosbuvir über 12 Wochen zur Standardtherapie bei Patienten mit einem Versagen auf eine erste Interferon-freie DAA-Kombinationstherapie.]\*

\* Die in eckigen Klammern dargestellten Textpassagen enthalten weiterführende Hinweise und/oder Präparate, die zum Zeitpunkt der Leitlinienerstellung und Abstimmung mittels Delphi-Runden noch nicht verfügbar waren. Eine Aktualisierung der Leitlinie als Addendum zur Therapie der HCV-Infektion ist für das Jahr 2018 geplant.

### Versagen auf Sofosbuvir plus Ribavirin

Bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1- oder -4-Infektion können alle für die DAA-Ersttherapie oben empfohlenen Kombinationstherapien eingesetzt werden (IIb) [385].

Bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-2-Infektion sollte ggf. das Vorliegen einer viralen Chimäre (HCV-Genotyp 2k/1b) überprüft werden (siehe oben). Bei Nachweis einer Genotyp2/1-Chimäre sollte eine Genotyp-1-spezifische Therapie durchgeführt werden. Als Re-Therapie einer echten Genotyp-2-Infektion ist eine Behandlung mit einem NS5A-Inhibitor (Daclatasvir oder Velpatasvir) in Kombination mit Sofosbuvir über 12 Wochen zu empfehlen (IIb) [348].

Bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-3-Infektion ist eine Re-Therapie mit einem NS5A-Inhibitor (Daclatasvir oder Velpatasvir) in Kombination mit Sofosbuvir und Ribavirin über 12 bis 24 Wochen zu empfehlen (IIb) [386].

### Versagen auf Simeprevir plus Sofosbuvir

Bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1- oder -4-Infektion und Versagen auf Simeprevir plus Sofosbuvir ist eine Re-Therapie unter Einschluss eines NS5A-Inhibitors zu empfehlen (IIb). In kleinen Kohorten von HCV-Genotyp-1-infizierten Patienten war eine Re-Therapie mit Ledipasvir und Sofosbuvir mit und ohne Ribavirin über 12 oder 24 Wochen in ca. 90 % der Fälle erfolgreich [386, 387]. Ebenso erreichte die Mehrzahl der Patienten einen SVR, die eine Re-Therapie mit Paritaprevir/r, Ombitasvir und Dasabuvir mit und ohne Ribavirin über 12 oder 24 Wochen erhielten [386].

### Versagen auf NS5A-Inhibitor plus Sofosbuvir

Bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1- oder -4-Infektion und einem Versagen auf eine DAA-Kombinationstherapie mit einem NS5A-Inhibitor in Kombination mit Sofosbuvir ist, nach Durchführung einer Resistenztestung und fehlenden hochgradigen RAVs (Varianten an Position R155 oder D168), eine Re-Therapie unter Einschluss eines NS3-Protease-Inhibitors zu empfehlen (IIb). Hier liegen Daten von kleinen Kohorten vor, die eine Re-Therapie mit Simeprevir und Sofosbuvir mit und ohne Ribavirin über 12 oder 24 Wochen erhielten. Die SVR-Raten betrugen zwischen 87 und 100 % [48, 375]. Alternativ scheint auch eine Re-Therapie mit Paritaprevir/r, Ombitasvir und Dasabuvir sowie Ribavirin möglich zu sein, bei der ebenfalls über hohe SVR-Raten berichtet wurde [386].

Für Patienten mit einer HCV-Genotyp-2-Infektion ist bei Versagen auf Daclatasvir plus Sofosbuvir eine Re-Therapie mit dem neueren NS5A-Inhibitor Velpatasvir in Kombination mit Sofosbuvir und Ribavirin über 24 Wochen zu empfehlen, da kein Protease-Inhibitor mit antiviraler Aktivität gegenüber HCV-Genotyp-2-Isolaten zur Verfügung steht (V).

Bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-3-Infektion steht ebenfalls keine alternative Substanzklasse zur Verfügung, da keiner der zugelassenen NS3 Protease-Inhibitoren eine hohe antivirale Aktivität gegenüber HCV-Genotyp-3-Isolaten aufweist und auch der nicht-nukleosidische NS5B-Inhibitor Dasabuvir wirkungslos ist. Für den NS3-Protease-Inhibitor Grazoprevir existiert in der zugelassenen Dosierung eine mäßige Aktivität gegenüber HCV-Genotyp-3-Isolaten. In einer Kombinationstherapie mit Elbasvir und Ribavirin über 18 Wochen erreichten 57 % der Patienten einen SVR [388].

Velpatasvir weist gegenüber NS5A-RAVs, die unter Daclatasvir selektioniert wurden, in vitro eine höhere antivirale Aktivität als Daclatasvir auf [389]. Daher wäre bei Versagen auf Daclatasvir eine Re-Therapie mit Velpatasvir, Sofosbuvir und Ribavirin über 24 Wochen zu empfehlen (V).

#### Versagen 3D-Therapie

Bei Patienten mit einem Versagen auf die Therapie aus Paritaprevir/r, Ombitasvir und Dasabuvir ist mit viralen Resistenzen gegenüber allen 3 eingesetzten Substanzklassen zu rechnen [379]. Eine Re-Therapie sollte daher den nukleotidischen Polymerase-Inhibitor Sofosbuvir einschließen. Entsprechend den vorliegenden RAVs sollten die weiteren DAAs als Kombinationspartner ausgewählt werden. In einer kleinen Kohorte von Patienten mit multiplen RAVs gegenüber NS3-Protease-, NS5A- und nicht-nukleosidischen NS5B-Inhibitoren wurde eine multi-target antivirale Therapie aus Paritaprevir/r, Ombitasvir, Dasabuvir und Sofosbuvir untersucht. Bei Patienten mit HCV-Genotyp 1b erfolgte die Therapie über 12 Wochen. Bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1a-Infektion wurde zusätzlich Ribavirin gegeben und bei Vorliegen einer Zirrhose die Therapie auf 24 Wochen verlängert. Die SVR-Rate betrug 95 % (21/22) [390].

Für die Re-Therapie nach Versagen auf eine DAA-Therapie wurden in mehreren Studien multi-target-Ansätze untersucht. Hierbei wurde neben der 3D-Therapie plus Sofosbuvir und ggf. Ribavirin wie oben dargestellt auch eine Kombinationstherapie aus Grazoprevir, Elbasvir und Sofosbuvir sowie die [nun seit kurzem verfügbaren] Kombinationstherapien aus Velpatasvir, Sofosbuvir und dem Protease-Inhibitor Voxilaprevir (GS-9857) und die Kombination aus den zwei Zweitgenerations-NS3-Protease- und NS5A-Inhibitoren Glecaprevir und Pibrentasvir mit einer Therapiedauer von jeweils 12 Wochen untersucht. Der Anteil an eingeschlossenen Patienten (n = 22 bis n = 128) mit RAVs lag zwischen 60 und 89 % und die SVR-Raten lagen bei 94 – 100 % [390 – 393]. [Mit der 3-fach-DAA-Therapie aus Voxilaprevir, Velpatasvir und Sofosbuvir steht nun eine zugelassene Therapie für DAA-Versager zur Verfügung. Daten aus der klinischen Praxis liegen bisher nicht vor. Weitere Therapieregime werden aktuell in Studien untersucht. Für multiple DAA-Versager liegen bisher keine Daten zu effektiven Therapieoptionen vor, sodass in entsprechenden Fällen eine antivirale Therapie nach virologischen Gesichtspunkten und einer aktuellen Resistenzanalyse individuell ausgesucht werden sollte.]\*

## 4.5 Resistenzanalyse

### FRAGESTELLUNG:

**Wann sollte eine Resistenzanalyse erfolgen?**

### EMPFEHLUNG 4.5

- Eine virale Resistenzanalyse vor einer Ersttherapie mit einem Interferon-freien Therapieregime sollte nicht generell erfolgen (IIb/B).
- Vor einer Therapie mit Grazoprevir und Elbasvir für 12 Wochen sollte bei Patienten mit einer HCV Genotyp 1a Infektion eine NS5A Resistenzanalyse erfolgen (IIb/B).
- Bei Patienten mit einer HCV Genotyp 3 Infektion kann eine NS5A Resistenzanalyse vor einer Therapie mit Daclatasvir oder Velpatasvir in Kombination mit Sofosbuvir erfolgen (V/C).
- Zur Auswahl einer Re-Therapie von Patienten mit einem Versagen auf eine direkt antivirale Kombinationstherapie sollte eine Resistenzanalyse erfolgen (II/B).

**Konsensstärke: 94 %, Konsens**

### Erläuterungen

Prä-existente oder selektionierte Resistenz-assoziierte Varianten (RAVs) gegenüber den verschiedenen DAAs beeinflussen die antivirale Aktivität der entsprechenden Substanz und können daher mit einer Verringerung der Viruseradikationsrate assoziiert sein.

Für die konventionelle Triple-Therapie von HCV-Genotyp-1-infizierten Patienten mit Simeprevir, PEG-Interferon und Ribavirin hatte die Präexistenz einer Q80K-Variante einen signifikant ungünstigen Einfluss auf die SVR-Rate [394, 395]. Bei der Interferon-freien Therapie gibt es ebenfalls Evidenzen, dass virale Resistenzen die Viruseradikationsrate beeinflussen. Bei der Kombinationstherapie aus einem Protease- und einem NS5A-Inhibitor (Asunaprevir plus Daclatasvir) bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1b-Infektion, die eine zugelassene Interferon-freie Therapie in Japan darstellt, fanden sich hoch-signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne prä-existente virale Resistenzen (38 vs. 90 % SVR). Die Prävalenz von RAVs lag bei 11 % der Patienten [396]. Für die zugelassenen DAA-Kombinationstherapien führen prä-existente RAVs insbesondere im Kontext mit anderen negativen Prädiktoren zu einer Verringerung der SVR-Rate.

### HCV-Genotyp 1

Für die aktuell im deutschsprachigen Raum beim HCV-Genotyp 1 am meisten eingesetzten Therapien liegen inzwischen genaue Daten zum Einfluss von RAVs auf das virologische Therapieansprechen bei einer DAA-Ersttherapie vor. Dabei zeigt sich, dass RAVs nicht generell zu einem Therapieversagen führen. Vielmehr wird bei Patienten mit mehreren negativen Prädiktoren wie der Infektion mit dem HCV-Subtyp 1a, einem Versagen auf eine Interferon-basierte Vortherapie und einer bereits vorhandenen Zirrhose und zusätzlich nachweisbaren RAVs eine Verringerung der SVR-Rate im Vergleich zu Patienten ohne RAVs gefunden [376, 389]. Bei der Beurteilung der Bedeutung von RAVs ist zudem wichtig, dass nur die DAA-Substanz-spezifischen Resistenzen beurteilt werden, die in einer Häufigkeit von mindestens 15 % in der Quasispezies nachweisbar sind (populations-basiertes Detektionsniveau), da in der Regel bei einer Einbeziehung von unspezifischen Varianten und selten in der Quasispezies vorhande-

\* Die in eckigen Klammern dargestellten Textpassagen enthalten weiterführende Hinweise und/oder Präparate, die zum Zeitpunkt der Leitlinienerstellung und Abstimmung mittels Delphi-Runden noch nicht verfügbar waren. Eine Aktualisierung der Leitlinie als Addendum zur Therapie der HCV-Infektion ist für das Jahr 2018 geplant.

nen RAVs kein relevanter Einfluss auf die SVR nachweisbar ist [376, 389].

#### **Ledipasvir und Sofosbuvir**

Für die zugelassenen Kombinationstherapien aus Ledipasvir und Sofosbuvir konnte eine verminderte SVR-Rate bei präexistenten RAVs im Bereich des NS5A-Gens insbesondere bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1a-Infektion, Re-Therapie und Zirrhose gefunden werden. Bei allen anderen Patienten waren minimale Veränderungen der SVR-Raten mit einem Unterschied von 1–5 % zwischen Patienten mit und ohne Baseline-RAVs nachweisbar, sodass eine generelle Resistenztestung vor Therapiebeginn nicht empfohlen wird (Ib) [397, 398].

#### **Velpatasvir und Sofosbuvir**

Bei der Kombinationstherapie aus Velpatasvir und Sofosbuvir konnte bei HCV-Genotyp-1-infizierten Patienten mit SVR-Raten von 100 und 99 % bei Patienten mit und ohne RAVs kein Einfluss von Resistenzen auf das Therapieansprechen auch bei verschiedenen Subgruppen mit negativen Prädiktoren gefunden werden, sodass hier ebenfalls keine Resistenztestung empfohlen wird [320, 349].

#### **3D-Therapie**

Ähnlich ist die Situation für die zugelassenen Therapieoptionen der Behandlung mit Paritaprevir/r, Ombitasvir und Dasabuvir mit und ohne Ribavirin. Präexistente Resistenzen im Bereich des NS3-, des NS5A- oder des NS5B-Gens hatten keinen signifikanten Einfluss auf das virologische Therapieansprechen. Bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1b-Infektion lagen die SVR-Raten mit und ohne Resistenzen bei 99–100 %. Die SVR-Raten von Patienten mit einer HCV-Genotyp-1a-Infektion mit und ohne RAVs im Bereich des NS3- und des NS5A-Gens lagen für die zugelassenen Therapien jeweils zwischen 96–97 % und 96–97 % [399]. Damit wird auch für die 3D-Therapie keine Resistenztestung vor Beginn einer DAA-Ersttherapie empfohlen (Ib).

#### **Grazoprevir und Elbasvir**

Bei der Behandlung mit Grazoprevir und Elbasvir hatten RAVs im Bereich der NS3-Protease keinen wesentlichen Einfluss auf das Therapieansprechen. Bei einer Infektion mit dem HCV-Genotyp 1b wurde ebenfalls kein signifikanter Einfluss von prä-existenten Resistenzen im Bereich des NS5A-Gens mit SVR-Raten von 92 und 99 % bei Patienten mit und ohne RAVs gefunden [330, 331]. Bei einer Therapie mit Grazoprevir und Elbasvir über 12 Wochen und einer HCV-Genotyp-1a-Infektion lagen die SVR-Raten bei Patienten mit und ohne Baseline-RAVs jedoch bei 53 und 97 % [330, 331]. Lag eine Ausgangsviruslast <800 000 IU/ml vor, konnte kein klinisch relevanter Einfluss von Baseline-RAVs nachgewiesen werden. Durch eine Verlängerung der Therapie auf 16 Wochen und Hinzunahme von Ribavirin wurde eine SVR bei allen Patienten unabhängig vom Nachweis von NS5A-RAVs erreicht. Baseline-RAVs im NS5A-Gen fanden sich bei 7 % der HCV-Genotyp-1a- und 14 % der HCV-Genotyp-1b-infizierten Patienten (Fachinformation).

Damit wird für die Therapie mit Grazoprevir und Elbasvir eine Resistenztestung vor Therapiebeginn nicht bei HCV-Genotyp-1b-infizierten Patienten, wohl aber bei einer HCV-Genotyp-1a-Infektion empfohlen, wenn die HCV-RNA über 800 000 IU/ml beträgt (IIb). Bei Patienten mit nachweisbarer NS5A Resistenz (M/L28 T/A, Q/R30E/H/R/G/K/L/D, L31 M/V/F, H58 D, Y93C/H) sollte eine

Therapie mit Grazoprevir und Elbasvir auf 16 Wochen verlängert und zusätzlich Ribavirin gegeben werden (IIb).

#### **HCV-Genotyp 2**

##### **Sofosbuvir-basierte Therapien**

Bei einer Therapie des HCV-Genotyps 2 mit Sofosbuvir und Ribavirin oder Velpatasvir und Sofosbuvir fanden sich keine Hinweise für eine Bedeutung von prä-existenten Resistenzen im Bereich des NS5A- oder NS5B-Gens für das virologische Therapieansprechen. Präexistente Resistenzen gegenüber Ribavirin oder Sofosbuvir sind bisher nicht bekannt und bei Patienten mit und ohne RAVs im NS5A-Protein fanden sich identische SVR-Raten mit jeweils 99–100 % [344, 349, 376].

##### **Virale Chimären**

Bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-2-Infektion und einem Versagen auf eine Interferon-basierte Vortherapie bzw. eine Behandlung mit Sofosbuvir und Ribavirin ist an eine virale Rekombinante zu denken. Diese stellt in der Regel eine Chimäre zwischen dem HCV-Genotyp 2k und 1b dar, wird typischerweise durch kommerzielle HCV-Genotypisierungssays lediglich als HCV-Genotyp 2 erkannt und wird insbesondere bei Patienten mit einem Migrationshintergrund aus Ländern der ehemaligen Sowjetunion gefunden. Die Behandlung mit Sofosbuvir und Ribavirin führt in der Regel zu einem Relapse, während mit HCV-Genotyp-1-basierten Therapien hohe SVR-Raten erreicht werden [60, 348].

#### **HCV-Genotyp 3**

##### **Daclatasvir und Sofosbuvir**

Bei der Therapie von Patienten mit einer HCV-Genotyp-3-Infektion mit Daclatasvir und Sofosbuvir über 12 Wochen wurden erhebliche Unterschiede der SVR-Rate zwischen Patienten mit und ohne Baseline-RAVs im NS5A-Gen nachgewiesen. Während die SVR-Raten bei fehlendem Nachweis der Y93H-Variante bei 92 % lagen, konnten nur 54 % der Patienten mit vorhandener Y93H-Resistenz im NS5A-Gen geheilt werden. Dies galt sowohl für Patienten mit (68 %, 19/28 vs. 25 %, 1/4) als auch ohne Leberzirrhose (98 %, 105/107 vs. 67 %, 6/9) [351]. Vermutlich ist durch eine Therapieverlängerung auf 16 oder 24 Wochen und die Hinzunahme von Ribavirin eine Steigerung der SVR-Rate möglich, wenngleich hierzu prospektive kontrollierte Studiendaten fehlen [352]. NS5A-Resistenzen wurden in 6–9 % der Patienten vor Therapiebeginn nachgewiesen [351, 400].

Daher kann insbesondere für Patienten ohne Leberzirrhose und einer geplanten Therapie mit Daclatasvir und Sofosbuvir über 12 Wochen eine Resistenztestung durchgeführt werden (IIb). Bei Patienten mit nachweisbarer Y93H-Variante kann zusätzlich Ribavirin gegeben werden (V).

##### **Velpatasvir und Sofosbuvir**

Bei Patienten mit und ohne prä-existente NS5A-Resistenzen, die in 12 % der Fälle nachgewiesen wurden, und einer Therapie mit Velpatasvir und Sofosbuvir über 12 Wochen lagen die SVR-Raten bei 88 und 97 % [344, 349]. Für die Hauptresistenzvariante Y93H zeigte sich die größte Differenz mit einer SVR-Rate von 84 vs. 96 %. Der Effekt war sowohl bei Patienten mit (50 vs. 93 %) als auch in abgeschwächter Form ohne Leberzirrhose (91 vs. 99 %) nachweisbar. Es ist zu vermuten, dass durch eine Hinzunahme von Ribavirin und ggf. eine Verlängerung der Therapiedauer eine Steigerung der SVR-Rate erreicht werden kann. Bisher liegen jedoch lediglich Daten aus einer Studie bei Patienten mit dekom-



pensierter Zirrhose und einer Therapie mit Velpatasvir, Sofosbuvir und Ribavirin über 12 Wochen vor. Hier lag die SVR-Rate bei fehlender Y93H-Resistenz bei 91 % (10/11 Patienten). Von den zwei Patienten mit Y93H erreichte einer eine SVR (50 %, 1/2).

Damit kann bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-3-Infektion und einer geplanten Therapie mit Velpatasvir und Sofosbuvir eine Resistenzanalyse durchgeführt und bei Vorliegen von einer Y93H-NS5A-Resistenz zusätzlich Ribavirin gegeben werden (V).

#### HCV-Genotyp 4–6

Die Bedeutung viraler Resistenzen bei der Behandlung von Patienten mit einer HCV-Genotyp-4-, -5- oder -6-Infektion ist aufgrund der geringen Patientenzahlen in den Zulassungsstudien nicht gut bekannt und wenig untersucht. Aufgrund der zahlreichen vorkommenden verschiedenen HCV-Subtypen im Bereich des HCV-Genotyps 4 sind jedoch unterschiedliche antivirale Effektivitäten der DAAs möglich [320, 349, 376]. So findet sich beispielsweise eine verringerte antivirale Aktivität von Ledipasvir beim HCV-Genotyp 4r, sodass in der Zulassungsstudie 2 von 3 Patienten mit diesem seltenen Subtyp einen Rückfall nach Therapieende aufwiesen [358]. Insgesamt wird aufgrund der fehlenden Daten und Konsequenzen bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-4–6-Infektion aktuell keine Resistenztestung vor Beginn einer DAA-Therapie empfohlen (V).

#### Patienten mit Versagen auf eine DAA-Therapie

Bei Patienten mit Therapieversagen auf eine DAA-basierte Therapie sind direkt nach Therapieende bei 72–85 % der Patienten RAVs nachweisbar [377, 379, 396, 401]. Bei der direkt antiviralen Therapie mit Paritaprevir/r, Ombitasvir und Dasabuvir fanden sich in 58 % der Fälle RAVs gegenüber allen 3 Wirksubstanzen. Während die Frequenz von RAVs gegenüber den NS3-Protease-Inhibitoren typischerweise nach einigen Monaten unterhalb der Nachweisgrenze von populationsbasierten Sequenzierungsassays abfällt, persistieren RAVs gegenüber den NS5A-Inhibitoren langfristig über Jahre [377, 402–404]. RAVs gegenüber Sofosbuvir wurden bisher nur bei einzelnen Patienten beobachtet und waren innerhalb weniger Wochen nicht mehr nachweisbar [381]. Insgesamt scheint die Bedeutung von RAVs für die Re-Therapie bei Patienten mit DAA-Therapieversagen eine größere Rolle zu spielen als bei der Ersttherapie [384]. [Mit der Zulassung von Voxilaprevir, Velpatasvir und Sofosbuvir steht seit kurzem eine pangenotypische Re-Therapie von DAA-Versagern zur Verfügung, die unabhängig von viralen Resistenzen eine hohe Effektivität mit SVR-Raten > 95 % aufwies.]\*

## 4.6 Nebenwirkungen, Medikamenteninteraktionen und Niereninsuffizienz

### 4.6.1 Behandlung von Nebenwirkungen

#### FRAGESTELLUNG:

*Wie sollen Nebenwirkungen behandelt werden?*

\* Die in eckigen Klammern dargestellten Textpassagen enthalten weiterführende Hinweise und/oder Präparate, die zum Zeitpunkt der Leitlinienerstellung und Abstimmung mittels Delphi-Runden noch nicht verfügbar waren. Eine Aktualisierung der Leitlinie als Addendum zur Therapie der HCV-Infektion ist für das Jahr 2018 geplant.

#### EMPFEHLUNG 4.6.1

- Die Nebenwirkungen der Interferon-freien DAA-Kombinationstherapie sind gering ausgeprägt und es soll eine symptomatische Behandlung unter Beachtung ev. Medikamenteninteraktionen erfolgen (Ib/A).
- Die typischen Ribavirin-assoziierten Nebenwirkungen wie eine Hämolyse sollen durch eine stufenweise Dosisreduktion behandelt werden (Ib/A).
- Bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose ist mit verstärkten und – aufgrund der eingeschränkten Erfahrung – mit bisher nicht bekannten Nebenwirkungen zu rechnen, so dass eine Behandlung nur durch entsprechend erfahrene Ärzte erfolgen sollte (II/B).

