

Chronische Virushepatitiden

Aktuelle Therapiestrategien

Christoph Sarrazin und Elena Durmashkina, Wiesbaden

Chronische Hepatitiden B und C sind sowohl weltweit als auch in Deutschland ein wichtiger Morbiditäts- und Mortalitätsfaktor. Die Identifikation der erkrankten, häufig asymptomatischen Patienten stellt eine große Herausforderung dar. Aktuell stehen für alle Patienten mit chronischer Hepatitis B bzw. C wirksame pharmakologische Therapiestrategien zur Verfügung. Bei der chronischen Hepatitis B handelt es sich um virustatisch wirksame Nukleos(t)id-Analoga. Bei der chronischen Hepatitis C stehen seit einigen Jahren hochwirksame, nebenwirkungsarme kurative Therapien mit direkten antiviralen Agenzien (DAA) zur Verfügung.

Arzneimitteltherapie 2020;38:357–67.

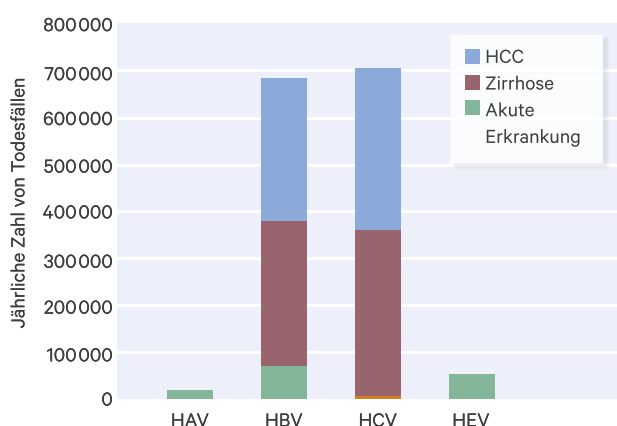


Abb. 1. Weltweite Todesfälle verursacht durch virale Hepatitiden und deren Folgen, 2013 [29]
HCC: hepatozelluläres Karzinom

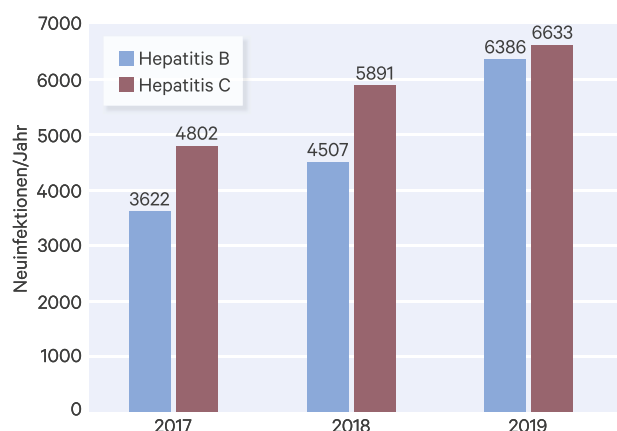


Abb. 2. Anzahl der jährlich gemeldeten neudiagnostizierten Hepatitis-B- und -C-Fälle in Deutschland in den Jahren 2017–2019 [nach: RKI Epidemiologische Bulletins 01/2018–03/2020]

Virale Hepatitiden B und C stellen weltweit mit mehr als 1,5 Millionen Todesfällen jährlich eine der häufigsten Todesursachen dar (Abb. 1).

Auch in Deutschland stellt die Hepatitis-B- und -C-Virusinfektion, mit etwa jeweils 200 000 bis 300 000 bekannten Fällen und aktuell mehr als jeweils 6000 neu diagnostizierten Infektionen im Jahr, sowie den damit verbundenen Risiken der Entwicklung einer Zirrhose und deren Folgen einschließlich des Leberzellkarzinoms, eine kontinuierliche medizinische Herausforderung dar (Abb. 2).

Das hauptsächliche Problem in den Industrieländern ist die Identifikation der Erkrankten. Mit der Devise „Find the missing millions“ ruft die WHO seit 2013 zum Screening insbesondere bei Risikogruppen auf. Diagnostisch und therapeutisch stehen vielfältige Konzepte zur Verfügung, mit denen eine Identifikation der Erkrankten, eine Stratifizierung der Therapieindikation sowie sichere, effektive und nebenwirkungsarme Therapien für die chronische Hepatitis B als auch C möglich sind.

Hepatitis B

Virologie und Übertragung

Das Hepatitis-B-Virus (HBV) ist ein umhülltes, partiell doppelsträngiges DNA-Virus aus der Familie der Hepadnaviridae. Es sind mehrere HBV-Genotypen (A–I) bekannt. Die Übertragung erfolgt parenteral, wobei bereits kleinste

Prof. Dr. med. Christoph Sarrazin, Medizinische Klinik II, St. Josefs-Hospital, Beethovenstraße 20, 65189 Wiesbaden, E-Mail: csarrazin@joho.de

Dr. med. Elena Durmashkina, Medizinische Klinik II, St. Josefs-Hospital, Beethovenstraße 20, 65189 Wiesbaden

Blutmengen für eine Infektion ausreichend sein können. Die Übertragung ist artspezifisch, das heißt nur auf den Mensch beschränkt, wobei zahlreiche verwandte Viren in der Tierwelt existieren. Die hauptsächlichen Risikogruppen für die parenterale Übertragung sind, neben Personen mit heterosexuellem Geschlechtsverkehr, Drogenabhängige, Personen mit Tätowierungen und Piercing, MSM (Männer, die Sex mit Männern haben), Angehörige der Berufe des Gesundheitswesens und Bewohner von Gemeinschaftseinrichtungen.

