

## Neue Aspekte der individualisierten Hepatitis-C-Therapie

Die Therapie einer chronischen Hepatitis C erfolgt heute individualisiert. Für die Auswahl der antiviralen Medikamente und die Dauer einer Therapie sind grundsätzlich folgende **virologische Parameter** zu bestimmen:

- *Viruslast (HCV-RNA-Konzentration)* vor Therapiebeginn sowie Abnahme der Viruslast durch die Therapie
- *Infektionsverursachender Genotyp des HCV*

### 1 Virologische Parameter

#### 1.1 Viruslast

Neben dem HCV-Genotyp sind die Ausgangskonzentration sowie die Kinetik der HCV-RNA für die Dauer und den Erfolg, aber auch für den evtl. Abbruch (Stoppregeln) der antiviralen Behandlung einer chronischen Hepatitis C entscheidend. Entsprechend den geltenden Regeln ist die Viruslast vor Beginn, zu Woche 4, 12, 24, zum Ende sowie 12 und 24 Wochen nach der Therapie zu bestimmen.

Im Hinblick auf den Erfolg und die Dauer einer antiviralen Therapie wird die *vor Therapiebeginn* gemessene Viruskonzentration heute in *eine niedrige Viruslast (< 600.000 bis 800.000 IU/ml, entsprechend < 1,6 Mio bis 2,2 Mio HCV-RNA-Kopien/ml)* und *eine hohe Viruslast (> 800.000 IU/ml, entsprechend > 2,2 Mio HCV-RNA-Kopien/ml)* unterteilt. Patienten mit einer niedrigen Viruslast sprechen besser auf eine antivirale Therapie an als solche mit einer hohen Viruslast. Frühere weitergehende Einteilungen der Viruskonzentrationen (niedrige Viruslast: <600.000 IU/ml, mittlere Viruslast: 600.000 IU/ml bis 2 Mio IU/ml, hohe Viruslast: > 2 Mio IU/ml) wurden verlassen.

Der Erfolg einer antiviralen Therapie wird anhand der Viruslast definiert. Für ein dauerhaftes virologisches Ansprechen (*sustained virological response, SVR*) spricht der fehlende Nachweis der HCV-RNA mindestens 24 Wochen nach dem Ende der Therapie. Eine Therapie spricht rasch an, wenn nach 4 Wochen einer Therapie keine HCV-RNA mehr nachweisbar ist (*rapid virologic response; RVR*). Ein frühes virologisches Ansprechen (*early virologic response, EVR*) während der Therapie beweist der Abfall der HCV-RNA zur 12. Therapiewoche um mindestens 2 log<sub>10</sub>-Stufen oder unter 30.000 IU/ml (< 80.000 HCV-RNA-Kopien/ml). Die 2-log-Abfallregel besagt, dass z. B. eine Ausgangsviruslast von 1 Mio IU/ml nach 12 Wochen Therapie auf mindestens 10.000 IU/ml abnehmen muss. Um einen Therapiedurchbruch (*break through, BT*) handelt es sich, wenn während der Behandlung die Viruslast um  $\geq 1$  log<sub>10</sub> ansteigt. Ein Ansprechen der Therapie fehlt, wenn bis zur 12. Woche der Therapie die RNA-Konzentration um weniger als 2 log<sub>10</sub>-Stufen abnimmt oder die Nachweisbarkeit der HCV-RNA bis zur 24. Therapiewoche persistiert (*non response, NR*). (Lit. s. 1)

#### 1.2 Genotyp des HCV

*Für das Therapiemanagement ist die Bestimmung des HCV-Genotyps unerlässlich. Die Auswahl der antiviralen Medikamente sowie die Therapiedauer werden wesentlich vom HCV-Genotyp des Patienten bestimmt.*

Das HCV lässt sich in die Genotypen 1 bis 6 mit einer Reihe von Subtypen differenzieren. In Deutschland tritt mit 70 % bis 80 % am häufigsten der Genotyp 1, gefolgt von den Typen 2 und 3, auf.