**Konsensstärke: 88 %, Konsens**

#### Erläuterungen

siehe Ende des Kapitels.

### 4.6.2 Medikamenteninteraktionen

#### FRAGESTELLUNG:

*Was soll hinsichtlich möglicher Medikamenteninteraktionen beachtet werden?*

#### EMPFEHLUNG 4.6.2

Vor dem Einsatz jeglicher direkt antiviraler Substanzen sollen mögliche Interaktionen mit anderen Medikamenten, Heilpflanzen oder Drogen geprüft werden (Ib / A). Ggf. ist eine Anpassung der Dosierung, zeitlicher Einnahmeabstände oder eine Pausierung der Komedikation notwendig.

**Konsensstärke: 100 %, starker Konsens**

#### Erläuterungen

siehe Ende des Kapitels.

### 4.6.3 Behandlung von Patienten mit Niereninsuffizienz

#### FRAGESTELLUNG:

*Wie sollen Patienten mit einer Niereninsuffizienz behandelt werden?*



**EMPFEHLUNG 4.6.3**

- Patienten mit einer GFR  $\geq 30$  ml/min sollen wie Patienten mit einer normalen Nierenfunktion behandelt werden (Ib/A).
- Patienten mit einer GFR  $< 30$  ml/min und einer HCV-Genotyp-1- oder -4-Infektion können mit Grazoprevir plus Elbasvir und ggf. Ribavirin behandelt werden (Ib/C).
- Patienten mit einer GFR  $< 30$  ml/min und einer HCV-Genotyp-1- oder -4-Infektion können mit Paritaprevir/r plus Ombitasvir plus ggf. Dasabuvir und ggf. Ribavirin behandelt werden (IIb/C).
- Bei der Behandlung von Patienten mit einer GFR  $< 30$  ml/min und einer HCV Genotyp 2, 3, 5, 6 Infektion kann eine individualisierte Therapie durchgeführt werden (IV/C).
- Bei der zusätzlichen Gabe von Ribavirin ist eine Dosisanpassung entsprechend der GFR notwendig (IIb/A).

**Konsensstärke: 100 %, starker Konsens**

**Erläuterungen zu den Kapiteln 4.6.1 – 4.6.3**

Insgesamt gilt für alle direkt antiviralen Substanzen die Notwendigkeit einer Empfängnisverhütung für Frauen und Männer unter der Behandlung, da keine Zulassung für eine Therapie in der Schwangerschaft vorliegt. Für die Gabe von Ribavirin ist aufgrund der langen Halbwertszeit eine sichere Verhütung 6 Monate über das Behandlungsende notwendig.

Ebenfalls ist für alle direkt antiviralen Substanzen eine Prüfung auf mögliche Medikamenteninteraktionen notwendig. Aufgrund der zahlreichen möglichen Interaktionen wird hierzu jeweils auf die Fachinformation und einschlägigen Internetseiten verwiesen, mit deren Hilfe die möglichen Wechselwirkungen rasch und einfach überprüft werden können (z. B. [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org)). Grundsätzlich kommen Wechsel auf andere DAA-Regime, Dosisanpassungen der DAA- oder der Begleittherapie sowie Pausierungen der Begleitbehandlungen zum Management von Medikamenteninteraktionen in Frage.

[Mit der kürzlichen Zulassung von Glecaprevir und Pibrentasvir steht nun eine pangenotypische Therapie für Patienten mit schwerer und terminaler Niereninsuffizienz zur Verfügung. Damit wird die Lücke für Patienten mit einer HCV-Genotyp-2-, -3- bzw. -4 – 6-Infektion geschlossen.]\*

**Einzelmedikamente****Simeprevir**

Simeprevir ist ein NS3-Protease-Inhibitor, der als Hartkapsel mit einer Dosis von 150 mg 1-mal täglich verabreicht wird.

**Nebenwirkungen**

Der NS3-Protease-Inhibitor Simeprevir besitzt ein wesentlich günstigeres Nebenwirkungsprofil als die Substanzen der ersten Generation Boceprevir und Telaprevir. Simeprevir führt typischerweise nicht zu einer Anämie. Leichte bis mittelschwere Hautaus-

schläge und Hautveränderungen aufgrund einer Photosensitivität wurden beobachtet und letztere sollten mit entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen wie dem Meiden von Sonnenexposition und der Verwendung von Sonnenschutzcremes prophylaktisch behandelt werden. Weiterhin ist eine leichte Erhöhung des indirekten Bilirubins bekannt, die transient ist und sich bei allen Patienten nach Ende der Therapie zurückbildet, durch die gleichzeitige Gabe von Ribavirin aber verstärkt werden kann [337, 394, 395]. Aufgrund der hepatischen Metabolisierung und möglicher Toxizitäten bei einer Beeinträchtigung des Abbauweges, sollte Simeprevir nicht bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose eingesetzt werden.

**Medikamenteninteraktionen**

Aufgrund einer Interaktion mit dem Cytochrom-P450-System als auch OATP1B1- und P-Gp-Transporter sind unter der Gabe von Simeprevir Medikamenteninteraktionen sorgfältig zu berücksichtigen, die eine Reihe von häufigen Komedikationen betreffen und zu erheblicher wechselseitiger Erhöhung oder Erniedrigung von Medikamentenspiegeln führen können.

**Niereninsuffizienz**

Simeprevir wird primär in der Leber verstoffwechselt und biliär ausgeschieden. Die renale Elimination spielt keine wesentliche Rolle. Für Simeprevir liegen keine kontrollierten Studiendaten bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ( $< 30$  ml/min eGFR) vor. Allerdings ist aufgrund der hepatischen Metabolisierung und Erfahrungen aus kleinen Kohorten von Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz und Dialyse bei einer Standarddosierung mit Simeprevir 150 mg pro Tag keine relevante Toxizität und kein Wirkungsverlust zu erwarten, sodass der Einsatz im Einzelfall im Rahmen einer DAA-Kombinationstherapie möglich ist (III) [405 – 410].

**Daclatasvir**

Daclatasvir ist ein NS5A-Inhibitor, der in einer Dosierung von 60 mg als Standarddosis sowie als 30mg-Tablette mit einer 1-mal täglichen Gabe zur Verfügung steht.

**Nebenwirkungen**

Der NS5A-Inhibitor Daclatasvir war in den verschiedenen klinischen Studien sehr gut verträglich [275, 334, 335, 351]. Als Hauptnebenwirkungen in der Kombinationstherapie mit Sofosbuvir mit und ohne Ribavirin wurden Kopfschmerzen, Übelkeit und Müdigkeit berichtet. Dabei wurden keine höhergradigen unerwünschten Effekte oder solche, die zu einem Therapieabbruch führten, beobachtet [334, 411].

**Medikamenteninteraktionen**

Daclatasvir ist ein Substrat von Cytochrom P450 3A4 und p-Glykoprotein (P-Gp), sodass eine gleichzeitige Anwendung mit starken Induktoren von Cytochrom P450 bzw. P-Gp aufgrund eines Wirkungsverlustes von Daclatasvir kontraindiziert ist. Weiterhin findet sich eine Inhibition von P-Gp, OATP 1B1, OCT1 und BCRP durch Daclatasvir, die ebenfalls mit möglichen Medikamenteninteraktionen einhergeht. Für eventuelle Dosisanpassungen aufgrund von Medikamenteninteraktionen steht Daclatasvir neben der Standarddosierung von 60 mg pro Tag auch in einer Dosierung mit einer 30mg-Tablette oder einer 90mg-Tablette zur Verfügung.

\* Die in eckigen Klammern dargestellten Textpassagen enthalten weiterführende Hinweise und/oder Präparate, die zum Zeitpunkt der Leitlinienerstellung und Abstimmung mittels Delphi-Runden noch nicht verfügbar waren. Eine Aktualisierung der Leitlinie als Addendum zur Therapie der HCV-Infektion ist für das Jahr 2018 geplant.

### *Niereninsuffizienz*

Die Pharmakokinetik von Daclatasvir ist bei Patienten mit leichter und schwerer Nierenfunktionsstörung sowie Dialyse nicht wesentlich verändert, sodass eine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz und Hämodialyse nicht notwendig ist. Der Einsatz von Daclatasvir in Kombination mit anderen DAAs (insbesondere Sofosbuvir) wurde in kleinen Kohortenstudien untersucht, war nicht mit erhöhten Toxizitäten assoziiert und kann daher im begründeten Einzelfall mit einer Standarddosierung von 60 mg 1-mal täglich durchgeführt werden (III) [405, 407, 410].

### **Sofosbuvir**

Sofosbuvir ist ein nukleotidischer NS5B-Polymeraseinhibitor und wird als 400mg-Tablette 1-mal täglich dosiert.

### *Nebenwirkungen*

Das Nebenwirkungsprofil von Sofosbuvir ist günstig. In klinischen Studien konnten außer einer erhöhten Rate an leichten Kopfschmerzen keine wesentlichen spezifischen Nebenwirkungen nachgewiesen werden. Insbesondere sind im Vergleich zu den Protease-Inhibitoren Boceprevir und Telaprevir keine spezifischen Nebenwirkungen im Bereich des Knochenmarks, Haut oder eine Erhöhung des (indirekten) Bilirubins aufgefallen [345, 346]. Laborchemisch wurde in Einzelfällen eine Erhöhung der CK, der Amylase bzw. der Lipase ohne einen klinischen Hinweis für eine Pankreatitis beobachtet [345, 346]. In Kombination mit anderen DAAs wurde über Herzrhythmusstörungen berichtet (siehe unter Medikamenteninteraktionen).

### *Medikamenteninteraktionen*

Das Medikamenteninteraktionspotenzial von Sofosbuvir ist im Vergleich zu den NS3-Protease-Inhibitoren wesentlich geringer. Allerdings sind einzelne Medikamenteninteraktionen zu beachten, die der Produktinformation entnommen werden können. Sofosbuvir ist Substrat von p-Glykoprotein, sodass es zu einer Abschwächung der Sofosbuvir-Konzentration unter der Gabe von Analeptika, Antikonvulsiva, bestimmten Antibiotika, Tuberkulostatika und Johanniskraut kommen kann. Weiterhin wurde unter der gleichzeitigen Einnahme von Sofosbuvir mit anderen DAAs und Amiodaron von Herzrhythmusstörungen und lebensbedrohlichen Bradykardien berichtet [412 – 414]. Vor dem Beginn einer DAA-Therapie ist daher aufgrund der langen Halbwertszeit eine Beendigung der Behandlung mit Amiodaron über mindestens 6 Monate zu empfehlen. Bei einer unverzichtbaren Einnahme von Amiodaron und einer DAA-Therapie ist eine Indikation für einen Herzschrittmacher zu prüfen.

### *Niereninsuffizienz*

Sofosbuvir ist nicht bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ( $< 30$  ml/min eGFR) zugelassen, da Sofosbuvir und seine Metabolite renal eliminiert werden und eine  $> 100\%$ -Steigerung der AUC von Sofosbuvir beobachtet wurde [415]. Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz unter Dialyse kommt es ebenfalls zu einer signifikanten Steigerung der AUC der Metabolite als auch zu einer Entfernung von ca. 18 % der verabreichten Sofosbuvir-Dosis durch die Dialyse [415]. In kleinen Kohortenuntersuchungen wurde die Gabe von Sofosbuvir-basierten Therapieregimen insbesondere in Kombination mit dem NS3-Protease-Inhibitor Simeprevir sowie den NS5A-Inhibitoren Daclatasvir und Ledipasvir untersucht. Dabei wurde Sofosbuvir entweder in der normalen Dosierung von 400 mg pro Tag, in einer halben Dose-

rung von 200 mg pro Tag oder jeden zweiten Tag mit 400 mg eingenommen. Insgesamt wurde in keinem Fall von schweren Nebenwirkungen oder Laborveränderungen berichtet. In einer Studie fanden sich weder eine Akkumulation von Sofosbuvir noch relevante pharmakokinetische Veränderungen der zusätzlich gegebenen DAAs [405]. Das virologische Therapieansprechen war mit SVR-Raten zwischen 80 und 90 % in den verschiedenen Kohorten sehr gut [405 – 410]. In einer Untersuchung wurde jedoch bei einem Teil der Patienten über eine erhöhte Rate von Anämien, eine Verschlechterung der Nierenfunktion und schwere Nebenwirkungen berichtet, sodass engmaschige Kontrollen notwendig erscheinen [407]. Damit kann in einem erfahrenen Zentrum bei Patienten mit fehlenden anderen Therapieoptionen (insbesondere bei den HCV-Genotypen 2, 3, 5, 6) eine Behandlung mit einem Sofosbuvir-basierten Therapieregime in einer Dosierung mit 400 mg pro Tag bei Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz/ Dialyse unter entsprechend engmaschiger Überwachung durchgeführt werden (IIb).

### **Dasabuvir**

Der nicht-nukleosidische NS5B-Polymerase-Inhibitor Dasabuvir wird nicht als Monotherapie, sondern ausschließlich als 2-mal tägliche Dosierung einer jeweils 250mg-Tablette in Kombination mit Paritaprevir/r und Ombitasvir verabreicht. Hinsichtlich der Verträglichkeit, der Medikamenteninteraktionen und der Anwendung bei der Niereninsuffizienz wird daher auf die Stellungnahme zu Paritaprevir/r und Ombitasvir verwiesen (siehe oben).

### **Ribavirin**

Ribavirin ist ein Nukleosidanalogon mit Aktivität gegen verschiedene RNA-Viren. Der Wirkmechanismus bei der Therapie der HCV-Infektion ist nicht genau bekannt. Es wird ausschließlich in einer Kombinationstherapie mit anderen DAAs und ggf. PEG-Interferon alfa eingesetzt. Die Standarddosis beträgt je nach Körpergewicht 1000 mg ( $< 75$  kg) bzw. 1200 mg ( $\geq 75$  kg) pro Tag aufgeteilt auf 2 Dosen morgens und abends in Form von 200mg- oder 400mg-Tabletten/Kapseln.

### *Nebenwirkungen*

In der Kombinationstherapie mit anderen DAA wurde im Wesentlichen über eine leichte Anämie, ggf. mit Hyperbilirubinämie, leichte bis mäßiggradige Hautausschläge, Pruritus, Reizhusten und Schlaflosigkeit berichtet. Dosisreduktionen waren bei ca. 5 % der Patienten, ein Therapieabbruch bei  $< 3\%$  der Patienten notwendig [275, 315, 317, 331, 347].

### *Medikamenteninteraktionen*

Das Potenzial für Interaktionen von Ribavirin mit anderen Medikamenten wird insgesamt als sehr gering angesehen. Ribavirin interagiert nicht mit den Cytochrom-P450-Enzymen. Einzelne mögliche Interaktionen mit HIV-Medikamenten bzw. mit Azathioprin aufgrund der Hemmung der Inosinmonophosphat-Dehydrogenase sind zu beachten (Fachinformation).

### *Niereninsuffizienz*

Aufgrund der renalen Elimination ist der Abbau von Ribavirin bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance  $< 50$  ml/min deutlich reduziert. Exakte Anleitungen zur Dosisanpassung existieren nicht und müssen individuell angepasst werden. Der Einsatz von Ribavirin mit entsprechender Dosisreduktion bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und Dialyse wird daher nur in erfahrenen Zentren empfohlen.

### Kombinationspräparate Grazoprevir und Elbasvir

Der NS3-Protease-Inhibitor Grazoprevir in einer Dosis von 100 mg und der NS5A-Inhibitor Elbasvir mit einer Dosis von 50 mg stehen ausschließlich als fixe Kombination in einer Tablette mit einer 1-mal täglichen Dosierung zur Verfügung.

#### Nebenwirkungen

In den Zulassungsstudien, die teilweise im Vergleich zu Placebo durchgeführt wurden, fand sich insgesamt ein sehr gutes Nebenwirkungsprofil [330, 331]. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit, Pruritus, Arthralgie und Müdigkeit. Ein Therapieabbruch war bei < 1 % der Patienten notwendig.

Bei weniger als 1 % der Patienten kam es zu einer signifikanten Erhöhung der ALT (> 5-fach des Normalwertes), die auf die Gabe von Grazoprevir zurückzuführen ist. Höhere ALT-Werte wurden bei Frauen, Asiaten und älteren Patienten (≥ 65 Jahre) mit einer Häufigkeit von 2 % gefunden. Eine Überwachung der Leberwerte in 4-wöchentlichen Abständen unter der Behandlung mit ggf. Beendigung der DAA-Therapie bei klinischen Symptomen oder laborchemischen Hinweisen für eine höhergradige Leberentzündung wird empfohlen. Eine leichte und transiente Erhöhung des Bilirubins fand sich bei 0,4 % der Patienten.

Bei der zusätzlichen Gabe von Ribavirin sind die entsprechenden bekannten Nebenwirkungen zu berücksichtigen. Da der Protease-Inhibitor Grazoprevir hepatisch metabolisiert wird und in Einzelfällen toxische Nebenwirkungen verursacht, sollte die Therapie mit Grazoprevir und Elbasvir nicht bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose eingesetzt werden (IV).

#### Medikamenteninteraktionen

Aufgrund von Interaktionen mit dem CYP3A-System sowie den P-Gp- bzw. OATP1B-Transportern können erhebliche Interaktionen mit anderen Medikamenten bestehen. Entsprechend sind Medikamenteninteraktionen vor Therapiebeginn zu berücksichtigen und Kontraindikationen zu beachten bzw. Dosisanpassungen, Pausierungen oder Umstellungen notwendig.

#### Niereninsuffizienz

Der Abbau von Grazoprevir und Elbasvir erfolgt primär über eine oxidative Metabolisierung durch CYP3A mit einer Ausscheidung im Stuhl. Eine klinisch relevante Veränderung der Elimination bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und Dialyse fand sich nicht. Ebenfalls wurden weder Grazoprevir noch Elbasvir durch die Dialyse relevant eliminiert. In einer großen Studie wurden Grazoprevir und Elbasvir bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1-Infektion und terminaler Niereninsuffizienz oder Dialyse (n = 224) untersucht. Hierbei fanden sich bei sehr guter Verträglichkeit auch bei Patienten mit kompensierter Leberzirrhose keine schweren Nebenwirkungen bei gleichzeitig hoher antiviraler Aktivität und hohen SVR-Raten (99 %) [416]. Daher wird eine Therapie mit Grazoprevir und Elbasvir bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1- oder -4-Infektion einschließlich bei Patienten mit kompensierter Leberzirrhose empfohlen (Ib).

#### Paritaprevir/r und Ombitasvir

Der NS3-Protease-Inhibitor Paritaprevir (150 mg), geboostet mit Ritonavir (100 mg) ist ausschließlich als Kombinationspräparat mit dem NS5A-Inhibitor Ombitasvir (25 mg) als 1-mal tägliche Gabe in Form von 2 Tabletten verfügbar. Während bei einer HCV-

Genotyp-4-Infektion lediglich die Kombination aus Paritaprevir/r und Ombitasvir gegeben wird, erfolgt bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1-Infektion zusätzlich die Gabe von Dasabuvir.

#### Nebenwirkungen

Insgesamt fand sich in den Zulassungsstudien sowohl im Vergleich zu Placebo als im Vergleich zu einer Triple-Therapie mit Telaprevir ein günstiges Nebenwirkungsprofil [323, 324, 328, 417].

Bei Verwendung in Kombination mit Dasabuvir ohne die zusätzliche Gabe von Ribavirin wurden Erschöpfung und Übelkeit sowie ein Pruritus als Nebenwirkungen mit im Wesentlichen leichter Ausprägung berichtet. Ein nebenwirkungsbedingter Therapieabbruch kam bei < 1 % der behandelten Patienten vor. Unter der Therapie kann es zu einer transienten Hyperbilirubinämie kommen, die leicht bis mäßig ausgeprägt ist und sehr selten (< 1 %) höhere Werte als das 3-Fache des oberen Normalbereichs erreicht. Bei der zusätzlichen Gabe von Ribavirin sind die entsprechenden bekannten Nebenwirkungen zu berücksichtigen.

Da der Protease-Inhibitor Paritaprevir hepatisch metabolisiert wird und in Einzelfällen von möglichen toxischen Nebenwirkungen berichtet wurde, soll die Therapie mit Paritaprevir/r und Ombitasvir nicht bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose eingesetzt werden (IV) [368].

#### Medikamenteninteraktionen

Die Substanzen Paritaprevir, Ritonavir, Ombitasvir und Dasabuvir sind mit zahlreichen induzierenden und inhibierenden pharmakokinetischen Interaktionen untereinander als auch mit anderen Medikamenten assoziiert, die verschiedene Resorptions- und Metabolisierungswege betreffen (CYP3A4, CYP2C19, CAP2C9, CAP2D6, CAP1A2, OATP, OCT1, BCRP, P-Gp, UGT1A1). Entsprechende Interaktionen und notwendige Dosisanpassungen kommen daher bei vielen Medikamenten vor und sind bei gleichzeitiger Verabreichung zu berücksichtigen.

#### Niereninsuffizienz

Die Pharmakokinetik von Paritaprevir/r, Ombitasvir und Dasabuvir wurde bei Patienten mit leichter bis schwerer Niereninsuffizienz (CrCl < 30 ml/min) untersucht. Es fanden sich keine Veränderungen der Exposition, sodass ein Einsatz auch bei schwerer Niereninsuffizienz möglich ist. In einer Studie bei HCV-Genotyp-1-infizierten Patienten ohne Zirrhose, aber mit terminaler Niereninsuffizienz bzw. Dialyse, wurden keine wesentlichen Medikamenten-spezifische Nebenwirkungen oder Toxizitäten bei gleichzeitig hoher Wirksamkeit beobachtet (SVR 90 %) (III) [418]. Damit ist der Einsatz von Paritaprevir/r, Ombitasvir mit und ohne Dasabuvir sowie mit und ohne Ribavirin bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1- oder -4-Infektion und terminaler Niereninsuffizienz bzw. Dialyse möglich.

#### Ledipasvir und Sofosbuvir

Der NS5A-Inhibitor Ledipasvir ist in einer 1-mal täglichen Dosierung von 90 mg ausschließlich als Kombinationstablette mit dem nukleotidischen Polymerase-Inhibitor Sofosbuvir in einer Dosierung von 400 mg erhältlich.

#### Nebenwirkungen

Die Therapie mit Ledipasvir und Sofosbuvir erwies sich in den klinischen Studien als sehr gut verträglich. In einer Placebo-kontrollierten Studie fand sich für die Gabe von Sofosbuvir plus Ledipasvir über 12 Wochen lediglich eine leichte Häufung von Kopfschmerzen, Müdigkeit und gastrointestinalen Beschwerden mit

milder Ausprägung. Ein nebenwirkungsbedingter Therapieabbruch unter der Gabe von Sofosbuvir und Ledipasvir war in keinem Fall notwendig. Ebenfalls wurden keine relevanten, höhergradigen Laborveränderungen gefunden [374]. Mögliche Sofosbuvir-spezifische Nebenwirkungen sind zu beachten und finden sich unter dem Abschnitt zu dieser Substanz (siehe oben). Bei der zusätzlichen Gabe von Ribavirin sind die entsprechenden bekannten Nebenwirkungen zu berücksichtigen.