Vorkommen

Mit einer Prävalenz von etwa 3 % gehört die Hepatitis B global zu einer der häufigsten Infektionskrankheiten mit rund 240 Millionen Erkrankten. In Deutschland liegt die Prävalenz der Hepatitis B bei der erwachsenen Bevölkerung bei etwa 0,3 % [21]. Eine relativ hohe Prävalenz findet sich bei Migranten aus Osteuropa und Asien.

Impfung

Eine Hepatitis-B-Schutzimpfung ist verfügbar und seit 1995 Bestandteil der von der STIKO empfohlenen Grundimmunisierung bei Kindern. Bei Erwachsenen handelt es sich um eine Indikationsimpfung bei bestimmten Bevölkerungsgruppen mit erhöhtem Expositionsrisiko.

Eine Vortestung auf bereits bestehende Immunität gegen eine Hepatitis B wird nicht generell empfohlen. Die Grundimmunisierung beinhaltet drei Impfungen zu den Zeitpunkten 0, 1 und mindestens 6 Monate. Ist ein besonders rascher Schutz notwendig, so ist das Schema 0–7–21 Tage für einige Präparate gefolgt von einer 4. Impfung nach einem Jahr zugelassen. Eine Überprüfung des Impferfolgs ist im Fall der Grundimmunisierung bei Kindern nicht notwendig [23]. Bei kompromittiertem Immunsystem sind gegebenenfalls höhere Impfdosen notwendig. Bei HBsAg-positiven Müttern erfolgen eine Impfung sowie eine Gabe von HBV-spezifischen Immunglobulinen zur Verhinderung einer perinatalen Transmission innerhalb von 12 Stunden nach Geburt.

Infektiosität

Eine Ansteckungsfähigkeit besteht unabhängig von den Symptomen der Krankheit grundsätzlich bei jedem Patienten mit nachweisbarem HBsAg (Hepatitis B surface antigen) bzw. positiver HBV-DNA. Eine hohe Infektiosität besteht in der Regel bereits einige Wochen vor Krankheitsausbruch und hängt im Verlauf stark vom Ausmaß der Virämie und der Art des Kontakts ab [14].

Akute Hepatitis B

Die Inkubationszeit beträgt im Schnitt 60 bis 120 Tage. Nach einem Prodromalstadium mit unspezifischen Sym-

ptomen entwickeln 20 bis 30 % der Patienten einen ikterischen Verlauf. Klinisch inapparente Verläufe sind insbesondere bei Kindern häufig. Dagegen zeigen sich fulminante und protrahierte Verläufe insbesondere bei Patienten mit vorbestehenden anderen Lebererkrankungen oder bei Simultaninfektion mit anderen viralen Hepatitiden.

Chronische Hepatitis B

Während bei Erwachsenen eine Chronifizierung mit positivem HBsAg über mehr als sechs Monate in weniger als 5 % der Fälle auftritt, findet sich diese bei vertikaler Übertragung unter oder nach Geburt und bei Kleinkindern in bis zu 90 % der Fälle und nimmt dann im Verlauf des Erwachsenenwerdens langsam ab [19]. Bei 10 bis 20 % der Patienten finden sich extrahepatische Manifestationen [15].

Eine spontane Ausheilung einer chronischen Hepatitis B wird sehr selten beobachtet.

Bei der chronischen Hepatitis B werden fünf Phasen unterschieden. *Phase 1* ist durch eine hohe Replikation bei positivem HBeAg (Hepatitis-B-exkretorisch-Antigen) und normalen Transaminasen charakterisiert (früher „immuntolerant“ genannt). Während in *Phase 2* dabei erhöhte Transaminasen gefunden werden, kommt es in *Phase 3* zu einer HBeAg-Serokonversion, einem Abfall der Viruslast, typischerweise unter 2000 I.E./ml, und normalisierten Leberwerten (früher „inaktiver Träger“). Durch eine Reaktivierung auf der Grundlage von genetischen Virusvarianten findet sich in *Phase 4* erneut eine hohe Replikation mit erhöhten Transaminasen bei negativem HBeAg. *Phase 5* schließlich entspricht der durchgemachten Hepatitis B mit negativem HBsAg. Wesentlich für den Progress der chronischen Hepatitis B ist die Höhe der Virusreplikation. Während bei Patienten mit niedrig replikativer chronischer Hepatitis B (Viruslast < 2000 I.E./ml) und solchen unter einer antiviralen Therapie mit einem Nukleos(t)idanalogen (s. unten) ein geringes Risiko für eine Progression besteht, ist dies bei hoch-replikativen Verlaufsformen erhöht. Da sich die Phasen und damit auch die Replikationsaktivität im Laufe der chronischen Erkrankung ändern können, und da auch bei supprimierter Virusreplikation ein Risiko für die Entwicklung eines Leberzellkarzinoms (HCC) besteht, ist eine kontinuierliche Beobachtung der Patienten in 6- bis 12-monatigen Abständen notwendig.