### 2 Aktuelle Empfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C

Durch die Zulassung neuer antiviral wirksamer Präparate wurden die Möglichkeiten zur Behandlung der chronischen HCV-Infektion erheblich erweitert. Neben einer verbesserten dauerhaften virolo-

gischen Ansprechrate und verkürzter Therapiedauer stehen auch kurze sowie nebenwirkungsarme Interferon-freie Therapieschemata zur Verfügung. Eine Triple-Therapie aus PEG-Interferon alfa, Ribavirin und den Proteaseinhibitoren Telaprevir und Boceprevir ist nicht mehr als Standardtherapie zu empfehlen.

Aktuell (Stand: Februar 2015) sind für die Therapie der HCV-Infektion folgende Virostatika zugelassen: PEG-Interferon alfa, Ribavirin, die Proteaseinhibitoren Telaprevir, Boceprevir, Simeprevir und Paritaprevir (in fixer Kombination mit Ombitasvir und Ritonavir; Viekirax®), die Polymerase-Inhibitoren Sofosbuvir und Dasabuvir sowie die NS5A-Virusprotein-Inhibitoren Daclatasvir, Ledipasvir (in fixer Kombination mit Sofosbuvir; Harvoni®), Ombitasvir (in fixer Kombination mit Paritaprevir und Ritonavir; Viekirax®). Die Auswahl der Virostatika sowie die Therapiedauer hängen wesentlich vom vorliegenden Genotyp, aber auch vom klinischen Vorbefund (Patienten mit oder ohne Leberzirrhose) und der Vortherapie (Erst-, Retherapie) ab. Die entsprechenden aktuellen Empfehlungen zur Therapie der chronischen Hepatitis C wurden summarisch in der Tabelle 1 zusammengefasst. Einzelheiten s. unbedingt 1 u. 2.

**Tabelle 1: Übersicht über die empfohlenen Therapieregime bei den verschiedenen HCV-Genotypen (GT), nach Addendum der Hepatitis-C-Leitlinie (2)**

Therapie	GT1	GT2	GT3	GT4	GT5	GT6
PEG-Interferon + Ribavirin + Sofosbuvir	X	X	X	(X)	X	X
PEG-Interferon + Ribavirin + Simeprevir				(X)		
PEG-Interferon + Ribavirin + Daclatasvir				(X)		
Sofosbuvir + Ribavirin	(X)	X	X			
Sofosbuvir +Simeprevir (+ Ribavirin)	X			X		
Sofosbuvir + Daclatasvir (+ Ribavirin)	X	(X)	X	X		
Harvoni® (Ledipasvir + Sofosbuvir)	X			X		
Harvoni® (Ledipasvir+Sofosbuvir) + Ribavirin	X		X	X	X	X
Viekirax® (Paritaprevir+Ombitasvir+Ritonavir) +Dasabuvir	X GT1b					
Viekirax® (Paritaprevir+Ombitasvir+Ritonavir) +Dasabuvir +Ribavirin	X GT1a					

Optionen in Klammern sind nicht allgemein empfohlen, sondern für einzelne Situationen vorgesehen.

### 3 Probenmaterial

Die Bestimmung der Viruslast und/oder des Genotyps erfolgen aus *EDTA-Blut*. Ein gesondertes Probenröhrchen ist erforderlich.

### 4 Abrechnung

Alle Untersuchungen können über EBM und GOÄ abgerechnet werden. Bei Abrechnung der Viruslast und HCV-Genotyp-Bestimmung nach dem EBM geben Sie zur Schonung Ihres Laborbudgets bitte die Ausnahmeziffer 32005 an.

### 5 Literatur

- 1 Sarrazin, C., et al. Update der S3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion. AWMF-Register-Nr.: 021/012. Z Gastroenterol 2010; 48; 289-351.  
<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/021-012.html>
- 2 Sarrazin, C.; et al. Addendum vom 18.02.2015 zur S3-Leitlinie 021/012 „Hepatitis-C-Virusinfektion (HCV)-Infektion; Prophylaxe, Diagnostik und Therapie“.  
<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/021-012.html>

Verfasser: D. Sandow, Stand: 23.02.2015