#### Medikamenteninteraktionen

Aufgrund der fixen Komedikation sind Medikamenteninteraktionen für Sofosbuvir ebenfalls zu beachten (siehe oben). Ledipasvir ist ein Inhibitor des P-Gp-Transporters und des BCRP mit möglicher Hemmung der intestinalen Resorption von anderen Medikamenten. Weiterhin wurde eine leicht induzierende, aber auch hemmende Wirkung von Ledipasvir auf verschiedene metabolisierende Enzyme (CYP3A4, CYP2C und UGT1A1) in vitro gefunden. Die Löslichkeit von Ledipasvir sinkt bei steigendem pH im Magen. Daher wurde eine mögliche Beeinflussung der antiviralen Aktivität unter gleichzeitiger Einnahme von Säure-reduzierenden Medikamenten untersucht. In einer großen Kohortenstudie wurde eine leicht erniedrigte SVR-Rate (−5 %) bei Patienten mit vs. ohne Einnahme von Protonen-Pumpen-Inhibitoren (PPI) beobachtet. In Folgeuntersuchungen fanden sich uneinheitliche Ergebnisse und es stellte sich heraus, dass vermutlich nur eine hohe Dosis bzw. 2-mal tägliche Therapie mit Protonen-Pumpen-Inhibitoren einen leichten negativen Effekt auf die antivirale Aktivität hat [419–421]. Hohe Dosen von H2-Rezeptor-Antagonisten und Antazida haben vermutlich einen ähnlichen Effekt. Im Falle einer PPI- oder äquivalenten Therapie ist daher eine zeitliche Versetzung der Medikamente um ca. 4 h mit Beginn der DAA-Einnahme zu empfehlen.

#### Niereninsuffizienz

Ledipasvir wird vermutlich langsam oxidativ metabolisiert und biliär ausgeschieden. Im Stuhl als wesentlicher Ausscheidungsort wird hauptsächlich unverändertes Ledipasvir gefunden. Die Pharmakokinetik von Ledipasvir bei Patienten mit leichter bis schwerer Niereninsuffizienz war nicht verändert. Eine Studie zur Evaluation der Pharmakokinetik bei HCV-Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und Hämodialyse liegt nicht vor. Allerdings ist bei praktisch fehlender renaler Elimination keine relevante Veränderung der Metabolisierung zu erwarten und der Einsatz von Ledipasvir bei der terminalen Niereninsuffizienz ist grundsätzlich möglich (III) [407]. Aufgrund des fixen Kombinationspräparates sind die Einschränkungen des Einsatzes von Sofosbuvir bei der Niereninsuffizienz zu beachten (siehe oben).

#### Velpatasvir und Sofosbuvir

Der NS5A-Inhibitor Velpatasvir (100 mg) wird ausschließlich als fixes Kombinationspräparat zusammen mit dem nukleosidischen NS5B-Polymerase-Inhibitor Sofosbuvir (400 mg) als Tablette für eine 1-mal tägliche Dosierung angeboten.

#### Nebenwirkungen

In den Zulassungsstudien im Vergleich zu Placebo als auch zu einer Kombinationstherapie aus Sofosbuvir und Ribavirin fand sich ein sehr gutes Nebenwirkungsprofil [320, 344, 350]. Der Anteil der Patienten, welche die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen abbrechen, betrug 0,2 %. Schwere unerwünschte Nebenwirkungen wurden bei ca. 3 % der Patienten berichtet. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen, Erschöpfung und Übelkeit, die jedoch auch unter Placebo ähnlich häufig berichtet wurden. Mögliche Sofosbuvir-spezifische Nebenwirkungen sind zu beachten und finden sich unter dem Abschnitt zu dieser Substanz (siehe oben). Bei einer zusätzlichen Gabe von Ribavirin sind die entsprechenden bekannten Nebenwirkungen zu beachten.

#### Medikamenteninteraktionen

Velpatasvir ist ein Inhibitor des P-Gp-Transporters, des BCRP-, des OATP1B1- und des OATP1B3-Transporters. Entsprechend sind eine Reihe von möglichen Medikamenteninteraktionen bei gleichzeitigen anderen Therapien zu erwarten und zu berücksichtigen. Ähnlich wie bei der Gabe von Ledipasvir/Sofosbuvir wird auch die gleichzeitige Einnahme von Velpatasvir und Sofosbuvir mit Protonen-Pumpen-Inhibitoren nicht empfohlen, da die Löslichkeit von Velpatasvir ebenfalls bei steigendem pH im Magen sinkt. Im Falle einer PPI- oder äquivalenten erheblichen säuresupprimierenden Therapie ist eine zeitliche Versetzung mit einer Einnahme zunächst von Velpatasvir und Sofosbuvir und im Abstand nach ca. 4 h dann die Einnahme der säuresuppressiven Therapie zu empfehlen (Fachinformation).

#### Niereninsuffizienz

Velpatasvir ist ein Substrat von CYP2B6, CYP2C8 und CYP3A4 mit langsamem Umsatz und vermutlich biliärer Exkretion und Ausscheidung im Stuhl. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min) war die Konzentration von Velpatasvir (AUC) um 50 % erhöht (Fachinformation). Studien oder klinische Erfahrungen zum Einsatz von Velpatasvir bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz liegen nicht vor. Aufgrund des fixen Kombinationspräparates sind zudem die Einschränkungen des Einsatzes von Sofosbuvir bei der Niereninsuffizienz zu beachten (siehe oben).

## 4.7 Überwachung der Therapie

### FRAGESTELLUNG:

**Wie soll die Therapie überwacht werden?**

### EMPFEHLUNG 4.7

- Eine HCV-RNA-Messung kann unter Therapie erfolgen, um die Adhärenz und die Wirksamkeit der Behandlung zu überprüfen (IIb/C).
- Eine minimale Restvirämie im Verlauf unter Therapie und am Therapieende (< 25 IU/ml) ist nicht mit einem Therapieversagen assoziiert und sollte daher nicht zu einem Therapieabbruch oder einer Therapieverlängerung führen (IIb/B).
- Bei der Gabe von Ribavirin soll der Hämoglobinspiegel überwacht und ggf. eine Dosisreduktion vorgenommen werden (Ia/A).
- Die sonstige Überwachung soll auf der Grundlage des eingesetzten Therapieregimes sowie den individuellen Charakteristika des Patienten erfolgen (Ia/A).



- Zur Bestimmung des abschließenden Therapieansprechens soll eine HCV-RNA-Messung frühestens 12 Wochen nach Therapieende erfolgen (Ia/A). Weitere Kontrollen der HCV-RNA können im Verlauf erfolgen (V/C).
- Bei Patienten mit fortgeschrittener Fibrose und Leberzirrhose soll eine Surveillance für die Entstehung möglicher Komplikationen einschließlich eines Leberzellkarzinoms im Verlauf erfolgen (Ia/A).

**Konsensstärke: 98 %, starker Konsens**

### Erläuterungen

Aufgrund der sehr guten Verträglichkeit der DAA-Therapien ist eine engmaschige Kontrolle zur rechtzeitigen Erfassung von klinischen Nebenwirkungen und Laborveränderungen in der Regel nicht notwendig. Bei einzelnen Therapieregimen wie z. B. der Gabe von Grazoprevir und Elbasvir wird die Überwachung der Leberwerte alle 4 Wochen unter Therapie empfohlen. Bei der Gabe von Ribavirin ist die Überwachung des Hämoglobinwertes notwendig. Ansonsten erfolgt die Kontrolle unter Therapie auf der Grundlage des eingesetzten Therapieregimes und der individuellen Charakteristika des Patienten (Begleiterkrankungen, Komedikation, Nebenwirkungen etc.).

Zur Überprüfung der antiviralen Effektivität der Therapie kann eine HCV-RNA-Messung während der Behandlung erfolgen. Virale Durchbrüche sind jedoch extrem selten und die Adhärenz war in Anwendungsbeobachtungen sehr gut. Eine minimale Restvirämie wird in Abhängigkeit des eingesetzten hocheffektiven HCV-RNA-Assays auch spät unter Therapie und zum Therapieende nicht selten beobachtet. Dabei handelt es sich in der Regel um HCV-RNA-Konzentrationen im nicht quantifizierbaren oder minimalen Bereich < 25 IU/ml. Da solche Restvirämien ein virologisches Therapieversagen nicht vorhersagen können, sollte die Behandlung wie geplant durchgeführt werden. Es ist weder ein Therapieabbruch noch eine Therapieverlängerung notwendig [52].

Das abschließende Therapieansprechen wird durch eine Messung der HCV-RNA mindestens 12 Wochen nach Ende der antiviralen Therapie bestimmt. Bei fehlendem Nachweis der HCV-RNA liegt ein dauerhaftes virologisches Therapieansprechen (SVR) mit Eradikation der HCV-Infektion vor. Spätere Rückfälle sind sehr selten. Bei Nachweis der HCV-RNA insbesondere im niedrig quantitativen Bereich 12 Wochen nach Therapieende oder im weiteren Verlauf sollte zunächst eine Kontrolle zum Ausschluss eines falschen positiven Befundes erfolgen [422]. Bei einer Bestätigung der nachweisbaren HCV-RNA ist neben einem Rückfall (Relapse) auch eine erneute Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus möglich, die in entsprechenden Studien nicht selten die Erklärung für die positive HCV-RNA war [423].

Eine Kontrolle 48 Wochen nach Therapieende und im weiteren Verlauf kann sinnvoll sein, um Spätrückfälle und Neuinfektionen bei Risikokollektiven zu diagnostizieren (C).

Bei Patienten mit fortgeschrittener Fibrose und Leberzirrhose bleibt das Risiko für mögliche Komplikationen der Lebererkrankung und insbesondere für die Entwicklung eines Leberzellkarzinoms auch nach Erreichen eines SVR bestehen, sodass eine regel-

mäßige Surveillance empfohlen wird (siehe auch Leitlinie zum Leberzellkarzinom / HCC) (A).

## AG 5: Infektionen mit HCV im Zusammenhang mit einer Transplantation (prä- und postoperatives Management)

AG-Leiter:

- Neumann U, Aachen
- Schmidt H H, Münster

AG-Mitglieder:

1. Beckebaum S, Münster
2. Graziadei I, Innsbruck
3. Herzer K, Essen
4. Welker MW, Frankfurt
5. Sterneck M, Hamburg
6. Strassburg C, Bonn
7. Heinow H, Münster

### 5.1 Indikation zur Lebertransplantation bei HCV-Infektion

#### FRAGESTELLUNG:

**Bei welchen Patienten mit HCV-Infektion ist eine Lebertransplantation indiziert?**

#### EMPFEHLUNG 5.1.1

Eine Lebertransplantation bei einer HCV-Infektion soll entsprechend den allgemeinen Empfehlungen zur Indikation einer Lebertransplantation durchgeführt werden (II/A).

**Konsensstärke: 100 %, starker Konsens**

### Erläuterungen

Patienten mit dekompensierter HCV-Zirrhose weisen ein Risiko von mindestens 50% auf, innerhalb von 5 Jahren an ihrer Erkrankung zu versterben [439–441], während mit einer Lebertransplantation (LT) ein 5-Jahres-Überleben von 70–80% erreicht wird [424, 425].

Aktuell erfolgt in der Eurotransplant (ET) -Region sowie in der Schweiz (Swisstransplant) die Organallokation anhand des MELD (Modell of End stage Liver Disease) -Scores, der sich aus den Laborwerten Bilirubin, INR und Kreatinin berechnet ([www.mdcalc.com/meld](http://www.mdcalc.com/meld)). Retrospektive Analysen von Patienten mit Leberzirrhose in den USA zeigen bei einem MELD-Score von 18–20 ein Risiko von ca. 10–29%, innerhalb der nächsten 3 Monate an der Lebererkrankung zu versterben [426–428], sodass die Überlebensprognose nach Transplantation günstiger und damit eine Transplantation indiziert ist. Als minimales Listungskriterium wurde von Freeman et al. ein MELD-Score von 15 vorgeschlagen [426].



Allerdings weist der MELD-Score Limitationen auf, sodass die Anwendung des MELD-Scores zur LT-Evaluierung in der Literatur kontrovers diskutiert wurde [429, 430]. Eine der größten Limitationen des MELD-Scores liegt darin, dass Komplikationen der portalen Hypertonie, die ganz wesentlich die Prognose der Leberzirrhose bestimmen [431], nicht abgebildet sind. Daher sollte bei Auftreten von Komplikationen auch bei einem MELD-Score von  $\leq 14$  die Indikation zur LT auf individueller Basis diskutiert werden.

Entsprechend den derzeitigen Allokationskriterien ermöglicht bei Vorliegen eines bioptisch oder durch zwei bildgebende Verfahren gesicherten, nicht resektablen hepatozellulären Karzinoms (HCC) mit einer Größe innerhalb der sog. Mailand-Kriterien (1 Raumforderung 2–5 cm oder 2 oder 3 Raumforderungen je 1–3 cm) ohne Anhalt für extrahepatische Metastasierung oder Gefäßinvasion eine Priorisierung zur Lebertransplantation [423, 433]. Für Patienten mit nicht resektablem, hepatozellulärem Karzinom mit einer Größenausdehnung außerhalb der Mailand-Kriterien stellt die Lebertransplantation ebenfalls mit 5-Jahres-Überlebensraten zwischen 60–70 % einen Überlebensvorteil gegenüber einer konservativen Therapie des HCCs dar [434–437]. Bei diesen Patienten ist die Transplantation ebenfalls die einzige kurative Therapieoption.

#### FRAGESTELLUNG:

**Wann ist eine Re-Transplantation bei Hepatitis C indiziert?**

#### EMPFEHLUNG 5.1.2

Bei Patienten mit Transplantatversagen infolge einer HCV-Re-Infektion soll eine Re-Transplantation erwogen werden (II/A).

**Konsensstärke: 100 %, starker Konsens**

#### Erläuterungen

Bei 10–40 % der lebertransplantierten Patienten führt die HCV-Re-Infektion innerhalb von 5–10 Jahren zu einer Transplantatzirrhose [424, 438, 439]. Eine Dekompensation mit konsekutivem Leberversagen auf dem Boden einer HCV-Re-Infektionshepatitis kann sich nach Transplantation im Einzelfall rasch entwickeln [438, 440, 441]. In einer monozentrischen Untersuchung fand sich ein kumulatives Risiko für eine Transplantatdekompensation von 43 % innerhalb von 12 Monaten [441] und eine Mortalitätsrate von 60 bzw. 90 % nach 1 bzw. 3 Jahren. Die Indikation zur Re-Transplantation bei Patienten mit HCV-induzierter Transplantatzirrhose ist insbesondere in Anbetracht der knappen Organressourcen und der widersprüchlichen Datenlage bezüglich der Langzeitprognose dieser Patienten umstritten.

Mehrere retrospektive monozentrische Untersuchungen [442, 443] sowie unterschiedliche Analysen der amerikanischen UNOS-Transplantationsdatenbank [444–449] zeigen ein deutlich schlechteres Transplantat- und Patientenüberleben nach Re-Transplantation HCV-positiver im Vergleich zu HCV-negativen Patienten. In der größten amerikanischen Datenbankanalyse von initial 1718 re-transplantierten Patienten war das 5-Jahres-Überle-

ben HCV-positiver Patienten mit 45 % gegenüber HCV-negativen Patienten mit 56 % signifikant niedriger ( $p < 0,001$ ) [446]. Im Widerspruch dazu wurde in aktuelleren retrospektiven monozentrischen Untersuchungen und einer multizentrischen amerikanischen Untersuchung eine vergleichbare Transplantat- und Patientenüberlebensrate für HCV-positive und HCV-negative Patienten gefunden [447]. Das 3-Jahres-Transplantat-Überleben lag zwischen 56 und 70 % bzw. das 3-Jahres-Patientenüberleben zwischen 49 und 63 % [447, 450–452]. Die kontroversen Daten beruhen vermutlich auf einer unterschiedlichen Selektion HCV-infizierter Patienten zur Re-Transplantation. Verschiedene negative prognostische Faktoren für den Verlauf nach Re-Transplantation bei HCV-induziertem Transplantatversagen wurden beschrieben: die Entwicklung einer HCV-Re-Infektionshepatitis innerhalb von 6 Monaten nach Re-Transplantation, Entwicklung einer fibrosierenden cholestatischen Hepatitis, hohes Alter des Empfängers, hohes Spenderalter sowie ein MELD-Score über 25–30 zum Zeitpunkt der Re-Transplantation [438, 442–444, 446–448, 451, 453–458]. Im aktuellen auf dem MELD basierenden Allokationssystem im Eurotransplantbereich erhalten Patienten derzeit allerdings nur selten unter einem MELD von 30 ein Organangebot. In dem ebenfalls auf MELD basierenden amerikanischen Allokationssystem verstarben fast 80 % der zur Re-Transplantation gelisteten HCV-Patienten während der Wartezeit [459].

Aufgrund der seit kurzem zur Verfügung stehenden Therapieoptionen mit Interferon-freien Regimen, die bei Patienten mit HCV-Re-Infektion unabhängig der Schwere des Rezidivs (inklusive des fibrosierenden cholestatischen Verlaufs) ausgezeichnete Ansprechraten von  $> 80$  % zeigten [280, 281, 373], ist eine deutliche Reduktion der Anzahl notwendiger Retransplantationen infolge eines Transplantatversagens auf dem Boden eines HCV-Rezidivs zu erwarten.

## 5.2 Präoperatives Management auf der Warteliste zur Transplantation

#### FRAGESTELLUNG:

**Wie ist das Management der Patienten mit HCV-Infektion auf der Warteliste zur Lebertransplantation?**

#### EMPFEHLUNG 5.2.1

- Bei Patienten auf der Warteliste sollte in Zusammenarbeit mit einem Transplantationszentrum die Therapie erfolgen (EK).
- Bei Patienten mit einer kompensierten Leberzirrhose sollte eine Interferon-freie, antivirale Therapie über 12–24 Wochen mit oder ohne Ribavirin erfolgen (II / B).
- Bei Patienten mit einer dekompensierten Zirrhose kann unter Nutzen- und Risikoabwägung eine Interferon-freie antivirale Therapie vor Transplantation erfolgen (II/C).

**Konsensstärke: 93 %, Konsens**

**STATEMENT 5.2**

Aktuell sind noch keine belastbaren Daten zur perioperativen, prophylaktischen DAA-Therapie bei LTX-Kandidaten verfügbar.

**Erläuterungen**

Bei Patienten mit einer HCV-assoziierten Lebererkrankung und geplanter Lebertransplantation ist die antivirale Behandlung Teil des Gesamttherapiekonzepts. Die Entscheidung, ob eine antivirale Therapie vor oder nach Transplantation initiiert werden soll, sowie Zeitpunkt des Therapiebeginns und Auswahl des Therapie-regimes sollten deswegen in Zusammenarbeit mit dem Transplantationszentrum getroffen werden. Virologische Therapieziele können das Erreichen einer SVR vor Transplantation oder die Verhinderung einer HCV-Transplantatinfektion sein. Klinische Therapieziele können eine Verbesserung/Stabilisierung der Leberfunktion sein, um die Wartezeit bis zur Transplantation zu überbrücken, bzw. eine spezifische Therapie bei Vorliegen eines konkordanten HCC im BCLC-Stadium A zu ermöglichen, ferner in Ausnahmefällen die Abmeldung von der Liste zur Lebertransplantation [284, 460, 461].

Durch die Einführung der neuen Interferon-freien, DAA-basierten Therapien und der je nach Regime deutlichen Verkürzung der Behandlungsdauer gegenüber der Interferon-basierten Therapie wird die Viruseradikation auch für Patienten im perioperativen LTX-Setting zu einer potenziellen Option. Aktuell sind allerdings noch keine belastbaren Daten zur perioperativen, prophylaktischen DAA-Therapie bei LTX-Kandidaten verfügbar.

Eine klinische Phase-II-Studie an US-Zentren zur Evaluierung der Sicherheit und Wirksamkeit von Ledipasvir/Sofosbuvir im perioperativen LTX-Setting befindet sich gegenwärtig in der Rekrutierungsphase (II) [462]. Erwachsene Patienten mit einer chronischen HCV-Infektion vom Genotyp 1 und 4 auf der Warteliste für eine LTX erhalten präoperativ eine Dosis Ledipasvir 90 mg/Sofosbuvir 400 mg (LDV/SOF) FDC sowie nach LTX 1-mal täglich LDV/SOF für 4 Wochen. Primäre Endpunkte sind die SVR12 und Inzidenz von nebenwirkungsbedingten Therapieabbrüchen. Die Patienten können unabhängig von der Höhe der MELD- und CTP-Scores eingeschlossen werden. Die entsprechenden Ergebnisse in Bezug auf einen präoperativen Therapiebeginn und Fortsetzung nach LTX sollten abgewartet werden.

In der offenen, multizentrischen Phase-III-Studie ALLY-1 wurden 4 Patienten unter der Therapie mit Daclatasvir/Sofosbuvir (DCV/SOF) plus Ribavirin transplantiert (I) [463]. Die Behandlung wurde unabhängig von der Therapiedauer vor LTX unmittelbar post LTX bei 3 Patienten fortgesetzt, wobei alle Patienten eine SVR12 erreichten.

Eine Anti-HCV-Immunglobulin-Gabe als prophylaktischen Ansatz einer HCV-Re-Infektion wurde in einer randomisierten, prospektiven, kontrollierten und multizentrischen Phase-III-Studie in den USA evaluiert: 63 Patienten wurden  $\leq 24$  Wochen präoperativ mit DAA (überwiegend Sofosbuvir-assoziierte Therapieregime) behandelt und erhielten in der peri- sowie unmittelbar postoperativen Phase über 10 Wochen Anti-HCV-Immunglobulin in einer Dosierung von 200 mg/kg bzw. 300 mg/kg oder keine

Therapie (I) [464]. In einer Interimsanalyse zeigte sich, dass unter der Dosis mit 300 mg/kg Anti-HCV-Immunglobulin der Anteil der rekurrenten HCV-Infektionen bei 5 % lag gegenüber 30 % in der niedrigeren Anti-HCV-Immunglobulindosis und 32 % in der Kontrollgruppe. Allerdings lag in der Kontrollgruppe zum Zeitpunkt der LTX eine HCV-RNA Replikation bei 14 % vor vs. 0 % bei Patienten, die 300 mg/kg Anti-HCV-Immunglobulin postoperativ erhielten.

Bei einer DAA-basierten, antiviralen Therapie, die unmittelbar postoperativ begonnen wird, muss das übliche postoperative Szenario berücksichtigt werden: Dazu gehören die höhere Intensität der immunsuppressiven Therapie und potenziell deutliche Spiegelschwankungen der Immunsuppression, mögliche Laborwertveränderungen (z. B. Anämie, erhöhte Leber- und Nierenwerte, hepatorenales Syndrom vor LTX), erhöhte infektiologische Komplikationsraten, die Möglichkeit einer primären Nichtfunktion der Transplantatleber bzw. Frühmortalität, eines Gallecks oder Gallengangskomplikationen sowie die Rekonvaleszenz-Phase und ggf. anstehende Rehabilitationsmaßnahmen.

Bei stabiler Transplantatfunktion und päoperativem Beginn kann die DAA-Therapie unmittelbar nach LTX fortgesetzt werden, wobei die optimale Dauer der Therapiefortführung post-LTX nicht bekannt ist. Insbesondere sollten bei DAA, welche mit der Immunsuppression interagieren, vor Einleitung einer antiviralen Therapie stabile Spiegel der Immunsuppression vorliegen.