Diagnostik

Zur Basisdiagnostik bei Verdacht auf Virushepatitis gehören die Transaminasen, die Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT), die alkalische Phosphatase (AP) und das Bilirubin sowie das Blutbild und INR/Quick zur Beurteilung der inflammatorischen Aktivität, der Lebersyntheseleistung und einer möglichen portalen Hypertension. In der Sonographie werden der morphologische Zustand und die Perfu-

Tab. 1. Interpretation der wichtigsten serologischen Marker der Hepatitis B

Serologische Konstellation	Interpretation
HBsAg-negativ	Ausschluss einer akuten oder chronischen Hepatitis B
HBsAg-positiv	Replikative Hepatitis B (akut oder chronisch bei Nachweis über 6 Monate)
Anti-HBcAk-positiv	Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus erfolgt
Anti-HBsAk-positiv	Immunschutz gegenüber einer Hepatitis B vorhanden. ■ Bei negativem anti-HBcAk durch Impfung. ■ Bei positivem anti-HBcAk durch Ausheilung der HBV-Infektion

Ag: Antigen; Ak: Antikörper; HBc: Hepatitis B core; HBs: Hepatitis B surface; HBV: Hepatitis-B-Virus

sion der Leber, Zeichen der portalen Hypertension sowie mögliche Leberherde beurteilt.

Bis auf Ausnahmen bei seltenen Virusvarianten ist eine akute oder chronische Hepatitis B durch den Nachweis des HBs-Antigens in Verbindung mit einem positiven anti-HBc (Hepatitis B core) verbunden. Für die Bestimmung der Aktivität der Erkrankung werden zusätzlich das HBeAg/anti-HBe (Hepatitis B exkretorisch) und die HBV-DNA-Konzentration bestimmt. Bei Patienten mit ausgeheilter Hepatitis B sind typischerweise antiHBc- und antiHBs-Antikörper nachweisbar, während nach einer alleinigen Impfung nur antiHBs gefunden wird (Tab. 1).

Bei jedem Patienten mit einem positiven HBs-Antigen sollte zusätzlich eine mindestens einmalige Diagnostik auf eine Hepatitis Delta (HDV-Antikörper) erfolgen.

Verlauf und Therapieindikation

Eine akute Hepatitis B sollte bei Zeichen eines schweren Verlaufs mit Abfall der Lebersyntheseparameter (ca. ab Quick < 70 %) antiviral mit einem Nukleos(t)idanalogen behandelt werden. In den meisten Fällen ist jedoch eine symptomatische Therapie ausreichend.

Eine Therapieindikation bei der chronischen Hepatitis B besteht bei folgenden Konstellationen:

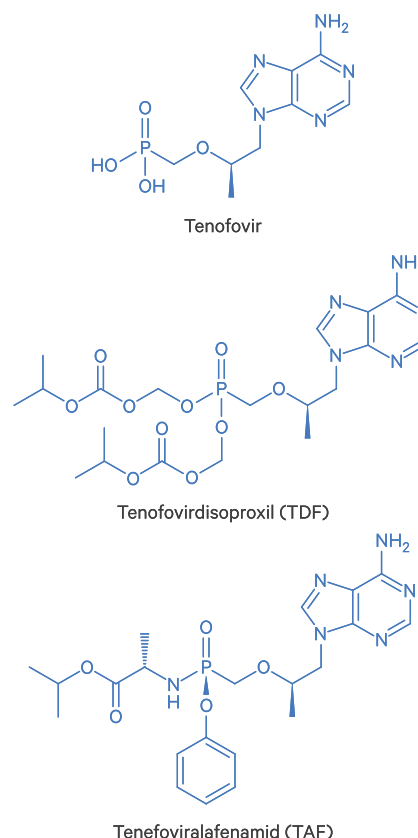
- Viruslast > 2000 I.E./ml und erhöhte Transaminasen oder histologisch nachgewiesene Entzündungsreaktion bzw. Fibrose in der Leber
- Nachweisbare HBV-DNA jeder Höhe und vorhandene Zirrhose
- Patienten mit hoher Viruslast mit normalen Transaminasen („immuntolerante Form“) können ab dem 30. Lebensjahr behandelt werden

- Patienten mit familiärem Risiko für ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) oder extrahepatischen Manifestationen der chronischen Hepatitis B [6, 11]

Pharmakologische Therapieoptionen bei chronischer Hepatitis B

Zur Therapie der Hepatitis B stehen Nukleos(t)id-Analoga sowie Interferon alfa zur Verfügung, das Letztere spielt jedoch in der klinischen Praxis keine Rolle, sodass hier nicht näher darauf eingegangen wird. Bei der direkt antiviralen Therapie der Hepatitis B kommen aktuell praktisch ausschließlich Inhibitoren der HBV-Polymerase mit einer hohen Resistenzbarriere zum Einsatz. Dabei handelt es sich um das Nukleosidanalogen Entecavir (ETV) bzw. um die Nukleotidanaloga Tenofovirdisoproxilfumarat (TDF) bzw. Tenofoviralafenamid (TAF). Die übrigen Substanzen wie Lamivudin, Telbivudin und Adefovir werden dagegen kaum noch eingesetzt.

Tenofovir gehört zur Gruppe der nukleotidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NtRTI). Tenofovir entsteht nach der Aufnahme der beiden als Medikamente zur Verfügung stehenden Prodrugs TDF und TAF aus dem Darm, und wird intrazellulär zum aktiven Tenofovirdiphosphat phosphoryliert (Abb. 3).


Abb. 3. Tenofovir und seine Prodrugs [17]

Tenofovir konkurriert bei der Replikation mit dem natürlichen Substrat Desoxyadenosintriphosphat und hemmt dadurch die Arbeit der DNA-Polymerase des Hepatitis-B-Virus mit der Folge eines Kettenabbruchs [20].