Bei Patienten mit einer frühen postoperativen Re-Infektions-assoziierten Entzündungsaktivität in der Leber und Risikofaktoren für eine raschere Fibroseprogression kann es im Einzelfall sinnvoll sein, trotz der noch fehlenden Evidenz eine präemptive Therapie in Erwägung zu ziehen. Zeitlich kann sie nach postoperativer Stabilisierung und nach Ausschleichen der Steroide (3 Monate post LTX) durchgeführt werden.

Bei Patienten mit einer kompensierten Leberzirrhose sind die virologischen Ansprechraten vergleichbar wie bei Patienten ohne Leberzirrhose (I) [278, 280, 282, 374, 463, 465–472]. Standardtherapie ist die Behandlung mit einer DAA-Kombination für 12 Wochen. Bei ungünstigen Prädiktoren und in Abhängigkeit von HCV-Genotyp und geplantem Therapieregime kann eine Therapieverlängerung von 12 auf 24 Wochen und/oder die zusätzliche Gabe von Ribavirin erwogen werden (I) [278, 280, 282, 324, 351, 374, 463, 465–473].

Bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose ist die Datenlage aktuell nicht ausreichend, um eine Empfehlung auszusprechen, in welcher Konstellation eine Interferon-freie antivirale Behandlung besser vor oder nach einer Lebertransplantation erfolgen sollte. Dies gilt vor allem für Patienten mit einem MELD > 16, die in Studien bislang nur in sehr geringer Anzahl behandelt wurden. Zudem sind die virologischen Ansprechraten bei Vorliegen einer dekompensierten Zirrhose negativ mit der Schwere der Lebererkrankung korreliert (I) [278, 280–282, 460, 463, 467].

Eine Verbesserung der Leberfunktion mit Rücknahme der Indikation für eine Lebertransplantation bei Patienten ohne weitere Indikation zur Transplantation wurde bislang für einzelne Patienten berichtet [284, 461]. Eine Verbesserung des MELD-Scores von im Median 2 Punkten bei jedoch großer Spannweite wurde in zwei Studien bei Patienten mit Leberzirrhose Child-Pugh B/C beobachtet (I) [281, 282]. Bei einem Teil der Patienten wurde

eine Stagnation oder Verschlechterung des MELD-Scores beobachtet und zudem war eine Verbesserung des MELD-Scores nicht immer mit einer klinischen Verbesserung korreliert (I) [278, 280 – 282, 463, 467]. Eine Verbesserung der portalen Hypertension wurde bei erfolgreicher antiviraler Therapie bei Patienten mit Leberzirrhose im Stadium Child-Pugh A-C in 2 Studien beschrieben (II) [474, 475]. In einer Studie entwickelten 19 Patienten eine Dekompensation, wobei sich der Baseline-HPVG (keine Dekompensation bei HPVG < 10) als unabhängiger Risikofaktor für die Dekompensation erwies, nicht jedoch das Erreichen eines SVR (III) [475]. Bei Durchführung einer DAA-basierten antiviralen Therapie bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose ist zudem eine erhöhte Rate schwerwiegender Komplikationen beschrieben, deren Zusammenhang mit der Therapie noch nicht abschließend geklärt ist [278, 371, 476]. Für Patienten mit dekompensierter Zirrhose stellt die Verhinderung der Transplantatinfektion damit die führende Indikation für eine Interferon-freie antivirale Therapie dar, während das Erreichen einer klinischen Rekompensation und die Vermeidung einer Lebertransplantation seltenere Ereignisse sind.

#### FRAGESTELLUNG:

*Wie ist das Management der Patienten mit HCV-Infektion auf der Warteliste zur Nierentransplantation und zur Transplantation sonstiger Organe (Herz, Lunge, Pankreas, Darm)?*

#### EMPFEHLUNG 5.2.2

- Bei Patienten mit geplanter Nierentransplantation sollte eine Interferon-freie Therapie der Hepatitis C unter Berücksichtigung von Genotyp, Leber- und Nierenfunktion, sowie eventueller Medikamenteninteraktionen und Nebenwirkungen erfolgen (II/B).
- Bei Patienten mit geplanter sonstiger Organtransplantation sollte eine Interferon-freie Therapie der Hepatitis C unter Berücksichtigung von Prognose, Komorbidität, HCV-Genotyp, Leber-, Nierenfunktion und eventueller Medikamenteninteraktionen und Nebenwirkungen erfolgen (EK).

**Konsensstärke: 100 %, starker Konsens**

#### Erläuterungen

Bei Patienten mit konkordanter chronischer Hepatitis C ist die Mortalität bei fortgeführter Dialyse höher als nach Nierentransplantation, weshalb eine Hepatitis C keine Kontraindikation gegen eine Nierentransplantation darstellt [477, 478]. Dennoch sind Patienten- und Transplantatüberleben nach Nierentransplantation niedriger bei Patienten mit positivem Anti-HCV-Status im Vergleich zu Anti-HCV-negativen Patienten [302, 479]. Eine Interferon-freie, DAA-basierte antivirale Therapie wurde in 2 Phase-3-Studien bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1-Infektion untersucht (III) [416, 480]. Finale Ergebnisse liegen für eine Studie vor; die SVR-Rate lag bei 115/116 (99,1 %). Deshalb sollte bei Vorlie-

gen einer Genotyp-1-Infektion unter Berücksichtigung von Leber- und Nierenfunktion sowie eventueller Medikamenteninteraktionen jedem Patienten mit geplanter Nierentransplantation eine DAA-basierte, Interferon-freie antivirale Therapie angeboten werden. Unter Therapie sollte eine engmaschige klinische und laborchemische Kontrolle erfolgen, um potenzielle Nebenwirkungen frühzeitig zu erkennen. Für Patienten mit Genotyp-2- oder 3-Infektion war bisher keine DAA-basierte, Interferon-freie antivirale Therapie zugelassen. Hier kann in Einzelfällen eine Sofosbuvir-basierte Therapie erwogen werden (III/C). [Seit kurzem steht mit der Zulassung der Kombinationstherapie aus Glecaprevir und Pibrentasvir eine pangenotypische Behandlung für Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz und Dialyse zur Verfügung.]\*

Für Patienten mit geplanter oder erfolgter Lungen- oder Herztransplantation liegen keine prospektiven Daten für eine DAA-Therapie vor. Obwohl die Datenlage nicht einheitlich ist und das Design der zugrundeliegenden Studien nicht hinreichend geeignet ist, um die Bedeutung einer Hepatitis C für den klinischen Verlauf nach Herz- oder Lungentransplantation abschließend zu beurteilen, scheinen Mortalität und hepatische Komplikationen bei konkordanter Hepatitis C nach Herz- oder Lungentransplantation im Vergleich zu Patienten ohne konkordante Hepatitis C erhöht [482 – 484]. Deshalb sollte unter Berücksichtigung von Genotyp, Leber- und Nierenfunktion, Einschränkung durch die Grundkrankheit, Beachtung eventueller Medikamenteninteraktionen jedem Patienten mit geplanter Herz- oder Lungentransplantation eine DAA-basierte, Interferon-freie antivirale Therapie angeboten werden. Unter Therapie sollte eine engmaschige klinische und laborchemische Kontrolle erfolgen, um potenzielle Nebenwirkungen frühzeitig zu erkennen.

### 5.3 Verlauf und Behandlung nach Lebertransplantation

#### FRAGESTELLUNGEN:

- Welche Patienten mit einer Hepatitis-C-assoziierten Leberzirrhose nach Lebertransplantation bei Hepatitis C sollten behandelt werden?
- Wann sollte eine antivirale Therapie post transplantatorem begonnen werden?
- Wie wird die antivirale Therapie nach Lebertransplantation durchgeführt?
- Wie erfolgt die immunsuppressive Therapie nach Lebertransplantation bei chronischer Hepatitis C?

#### EMPFEHLUNGEN 5.3.1

- Eine Indikation zur antiviralen Therapie soll für alle Patienten, die nach Transplantation HCV-RNA positiv sind, evaluiert werden (II/A).

\* Die in eckigen Klammern dargestellten Textpassagen enthalten weiterführende Hinweise und/oder Präparate, die zum Zeitpunkt der Leitlinienerstellung und Abstimmung mittels Delphi-Runden noch nicht verfügbar waren. Eine Aktualisierung der Leitlinie als Addendum zur Therapie der HCV-Infektion ist für das Jahr 2018 geplant.

- Bei Patienten mit hoher postoperativer Entzündungsaktivität und Risikofaktoren für eine rasche Fibroseprogression sollte eine präemptive antivirale Therapie initiiert werden (V/B).
- Bei der fibrosierenden cholestatischen Hepatitis (FCH) soll aufgrund des hohen Risikos eines Transplantatverlusts unmittelbar eine antivirale Behandlung eingeleitet werden (A). Dabei ist die Indikationsstellung zur Therapie unabhängig von der Zeitdauer zwischen LTX und Auftreten der FCH (Ib/A).
- Die antivirale Therapie der Hepatitis C post LTX soll entsprechend den allgemeinen Empfehlungen zur Therapie, unter Berücksichtigung von Interaktionen, Komorbiditäten und der Verträglichkeit ausgewählt werden (Ib/A).

**Konsensstärke: 93 %, Konsens**

#### STATEMENT 5.3.1

Die bisherigen post LTX untersuchten Therapieoptionen sind im Hinblick auf die hohen SVR-Raten und Verträglichkeit mit den Ergebnissen aus dem Nicht-Transplantations-Setting vergleichbar.

#### EMPFEHLUNGEN 5.3.2

- Die antivirale Therapie sollte auch bei unklarer differenzialdiagnostischer Abgrenzung zwischen Hepatitis-C-Rekurrenz und einer akuten Abstoßungsreaktion in Erwägung gezogen werden (EK).

**Konsensstärke: 100 %, starker Konsens**

#### STATEMENT 5.3.2

Es gibt keine spezifischen Empfehlungen zum immunsuppressiven Management bei Patienten mit HCV-Infektion post transplantationem.

#### Erläuterungen

Die Re-Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus im Transplantat tritt regelhaft auf, wenn zum Zeitpunkt der Lebertransplantation (LTX) eine replikative chronische HCV-Infektion vorgelegen hat [278]. Dies führte in der Zeit vor der Einführung der DAA zu einem verschlechterten 5-Jahres-Überleben im Vergleich zu anderen Indikationen für die Lebertransplantation. Bis zu einem Drittel der Patienten entwickeln innerhalb von 5 Jahren eine erneute Leberzirrhose unter Immunsuppression. Die Differenzierung zwischen immunologischen Komplikationen und einer Re-Infektions-Hepatitis früh nach Transplantation ist häufig nicht möglich.

Die DAA-Therapie nach Transplantation führt in 90 % der Patienten zu einem SVR12.

Beim transplantierten HCV-Patienten stellt sich die Frage nach dem optimalen Zeitpunkt für eine antivirale Therapie. Hierbei ist die präemptive Therapie unmittelbar nach der Transplantation und die Therapie der rekurrenten Hepatitis C bei Transaminasenerhöhung mit histologischen Anzeichen der HCV-Re-Infektion zu unterscheiden [467].

Bei unkompliziertem Verlauf nach Lebertransplantation kann die Therapie nach Reduktion der Steroide ab dem 3. Monat nach Lebertransplantation erfolgen.

Bei Patienten mit einer frühen postoperativen Leberfunktionsstörung und wahrscheinlich Re-Infektions-assoziiierter Entzündungsaktivität in der Leber und Risikofaktoren für eine raschere Fibroseprogression kann es im Einzelfall sinnvoll sein, trotz der noch fehlenden Evidenz eine präemptive Therapie in Erwägung zu ziehen (III) [374, 468]. Werden DAA eingesetzt, welche mit der Immunsuppression interagieren, sollten vor Einleitung einer antiviralen Therapie stabile Spiegel der Immunsuppression vorliegen.

Bei Patienten, die unter einer post LTX durchgeführten antiviralen Therapie eine SVR erreichten, konnte ein günstiger Einfluss auf das Patientenüberleben nachgewiesen werden [472].

#### Studien

Als erstes Interferon-freies, antivirales DAA-Therapieregime bei rekurrenter Hepatitis C wurde Sofosbuvir/RBV (n = 40) über einen Zeitraum von 24 Wochen untersucht. Die Patienten hatten nach mindestens 6 Monaten post LTX eine rekurrente Hepatitis C aufgewiesen (Genotyp 1 – 4, davon 83 % mit Genotyp 1) [473]. Alle Patienten hatten Child-Pugh-Punkte ≤ 7 und einen MELD-Score ≤ 17. Patienten mit dekompensierter Lebererkrankung wurden ausgeschlossen. 88 % der Patienten waren Interferon-vorbehandelt. Einen SVR12 erreichten 28 von 40 Patienten (70 %). Es wurden keine Todesfälle, Organverluste oder Re-Infektionen beobachtet. 20 % der Patienten wiesen eine transfusionsbedürftige Anämie auf. Relevante Medikamenteninteraktionen mit der Immunsuppression (Tacrolimus, Ciclosporin) wurden nicht beobachtet.

In der SOLAR-2-Studie wurden auch post LTX behandelte Patienten (n = 328) mit F0-F3-Fibrose oder Child-Pugh-A-Zirrhose (n = 168) oder dekompensierter Zirrhose (n = 16, davon n = 53 post LTX) eingeschlossen. Die Patienten wurden entweder 12 oder 24 Wochen lang mit Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) behandelt – bei vergleichbaren Resultaten von 95 – 98 % im reinen Post-LTX-Arm sowie 85 – 88 % im gemischten Prä- und Post-LTX-Arm [485].

In der SOLAR-1-Studie erreichten post LTX behandelte Patienten ohne Zirrhose bzw. mit kompensierter Zirrhose unter SDV/SOF unabhängig von der 12- oder 24-wöchigen Therapiedauer SVR-Raten von 96 und 98 % [280]. Bei dekompensierter Zirrhose (Child-Pugh B) waren die SVR-Raten unter der post LTX durchgeführten antiviralen Therapie von der Therapiedauer ähnlich unabhängig (86 bzw. 88 %). Die niedrigsten SVR-Raten wiesen Patienten mit Child-Pugh-C-Zirrhose auf (60 bzw. 75 %).

In einer Phase-II-Studie wurde die Kombination von Paritaprevir/r/Dasabuvir/Ombitasvir ± RBV über eine Dauer von 24 Wochen bei Post-LTX-Patienten mit rekurrenter HCV-Genotyp-1-Infektion



untersucht [486]. Die Patienten waren therapie-naiv (Peg-Interferon/RBV vor LTX war erlaubt) und wiesen eine Fibrose im METAVIR-Stadium  $\leq$  F2 auf. 97 % von 34 Patienten erreichten einen SVR12. Ein Patient brach die Therapie wegen unerwünschter Nebenwirkungen ab, bei 5 Patienten traten substitutionspflichtige Anämien auf. Sowohl für die Immunsuppression mit Tacrolimus als auch Ciclosporin waren Dosisanpassungen erforderlich.

In der Phase-III-Studie ALLY-1 wurden therapie-naive und vorbehandelte Patienten (alle Genotypen) mit Daclatasvir/Sofosbuvir/ (DCV/SOF) über eine Dauer von 12 Wochen behandelt, die eine fortgeschrittene Zirrhose aufwiesen ( $n = 60$ ) oder bereits transplantiert waren ( $n = 53$ ) [463]. Patienten der Zirrhose-Kohorte, die noch innerhalb der 12-wöchigen Behandlungsphase transplantiert wurden, konnten die antivirale Therapie unmittelbar nach der LTX über weitere 12 Wochen durchführen, unabhängig davon, wie lange sie vor der LTX behandelt wurden. Insgesamt erreichten 94 % der Patienten mit HCV-Re-Infektion nach LTX und 83 % aller Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose einen SVR12. 97 % der Patienten mit Genotyp 1a und 90 % der Patienten mit Genotyp 1b sowie 91 % der Genotyp-3-infizierten und 100 % der ( $n = 1$ ) Genotyp-6-infizierten Patienten erreichten post LTX einen SVR12. Eine Dosisanpassung der Immunsuppression war nicht erforderlich.

In einer Auswertung der prospektiven, multizentrischen französisch-belgischen ANRS CO23 CUPILT-Kohorte von 130 Patienten mit HCV-Rekurrenz führte die Behandlung mit DCV/SOF  $\pm$  RBV post LTX unabhängig vom vorbestehenden Therapiestatus (naiv oder Therapieversagen) in 96 bzw. 97 % zu einem SVR12 [487]. Die Patienten profitierten mehrheitlich von einer klinischen und laborchemischen Verbesserung. Bei mehr als 50 % der Patienten waren Dosisanpassungen der Immunsuppression erforderlich. Bei einem insgesamt akzeptablen Verträglichkeitsprofil wurden signifikante Abfälle der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance) gegenüber der Baseline beobachtet (vgl. Kapitel 4.6).

In einer multizentrischen Phase-II-Studie bei 123 Post-LTX-Patienten (mediane Zeit zwischen LTX und antiviraler Therapie: 32 Monate) erreichten 90 % der Patienten unter Simeprevir/Sofosbuvir (SMV/SOF) einen SVR12. Insgesamt wurde die Therapie gut vertragen, eine substitutionspflichtige Anämie entwickelten 72 % [488].

## 5.4 Vermittlung HCV-positiver Spenderorgane

### FRAGESTELLUNG:

**Wann können HCV-positive Spenderorgane akzeptiert werden?**

### EMPFEHLUNG 5.4

- HCV-positive Spenderorgane können für HCV-positive Empfänger verwendet werden (EK).
- HCV-positive Spenderorgane können im begründeten Einzelfall im Rahmen der erweiterten Spenderkriterien nach

Aufklärung des Patienten auch für HCV-negative Empfänger verwendet werden (EK).

**Konsensstärke: 100 %, starker Konsens**

### Erläuterungen

Eine HCV-Re-Infektion post LTX tritt universell auf: Damit benötigen nicht nur HCV-positive Transplantatempfänger, die ein HCV-positives Organ erhalten, sondern auch HCV-positive Patienten, die ein HCV-negatives Spenderorgan bekommen [489], eine effiziente antivirale HCV-Behandlung (siehe Kapitel AG4). Eine rezidivierende Virushepatitis wurde bislang mit einem post LTX aufgetretenen Diabetes mellitus, einer fibrosierenden cholestatischen Hepatitis, einer rezidivierenden Leberzirrhose sowie einem reduzierten Transplantat- und Patientenüberleben assoziiert [489]. Inwieweit sich diese Risiken bei der Transplantation einer HCV-positiven Leber potenzieren könnten, ist bislang unklar.

So gibt es auch Studiendaten, die nicht dafürsprechen, dass ein positiver HCV-Status des Spenderorgans einem HCV-negativen Spenderorgan bezüglich des Transplantatüberlebens unterlegen wäre [490, 491]. Zudem wurden nach dem Einsatz anti-HCV-positiver Transplantate vielversprechende Ergebnisse zum Transplantat- oder Patientenüberleben berichtet, die von den Ergebnissen mit HCV-negativen Transplantaten nicht abzuweichen schienen [492 – 495]. Die Ergebnisse scheinen aber nicht auf alle Organempfänger übertragbar zu sein (z. B. HIV/HCV-ko-infizierte vs. HCV-mono-infizierte Organempfänger) [496].

Aufgrund der Organknappheit und der fehlenden künstlichen Ersatzmöglichkeiten der insuffizienten Leber werden intensiv Möglichkeiten gesucht, den Spenderpool im Erwachsenenbereich zu erweitern. Die Verfügbarkeit einer, auch früh nach LTX, sicheren und hocheffizienten HCV-Therapie dürfte die Diskussion um die Verwendung HCV-positiver Organe perspektivisch auch bei HCV-negativen Empfängern fördern. Damit könnte sich die Aussicht auf eine verkürzte Zeit und reduzierte Sterblichkeit auf der Warteliste verbessern [497]. Bislang liegen für die Verwendung von HCV-positiven Spenderorganen noch keine prospektiven Studien zur Erprobung von prophylaktischen Therapieregimen oder dem optimalen Zeitpunkt für den Beginn einer antiviralen Therapie vor.

HCV-positive Spenderlebern wurden bisher nur in Ausnahmefällen einem HCV-negativen Empfänger transplantiert: Befürchtet wurden post LTX auftretende aggressivere Verläufe bei eingeschränkten Therapieoptionen sowie die Infektion des negativen Organempfängers. In einer Auswertung der Allgemeinbevölkerung in den USA (OPOs, organ procurement organizations), die zwischen 2004 – 2008 durchgeführt wurde, stellten sich 5,58 % aller Organspender als HCV-positiv heraus – gegenüber einer Prävalenz von 3,45 % bei Personen mit normalem Risiko [489]. Zu ähnlichen Ergebnissen ist auch eine Studie der „United Network for Organ Sharing“ (UNOS) gekommen [498].

Künftig werden Studien benötigt, die einerseits Patienten mit dem Potenzial für ein optimales Therapieergebnis identifizieren und die Sicherheit sowie Wirksamkeit der neueren DAA-basierten Therapieoptionen in den frühen Wochen und Monaten ab Trans-



plantation evaluieren. Patienten auf der Warteliste, die HCV-negativ sind und keine reelle Chance auf die rechtzeitige Allokation eines HCV-negativen Spenderorgans haben, könnten profitieren.

Zusätzlich stellt sich die Frage nach dem optimalen Zeitpunkt des antiviralen Therapiebeginns (z. B. HCV-positiv vs. HCV-negativer Empfänger). Das antivirale Therapiemanagement sollte sich nach den Empfehlungen bei HCV-Infektion bzw. Rekurrenz nach Lebertransplantation richten, unter Orientierung am HCV-Genotyp und am Status der Vortherapie (sowohl bei HCV-negativen als auch HCV-positiven Transplantatempfängern; vgl. Kapitel AG4).

Im seltenen Fall einer DAA-vorbehandelten Spenderleber mit Relapse besteht die Möglichkeit der Übertragung von HCV-Stämmen, welche Resistenz-assoziierte Varianten (RAVs) enthalten. In diesem Fall sollte schnellstmöglich eine Sequenzierung auf RAVs durchgeführt und bei der Auswahl des Therapieregimes die individuelle Resistenzlage beachtet werden (vgl. Kapitel AG4, 4.5).

Die klinische Bedeutung von RAVs ist derzeit noch nicht geklärt, die Diversität und somit individuelle Kombinierbarkeit der inzwischen vorliegenden direkt-antiviralen Substanzen macht jedoch ein wiederholtes Therapieversagen äußerst unwahrscheinlich.

## 5.5 Transplantation anderer solider Organe (Niere, Herz, Lunge, Pankreas und Dünndarm) und Knochenmark- bzw. Stammzelltransplantation in HCV-positiven Patienten

### STATEMENT 5.5.1

Die HCV-Infektion stellt keine Kontraindikation für eine Transplantation dar.

**Konsensstärke: 100 %, starker Konsens**

### FRAGESTELLUNG:

*Wie sollen Patienten mit Organ- und Stammzelltransplantation (SZT) behandelt werden?*

### EMPFEHLUNG 5.5.1

- Vor einer geplanten Organ- und Stammzelltransplantation (SZT) sollen alle Patienten und Spender auf das Vorliegen einer HCV-Infektion untersucht werden (II/A).
- Bei Patienten mit Organ- und Stammzelltransplantation (SZT) soll die antivirale Interferon-freie, HCV-DAA-basierte Therapie analog zu den Empfehlungen post Lebertransplantation unter Berücksichtigung der medikamentösen Interaktionsrisiken (v. a. mit Immunsuppressiva), Nebenwirkungen, Komorbiditäten und Leber-/Nierenfunktion erfolgen (EK).

**Konsensstärke: 93 %, Konsens**

### Erläuterungen

Da die HCV-Infektion meist nicht im Vordergrund für die Prognose des Patienten steht, stellt die Diagnose einer HCV-Infektion keine Kontraindikation für eine Transplantation dar [482, 493, 494, 499 – 501]. Eine Immunsuppression, z. B. als Folge einer Organtransplantation, kann im Verlauf einer Hepatitis C (wenn auch selten) einen akuten Schub bedingen. Zur Beurteilung der Prognose und der Infektiosität sollten deshalb vor einer geplanten Organ- und Knochenmarktransplantation alle Patienten auf das Vorliegen einer HCV-Infektion (Anti-HCV, falls positiv, HCV-RNA-Bestimmung) hin untersucht werden (I) [499, 500]. Prinzipiell soll wenn möglich eine antivirale Therapie bei HCV-infizierten Patienten vor Transplantation angestrebt werden. Die Indikation zur Leberbiopsie ist großzügig zu stellen. Bei Vorliegen einer Zirrhose ist die Indikation einer zusätzlichen Lebertransplantation zu prüfen.

### STATEMENT 5.5.2

Die immunsuppressive Therapie nach Organtransplantation und nach Knochenmarktransplantation wird in der Regel organspezifisch und unabhängig von dem Vorliegen einer HCV-Infektion durchgeführt (EK).

### FRAGESTELLUNG:

*Wie und wann erfolgt die Therapie HCV-positiver Patienten im Falle einer Knochenmark- bzw. Stammzelltransplantation (KMT/SZT)?*

### EMPFEHLUNG 5.5.2

- HCV-infizierte SZT-Kandidaten, für die es keinen alternativen Spender gibt, können auch eine SZT von einem HCV-infizierten Spender erhalten (IV/C).
- Wenn der Spender HCV-RNA-positiv ist und eine SZT vorgesehen ist, sollte der Spender sofort mit einer antiviralen Therapie beginnen (EK).
- Wenn möglich, sollten HCV-infizierte SZT-Kandidaten vor der SZT antiviral behandelt werden (III/B).

**Konsensstärke: 100 %, starker Konsens**

### Erläuterungen

Für den Zweck dieser Leitlinie werden unter dem Begriff Stammzelltransplantation (SZT) sowohl die allogene als auch die autologe SZT unabhängig von der Zellquelle (das heißt peripheres oder Nabelschnurblut) zusammengefasst.

Die Knochenmark-/ Stammzelltransplantation (KMT/SZT) kann das therapeutische Ansprechen bei Patienten mit verschiedenen hämato-onkologischen Erkrankungen verbessern. Eine virale Hepatitis wird in einer älteren prospektiven Studie mit 6 % als eine

häufige Komplikation bei Patienten nach KMT/SZT angegeben [502]. Da die HCV-Infektion meist nicht im Vordergrund für die Prognose des Patienten steht, stellt die Diagnose einer HCV-Infektion keine Kontraindikation für eine Transplantation dar [500, 503 – 507].

KMT/SZT-Empfänger mit einer chronischen HCV-Infektion weisen ein hohes Risiko für verschiedene Komplikationen auf, u. a. das Risiko einer akzelerierten Progression einer vorbestehenden Lebererkrankung, einer akuten HCV-Exazerbation, einer viralen Reaktivierung und einer erhöhten Mortalität [508 – 511]. Zur Beurteilung der Prognose und der Infektiosität sollten deshalb vor einer geplanten Organ- und Knochenmarktransplantation alle Patienten auf das Vorliegen einer HCV-Infektion (Anti-HCV, falls positiv, HCV-RNA-Bestimmung) hin untersucht werden [500].

Die hepatischen, extrahepatischen und onkologischen Verläufe von KMT/SZT-Empfängern, die eine HCV-Infektion aufweisen, müssen jedoch noch systematisch erfasst und charakterisiert werden, da Daten zum natürlichen Verlauf einer HCV-Infektion bzw. zur antiviralen Therapie nur spärlich vorhanden sind. Mit der Zulassung der neuen DAAs sollten HCV-infizierte Patienten nach KMT/SZT jedoch ebenfalls von der hochwirksamen und sicheren Therapie wie bei lebertransplantierten Patienten profitieren können. Erste Fallberichte zur antiviralen Therapie nach KMT/SZT wurden bereits publiziert [504, 512 – 514]. Kürzlich hat die amerikanische Gesellschaft für Knochenmarktransplantation erstmals Empfehlungen für das Management der HCV-Infektion nach KMT/SZT veröffentlicht, die jedoch hauptsächlich auf konsentierten Expertenmeinungen beruhen. Nach KMT/SZT sollten folgende Patienten unverzüglich antiviral behandelt werden: Patienten mit einer fibrosierenden cholestatischen Hepatitis, Patienten mit einer Leberzirrhose, deren Zustand sich verschlechtert, und Patienten, die eine KMT/SZT aufgrund einer HCV-assoziierten lymphoproliferativen Erkrankung bekommen haben [500]. Für HCV-positive Patienten nach KMT/SZT, die diese Kriterien nicht erfüllen, kann bis zur Immunrekonstitution abgewartet werden (I) [500, 504], die in der Regel nach 6 Monaten eintritt und mit einer Verringerung der immunsuppressiven Therapie und dem Absetzen der gängigen GVHD-Prophylaxe einhergeht. Wenn möglich und medizinisch vertretbar, sollten HCV-infizierte KMT/SZT-Kandidaten jedoch vor der KMT/SZT antiviral behandelt werden. Es gibt jedoch keine Daten, die belegen, dass eine HCV-Eradikation vor KMT/SZT den Verlauf nach Transplantation günstig beeinflusst, z. B. hinsichtlich des Risikos post KMT/SZT für die Entwicklung eines Sinusoidalen Obstruktionssyndroms, des Auftretens einer FCH oder der Rekurrenz der hämato-onkologischen Grunderkrankung.

Darüber hinaus sollte gemäß den Empfehlungen des „Center for International Blood & Marrow Transplant Research“ (CIBMTR) sowie der „American Society for Blood and Marrow Transplantation“ (ASBMT) eine entsprechende Nachsorge und eine routinemäßige Impfung nach Immunrekonstitution zur Prävention von Infektionserkrankungen, u. a. Hepatitis B, erfolgen [515].

Im Falle einer KMT/SZT eines Anti-HCV-positiven Empfängers mit negativer HCV-RNA zum Zeitpunkt der Transplantation ist aufgrund der gängigen unteren Detektionsgrenze von  $< 10 - 15$  IU/ml der kommerziell erhältlichen HCV-PCRs sowie der mögli-

cherweise nur intermittierenden Virämie eine HCV-RNA-Bestimmung 3 und 6 Monate nach KMT/SZT anzuraten [40, 516, 517].

Eine HCV-Infektion bei einem Spender sollte nicht mehr als Kontraindikation für eine Spende betrachtet werden. Zwar beträgt die HCV-Transmission nahezu 100 % im Falle einer KMT/SZT-Spende für einen nicht-HCV-infizierten Empfänger [518], jedoch sollte im Fall einer dringend notwendigen KMT/SZT und der fehlenden Möglichkeit einer vorherigen Eradikation der HCV-Infektion beim Spender sowie fehlendem alternativem Spender die Transplantation nicht verzögert werden. Es gilt jedoch zu beachten, dass die Anfertigung einer KMT/SZT dem deutschen Arzneimittelgesetz unterliegt und die entsprechenden Richtlinien beachtet werden müssen. Die neue DAA-basierte antivirale Therapie kann im Anschluss an die KMT/SZT mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer Ausheilung der übertragenen HCV-Infektion führen, sodass das Risiko, an der zugrundeliegenden malignen hämato-onkologischen Erkrankung zu versterben das Risiko einer akquirierten potenziell heilbaren HCV-Infektion überwiegt. Andererseits beträgt das Risiko einer HCV-Transmission nahezu null Prozent, wenn zum Zeitpunkt der Spende eine negative HCV-RNA vorliegt [518], sodass prinzipiell eine antivirale Therapie in virämischen Spendern initiiert werden sollte, bevor eine KMT/SZT-Spende erfolgt.

Da unter einer antiviralen Therapie mit DAA in der Regel eine negative HCV-RNA innerhalb der ersten 4 Wochen nach Therapie-start erreicht wird [519], sollte, wenn medizinisch für den vorgesehenen Empfänger vertretbar, eine Latenz von 4 Wochen zwischen Beginn der antiviralen Therapie beim Spender und der vorgesehenen KMT/SZT-Gewinnung eingehalten werden.

#### FRAGESTELLUNG:

*Wie und wann erfolgt die Therapie HCV-positiver Patienten post Nierentransplantation und Transplantation anderer soliden Organe (Herz, Lunge, Pankreas und Dünndarm)?*

#### EMPFEHLUNG 5.5.3

- Die DAA-basierten Interferon-freien antiviralen Therapien sollten bei nierentransplantierten Patienten in Abhängigkeit von der Nierenfunktion und der begleitenden Komorbidität eingesetzt werden (IIb/B).
- HCV-positive Spenderorgane wie Niere, Herz oder Lunge können für HCV-positive Empfänger verwendet werden (EK).
- HCV-positive Spenderorgane können im begründeten Einzelfall im Rahmen der erweiterten Spenderkriterien nach Aufklärung des Patienten auch für HCV-negative Empfänger verwendet werden (EK).

**Konsensstärke: 90 %, Konsens**

## Erläuterungen

Für die schlechteren Überlebensraten nach Nierentransplantation von HCV-positiven Patienten im Vergleich zu HCV-negativen Nierentransplantat-Empfängern wird eine höhere Inzidenz von neu aufgetretenem Diabetes mellitus nach der Transplantation und dementsprechend häufigeren Herzkreislauferkrankungen, Glomerulonephritiden, Leberversagen und eine höhere Inzidenz an Malignomen verantwortlich gemacht [519 – 524]. Das Ziel einer HCV-Behandlung von Nierentransplantat-Empfängern ist daher die Eradikation der Viruserkrankung, die jedoch in der Ära der Interferon-haltigen Regime mit der verbundenen schlechten Verträglichkeit der Regime sowie des erhöhten Risikos für zelluläre Transplantatreaktionen (51 %) nur in Ausnahmefällen angezeigt war und möglich war [522]. Die Option einer Interferon-freien Therapie mit Einführung der DAAs hat zu einer erheblichen Erweiterung der Therapiemöglichkeiten nach NTX geführt. Auch wenn die Erfahrungen mit den aktuell verfügbaren DAAs noch limitiert sind, ist die antivirale HCV-Behandlung mit den neu verfügbar gewordenen bzw. künftig zu erwartenden DAA-basierten Therapieoptionen analog zu den Daten post LTX auch post NTX umsetzbar geworden [525 – 528].

Der ideale Zeitpunkt für die HCV-Behandlung nach einer Nierentransplantation ist bisher nicht etabliert. Es ist jedoch zu argumentieren, dass eine frühe HCV Eradikation nach Nierentransplantation theoretische Vorteile haben könnte, darunter geringere Raten an neu aufgetretenem Diabetes mellitus und den damit verbundenen nachfolgenden Komplikationen (s. o. im Text). Diese Vorteile müssen jedoch mit dem Risiko einer akuten Abstoßung früh nach Transplantation und dem Potenzial von Medikamenteninteraktionen der DAAs mit den Immunsuppressiva korreliert werden (I) [525 – 528]. Zusätzlich stellt sich die Frage nach dem optimalen Zeitpunkt des antiviralen Therapiebeginns (z. B. HCV-positiv vs. HCV-negativ Empfänger). Das antivirale Therapiemanagement sollte sich nach den Empfehlungen bei HCV-Infektion bzw. Rekurrenz nach Lebertransplantation richten, unter Orientierung am HCV-Genotyp und am Status der Vortherapie (sowohl bei HCV-negativen als auch HCV-positiven Transplantatempfängern, vgl. Kapitel AG4).

Daten bzgl. der Prävalenz einer HCV-Infektion und des natürlichen Verlaufs bei Patienten nach Herz- oder Lungentransplantation sind nur begrenzt verfügbar und zeigen eine reduzierte Überlebensrate von HCV-infizierten Herztransplantat- oder Lungentransplantat-Empfängern. Eine HCV-Infektion nach Herz- oder Lungentransplantation sollte deshalb behandelt werden (III/B) [482, 529 – 531].

Berichte über den Verlauf der Hepatitis-C-Infektion vor oder nach Pankreas- oder Dünndarmtransplantation sind nicht verfügbar.

Hinsichtlich einer antiviralen Therapie nach Herz-, Lungen-, Pankreas- oder Dünndarmtransplantation gibt es bisher keine verlässlichen Daten. Es ist jedoch davon auszugehen, dass die neuen DAA-basierten Therapieoptionen in Analogie zur Situation nach Nieren- oder Lebertransplantation eingesetzt werden können. Ein erster Fallbericht hierzu liegt vor [532]. Die Auswahl des Behandlungsregimes richtet sich nach Genotyp und Komedikation sowie dem Grad der eventuell vorhandenen Leberfibrose. Interaktionen mit den Immunsuppressiva und mögliche Risiken durch eine RBV-Gabe sind zu beachten. Ein Ausschluss HCV-positiver

Patienten für die Listung zur Herz-, Lungen-, Pankreas- oder Dünndarmtransplantation erscheint nicht mehr gerechtfertigt.

## 5.6 Interaktionen mit Calcineurin-Inhibitoren und mTOR-Inhibitoren

### FRAGESTELLUNG:

*Welche Kombinationen der Immunsuppression mit DAA sollten vermieden oder nicht eingesetzt werden?*

### EMPFEHLUNG 5.6

- Aufgrund einer steigenden Simeprevir (SMV) -Exposition soll die Kombination von SMV mit Ciclosporin nicht eingesetzt werden (IIa/A).
- Die Kombinationstherapie von Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir ± Dasabuvir (PTV/r/OMV ± DSV) mit Calcineurin-Inhibitoren oder mTOR-Inhibitoren sollte aufgrund von zu erwartenden starken Medikamenteninteraktionen möglichst vermieden werden (EK).

**Konsensstärke: 100 %, starker Konsens**

## Erläuterungen

HCV-infizierte Transplantatempfänger, die eine immunsuppressive Therapie mit Calcineurin- oder/und mTOR-Inhibitoren erhalten, gehören insbesondere aufgrund der Metabolisierung der o. g. Immunsuppressiva über Cytochrom p450 Isoenzym 3A4 (CYP3A4) zur Risikogruppe für pharmakologische Wechselwirkungen mit den DAAs. Zusätzlich zum Cytochrom-System sind auch mögliche Interaktionen durch gemeinsame Nutzung zellulärer Transporterproteine, wie P-Glykoprotein (P-Gp, auch: Multidrug-Resistance-Protein 1, MDR1), BCRP (Breast Cancer Resistance Protein) und OAT (Organic Anion Transporter) zu berücksichtigen, die sowohl von den Calcineurin- und mTOR-Inhibitoren wie auch von verschiedenen DAA unterschiedlich intensiv genutzt und moduliert werden (I) [533 – 535].

Das größte Interaktionspotenzial unter den HCV-DAA besteht bei den NS3/4A-Proteaseinhibitoren, gefolgt von einem geringer ausgeprägten Interaktionspotenzial bei den NS5A-Inhibitoren sowie dem geringsten Interaktionspotenzial bei den HCV-RNA-Polymerase-Inhibitoren. Aufgrund der Komplexität der potenziellen Interaktionen, der individuellen Unterschiede im Metabolismus sowie der meist komplexen weiteren Komedikationen sind genaue Vorhersagen über Spiegelveränderungen der Calcineurin- und mTOR-Inhibitoren meist nicht möglich, sodass ein regelmäßiges Monitoring der Talspiegel und ggf. eine Anpassung der Dosierung grundsätzlich zu empfehlen ist.

Am unkritischsten ist der Einsatz von Sofosbuvir und Ledipasvir bei Transplantationspatienten. Beide Substanzen werden nicht über CYP3A4 metabolisiert. Sie nutzen zwar beide die Transporter P-Gp und BCRP, aber klinisch relevante Interaktionen mit den Cal-

cineurin- und mTOR-Inhibitoren wurden nicht beobachtet (II) [373].

DCV ist ein CYP3A4 und P-Gp-Substrat und hemmt P-Gp, OATP1B1 und BCRP. Trotzdem werden bei einer Komedikation mit Ciclosporin, Tacrolimus, Sirolimus und Everolimus keine Dosisanpassungen notwendig (I) [536].

SMV ist ebenfalls Substrat von CYP3A4 und P-Gp sowie Inhibitor vieler hepatischer Transporterproteine, u. a. OATP1B1, P-Gp und MRP2. Bei Komedikation mit Tacrolimus und Sirolimus werden keine Dosisanpassungen empfohlen, wohl aber eine Spiegel-Überwachung der Immunsuppressiva. Eine Komedikation mit Ciclosporin soll dagegen nicht erfolgen, da Ciclosporin durch die Hemmung von OATP1B1/3, P-Gp und CYP3A4 zu einer deutlich höheren SMV-Exposition mit einem im Mittel 5,81-fachen Anstieg der AUC führt (Fachinformation) [535].

Bei der Kombination von Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir plus/minus Dasabuvir ist insbesondere zu berücksichtigen, dass Ritonavir als starker CYP3A4-Inhibitor bewusst als pharmakokinetischer Booster eingesetzt wird, um den Medikamentenspiegel von Paritaprevir (PTV) – einem CYP3A4-Substrat – zu erhöhen. Dieser Effekt macht sich jedoch auch bei allen anderen über CYP3A4 metabolisierten Medikamenten, insbesondere auch den Calcineurin-Inhibitoren, bemerkbar. Darüber hinaus interagieren Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir plus/minus Dasabuvir mit zahlreichen weiteren Transportproteinen, u. a. P-Gp, BCRP, OATP1/3. Insbesondere aufgrund der CYP3A4-Hemmung durch Ritonavir erhöht sich die Halbwertszeit von Ciclosporin bei Komedikation mit Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir um ca. das Dreifache. Entsprechend der Erfahrungen einer Pilotstudie sollte daher initial nur ein Fünftel der täglichen Ciclosporin-Dosis als Einmaldosis verabreicht werden (III/B) [486, 535]. Der Ciclosporin-Talspiegel soll regelmäßig überwacht und ggf. die Dosierung angepasst werden (siehe Fachinformation). Noch stärker sind die Interaktionen mit Tacrolimus, für welches die Halbwertszeit ca. um das Siebenfache steigt [486, 535]. In einer Pilotstudie mit lebertransplantierten Patienten war nur eine 1-mal wöchentliche Dosis von 0,5 mg Tacrolimus notwendig, um den Zielspiegel zu erhalten [486]. In jedem Fall soll der Tacrolimus-Spiegel engmaschig überwacht werden, um das Risiko einer Überdosierung mit konsekutiven Toxizitäten, insbesondere eine Nierenfunktionsstörung, oder auch einer Unterdosierung mit konsekutiver Abstoßungsreaktion zu vermeiden. Interaktionen von Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir mit den mTOR-Inhibitoren Sirolimus und Everolimus sind bisher nicht untersucht, es ist aber ebenfalls eine deutlich erhöhte Exposition gegenüber den mTOR-Inhibitoren zu erwarten. Aufgrund dieser potenten Interaktionen sollte die Komedikation von Calcineurin- bzw mTOR-Inhibitoren mit Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir nur als Therapieoption 2. Wahl und nur von erfahrenen Ärzten eingesetzt werden.

## AG 6: Ko-Infektionen bei Hepatitis-C-Virusinfektion

AG-Leiter:

- Spengler U, Bonn

AG-Mitglieder:

1. Boesecke C, Bonn
2. Christensen S, Münster
3. Ingiliz P, Berlin
4. Klinker H, Würzburg
5. Mauss S, Düsseldorf
6. Peck M, Klagenfurt
7. Rauch A, Bern
8. Rockstroh J, Bonn

### 6.1 Besonderheiten bei Patienten mit Hepatitis-B-Virus (HBV) und HCV-Ko-Infektionen

#### FRAGESTELLUNG:

*Welche Besonderheiten ergeben sich bei Patienten mit HBV/HCV-Ko-Infektionen?*

#### EMPFEHLUNG 6.1

- Eine gleichzeitige, persistierende Infektion mit HBV und HCV bedingt eine signifikant schlechtere Prognose der resultierenden Lebererkrankung. Bei der Behandlung bzw. Überwachung dieser Patienten müssen daher beide Infektionen berücksichtigt werden (II).
- Die HBV-HCV-Ko-Infektion führt zudem zu einem höheren Risiko, im weiteren Verlauf ein Leberzellkarzinom zu entwickeln, als die Infektion mit einem der beiden Hepatitisviren allein (II). Daher sollte bei fortgeschrittener Fibrose (Metavir F3 und F4) frühzeitig eine regelmäßige Tumorsurveillance mittels halbjährlicher Ultraschalluntersuchung der Leber eingeleitet werden (B).

**Konsensstärke: 96 %, starker Konsens\***

#### Erläuterungen

Eine simultane HBV-HCV-Ko-Infektion ist selten, wird aber gelegentlich bei Drogengebrauchern beobachtet [537 – 539]. Die Patienten zeigen ein verzögertes Auftreten von HBsAg und eine kürzere HBs-Antigenämie als Patienten mit alleiniger HBV-Infektion [540]. Die Chronifizierungsraten unterscheiden sich jedoch nicht [541]. Bei HBV-HCV-Ko-Infektion ist wiederholt eine spontane Elimination eines oder auch beider Viren berichtet worden [541 – 544]. Eine akute Hepatitis-C-Superinfektion bei chronischer Hepatitis B ist charakteristisch für Länder der Dritten Welt,

\* Unveränderte Empfehlungen der alten Leitlinie wurden nicht neu abgestimmt.

in denen eine hohe HBV-Durchseuchung besteht [545], während eine HBV-Superinfektion bei vorbestehender Hepatitis C gelegentlich als Komplikation bei drogenabhängigen Patienten beobachtet wird. Sowohl die akute HCV-Superinfektion bei chronischer Hepatitis B als auch umgekehrt die akute HBV-Superinfektion bei chronischer Hepatitis C sind häufig durch schwere Verläufe bis hin zum fulminanten Leberversagen charakterisiert (IIb) [546 – 549]. Patienten mit einer HCV-Superinfektion haben im weiteren Verlauf eine raschere Progression zu Leberzirrhose und Leberkrebs als Patienten mit alleiniger Hepatitis B oder HDV-Superinfektion [548].