Die orale Bioverfügbarkeit von Tenofovir beträgt nach nüchterner Einnahme etwa 25 % und erhöht sich im Zusammenhang mit einer Nahrungsaufnahme auf 40 %. Die Plasmaproteinbindung ist gering. Das Potenzial für Cytochrom-P450(CYP450)-vermittelte Wechselwirkungen zwischen Tenofovir und anderen Arzneimitteln wird als gering eingeschätzt. Tenofovir wird größtenteils unverändert renal sowohl durch glomeruläre Filtration als auch durch aktive tubuläre Sekretion ausgeschieden. Die terminale Plasmahalbwertszeit liegt bei 12 bis 18 Stunden [7].

Tenofovirdisoproxil (TDF) wurde 2002 für die HIV-1-Infektion und 2008 als Monosubstanz für die Behandlung der Hepatitis B zugelassen. Die übliche Dosierung beträgt einmal täglich 245 mg per os.

Tenofoviralafenamid (TAF, Vemlidy®) wurde im Jahr 2017 für die Therapie der chronischen Hepatitis B zugelassen. Es ist im Plasma stabiler als TDF und wird intrazellulär über eine Tenofovir-Alanin-Zwischenstufe zum Tenofovir hydrolysiert [24]. Aus diesen Gründen ist eine niedrigere Tagesdosis (25 mg einmal täglich p.o.) ausreichend. In den Zulassungsstudien fand sich sowohl bei HBeAg-positiven

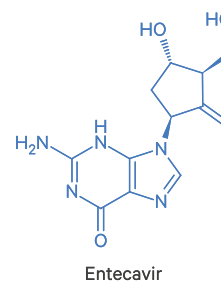


Abb. 4. Entecavir

als auch -negativen Patienten eine identische virustatische Wirksamkeit von TAF im Vergleich zu TDF [4, 5]. Im Nebenwirkungsprofil konnte eine etwas geringere Abnahme der Creatinin-Clearance-Rate im Vergleich zu TDF als Zeichen einer besseren Nierenverträglichkeit sowie ein geringerer Abfall der Knochendichte im Vergleich zu TDF belegt werden.

Entecavir. Im Jahr 2005 wurde der nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitor Entecavir als ein 2'-Deoxyguanosin-Analogon zur Therapie der Hepatitis B zugelassen. Entecavir wird als Prodrug intrazellulär zum aktiven Metaboliten Entecavirtriphosphat phosphoryliert (Abb. 4) [26]. Die Bioverfügbarkeit nach oraler Aufnahme wird auf mindestens 70 % geschätzt. Die Aufnahme mit einer fettreichen

Tab. 2. Ergebnisse von Studien zur Behandlung der HBeAg-positiven (a) und HBeAg-negativen (b) chronischen Hepatitis B für 48 bzw. 52 Wochen mit pegyliertem Interferon alfa (PegIFNa), und in der 48. bzw. 52. Woche der Therapie mit Nucleos(t)idanaloga (aus [11])

a)	PegIFN		Nucleosid-Analoga			Nucleotid-Analoga		
	PegIFNa2a	PegIFNa2b	LAM	TBV	ETV	ADV	TDF	TAF
Dosierung	180 mg	100 mg	100 mg	600 mg	0,5 mg	10 mg	245 mg	25 mg
Anti-HBe-Serokonversion	32 %	29 %	16–18 %	22 %	21 %	12–18 %	21 %	10 %
HBV-DNA < 60–80 I.E./ml	14 %	7 %	36–44 %	60 %	67 %	13–21 %	76 %	64 %
ALT-Normalisierung	41 %	32 %	41–72 %	77 %	68 %	48–54 %	68 %	72 %
HBsAg-Verlust	3 %	7 %	0–1 %	0,50 %	2 %	0 %	3 %	1 %

b)	PegIFN	Nucleosid-Analoga			Nucleotid-Analoga		
	PegIFNa2a	LAM	TBV	ETV	ADV	TDF	TAF
Dosierung	180 mg	100 mg	600 mg	0,5 mg	10 mg	245 mg	25 mg
HBV-DNA < 60–80 I.E./ml	19 %	72–73 %	88 %	90 %	51–63 %	93 %	94 %
ALT Normalisierung	59 %	71–79 %	74 %	78 %	72–77 %	76 %	83 %
HBsAg-Verlust	4 %	0 %	0,0 %	0 %	0 %	0 %	0 %

ADV: Adefovir; ag: Antigen; ALT: Alaninaminotransferase; ETV: Entecavir; HBe: Hepatitis B exkretorisch; HBs: Hepatitis B surface; LAM: Lamivudin; PegIFNa: pegyliertes Interferon alfa; TAF: Tenofoviralafenamid; TBV: Telbivudin; TDF: Tenofovirdisoproxilfumarat; PegIFNa wurde als perkutane Injektion einmal wöchentlich appliziert; Nucleos(t)idanaloga wurden als orale Tablette einmal täglich appliziert.