Das Vorhandensein von HBV-DNA ohne nachweisbare serologische Marker einer HBV-Infektion außerhalb der Frühphase einer akuten Hepatitis B wird als okkulte Hepatitis B bezeichnet. Eine okkulte Hepatitis B wird in bis zu 50 % der Patienten mit chronischer Hepatitis C berichtet [550, 551]. Ihre klinische Bedeutung wird aber kontrovers diskutiert. Cacciola et al. berichteten eine signifikant auf 33 % gegenüber 19,8 % erhöhte Rate an Leberzirrhose, wenn bei chronischer Hepatitis C gleichzeitig noch eine okkulte Hepatitis B bestand [552]. Demgegenüber wurden in einer neueren Studie mit hoher Prävalenz der okkulten Hepatitis B keine Auswirkungen auf den Verlauf der gleichzeitigen chronischen Hepatitis C beobachtet [553].

Bei Patienten mit HBV/HCV-Ko-Infektion ist im Vergleich zu Patienten mit HCV-Monoinfektion das Risiko einer Progression zur Zirrhose 2- bis 4-fach erhöht (IIIb) [554 – 556]. Zusätzlich besteht bei Leberzirrhose durch HBV/HCV-Ko-Infektion eine höhere Rate an Komplikationen (IIIb) [557 – 559]. Jedoch sehen nicht alle Studien diesen Zusammenhang [560, 561].

In drei großen Metaanalysen zeigt sich ein signifikanter epidemiologischer Zusammenhang zwischen einer HBV-HCV-Ko-Infektion und dem Risiko ein Leberzellkarzinom zu entwickeln (IIb) [562 – 564]. Dieses erhöhte HCC-Risiko wurde in prospektiven Studien bei HBV-HCV-Ko-Infektion bestätigt [565] und betrug in einer longitudinalen Verlaufsstudie 6,4 pro 100 Personenjahre gegenüber 2,0 bzw. 3,7 bei alleiniger HBV- bzw. HCV-Infektion [566].

## 6.2 Besonderheiten bei Patienten mit Humanem Immundefizienz-Virus- (HIV-) und HCV-Ko-Infektionen

### FRAGESTELLUNG:

*Welche Besonderheiten ergeben sich bei Patienten mit HIV/HCV-Ko-Infektionen?*

### EMPFEHLUNG 6.2

- Bei HIV-positiven Patienten mit gleichzeitiger Hepatitis C kommt es bei fortgeschrittenem Immundefekt und/oder einer unkontrollierten HIV-Replikation zu einer beschleunigten Progression der Lebererkrankung (II). Daher sollte jeder HIV/HCV-ko-infizierte Patient eine antiretrovirale Therapie erhalten (II / B). Zudem sollte unabhängig vom Grad der Leberfibrose eine Therapie der HCV-Infektion erfolgen (II/B).

- HIV-positive Patienten mit gleichzeitiger Hepatitis C tragen ein erhöhtes Risiko, unter einer kombinierten antiretroviralen Therapie (cART) eine Lebertoxizität zu entwickeln. Dieser Umstand ist bei der Wahl der antiretroviralen Medikamente zu beachten. Die Patienten sollten bezüglich einer möglichen Lebertoxizität überwacht werden, ggf. muss die cART angepasst werden (II/B).

**Konsensstärke: 82 %, Konsens**

### Erläuterungen

Bereits früh wurde erkannt, dass HIV/HCV-ko-infizierte Patienten ein Leberversagen entwickeln können, bevor opportunistische Erkrankungen auftreten (IIb) [567]. Nachfolgende Studien bestätigten den ungünstigen Verlauf einer Hepatitis C bei HIV-positiven Patienten, der rascher zu Leberzirrhose und hepatozellulärem Karzinom führt als bei Patienten mit alleiniger Hepatitis C und somit eine erhöhte Gesamtmortalität, Mortalität durch Lebererkrankungen, aber auch durch Versagen anderer Organsysteme verursacht (IIb) [568 – 573]. Obwohl ein fortgeschrittener Immundefekt und niedrige CD4-Zellzahlen eine wichtige pathogenetische Rolle für den beschleunigten Krankheitsverlauf bei HIV-HCV-Ko-Infektion spielen (IIb) [574] und vice versa die erfolgreiche antiretrovirale Therapie die Prognose verbessert [575 – 577], stellt auch im Zeitalter antiretroviraler Therapiemöglichkeiten die gleichzeitige HIV-Infektion einen erheblichen Risikofaktor dar, der mit fortgeschrittener Fibrose, Zirrhose und Leberzellkarzinom assoziiert ist (III) [211, 578 – 581].

Eine antiretrovirale Therapie verändert die HCV-Viruslast zunächst nicht [582], bei einsetzender Immunrekonstitution wird jedoch manchmal eine Abnahme der HCV-Viruslast von etwa 1 log-Stufe beobachtet (IIc) [583, 584]. In Einzelfällen kann es unter Immunrekonstitution sogar zur HCV-Elimination kommen (IIc) [585]. Die Erfahrungen mit der bisherigen Interferon-basierenden antiviralen Therapie der Hepatitis C zeigen aber, dass erfolgreich therapierte Patienten weniger hepatische Dekompensationen und Leberkarzinome erleben, sodass die Leber-bezogene Mortalität verbessert wird (III) [586 – 588]. Verschiedene Gründe wie Komorbiditäten, reduzierte Wirksamkeit, Nebenwirkungen und die Unverträglichkeit der Interferon-Therapie, aber auch negative Einstellungen der behandelnden Ärzte haben in der Vergangenheit dazu geführt, dass bei HIV-HCV-Ko-Infizierten seltener eine Therapie der Hepatitis C als bei mono-infizierten Patienten eingeleitet wurde [589, 590]. Durch die neuen direkt antiviralen Medikamente entfallen jetzt die meisten dieser Einschränkungen.

## 6.3 Akute Hepatitis C bei Patienten mit bekannter HIV- bzw. HBV-Ko-Infektion

### FRAGESTELLUNG:

*Wie ist das Vorgehen, wenn es bei einem Patienten mit bekannter HIV- bzw. HBV-Infektion zu einer akuten Hepatitis C kommt?*



### EMPFEHLUNG 6.3:

#### HBV-Infektion:

- Bei HBV-positiven Patienten mit akuter HCV-Infektion sollte eine engmaschige Überwachung durchgeführt werden, da das Risiko besteht, ein fulminantes Leberversagen zu entwickeln (II/B).

#### HIV-Infektion:

- Bei HIV-positiven Patienten mit akuter Hepatitis C sollte zunächst eine Spontanheilung abgewartet werden (III/B).
- Wenn 24 Wochen nach Erstdiagnose eine HCV-Virämie nachweisbar ist, soll eine direkt antivirale Therapie wie bei HCV-Monoinfektion angeboten werden (II/A).

**Konsensstärke: 91 %, Konsens**

### Erläuterungen

Ausbrüche von akuter Hepatitis C unter MSM in mehreren Balungscentren deuten auf eine effektive sexuelle Transmission von HCV unter bestimmten Bedingungen wie hohe Promiskuität, gleichzeitige HIV-Infektion, gleichzeitiges Vorliegen von Geschlechtskrankheiten oder traumatischen Sexual-Praktiken hin (IIb) [155, 591 – 594]. Bei akuter Hepatitis-C-Monoinfektion entwickeln 30 – 50 % der Patienten eine Spontanheilung, und eine Therapie in diesem Stadium erreicht deutlich höhere Ansprechraten als bei chronischer Hepatitis C (IIb) [595]. Im Vergleich dazu geht bei HIV-positiven Patienten die akute HCV-Infektion häufiger in eine chronische Hepatitis C über (IIb) [596, 597], die dann infolge der Immunsuppression durch HIV beschleunigt zur Fibrose fortschreitet (III) [598, 599].

Sowohl eine Interferon-Mono- als auch die Interferon-Ribavirin-Kombinationstherapie sind bei akuter Hepatitis C versucht worden und haben sich als sicher erwiesen, erreichen aber nur relativ niedrige Ansprechraten. Deshalb – und wegen der schlechten Verträglichkeit von Interferon – wird eine Interferon-basierte Therapie heute nicht mehr empfohlen. Leider liegen zur Interferon-freien Therapie der akuten Hepatitis C bisher nur Erfahrungen bei wenigen HIV-Patienten vor und zeigen widersprüchliche Ergebnisse (II) [600 – 603]: Die SLAM-C-Studie und eine Single-Center-Studie aus New York berichten bei kleiner Fallzahl von HCV-Eliminierungsraten um 90 % bei 4 – 12-wöchiger Gabe von Sofosbuvir mit Ribavirin, Sofosbuvir und Simeprevir bzw. Sofosbuvir und Ledispavir [600, 603]. Im Unterschied dazu berichteten die DARE-C-II-Studie und die ACTG5327-Studie für eine 6- bzw. 12-wöchige Therapie mit Sofosbuvir und Ribavirin über hohe Relapsraten, sodass auch bei HCV-Monoinfektion dauerhafte Ansprechraten von 60 % und in der DARE-C-II-Studie bei HIV/HCV-Ko-Infektion sogar nur 21 % Viruselimination erreicht wurden (III) [601, 602]. Wahrscheinlich sind die erhöhten Viruslasten während der akuten HCV-Infektion für das schlechte Abschneiden der direkt antiviralen Therapie verantwortlich.

Deshalb sollte bei HIV-positiven Patienten und auch bei HIV-negativen Patienten bei akuter HCV-Infektion zunächst zugewartet werden, um eine Spontanheilung zu ermöglichen (IIIb). Bei Ausblei-

ben einer Spontanheilung kann analog zur chronischen Hepatitis C therapiert werden (IIIb). Auch bei akuter Hepatitis C und vorbestehender HBV-Infektion besteht eine dringliche Therapieindikation, da ein schwerer Verlauf bzw. eine Exazerbation der Hepatitis befürchtet werden müssen [546 – 549]. In Anbetracht bislang noch fehlender publizierter Daten wird ein Vorgehen analog zur akuten Hepatitis C bei vorbestehender HIV-Infektion empfohlen. Bezüglich HBV-Exazerbation unter DAAs und Medikamenteninteraktionen wird auf das Vorgehen bei chronischer Hepatitis B verwiesen.

## 6.4 Therapie der chronischen Hepatitis C bei HBV/HCV-ko-infizierten Patienten

### FRAGESTELLUNG:

*Wie erfolgt die Therapie der chronischen Hepatitis C beim HBV/HCV-ko-infizierten Patienten?*

### EMPFEHLUNG 6.4

- Eine antivirale Therapie der chronischen Hepatitis C bei HBV/HCV-Ko-Infektion sollte aufgrund der erhöhten Morbidität angestrebt werden (II/B).
- Bei HBV-/HCV-Ko-Infektion sollte eine Interferon-freie Therapie mit direkt antiviralen Substanzen mit HBV-wirksamen Nukleos(t)id-Analoga kombiniert werden (II/B). Art und Dauer der DAA-Therapie ist analog zur HCV-Monoinfektion.

**Konsensstärke: 100 %, starker Konsens**

### Erläuterungen

Obwohl keine verbindlichen Empfehlungen bezüglich Therapiedauer, Dosierung, HBV- und HCV-Genotypen bzw. Viruslasten und HBeAg-Status aus kontrollierten Studien existieren, wurde bei HBV/HCV-Ko-Infektion bisher eine Interferon-basierte Therapie empfohlen (IIIb) [604]. Diese ist gleichzeitig gegen HBV und HCV wirksam. Aber in Analogie zu den guten Ergebnissen bei HIV-Ko-Infektion wird heute auch bei HBV-HCV-Ko-Infektion eine Interferon-freie Therapie mit direkt antiviralen Substanzen empfohlen (IIIB), ohne dass bisher systematische Daten für diese Konstellation publiziert wurden. Bereits in einer Pilotstudie zur Interferon-Ribavirin-Kombinationstherapie kam es bei 4 der 19 Patienten, bei denen initial keine HBV-DNA im Serum nachweisbar war, nach erfolgreicher HCV-Therapie zu einem Anstieg der HBV-DNA [605]. Eine HBV-Reaktivierung ist bei HBV-HCV-Ko-Infektion auch in anderem klinischen Kontext nach erfolgreicher HCV-Elimination beobachtet worden (III) [606, 607]. Da die HCV-wirksamen DAAs im Unterschied zu Interferon die HBV-Replikation nicht hemmen, ist bei Interferon-freier Therapie der HBV-HCV-Ko-Infektion vermehrt mit dieser Komplikation zu rechnen. Tatsächlich liegen für Sofosbuvir in Kombination mit Simeprevir erste Fallberichte vor, die von einer HBV-Reaktivierung bei isoliert anti-HBc-positiven Patienten oder auch eine HBV-Reaktivierung (IV) [608] mit nach-

folgender Entwicklung eines fulminanten Leberversagens berichten (IV) [609]. Durch gleichzeitige Gabe von HBV-wirksamen Nukleos(t)idanaloga, die auch bei Vorliegen einer Zirrhose gut vertragen werden [610], lassen sich derartige Komplikationen vermeiden. Bei Gabe von Tenofovir sind aber erhöhte Wirkspiegel und ggf. Toxizität zu beachten, wenn Tenofovir zusammen mit Ledispavir/Sofosbuvir gleichzeitig gemeinsam mit einem Ritonavir geboosterten Proteasehemmer, Elvitegravir, Cobicistat oder Emtricitabine eingenommen wird ([www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org)).

[Bei HBsAg-Trägern wird parallel zur DAA-Therapie die gleichzeitige Gabe von Nukleos(t)idanaloga (Entecavir oder Tenofovir) empfohlen (EK) [611]. Bei Anti-HBc-positiven/HBsAg-negativen Patienten sollten Kontrollen der Transaminasen alle 4 Wochen erfolgen und bei einer Erhöhung die HBV-DNA kontrolliert werden (EK) [612]. Am Ende der DAA-Therapie kann die HBV-DNA gemessen werden (EK).

Bei einem Transaminasen-Anstieg eines HBsAg-positiven Patienten unter einer DAA-Therapie sollte die HBV-DNA gemessen werden (EK). Die antivirale HBV-Prophylaxe sollte bei HBsAg-positiven Patienten bis 12 Wochen nach Ende der DAA-Therapie eingenommen werden (EK) [611].\*

## 6.5 Therapie der chronischen Hepatitis C bei HBV/HCV/HDV-ko-infizierten Patienten

### FRAGESTELLUNG:

Wie erfolgt die Therapie der chronischen Hepatitis C beim HBV/HCV/HDV-ko-infizierten Patienten?

### EMPFEHLUNG 6.5

- Aufgrund der erhöhten Morbidität der HBV/HDV/HCV-Ko-Infektion sollte bei allen Patienten mit entzündlicher Aktivität und/oder Fibrose eine antivirale Therapie erwogen werden (III / B).
- Es kann keine durch Studien abgesicherte Empfehlung zur Therapie der HBV/HDV/HCV-Ko-Infektion gegeben werden.
- Im Falle einer zusätzlichen HIV-Infektion sollte zunächst eine stabile Kontrolle der HIV-Infektion durch antiretrovirale Therapie etabliert werden (EK). Dabei sollten Medikamente eingesetzt werden, die neben HIV auch auf die HBV-Infektion wirken (z. B. Nukleos(t)id-Analoga) (EK). Parallel soll eine Therapie der HCV-Infektion erwogen werden (EK). Individuell soll eine Interferon-basierte Therapie analog zu HBV-HDV-infizierten Patienten erwogen werden, wenn keine Kontraindikationen gegen Interferon bestehen (EK).

**Konsensstärke: 90 %, Konsens**

\* Die in eckigen Klammern dargestellten Textpassagen enthalten weiterführende Hinweise, die zum Zeitpunkt der Leitlinienerstellung und Abstimmung mittels Delphi-Runden noch nicht verfügbar waren. Eine Aktualisierung der Leitlinie als Addendum zur Therapie der HCV-Infektion ist für das Jahr 2018 geplant.

## Erläuterungen

In Querschnittsuntersuchungen fanden sich eine höhere entzündliche Aktivität und höhere Zirrhoserate bei Vorliegen einer chronischen HCV-HBV/HDV-Triple-Infektion als bei HBV-HCV-Ko-Infektion bzw. HBV- oder HCV-Monoinfektion (IIIb) [613, 614]. Bei einer HCV-HBV/HDV-Triple-Infektion beeinflussen sich die drei Viren wechselseitig, und eines der Viren unterdrückt die jeweils beiden anderen [613 – 615]. HCV kann die HBV/HDV-Replikation hemmen und vice versa auch die Infektion mit HBV/HDV das Hepatitis-C-Virus [616]. Meist dominiert das Deltavirus den Verlauf der Triple-Infektion (IIIb) [613, 615 – 619]. Bei akuter HBV/HDV-Superinfektion ist auch eine Elimination von HCV beobachtet worden [620]. Eine akute HDV-Infektion auf eine bestehende chronische HBV/HCV-Ko-Infektion scheint hinsichtlich Leberdekomensation und Mortalität günstiger zu verlaufen als die HCV-Neuinfektion auf eine chronische Hepatitis Delta (IIIC) [621]. Diese widersprüchliche Literaturlage reflektiert wahrscheinlich Unterschiede im Infektionszeitpunkt, in regional unterschiedlichen Virusvarianten und dem Status des Immunsystems. Jedoch weist allgemein eine HCV-HBV/HDV-Triple-Infektion ein erhöhtes Risiko für ein fulminantes Leberversagen [544, 546], Progression zur Zirrhose und zum Leberzellkarzinom auf [549, 622, 623].

Die optimale Therapie ist bei HBV/HDV-HCV-Triple-Infektion bisher nicht etabliert [624]. DAAs bzw. Nukleos(t)idanaloga dürften HCV- und HBV-Replikation analog zur jeweiligen Monoinfektion hemmen. Ob ihr Einsatz bei einer Triple-Infektion tatsächlich Vorteile bringt, ist aber bisher nicht belegt. Denn das bei HDV-Infektion einzig wirksame Prinzip stellen Interferone dar, die gleichzeitig auch gegen HBV und HCV wirken. Verschiedene Interferonpräparationen konnten bei einigen Patienten mit Hepatitis Delta allein oder in Kombination mit Lamivudin, Adefovir, Tenofovir und Entecavir zwar einen Abfall der HDV-RNA bis unter die Nachweisgrenze erreichen [625 – 627], jedoch sind auch nach über Jahre erfolgreich supprimierter HDV-Infektion Rückfälle häufig [628, 629]. Die Therapiemöglichkeiten bei chronischer HCV-HBV/HDV-Triple-Infektion sind daher derzeit noch unbefriedigend.

## 6.6 Therapie der chronischen Hepatitis C beim HIV/HCV-ko-infizierten Patienten

### FRAGESTELLUNG:

Wie erfolgt die Therapie der chronischen Hepatitis C beim HIV/HCV-ko-infizierten Patienten?

### EMPFEHLUNG 6.6.1

- Eine Therapie der Hepatitis C soll jedem Patienten mit HCV/HIV-Ko-Infektion angeboten werden (I/A).
- Eine Kombination aus direkt antiviralen Substanzen (DAA) – analog zu den Empfehlungen bei der HCV-Monoinfektion – stellt die Standardtherapie der HCV-Infektion bei der HIV/HCV-Ko-Infektion dar (I).

**Konsensstärke: 100 %, starker Konsens**

## Erläuterungen

Aufgrund vergleichbarer Ansprechraten in den Zulassungsstudien gelten für HIV/HCV-ko-infizierte Patienten dieselben Therapieempfehlungen wie für HCV-mono-Infizierte (siehe dort). Alle bisher zugelassenen DAAs sind – wenn auch in kleinerem Ausmaß – in ko-infizierten Patienten hinsichtlich Effektivität und Sicherheit evaluiert worden.

Die Fixdosiskombination aus Sofosbuvir/Ledipasvir (SOF/LDV) ist in der ERADICATE und der ION-4 Studie untersucht worden. In ERADICATE wurden 50 ko-infizierte, therapie-naïve GT-1-Patienten ohne Zirrhose für 12 Wochen behandelt (II) [630]. Die SVR12 betrug 98 %; signifikante renale Toxizität trat nicht auf. In der größeren ION-4 Studie (n = 335) wurden ebenfalls 12 Wochen SOF/LDV gegeben, hier waren allerdings auch GT-1- und -4-Patienten mit Zirrhose (20 %) und vorherigem Therapieversagen (55 %) eingeschlossen (II) [631]. Die SVR12 erreichte im Mittel 96 % (94 % in Zirrhose und 97 % in vorherigen Therapieversagern). Therapieabbrüche aufgrund Unverträglichkeit gab es nicht. Bei 4 Patienten mit gleichzeitiger Einnahme von Tenofovir (TDF) stieg allerdings das Kreatinin um mehr als 0,4 mg/dL: 2 Patienten behielten TDF bei, ein Patient reduzierte TDF, ein Patient beendete TDF. Daten zu einer verkürzten 8-Wochen-Therapie mit SOF/LDV gibt es zurzeit für ko-infizierte Patienten nicht, daher kann hierfür aktuell keine Empfehlung ausgesprochen werden.

Sofosbuvir plus gewichtsadaptiertes Ribavirin ist bei ko-infizierten, therapie-naïven und therapie-erfahrenen Patienten mit den Genotypen 1–4 in den PHOTON-1 und -2 Studien untersucht worden; dabei waren auch Patienten mit dekompensierter Zirrhose (15 %) erlaubt (I) [632–634]. Die Therapiedauer betrug 12 bzw. 24 Wochen in Abhängigkeit von GT und Vorliegen einer Zirrhose. SVR12 war am niedrigsten bei den Genotyp-1a-infizierten Patienten mit Zirrhose (79 %) und den therapie-erfahrenen Patienten (65 %) mit Genotyp 3. Die Kombination aus SOF mit Ribavirin sollte daher vornehmlich bei GT-2-Patienten zum Einsatz kommen.

Die Kombination aus Sofosbuvir und Simeprevir ist bisher in sehr kleinen Studien bei nur wenigen HIV-HCV infizierten Patienten untersucht worden. Die Kombination zeigt aber auch bei HIV-HCV infizierten Patienten hohe Ansprechraten (III), (z. B. 92 % in) [635].

In der ALLY-2-Studie sind 12 Wochen Therapie mit Sofosbuvir und Daclatasvir in ko-infizierten GT-1–4-Patienten untersucht worden, dabei waren 14 % Zirrhose, 151 therapie-naïve und 52 therapie-erfahrene Patienten [635]. Therapie-naïve Patienten wurden 2:1 in einen 12- bzw. 8-Wochen-Therapiearm randomisiert. Im 12-Wochen-Arm war die SVR12 97 %, im 8-Wochen-Arm lediglich 76 %; vermutlich weil hier die Daclatasvir-Dosis bei Patienten mit gleichzeitiger Einnahme von Darunavir auf 30 mg täglich reduziert worden war, um befürchtete ungünstige Medikamenteninteraktionen zu vermeiden.

Die Dreifach-Therapie aus Ritonavir-geboostertem Paritaprevir, Ombitasvir und Dasabuvir (PROD) ist in der Phase-II-TURQUOISE-1-Studie bei therapie-naïven (n = 42) und -erfahrenen (n = 21) Patienten mit HCV-Genotyp-1-Ko-Infektion untersucht worden [636]. 12 Patienten hatten eine Leberzirrhose. Die Patienten wurden randomisiert zu 12 oder 24 Wochen PROD plus gewichtsadaptiertes RBV. Die SVR12 betrug im 12-Wochen-Arm 93,5 %, im 24-

Wochen-Arm 90,6 %, ohne dass Therapieabbrüche infolge von Unverträglichkeit berichtet wurden.

Die Fixdosiskombination aus Grazoprevir und Elbasvir ist in der C-EDGE-Studie untersucht worden [359]. 218 therapie-naïve ko-infizierte Patienten mit den Genotypen 1, 4 oder 6, davon 16 % mit Zirrhose, wurden in die Studie rekrutiert. HIV-Proteasehemmer waren nicht erlaubt. Die SVR12 erreichte 93,1 % und bei Therapiebeginn vorhandene Resistenz-assoziierte Varianten hatten keinen signifikanten Einfluss auf den späteren Therapie-Erfolg.

Für ko-infizierte Patienten, die mit den HCV-Genotypen 5 und 6 infiziert sind, gelten dieselben Empfehlungen wie für mono-infizierte Patienten.

Nach Therapieversagen einer DAA-basierten Therapie wird bei ko-infizierten Patienten eine Re-Therapie nach den gleichen Kriterien wie bei HCV-Mono-Infizierten empfohlen.

### FRAGESTELLUNG:

**Was muss berücksichtigt werden, wenn bei HIV-positiven Patienten eine Hepatitis C therapiert werden soll?**

### EMPFEHLUNG 6.6.2

- Bei der kombinierten Behandlung der Hepatitis C mit direkt antiviralen Substanzen (DAA) und gleichzeitiger HIV-Infektion sollen das Vorliegen einer Zirrhose, eine eventuelle Einschränkung der Nierenfunktion und mögliche Medikamenteninteraktionen zwischen DAAs und den Substanzen der cART berücksichtigt werden (II / A).
- Transaminasenanstiege nach Einleitung einer cART können neben Lebertoxizität auch auf einer Exazerbation der Hepatitis C im Rahmen eines Immunrekonstitutionssyndroms beruhen. Die Differenzialdiagnose kann durch eine Leberbiopsie eingegrenzt werden (EK).
- Bei bestimmten Risikogruppen ist eine mögliche HCV-Re-Infektion auch nach erfolgreicher SVR zu beachten. Deshalb sollten weiter alle 3–6 Monate Kontrollen mittels HCV-PCR erfolgen (EK).

**Konsens: 100 %, starker Konsens**

## Erläuterungen

Generell sind in den Zulassungsstudien vergleichsweise wenige HIV/HCV-ko-infizierte Patienten mit Leberzirrhose bzw. Einschränkung der Nierenfunktion eingeschlossen worden. Aufgrund der wenigen verfügbaren Daten ist mit ähnlichen Ansprechraten wie bei HCV-mono-Infizierten zu rechnen, daher gelten auch hier die entsprechenden Therapieempfehlungen (siehe Kap. 4).

Der wesentliche Unterschied in der Behandlung ko-infizierter Patienten ist die Notwendigkeit der vorherigen Prüfung auf potenzielle Medikamenteninteraktionen (z. B. web-basiert unter [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org)). Hierbei besitzen insbesondere die HIV- und HCV-Proteasehemmer-Kombinationen, die in der Regel mit Ritonavir „geboostert“ sind, ein hohes Interaktionspotenzial und können den

Arzneimittel-Stoffwechsel anderer Medikamente, die ebenfalls über das hepatische Cytochrom-P450 – 3A4-System abgebaut werden, stark verändern. Daher sollte vor DAA-Therapiebeginn die HIV-Therapie (ART) in Zusammenarbeit mit dem HIV-Behandler auf eine möglichst interaktionsarme antiretrovirale Therapie umgestellt werden. Jedoch sollte auch bei geplanter DAA-Therapie eine antiretrovirale HIV-Therapie nicht unterbrochen werden.

Für die einzelnen Substanzen der DAAs bleibt folgendes zu beachten:

Sofosbuvir gilt aufgrund seiner fehlenden Metabolisierung über das Cytochrom-P450-System als interaktionsarm [637].

Ledipasvir erhöht Tenofovir-Spiegel (TDF) und sollte daher bei einer Kreatinin-Clearance < 60 ml/min nicht mehr eingesetzt werden. Bei zusätzlicher Einnahme eines Ritonavir-geboosterten Proteasehemmers bzw. von Cobicistat können sich TDF-Spiegel noch weiter erhöhen (II) [638], sodass diese Kombination nach Möglichkeit vermieden werden sollte. Engmaschiges renales Monitoring sollte erfolgen, wenn keine Umstellungsmöglichkeit besteht und die HCV-Therapie dringlich ist.

Daclatasvir muss auf 30 mg täglich reduziert werden, wenn es zusammen mit Ritonavir-geboostertem Atazanavir eingenommen wird, und die Dosis muss auf 90 mg täglich erhöht werden, wenn gleichzeitig Efavirenz oder Etravirin eingenommen werden.

Ritonavir-geboostertes Paritaprevir, Ombitasvir und Dasabuvir (PROD) sollten nicht mit NNRTI und wenn möglich nicht mit Ritonavir-geboosterten HIV-Proteasehemmern kombiniert werden. Wenn unvermeidbar, ist die bereits im Paritaprevir enthaltene Ritonavir-Dosis ebenfalls als Booster für den HIV-Proteasehemmer (z. B. Atazanavir) während der Dauer der HCV-Therapie anzurechnen (II) [636].

Ebenfalls sollte die Fixdosiskombination aus Elbasvir und dem HCV-Proteasehemmer Grazoprevir nicht mit NNRTIs oder anderen Ritonavir-geboosterten HIV-Proteasehemmern eingesetzt werden.

Simeprevir wird wesentlich über das Cytochrom P450 3A4 metabolisiert und sollte daher ebenfalls nicht zusammen mit HIV-Proteasehemmern oder NNRTI kombiniert werden.

Ribavirin sollte auch nicht mit den (heute veralteten) HIV-Medikamenten Didanosin, Stavudin und Zidovudin kombiniert werden.

## 6.7 Besonderheiten hinsichtlich einer Lebertransplantation bei HCV/HIV-ko-infizierten Patienten

### FRAGESTELLUNG:

Welche Besonderheiten ergeben sich hinsichtlich einer Lebertransplantation bei HIV/HCV-ko-infizierten Patienten?

### EMPFEHLUNG 6.7

- Bei HIV/HCV-ko-infizierten Patienten mit fulminantem Leberversagen oder Patienten im Endstadium ihrer chronischen Hepatitis C mit terminaler Zirrhose oder hepatozellulärem Karzinom kann die Indikation zur Lebertrans-

plantation nach den gleichen Kriterien gestellt werden wie bei Patienten ohne HIV-Infektion (II/C).

- Vor Lebertransplantation sollte eine minimale immunologische Reserve (> 100 CD4-Zellen/ $\mu$ l, keine aktive, nicht behandelbare opportunistische Erkrankung) bestehen und eine zuverlässig wirksame antiretrovirale Therapie verfügbar sein (EK).
- Eine Elimination des HCV durch eine antivirale Kombinationstherapie soll vor oder nach erfolgter Transplantation erfolgen (EK).
- Die Therapie der HCV/HIV-Ko-Infektion sollte Lebertransplantations-Zentren vorbehalten bleiben, an denen besondere Expertise für beide Erkrankungen vorhanden ist (EK).

**Konsensstärke: 91 %, Konsens**

### Erläuterungen

Eine HIV-Infektion stellt inzwischen keine Kontraindikation mehr gegen eine Lebertransplantation dar, da sowohl die Abstoßungs- und Infektionsraten als auch das mittelfristige Überleben von Graft und Patient unter antiretroviraler Therapie den Ergebnissen von Patienten entsprechen, die ohne HIV-Infektion transplantiert werden. Allerdings sind die Überlebensraten von Patienten mit HIV-HCV-Ko-Infektion deutlich schlechter und erreichen nur Werte von 64 bis 68 % nach einem Jahr bzw. 33 bis 51 % nach 5 Jahren [639 – 644]. Eine US-amerikanische und eine spanische Studie haben prospektiv den Verlauf einer HIV-HCV-Ko-Infektion bei Lebertransplantation mit der HCV-Mono-Infektion detailliert verglichen [645, 646]. Terrault et al. untersuchten 89 HIV-HCV-ko-infizierte Patienten im Vergleich zu 235 mono-infizierten Patienten, die an 17 US-amerikanischen Transplantationszentren transplantiert worden waren [496]. Das 1- und 3-Jahres-Überleben betrug bei den HIV-HCV-infizierten Patienten 76 bzw. 60 % im Vergleich zu 92 und 79 % bei HCV-Mono-Infektion. Auch die Abstoßungsrate – besonders in den ersten 3 Wochen nach Transplantation – war bei den Ko-Infizierten signifikant erhöht (Hazardrate (HR) = 2,1). Eine Risikoanalyse der HIV-HCV-ko-infizierten Patienten identifizierte eine kombinierte Leber-/Nierentransplantation (HR = 3,8), BMI < 21 kg/m<sup>2</sup> (HR = 3,2), HCV-positiver Spender (HR = 2,5) und Alter (HR = 1,3 pro Dekade) als unabhängige Faktoren. In der spanischen Studie wurden 84 HIV-HCV-ko-infizierte Patienten mit 252 HCV-mono-infizierten Transplantatempfängern verglichen [646]. Dabei unterschieden sich die Überlebensraten nach 1 Jahr nicht signifikant (88 vs. 90 %). Sie waren aber nach 3 (62 vs. 76 %) Jahren und 5 Jahren (54 vs. 71 %) bei den ko-infizierten Patienten deutlich schlechter. MELD-Score, Beschaffenheit des Spenderorgans, HCV-Genotyp1 und Transplantation an einem Zentrum mit geringer Erfahrung in der Transplantation HIV-positiver Patienten waren in dieser Studie die Risikofaktoren.

Obwohl in Einzelfällen eine Ausheilung der Hepatitis C auch nach Lebertransplantation beobachtet wurde [647], nimmt die HCV-Re-Infektion unbehandelt in der Regel bei HIV-HCV-Ko-Infizierten einen rasch progredienten Verlauf [496, 641, 642]. Bei ca. 20 % der HIV-positiven Patienten kommt es in den ersten



Monaten nach der Transplantation durch die HCV-Re-Infektion zu einer fibrosierend cholestatischen Hepatitis, die besonders ungünstig verläuft [648]: Drei Jahre nach Lebertransplantation leben nur noch ca. 15 % der Patienten mit dieser Verlaufsform der Hepatitis-C-Re-Infektion.

In den letzten beiden Jahren hat die Verfügbarkeit Interferon-freier direkter antiviraler Medikamente die Prognose der Hepatitis C auch im Rahmen der Lebertransplantation revolutioniert, und mehrere Medikamentenkombinationen sind inzwischen verfügbar, die vor und nach einer Lebertransplantation über 90 % dauerhafte Virusfreiheit erreichen können (siehe Kapitel AG5). Auch bei fibrosierend cholestatischer Hepatitis C sind die neuen direkt antiviralen Medikamente erfolgreich eingesetzt worden (III) [649, 650]. In der Tat lassen die ersten publizierten Ergebnisse erwarten, dass mit direkt antiviralen Medikamenten die Therapie der Hepatitis C auch bei HIV-positiven Patienten mit einer Lebertransplantation deutlich verbessert wird (III) [651 – 653]. Die direkt antiviralen HCV-Medikamente sind zwar nebenwirkungsarm und werden im Allgemeinen von den Patienten gut toleriert. Dennoch bieten sie aufgrund ihres komplexen Metabolismus gerade bei der Transplantation von HIV-Patienten unter antiretroviraler Therapie zahlreiche Möglichkeiten für Medikamenteninteraktionen. Die Kombination aus Daclatasvir und Sofosbuvir hat das geringste Interaktionspotenzial mit allen gebräuchlichen Immunsuppressiva. Andererseits darf die Kombination aus Elbasvir und Grazoprevir nicht mit einer Einnahme von Cyclosporin kombiniert werden, da durch Hemmung der OATP1/3 ca. 15-fach erhöhte Wirkspiegel für Elbasvir/Grazoprevir erreicht werden. Cyclosporin hemmt neben der OATP1 auch P-Gp und CypA4 und soll deshalb auch nicht mit Simeprevir genommen werden, da die Wirkspiegel von Simeprevir auf das 5-fache ansteigen und die Cyclosporinspiegel um 20 % zunehmen (www.hep-druginteractions.org). Bei allen Patienten mit HIV-HCV-Ko-Infektion muss die Therapie engmaschig überwacht werden. Denn auch die antiretroviralen nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, die Proteasehemmer und die Boostersubstanz Ritonavir sind Hemmer und Induktoren des Cytochrom-P450-Arzneistoffwechsels, die die Wirkspiegel der Immunsuppressiva stark verändern können [654]. Raltegravir ist ein neuer HIV-Integrasehemmer, der nicht über Cytochrom P450 verstoffwechselt wird und erfolgreich zusammen mit nukleosidischen Reverse-Transkriptasehemmern und Standard-Cyclosporin-Dosierungen bei der Organtransplantation eingesetzt wurde [655].

Obwohl die bisherigen Anti-HCV-Therapien bei HIV-positiven Transplantierten nicht sehr erfolgreich waren, existieren bisher kaum Erfahrungen zur Re-Transplantation von HIV-HCV-ko-infizierten Patienten [643, 656, 657]. Beim Vergleich von 13 HIV-positiven Patienten mit aktiver HCV-Re-Infektion und 157 HIV-negativen Patienten, die sich jeweils einer Retransplantation unterziehen mussten, war das 3-Jahres-Überleben bei den Ko-Infizierten deutlich schlechter (22 vs. 65 %). Deshalb wird bei Vorliegen ungünstiger Faktoren derzeit von einer Re-Transplantation bei HIV-positiven Patienten mit HCV-Re-Infektion noch abgeraten (III) [657]. Es ist noch unklar, ob die neuen antiviralen Medikamente gegen HCV diese Empfehlung verändern können. Denn bisher sind optimaler Zeitpunkt, Therapieregime und Therapiedauer

auch für eine erste Lebertransplantation bei HIV/HCV-positiven Patienten noch nicht definiert.

## 6.8 Maßnahmen der Prophylaxe bei HIV/HCV- bzw. bei HBV/HCV-ko-infizierten Patienten

### FRAGESTELLUNG:

*Welche Maßnahmen der Prophylaxe sind bei HIV/HCV- bzw. bei HBV/HCV-ko-infizierten Patienten sinnvoll?*

### EMPFEHLUNG 6.8

- Bei allen Patienten ohne HAV- bzw. HBV-Antikörper sollte unabhängig von der CD4-Zellzahl eine Impfung gegen das Hepatitisvirus durchgeführt werden, für das kein Immunschutz besteht (II/B).
- Der Erfolg einer Impfung bei HIV-infizierten Patienten hängt von der CD4-Zellzahl und der Viruslast ab. Bei Patienten mit niedrigen CD4-Zahlen (< 200/μl) und fortbestehender HIV-Virämie sollte eine antiretrovirale Therapie eingeleitet werden, bevor eine Impfung gegen HAV oder HBV durchgeführt wird (II/B).
- Im Falle der ungenügenden Impfantwort bei einer HBV-Impfung (anti-HBs < 10 U/l) sollte eine Auffrisch-Impfung mit der doppelten Impfdosis, mit intradermaler Vakzinegabe und/oder Gabe in intensivierten Intervallen durchgeführt werden (I/B).
- Hepatitis-B-Impfversager sollten durch jährliche Kontrollen serologischer HBV-Marker überwacht werden, insbesondere, wenn das Risiko einer HBV-Exposition weiterbesteht (II/B).

**Konsensstärke: 100 %, starker Konsens**

### Erläuterungen

Charakteristisches Risikoverhalten führt dazu, dass bei Personen mit HIV- und/oder HCV-Infektion gehäuft auch andere Infektionen wie Hepatitis A und B vorkommen, die über ähnliche Transmissionswege verbreitet werden [26, 568 – 660]. HIV-positive Patienten mit besonders hohem Transmissionsrisiko sollten nach den Empfehlungen der STIKO gegen Hepatitis A und B geimpft werden, wenn noch keine Immunität vorliegt (IIa) [661]. Es gibt Einzelimpfstoffe und eine HAV/HBV-Kombinationsvakzine [662]. Die Impfung gegen HBV ist weniger erfolgreich als eine HAV-Impfung (IIc) [663]. Die Erfolgsraten bewegen sich bei HIV-positiven Patienten je nach Immunstatus zwischen 17 % und 71 % (IIc) [664 – 668]. HIV-positive Patienten erreichen seltener ausreichend hohe, protektive Impftiter als HIV-negative Personen, und trotz Impfung kann es zur HBV-Infektion kommen, wenn mit fortschreitendem Immundefekt der anti-HBs-Titer unter 10 IU/ml abfällt (IIc) [669]. HIV-Viruslast und CD4-Zellzahl bestimmen Wahrscheinlichkeit und Dauer des Impferfolgs [670 – 673]. Doppelte Impfdosen als auch die Applikation zusätzlicher Dosen sind bei HIV-positiven Versagern auf die HBV-



Impfung erfolgreich evaluiert worden (IIb) [674–677]. Ohne gleichzeitige effektive antiretrovirale Therapie bringen zusätzliche Impfdosen keinen Nutzen (IIc) [665]. Da die Gabe zusätzlicher Impfdosen nicht in allen Studien erfolgreich war [675], wurde auch eine intradermale Vakzinierung vorgeschlagen (IIb) [678]. In einer randomisierten Studie mit 457 Patienten waren vier intradermale Impfdosen (jeweils 4 µg) einer Standardimpfung mit 3 intramuskulären Injektionen an Effektivität überlegen (77 vs. 65 % Serokonversionsrate), brachte aber im Vergleich zu ebenfalls vier intramuskulären Injektionen mit doppelter Dosierung (40 µg) keinen Vorteil mehr [679]. Bei einer randomisierten Vergleichsstudie an Kindern unterschieden sich nach 3 Injektionen die Erfolgsraten zwischen intradermaler und intramuskulärer Vakzinierung nicht (90,2 % intradermal vs. 92,3 % intradermal) [680]. Eine neue rekombinante Prä-S1/Prä-S2/S-Vakzine ist auch bei Impfversagern hoch immunogen und führt zu einer rascheren Impfantwort mit höheren Serokonversionsraten als die konventionellen HBV-Impfstoffe, die nur rekombinantes HBV-S-Antigen enthalten (I) [681]. Die Effizienz dieser neuen HBV-Vakzine wird derzeit auch bei HIV-Patienten untersucht. Bedingt durch virale Interferenz können HCV-positive Patienten – auch ohne HIV-Infektion – isoliert nur anti-HBc positiv sein. Die betroffenen Patienten sind niedrig virämisch mit HBV infiziert (IIb). Eine Multizenter-Studie konnte zeigen, dass sich mit einem individuell adaptierten Impfdesign bei einer nennenswerten Zahl von Probanden HBs-Antikörper mit Titern > 10 mIU/ml induzieren ließen (I) [682].

## AG 7: Hepatitis-C-Virusinfektion bei Kindern und Jugendlichen

AG-Leiter:

- Wirth S, Wuppertal

AG-Mitglieder:

1. Gerner P, Freiburg
2. Lang T, Starnberg
3. Melter M, Regensburg
4. Pfister E, Hannover

### Akute Hepatitis C

Eine akute Hepatitis C unterscheidet sich klinisch nicht wesentlich von einer akuten Hepatitis A oder B. Sie wird im Kindes- und Jugendalter nur in Ausnahmefällen diagnostiziert. Zur Vorgehensweise sollte man sich am Behandlungsplan für Erwachsene orientieren.

### Chronische Hepatitis C

#### Epidemiologie

Es ist nicht genau bekannt, wie viele Kinder und Jugendliche in Deutschland an einer chronischen Hepatitis C leiden. Die Prävalenz liegt aber sicherlich unter 0,1 % [683, 684]. Bei Erwachsenen sind 0,4 % der Einwohner Anti-HCV-positiv. Der wesentliche Übertragungsweg ist die vertikale Transmission, da die parenterale Infektion nahezu keine Rolle mehr spielt [685]. Bei Jugendlichen können auch der intravenöse Drogengebrauch und Sexualkontakte eine Rolle spielen. Eine vertikale Übertragung kommt bei durchschnittlich 1–6 % der Kinder HCV-RNA-positiver Mütter

vor. Eine hochgradige Virämie zur Zeit der Entbindung und eine HIV-Infektion sind disponierende Faktoren (IIc) [686–688].

#### Klinische Befunde und Verlauf

Die Diagnose wird bei den Patienten entweder in der Beobachtungsphase bei einer bekannt HCV-infizierten Mutter oder zufällig gestellt. Der klinische Verlauf ist in der Regel unauffällig und ohne ausgeprägte klinische Symptomatik. Klinisch können Abgeschlagenheit, rasche Ermüdbarkeit, Inappetenz, Völlegefühl und gelegentlich Oberbauchbeschwerden bestehen. Extrahepatische Manifestationen wie Glomerulonephritis, Kryoglobulinämie, Arthritis wurden beschrieben. Die histologisch nachweisbare entzündliche Aktivität und die histopathologischen Leberbefunde sind bei Kindern weniger stark ausgeprägt als bei Erwachsenen. Die Leberzirrhose bis zum Erreichen des Erwachsenenalters dürfte 10 % kaum überschreiten [689–692]. Es gibt aber Patienten mit progredienten Verläufen, bei denen in Einzelfällen bei konsekutiver Leberzirrhose eine Lebertransplantation indiziert ist [693–695]. Die Serumtransaminasen sind häufig im Normbereich, können aber auch deutlich erhöht sein oder einen undulierenden Verlauf zeigen. Da die vertikale Infektion bei den Kindern noch in der Phase eines unreiferen Immunsystems erfolgt, ist die Spontanelimination des Virus nur in geringem Maße zu erwarten. Trotzdem sind Spontaneliminationen des Virus möglich und liegen in den ersten 3 bis 5 Lebensjahren zwischen 6 und 20 % (IIIb) [690, 696–698].

## 7.1 Diagnosestellung im Kindesalter

### FRAGESTELLUNG:

*Wie wird die Diagnose im Kindesalter gestellt?*

### EMPFEHLUNG 7.1

Die Diagnostik der Hepatitis C im Kindesalter sollte sich an der Diagnostik im Erwachsenenalter orientieren und mindestens die Bestimmung der Transaminasen, von Anti-HCV, quantitativer HCV-RNA und Genotypisierung beinhalten (A). Konsensstärke: 91 %, Konsens\*.

### Erläuterungen

Die Vorgehensweise zur Diagnose einer Hepatitis C unterscheidet sich im Kindes- und Jugendalter nicht wesentlich von der bei Erwachsenen. Der für die Praxis wichtigste Marker der aktiven Virusreplikation und damit der Infektiosität ist die quantitativ bestimmte HCV-RNA. Der Nachweis von Anti-HCV lässt keine Schlüsse auf eine aktive Virusreplikation zu (vgl. Kapitel 1.2). Bei Kindern mit positivem Nachweis von Anti-HCV vor dem 18. Lebensmonat muss immer eine PCR (HCV-RNA-Bestimmung) durchgeführt werden, da es sich um mütterliche Antikörper handeln kann. Der Infektionsweg wird aufgrund der Anamnese beurteilt. Am häufigsten ist die vertikale Infektion durch die Mutter [699].

\* Unveränderte Empfehlungen der alten Leitlinie wurden nicht neu abgestimmt.