Mahlzeit verzögert die Resorption des Wirkstoffs im Darm, weswegen eine Einnahme auf nüchternen Magen mit einem Abstand von mindestens zwei Stunden zu der nächsten Mahlzeit empfohlen wird. Die Proteinbindung ist gering, ebenso das Interaktionspotenzial mit Cytochrom-450-Enzymen. Entecavir wird unverändert renal ausgeschieden. Die Dosierung beträgt einmal täglich 0,5 mg p.o. bei Patienten ohne Zirrhose und mit kompensierter Zirrhose der Leber; bei Patienten mit dekomensierter Erkrankung (Child-Pugh-Stadien B und C) sowie bei solchen mit einem Versagen auf eine Vortherapie wird eine Dosierung von 1 mg pro Tag empfohlen. Aufgrund der zumindest partiellen Kreuzresistenz zu anderen Nukleosidanaloga (Lamivudin, Telbivudin) wird bei einer entsprechenden Vortherapie ein erhöhtes resistenzbedingtes Therapieversagen beobachtet, weshalb der Einsatz eines Nukleotidanalogs wie TDF oder TAF zu empfehlen ist [12].

Diskussion der Behandlungsoptionen

Da sowohl bei Patienten mit einer HBsAg-positiven als auch -negativen chronischen Hepatitis B eine Therapie mit pegyliertem Interferon alfa über 48 Wochen zu einem Verlust des HBsAg führen kann und damit keine weitere Behandlung notwendig wäre, sollte nach Leitlinien diese Therapieoption geprüft werden [6]. Allerdings wird diese Option im klinischen Alltag praktisch kaum eingesetzt. Es gibt viele Kontraindikationen und die Verträglichkeit ist sehr schlecht. Bei HBsAg-positiven Patienten ist die HBsAg-Serokonversionsrate bei gleicher Therapiedauer ähnlich wie mit den Polymerase-Inhibitoren; bei HBsAg-negativen Patienten beträgt die HBsAg-Serokonversionsrate < 10 %.

Zum Vergleich der Effektivität verschiedener Therapieoptionen siehe Tabelle 2.

Auswahl des Polymerase-Inhibitors

In jedem Fall sollte eine Substanz mit hoher antiviraler Aktivität und hoher Resistenzbarriere gegeben werden, was die Auswahl auf die Tenofovir-Derivate TDF oder TAF und Entecavir einschränkt [11].

Bei einer Ersttherapie wird sowohl unter Entecavir als auch unter Tenofovir selbst nach Jahren praktisch kein resistenzbedingtes Therapieversagen beobachtet. Aufgrund der Kreuzresistenz zwischen Nukleosidanaloga sollte bei einer Vortherapie mit beispielsweise Lamivudin oder Telbivudin und virologischem Therapieversagen anstatt der Gabe von Entecavir bevorzugt Tenofovir als Nukleotidanalogen eingesetzt werden. Tenofovir ist auch wirksam bei einem Versagen auf Adefovir [18].

HIV/HCV-Koinfektion

Bei Patienten mit einer HIV-Koinfektion ist die Therapie mit einem Tenofovir-basierten Wirkstoff zu empfehlen, da

der Wirkstoff als Teil der Kombinationstherapie auch zur Therapie bei HIV zugelassen ist [6, 11].

Die HCV-basierte Therapie von Patienten mit einer HBV/HCV-Koinfektion kann zu einer Reaktivierung der HBV-Infektion führen, weshalb eine entsprechende Überwachung empfohlen wird. Eine HBV-Therapie hat dagegen keinen Einfluss auf die HCV-Therapieeffektivität.

Vorerkrankungen

Bei Patienten mit vorbestehenden Nieren- oder Knochenkrankungen sowie bei älteren Patienten sollte TDF aufgrund des Nebenwirkungsprofils nicht eingesetzt werden. Als Alternative stehen hier ETV und TAF zur Verfügung. Im Fall einer fortgeschrittenen bzw. terminalen Nierensuffizienz mit Dialyse sind gegebenenfalls Dosisanpassungen notwendig [11].

Immunsuppression und Chemotherapie

Bei Patienten mit Immundefekten und vor einer immunsuppressiven bzw. Chemotherapie sollte immer auf das Vorliegen einer HBV-Infektion getestet werden. Bei HBsAg-positiven Patienten ist immer eine prophylaktische Therapie mit Tenofovir oder Entecavir zu empfehlen. Bei negativem HBsAg und positivem anti-HBc sollten Patienten mit einer starken Immunsuppression, beispielsweise durch myeloablative Therapie oder den Einsatz von CD20-Antikörpern, ebenfalls prophylaktisch behandelt werden, da andernfalls eine schwere Reaktivierung der HBV-Infektion droht. Die Therapie ist mindestens ein Jahr über das Ende der immunsuppressiven Therapie hinaus fortzuführen.

Schwangerschaft

Bei Kinderwunsch bzw. einer vorhandenen Schwangerschaft ist die Gabe von Entecavir aufgrund bekannter fruchtschädigender Eigenschaften kontraindiziert. Tenofovir ist ebenfalls nicht in der Schwangerschaft zugelassen. Es liegt allerdings eine große Zahl von Erfahrungsberichten ohne Hinweise für Missbildungen oder sonstige Nebenwirkungen vor. Daher kann bei hoher Erkrankungsaktivität der Hepatitis B bei der Mutter und zur Verhinderung einer Übertragung auf das Kind unter der Geburt eine Therapie mit Tenofovir insbesondere in der zweiten Schwangerschaftshälfte durchgeführt werden [6].

Bei hoher Viruslast der Mutter (> 200 000 I.E./ml) ist die Einleitung der antiviralen Therapie in der 24. bis 28. Schwangerschaftswoche zur Verhinderung der vertikalen Transmission sinnvoll. In dieser Indikation sollte Tenofovir eingesetzt werden [11].