Die chronische Hepatitis C ist durch den Nachweis von HCV-RNA über mehr als 6 Monate gekennzeichnet. Die Beurteilung der Transaminasen hat nur eine begrenzte diagnostische Bedeutung, weil die Werte der Transaminasen bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis C wiederholt oder sogar monatelang normal sein können. Für die Beurteilung der therapeutischen Ansprechrate ist die Genotypisierung wesentlich. Von 318 in aktuellen multizentrischen Studien behandelten Kindern und Jugendlichen hatten 73,6 % Genotyp 1, 8,6 % Genotyp 2, 14,7 % Genotyp 3 und 3,1 % Genotyp 4 [700 – 704].

Die Höhe der Transaminasen stellt kein Kriterium für die Beurteilung einer Therapieindikation dar [701, 702]. Die histologische Untersuchung hilft ebenfalls nicht bei der Indikationsstellung, da im Kindes- und Jugendalter in den meisten Fällen eine milde entzündliche Aktivität mit geringer Fibrosierung dominierten (IIC). Die Indikation für eine diagnostische Leberbiopsie wird nur bei dem Verdacht auf einen progredienten Verlauf gestellt [696]. Die Kriterien zur Beurteilung der Histologie unterscheiden sich nicht von denen Erwachsener und berücksichtigen neben der entzündlichen Infiltration und dem Ausmaß der Leberzellnekrose den Fibrosegrad.

## 7.2 Therapieoptionen und Therapieziele im Kindesalter

### FRAGESTELLUNG:

*Welche Therapiemöglichkeiten und -ziele bestehen bei einer Hepatitis C im Kindesalter?*

### EMPFEHLUNG 7.2.1

Die Therapie der Hepatitis C im Kindes- und Jugendalter orientiert sich an den Empfehlungen im Erwachsenenalter.

Das Therapieziel bei der Behandlung der chronischen Hepatitis C bei Kindern und Jugendlichen ist die Viruselimination mit Negativierung der HCV-RNA im Serum und damit Ausheilung der Erkrankung (I). #

Eine akute Hepatitis C im Kindes- und Jugendalter sollte wie bei Erwachsenen behandelt werden (EK). #

# **Konsensstärke: 96 %, starker Konsens\***

### Erläuterungen

Für eine antivirale Therapie der akuten Hepatitis C liegen für die Altersgruppe keine Daten vor. Da von einer hohen Chronifizierungsrate ausgegangen werden muss, sollte wie bei Erwachsenen vorgegangen werden.

Die Indikation zur Behandlung der chronischen HCV-Infektion kann beim Nachweis einer positiven HCV-RNA unabhängig von der Höhe der Serumtransaminasen gestellt werden. Auch eine histologische Untersuchung ist bei somatischem Wohlbefinden und normalem sonografischem Befund nicht notwendig. Die Ansprechrate der Kinder mit normalen Transaminasen ist eher besser als mit pathologischen Werten, sodass normale Werte kein Argument gegen

eine Behandlung darstellen [701, 702]. Die Behandlung kann aufgrund der Zulassungsbestimmungen frühestens ab dem vollendeten dritten Lebensjahr begonnen werden. Dies steht einerseits im Zusammenhang mit dem Profil der unerwünschten Wirkungen und andererseits mit der Tatsache, dass bis zu diesem Alter eine gewisse Chance auf eine spontane Viruselimination besteht. Bisherige Erfahrungen zeigen, dass die Rückfall-Rate bei erfolgreich behandelten Kindern mit einer persistierend negativen HCV-RNA über 6 Monate nach Abschluss der Behandlung extrem niedrig ist (Ib) [694, 705].

[Die Kombinationstherapie aus Paritaprevir/r, Ombitasvir und Dasabuvir wurde bei 12- bis 17-jährigen Patienten untersucht [706]. Das Kombinationspräparat aus Ledipasvir 90 mg/Sofosbuvir 400 mg ist für 12- bis 17-jährige mit einem Körpergewicht von über 45 kg zugelassen. Bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren wurde in einer Phase-2-Studie die Gabe des Kombinationspräparats aus Ledipasvir 45 mg und Sofosbuvir 200 mg einmal täglich untersucht [707]. Hierbei zeigten sich SVR-Raten von 99 Prozent (n = 89/90). Genotyp-1-Patienten wurden über 12 Wochen therapiert (n = 85). Genotyp-3-Patienten (n = 2) erhielten Sofosbuvir/Ledipasvir plus Ribavirin über 24 Wochen. Die häufigsten Nebenwirkungen waren abdominelle Beschwerden, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Pyrexie, Husten und oropharyngeale Schmerzen. Bei keinem der Patienten wurde die Therapie abgebrochen. Weitere Studien bei 3- bis 5-jährigen laufen. Für Jugendliche im Alter von 12 bis <18 Jahren mit HCV-Genotyp 2 und 3 ist derzeit Sofosbuvir und Ribavirin zugelassen.]\*

### FRAGESTELLUNG:

*Wer sollte die Indikation zur Behandlung stellen und die Therapie überwachen?*

### EMPFEHLUNG 7.2.2

Die Indikationsstellung zur Behandlung und deren Überwachung sollte von einem in diesem Gebiet erfahrenen Kinder-gastroenterologen erfolgen (EK).

**Konsensstärke: 100 %, starker Konsens**

## 7.3 Ko-Infektionen im Kindesalter

Ko-Infektionen sind im Kindesalter selten. Studien im Kindes- und Jugendalter liegen nicht vor. Es empfiehlt sich, sich an den Leitlinien für die Behandlung Erwachsener zu orientieren.

### Hepatitis B und Hepatitis C

Hier steht die Behandlung der chronischen Hepatitis C im Vordergrund. Es gelten die gleichen Therapierichtlinien, je nach Genotyp. Eine Serokonversion von HBeAg zu anti-HBe ist neben der Eradikation der Hepatitis-C-Infektion das erwünschte Ziel (IV) [708].

\* Unveränderte Empfehlungen der alten Leitlinie wurden nicht neu abgestimmt.

\* Die in eckigen Klammern dargestellten Textpassagen enthalten weiterführende Hinweise, die zum Zeitpunkt der Leitlinienerstellung und Abstimmung mittels Delphi-Runden noch nicht verfügbar waren. Eine Aktualisierung der Leitlinie als Addendum zur Therapie der HCV-Infektion ist für das Jahr 2018 geplant.

## Hepatitis C und HIV

Ko-Infektionen mit HIV sind in dieser Altersgruppe selten, kommen aber vor. Da keine Untersuchungen vorliegen, sollte man sich an den Empfehlungen für Erwachsene orientieren. Eine Behandlung der Hepatitis C ist nur sinnvoll, wenn das Immunsystem noch nicht eingeschränkt ist. Eine Modifikation der antiviralen Therapie hinsichtlich einer potenziellen Leberschädigung kann notwendig sein (IV).

## 7.4 Prophylaktische Maßnahmen im Kindesalter bei einer HCV-Infektion

### FRAGESTELLUNG:

*Welche prophylaktischen Maßnahmen sind bei einer HCV-Infektion im Kindesalter sinnvoll?*

Es gelten die gleichen Empfehlungen wie für Erwachsene (siehe 2.4.1).  
Dazu zählt die Erziehung zur persönlichen Hygiene.  
Die Zulassung zu Gemeinschaftseinrichtungen ist nicht eingeschränkt.

### Erläuterungen

Die Erziehung zur altersentsprechenden persönlichen Hygiene ist empfehlenswert. Eine Isolierung des Patienten ist nicht notwendig. HCV-RNA-positive Kinder können Kindereinrichtungen besuchen. Betreuer sollten bei kleinen Kindern mit aggressiven Verhaltensweisen über ein mögliches Infektionsrisiko gegebenenfalls informiert werden. Eine Meldepflicht besteht für die chronische Hepatitis C nicht. Der Schulbesuch HCV-RNA-positiver Kinder ist uneingeschränkt möglich [683].

Patienten mit einer chronischen Hepatitis C und fehlender Immunität gegen Hepatitis A und B sollten gegen Hepatitis A und B geimpft werden.

### Aktive und passive Immunprophylaxe

Eine passive und aktive Immunprophylaxe der Hepatitis C steht nicht zur Verfügung.

## 7.5 Postnatales Management

Kinder von HCV-RNA-positiven Müttern sollten auf HCV-RNA untersucht werden. Die Rate positiver Kinder fällt von 13,3 % mit 4 Monaten auf 3,3 % mit 24 Monaten ab. Die Gründe hierfür sind unklar. Da positive Befunde bei jungen Säuglingen passager sein können, sollte die HCV-RNA auf jeden Fall im Alter von 6 Monaten bestimmt werden. Die Untersuchung von Nabelschnurblut ist nicht sinnvoll [688, 709]. Kinder von anti-HCV-positiven, HCV-RNA-negativen Müttern sollten mit 15 Monaten auf Anti-HCV untersucht werden [710]. Bei einer vertikalen Infektion ist eine langjährige, sorgfältige Nachbeobachtung erforderlich. In den ersten Lebensjahren liegt die spontane Viruselimination bei Genotyp 1 unter 10 %, bei den Genotypen 2 und 3 etwas höher [698].

## 7.6 Hepatitis C und Schwangerschaft

### FRAGESTELLUNG:

*Bei wem sollte Anti-HCV in der Schwangerschaft bestimmt werden?*

Es gelten die gleichen Empfehlungen wie für Erwachsene (siehe 1.1). Ein generelles Screening auf Anti-HCV während der Schwangerschaft wird nicht durchgeführt.

### Erläuterungen

Aufgrund der relativ niedrigen Prävalenz von HCV-Infizierten von < 1 % in Deutschland, einer durchschnittlichen vertikalen Transmissionsrate von 5 % und Fehlen von wirkungsvollen Maßnahmen zur Verhütung einer Übertragung ist ein generelles Screening auf das Vorliegen einer HCV-Infektion von Schwangeren nicht effektiv. Aufgrund einer fehlenden Zulassung und fehlenden Erfahrungen der DAA-Kombinationstherapien ist eine Behandlung in der Schwangerschaft und Stillzeit nicht möglich. Im Verlauf einer Schwangerschaft wird meist ein Abfall der Transaminasen beobachtet, wohingegen die HCV-Viruslast insbesondere im dritten Trimester ansteigt. Sowohl Transaminasen als auch die Viruslast kehren nach Beendigung der Schwangerschaft wieder auf die Ausgangswerte zurück [711, 712]. Insgesamt hat eine Schwangerschaft aber keinen Einfluss auf den längerfristigen klinischen Verlauf einer chronischen Hepatitis C.

### STATEMENT 7.6.1

- Das HCV-Übertragungsrisiko von der Mutter auf das Kind liegt bei 1 – 6 % (III).
- Höhere Infektionsraten von bis zu 36 % wurden v. a. bei HIV-Ko-Infektion der Mutter beobachtet (III).
- Bei Zwillingsgraviditäten ist das zweitgeborene Kind häufiger betroffen als das Erstgeborene (IV).

### Erläuterungen

In den meisten Studien liegt das Infektionsrisiko für das Kind bei ca. 1 – 6 % [30, 711, 713, 714]. Einige Studien beschreiben eine Assoziation der Übertragungsrate mit einer hohen HC-Virämie der Mutter [715 – 720]. Ein Schwellenwert, ab dem von einer höheren Infektionsgefahr ausgegangen werden kann, ist aber bislang nicht sicher etabliert worden, in mehreren Studien wurden höhere Übertragungsraten ab einer Virämie  $\geq 10^6$  IU/ml angegeben [721, 722]. Es sind aber auch Fälle beschrieben, in denen das Kind einer nicht virämischen Mutter HCV-infiziert wurde, sodass auch bei negativer PCR der Mutter das Kind in jedem Fall untersucht werden muss [723].

Eine HIV-Ko-Infektion der Mutter erhöht die Wahrscheinlichkeit einer Infektion des Kindes [713, 724, 725]. Eine HAART der Mutter kann dieses Infektionsrisiko oft senken [723]. Insbeson-

dere sind die Kinder häufiger HCV-infiziert, bei denen es auch zur vertikalen Übertragung des HIV kam.

Welche Faktoren zu höheren Infektionsraten bei Mädchen im Vergleich zu Jungen führen, ist weitgehend unbekannt, aber mehrere Studien zeigen signifikante Unterschiede. Eine große Studie des European Paediatric Hepatitis C Virus Network (EPHN) basierend auf 1479 vertikal exponierten Kindern zeigte, dass die Infektionsraten bei Mädchen mit 8,2 % nahezu doppelt so hoch waren wie bei Jungen (4,2 %); das Geschlecht des Kindes erwies sich hier als der einzige signifikante Risikofaktor [723].

Diskordante Verläufe bei Zwillingen sind beschrieben; hierbei erfolgte in der Mehrzahl der Fälle eine Übertragung des Virus auf das zweitgeborene Kind und/oder das Kind mit einem höheren Geburtsgewicht, während das Erstgeborene bzw. leichtere Kind nicht infiziert wurde [726]. Es gibt aber noch keine Hinweise darauf, dass eine Sectio in diesen Fällen das Infektionsrisiko für das zweite Kind reduzieren könnte.

#### FRAGESTELLUNG:

**Wann ist die Durchführung einer Sectio caesarea indiziert?**

#### EMPFEHLUNG 7.6.2

- Eine generelle Empfehlung zur Sectio bei HCV-infizierten Frauen kann nicht gegeben werden (B).
- Bei HIV-ko-infizierten Frauen mit HIV-Virämie wird generell zur Verhinderung einer HIV-Infektion eine elektive Sectio empfohlen (B).

**Konsensstärke: 98 %, starker Konsens\***

#### Erläuterungen

In der Mehrzahl der vorliegenden Kohortenstudien, in denen die elektive Sectio mit der vaginalen Entbindung hinsichtlich der HCV-Infektionsrate der geborenen Kinder verglichen wurde, fand sich kein signifikanter Unterschied [723, 727]. Die Fallzahlen in den Kohortenstudien waren stets zu klein, um die Reduktion des ohnehin bereits geringen Risikos statistisch zu belegen. Randomisierte kontrollierte Studien liegen nicht vor. In den wenigen berichteten Fällen der Übertragung einer HCV-Infektion bei Zwillingsschwangerschaften war in der Regel das zweitgeborene Kind betroffen. Als Ursache werden Plazentaerisse oder partielle Plazentaablösungen diskutiert, die das Risiko einer HCV-Übertragung für das zweite Kind erhöhen [726, 728, 729]. Eine generelle Empfehlung zur elektiven Sectio kann aber aufgrund der mangelhaften Datenlage auch bei einer Zwillingsschwangerschaft nicht gegeben werden.

\* Unveränderte Empfehlungen der alten Leitlinie wurden nicht neu abgestimmt.

#### FRAGESTELLUNG:

**Wann und wie kann die HCV-Infektion des Kindes nachgewiesen bzw. ausgeschlossen werden?**

#### STATEMENT 7.6.2

Belegend für die Infektion des Kindes ist eine Antikörperpersistenz über den 18. Lebensmonat hinaus bzw. der positive Nachweis von HCV-RNA in mindestens 2 zu verschiedenen Zeitpunkten gewonnenen Blutproben.

**Konsensstärke: 97 %, starker Konsens\***

#### Erläuterungen

Antikörpertests sind zu Anfang nicht aussagekräftig, da beim Kind die mütterlichen Antikörper nachgewiesen werden können. Es dauert unterschiedlich lange, bis diese maternalen Antikörper vollständig abgebaut werden. Bei regelmäßigen Untersuchungen des Kindes ca. alle drei Monate kann eine rückläufige Tendenz der Reaktivität im Suchtest und im Immunoblot darauf hinweisen, dass es sich nicht um Antikörper handelt, die vom Kind gebildet wurden, sondern um passiv zugeführte. Wird die Diagnose nur auf der Basis eines Antikörpertests gestellt, so muss das Kind so lange nachuntersucht werden, bis dieser Test vollständig negativ geworden ist. Im Mittel ist dies mit einem Jahr der Fall [710]. Alle bisherigen Studien zeigten, dass eine Antikörperpersistenz über den 18. Lebensmonat hinaus eine Infektion des Kindes belegt.

In den meisten Fällen wird zusätzlich eine PCR durchgeführt. Im ersten Lebensmonat kann allerdings eine Virämie noch nicht nachweisbar sein; die Sensitivität liegt hier bei nur ca. 22 % [709]. Die Untersuchung von Nabelschnurproben ist nicht empfehlenswert, da hier eine Kontamination mit HCV-RNA aus dem mütterlichen Blut zu falsch positiven Ergebnissen den Infektionsstatus des Kindes betreffend führen kann. Jenseits des ersten Lebensmonats hat die PCR beim Kind eine Sensitivität von 90 – 97 % bei einer Spezifität von ebenfalls 97 – 98 % [709, 713]. Der negative Vorhersagewert eines negativen PCR-Ergebnisses ist aufgrund der geringen Übertragungsraten zu allen Zeitpunkten mit 96 – 99 % sehr hoch [709].

#### FRAGESTELLUNG:

**Kann eine HCV-infizierte Frau stillen?**

#### EMPFEHLUNG 7.6.3

- Bei einer alleinigen HCV-Infektion muss nicht vom Stillen abgeraten werden, sofern keine Entzündungen oder Verletzungen der Mamille vorliegen (III; Statement).

- HIV/HCV-ko-infizierte Mütter sowie aktiv Drogenkonsumierende sollten nicht stillen (B).

**Konsensstärke: 97 %, starker Konsens\***

### Erläuterungen

Zahlreiche Studien haben die Möglichkeit einer HCV-Übertragung durch Stillen untersucht. Der größte Teil dieser Studien beschränkte sich auf den Vergleich der Infektionsraten bei gestillten und nicht gestillten Kindern, die sich nicht bzw. nicht signifikant voneinander unterschieden [730]. Es gibt keine überzeugenden Ergebnisse, die für die Möglichkeit der Virusübertragung durch das Stillen sprechen [30, 711, 723, 731–733]. Wenige Studien haben darüber hinaus auch die Muttermilch selbst auf HCV-RNA untersucht. Hierbei ist zu beachten, dass insbesondere die kommerziellen PCR-Tests für die Untersuchung solchen Materials nicht zugelassen sind. Eine Konsensuskonferenz der EASL rät nicht vom Stillen ab; auch die Nationale Stillkommission des RKI gibt die gleiche Empfehlung [734, 735].

### Hinweis

Der Leitlinienreport zur S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion“ erscheint ausschließlich online unter <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/journal/10.1055/s-00000094>.

### Interessenkonflikt

Mögliche Interessenskonflikte sind im Leitlinienreport angegeben.

### Danksagung

Wir danken den Mitgliedern der Arbeitsgruppen sowie allen Teilnehmern der Konsensuskonferenz.

### Literatur

- [1] Wolfram I, Petroff D, Batz O et al. Prevalence of elevated ALT values, HBsAg, and Anti-HCV in the primary care setting and evaluation of guideline defined hepatitis risk scenarios. *J Hepatol* 2015; 62: 1256–1264
- [2] de Martel C, Maucourt-Boulch D, Plummer M et al. World-wide relative contribution of hepatitis B and C viruses in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2015; 62: 1190–1200
- [3] Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA et al. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol* 2006; 45: 529–538
- [4] Massard J, Ratziu V, Thabut D et al. Natural history and predictors of disease severity in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2006; 44: 519–24
- [5] Niederau C, Lange S, Heintges T et al. Prognosis of chronic hepatitis C: results of a large, prospective cohort study. *Hepatology* 1998; 28: 1687–1695
- [6] Muhlberger N, Schwarzer R, Lettmeier B et al. HCV-related burden of disease in Europe: a systematic assessment of incidence, prevalence, morbidity, and mortality. *BMC public health* 2009; 9: 34
- [7] Poethko-Müller C, Zimmermann R, Hamouda O et al. Epidemiology of hepatitis A, B, and C among adults in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 2013; 56: 707–715
- [8] Bruggmann P, Berg T, Ovreus AL et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries. *Journal of viral hepatitis* 2014; 21 (Suppl. 1): 5–33
- [9] Palitzsch KD, Hottenträger B, Schlottmann K et al. Prevalence of antibodies against hepatitis C virus in the adult German population. *European journal of gastroenterology & hepatology* 1999; 11: 1215–1220
- [10] Vermehren J, Schlosser B, Domke D et al. High prevalence of Anti-HCV antibodies in two metropolitan emergency departments in Germany: a prospective screening analysis of 28,809 patients. *PloS one* 2012; 7: e41206
- [11] Russmann S, Dowlathahi EA, Printzen G et al. Prevalence and associated factors of viral hepatitis and transferrin elevations in 5036 patients admitted to the emergency room of a Swiss university hospital: cross-sectional study. *BMC gastroenterology* 2007; 7: 5
- [12] Offergeld R, Ritter S, Hamouda O. HIV, HCV, HBV and syphilis surveillance among blood donors in Germany 2008–2010. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 2012; 55: 907–913
- [13] Hinrichsen H, Leimenstoll G, Stegen G et al. Prevalence and risk factors of hepatitis C virus infection in haemodialysis patients: a multicentre study in 2796 patients. *Gut* 2002; 51: 429–433
- [14] Ross RS, Viazov S, Clauber R et al. Lack of de novo hepatitis C virus infections and absence of nosocomial transmissions of GB virus C in a large cohort of German haemodialysis patients. *Journal of viral hepatitis* 2009; 16: 230–238
- [15] Mederacke I, Meier M, Luth JB et al. Different kinetics of HBV and HCV during haemodialysis and absence of seronegative viral hepatitis in patients with end-stage renal disease. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association* 2011; 26: 2648–2656
- [16] Zimmermann R. HIV, Hepatitis B und C bei injizierenden Drogengebrauchenden in Deutschland – Ergebnisse der DRUCK-Studie des RKI. *Epidemiologische Bulletin* 2015: 22
- [17] Wenz B, Nielsen S, Gassowski M et al. High variability of HIV and HCV seroprevalence and risk behaviours among people who inject drugs: results from a cross-sectional study using respondent-driven sampling in eight German cities (2011–14). *BMC public health* 2016; 16: 927
- [18] Kühne A, Zimmermann R. Hepatitis C im Jahr 2014. *Epidemiologische Bulletin* 2015: 30
- [19] (RKI)RKI-I. Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland: Hepatitis C im Jahr 2015. *Epid Bull* 2016: 29
- [20] Meyer MF, Wedemeyer H, Monazahian M et al. Prevalence of hepatitis C in a German prison for young men in relation to country of birth. *Epidemiology and infection* 2007; 135: 274–280
- [21] Schulte B, Stöver H, Thane K et al. Substitution treatment and HCV/HIV-infection in a sample of 31 German prisons for sentenced inmates. *International journal of prisoner health* 2009; 5: 39–44
- [22] Carney K, Dhalla S, Aytaman A et al. Association of tattooing and hepatitis C virus infection: a multicenter case-control study. *Hepatology* 2013; 57: 2117–2123
- [23] Tohme RA, Holmberg SD. Transmission of hepatitis C virus infection through tattooing and piercing: a critical review. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2012; 54: 1167–1178
- [24] Ockenga J, Tillmann HL, Trautwein C et al. Hepatitis B and C in HIV-infected patients. Prevalence and prognostic value. *J Hepatol* 1997; 27: 18–24

\* Unveränderte Empfehlungen der alten Leitlinie wurden nicht neu abgestimmt.