Die wichtigste Maßnahme zur Verhinderung der vertikalen Übertragung bei HBsAg-Positivität der Mutter ist allerdings die simultane (aktive und passive) Immunisierung des Neugeborenen innerhalb von 12 Stunden nach der Geburt.

Therapiebeendigung

Bei der Behandlung mit Nukleos(t)idanaloga handelt es sich in der Regel um eine lebenslange Dauertherapie. Die Therapie kann lediglich beendet werden, wenn es zu einem bestätigten HBsAg-Verlust mit oder ohne anti-HBs bei negativer HBV-DNA kommt. Bei Patienten mit HBeAg-positiver Hepatitis B ist eine Beendigung 12 Monate nach HBeAg-Serokonversion im Fall einer fehlenden Zirrhose möglich [6]. Im Einzelfall kann zusätzlich ein engmaschig überwachter Auslass-Versuch bei HBe-Antigen-negativen Patienten ohne fortgeschrittene Fibrose bzw. Zirrhose nach langjähriger erfolgreicher Nukleos(t)idanaloga-Therapie erwogen werden [2, 11].

Hepatitis Delta

Die Hepatitis Delta ist in Deutschland selten, führt aber zu einer raschen Progression der Lebererkrankung. Bisher stand zur Therapie lediglich die Gabe von Interferon alfa über 48 Wochen zur Verfügung, die jedoch in weniger als 20 % der Fälle zu einer Ausheilung der HDV-Infektion führt. Ende Juli 2020 hat die Europäische Kommission den HDV-Entry-Inhibitor Bulevirtid (Hepcludex®) in einer Dosierung von 2 mg s.c. einmal täglich als Therapie für die HDV-Infektion zugelassen. In den der Zulassung zugrundeliegenden Studien war das virologische Ansprechen (Absinken der HDV-RNA) bei gleichzeitiger guter Verträglichkeit gezeigt worden. Voraussichtlich ab September wird hier also erstmals eine effektive Therapieoption zur Verfügung stehen.

Ausblick: Neue Therapiekonzepte

Die Therapiestrategien mit dem Ziel einer funktionellen Heilung der chronischen Hepatitis B (HBsAg-Verlust) sind aktuell Gegenstand von aktiver Forschung. Es werden unterschiedliche Ansätze verfolgt: Immunmodulation (dazu gehören z. B. Immunstimulatoren, therapeutische Impfstoffe, HBsAg-Release-Inhibitoren), Beeinflussung von „host targets“ (z. B. Entry-Inhibitoren) sowie direkt antiviral wirksame Substanzen (z. B. siRNA-basierte Therapien, neue Polymerase-Inhibitoren, Core-Protein-Assembly-Mediatoren). Aktuell wird eine Vielzahl der Substanzen in klinischen Studien erprobt, die meisten Substanzen und Kombinationen befinden sich dabei in präklinischer Entwicklung bzw. in Phase I oder II.

Wie oben erwähnt, stellt die Substanz Bulevirtid eine erste wirksame Therapieoption für Hepatitis Delta und damit eine ganz wesentliche Neuerung dar.

Fazit

Die Diagnose einer Hepatitis B basiert auf serologischen Parametern, wobei das Bestehen eines positiven

HBs-Antigen-Nachweises für mehr als sechs Monate die Chronizität definiert. In jedem Fall sollte eine zusätzliche Hepatitis-D-Koinfektion ausgeschlossen werden. Bei der Indikationsstellung zur Therapie einer chronischen Hepatitis B sollten die Kriterien Viruslast, Vorhandensein einer Entzündung, Stadium der Lebererkrankung, extrahepatische Manifestationen sowie die konkrete Situation des Patienten berücksichtigt werden. Zur Therapie werden aktuell praktisch ausschließlich die hochaktiven Polymerase-Inhibitoren Tenofovir oder Entecavir in der Regel als Dauertherapie eingesetzt. Neue Therapieoptionen befinden sich aktuell in klinischen Studien, die eine Ausheilung der HBV-Infektion zum Ziel haben. Sowohl behandelte als auch unbehandelte Patienten sollten regelmäßig hinsichtlich der Entzündungsaktivität, der Leberfibrose und der möglichen Entwicklung eines Leberzellkarzinoms überwacht werden.

Hepatitis C

Virologie

Das Hepatitis-C-Virus ist ein umhülltes, (+)-Strang RNA-Virus aus der Familie der Flaviviridae. Es werden sieben Genotypen mit zahlreichen Subtypen unterschieden. In Europa kommen die HCV-Genotypen 1 bis 3 am häufigsten vor. Für das Virus besteht neben dem Menschen als natürlicher Wirt noch eine Infektiosität für Schimpansen. Verwandte Viren werden beispielsweise bei Affen, Pferden und Fledermäusen gefunden.

Vorkommen

Etwa 2 bis 2,5 % der Weltbevölkerung leiden an einer chronischen Hepatitis C. In Deutschland liegt die Prävalenz bei etwa 0,3 % und es wird mit einer Zahl von etwa 200 000 chronisch infizierter Patienten gerechnet, von denen vermutlich lediglich etwa die Hälfte diagnostiziert ist.

Impfung

Eine Impfung gegen Hepatitis C steht auf absehbare Zeit nicht zur Verfügung.

Übertragung und Infektiosität

Eine Infektiosität besteht bei jedem Patienten, bei dem HCV-RNA im Blut nachweisbar ist. Die häufigsten Übertragungswege sind intravenöser und nasaler Drogenabusus, Tätowierung, Piercing, sonstige Nadelstichverletzungen sowie bis zur Einführung von Screeningverfahren in der westlichen Welt im Jahr 1991 die Gabe von Blut- und

Blutprodukten. Während das Übertragungsrisiko in einer heterosexuellen monogamen Beziehung niedrig ist [28], findet sich bei MSM ein hohes Übertragungsrisiko [3]. Eine erneute Infektion ist auch nach spontaner oder Therapie-induzierter Ausheilung möglich.

Akute Hepatitis C

Die Inkubationszeit beträgt etwa sechs Wochen. Eine fulminante Hepatitis C mit einem Leberversagen ist sehr selten. Nach einer akuten Infektion mit gelegentlich klinisch apparenter ikterischer Hepatitis, aber meist nur unspezifischen Symptomen kommt es in 50 bis 70 % der Fälle zu einer Chronifizierung.

Chronische Hepatitis C

Nach der bisherigen Definition liegt eine chronische Hepatitis C vor, wenn HCV-RNA länger als sechs Monate nachweisbar ist. In der klinischen Praxis ist jedoch bei Patienten mit einem fehlenden signifikanten Abfall der Viruslast vier bzw. 12 Wochen nach der Infektion nicht mehr mit einer spontanen Ausheilung zu rechnen. Der Verlauf ist oft asymptomatisch bzw. mit unspezifischen Beschwerden verbunden. Die Transaminasen-Erhöhung übersteigt meistens nicht das 2- bis 3-Fache der Norm und kann in bis zu 20 % der Infizierten vollständig fehlen. Extrahepatische Manifestationen sind nicht selten zu beobachten [31]. Dabei handelt es sich um hämatologische Erkrankungen (z. B. gemischte Kryoglobulinämie, Lymphome), Autoimmunphänomene sowie renale und dermatologische Manifestationen. Unbehandelt entwickelt sich bei etwa 20 bis 30 % der chronisch Erkrankten innerhalb von 20 bis 30 Jahren eine

Leberzirrhose mit möglichen weiteren Komplikationen einschließlich eines Leberzellkarzinoms. Im Gegensatz zur Hepatitis B korreliert die Höhe der Viruslast nicht mit dem Progress der Erkrankung. Eine spontane Ausheilung einer chronischen Hepatitis C wird praktisch nie beobachtet.

Diagnostik

Aufgrund der hohen Dunkelziffer sollte neben allen Patienten mit erhöhten Leberwerten jedem Patienten mit Risikofaktoren wie Drogenabusus, Bluttransfusionen und Migrationshintergrund ein HCV-Test angeboten werden. Aktuell wird vom G-BA die Einführung eines allgemeinen HCV-Screenings evaluiert. Der Nachweis von HCV-Antikörpern beweist einen stattgehabten Kontakt mit dem Virus, wobei eine Serokonversion erst innerhalb von einigen Wochen nach der Infektion stattfindet. Beweisend für die aktive, akute bzw. chronische Infektion ist der Nachweis der HCV-RNA. Eine Genotypisierung des Virus ist möglich, denn diese kann eine genauere Stratifizierung der Prognose ermöglichen und bietet in einzelnen Fällen zusätzliche Therapieoptionen; sie ist allerdings nicht immer zwingend notwendig. Ein Staging bezüglich des Stadiums der Lebererkrankung (Fibrosegrad/Zirrhosestadium, Sonographie) ist notwendig und vervollständigt mit der Evaluierung von extrahepatischen Manifestationen die Diagnostik.

Therapieindikation

Bei jeder chronischen Hepatitis-C-Virus-Infektion mit nachweisbarer HCV-RNA besteht grundsätzlich eine Therapieindikation.

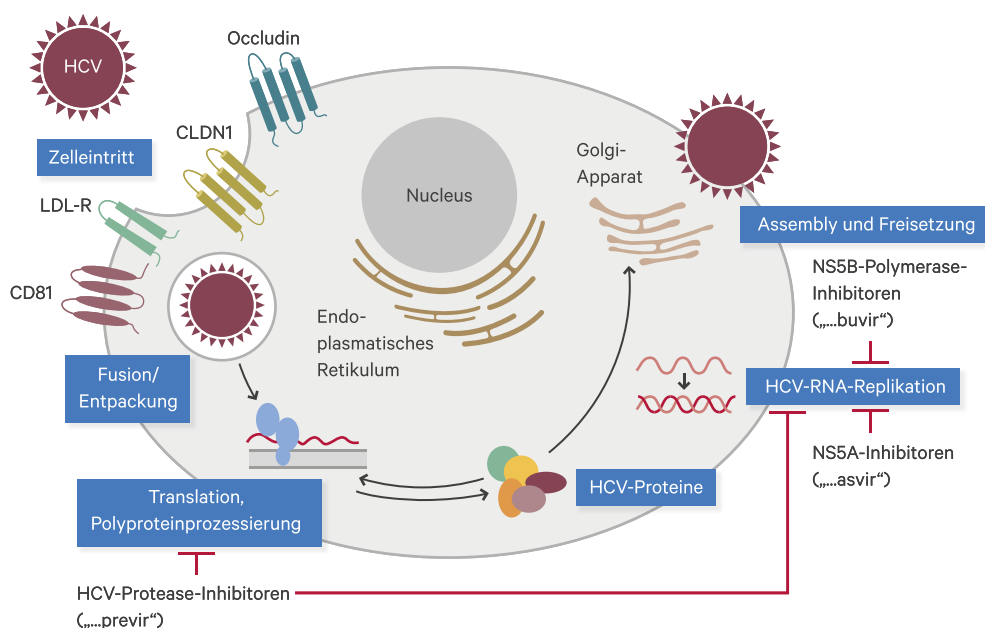


Abb. 5. Replikationszyklus des Hepatitis-C-Virus und Angriffspunkte der direkt antiviralen Medikamente [16]

Pharmakologische Therapieoptionen bei chronischer Hepatitis C

Das Ziel der Hepatitis-C-Therapie ist die Virus-Eradikation. In den letzten Jahren hat die Therapie mit direkt antiviralen Agenzien (DAA) die eingeschränkt wirksame und nebenwirkungsreiche Interferon-alfa-basierte Therapie abgelöst. Gegenwärtig stehen verschiedene Protease-, NS5A- und Polymerase-Inhibitoren zur Verfügung, die als orale Kombinationstherapien bei praktisch allen Konstellationen einer chronischen Hepatitis C in über 95 % der Fälle zu einer dauerhaften Virus-Eradikation (SVR, sustained virological response) führen. Von einer SVR kann ausgegangen werden, wenn 12 Wochen nach Abschluss der jeweiligen Therapie keine Viruslast mehr nachweisbar ist (SVR 12). Spätere Rückfälle sind extrem selten. Relevante Unterschiede bei den SVR-Raten bestehen zwischen den verschiedenen Therapie-regimen bei indikationsgerechtem Einsatz praktisch nicht.

- Die NS3/4A-Inhibitoren (Substanzen mit der Endung „-previr“) hemmen die NS3/4A-Serinprotease des Virus, die für wichtige proteolytische Spaltungen des HCV-Polypeptids verantwortlich ist.
- Die gegen das virale NS5A-Protein gerichteten Inhibitoren (Endung „-asvir“) führen zur Hemmung der viralen RNA-Replikation [30].
- Die nukleotidischen RNA-abhängigen RNA-Polymerase-Inhibitoren (Endung „-buvir“) binden nach einer Phosphorylierung durch zelleigene Kinasen als Triphosphate am aktiven Zentrum der HCV-eigenen NS5B-Polymerase, was zu einem Kettenabbruch bei der Synthese der viralen RNA führt.

Daneben wird zusätzlich bei bestimmten Konstellationen das Nukleosidanalogon Ribavirin gegeben, das eine bislang nicht vollständig geklärte antivirale Aktivität bei der HCV-Infektion aufweist.

Einen Überblick über die Angriffspunkte der DAA bietet **Abbildung 5**.

Alle aktuell zugelassenen DAA-Kombinationstherapien weisen ein günstiges Sicherheits- und Nebenwirkungsprofil auf. In der klinischen Praxis sind Nebenwirkungen sehr selten und Therapieabbrüche werden in weniger als 1 % der Fälle beobachtet.

Die DAA-Regime sind für die Behandlung von Erwachsenen zugelassen. Hier erfolgt aktuell eine Erweiterung für Jugendliche. Adaptierte Regime für Kinder befinden sich in Studien bzw. im Zulassungsprozess.

Einen Überblick über die aktuell zugelassenen und klinisch relevanten Therapieregime bietet **Tabelle 3**.

Pangenotypische Therapieregime

Aktuell stehen zwei pangenotypische (bei allen Genotypen wirksame) Kombinationstherapien zur Verfügung. Diese Regime weisen eine hohe antivirale Aktivität bei gleichzeitig hoher Resistenzbarriere auf und können bei allen HCV-Genotypen eingesetzt werden.

Glecaprevir/Pibrentasvir

Die Wirkstoffkombination Glecaprevir 100 mg/Pibrentasvir 40 mg stellt eine Kombination aus einem NS3/4A-Protease- und einem NS5A-Inhibitor dar. Diese Kombination ist pangenotypisch wirksam. Eine Resistenztestung ist nicht notwendig. Es bestehen insbesondere für Glecaprevir relevante Resorptionsunterschiede im Darm in An- oder Abwesenheit von fettreichen Mahlzeiten, was eine Einnahme mit einer kleinen Mahlzeit notwendig macht. Galenisch bedingt ist die Tagesdosis auf drei Tabletten aufgeteilt, die gleichzeitig eingenommen werden.

Bei Therapie-naiven Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose beträgt die Therapiedauer unabhängig vom

Tab. 3. Zugelassene und klinisch relevante Therapien bei chronischer Hepatitis C [Fachinformationen]

Wirkstoff-Kombination	Angriffs-punkte	Genotypen	Leberfunktion	Nierenfunktion	Bemerkungen
Glecaprevir/ Pibrentasvir (Maviret®)	NS3/4A, NS5A	Pangenotypisch (bei allen Genotypen wirksam)	Nicht bei dekompensierter Zirrhose (Child B+C)	Möglich bei terminaler Niereninsuffizienz/Dialyse	Kurze Regel-Therapiedauer
Velpatasvir/ Sofosbuvir (Epclusa®)	NS5A, NS5B	Pangenotypisch (bei allen Genotypen wirksam)	Bei dekompensierter Zirrhose: möglich, in Kombination mit Ribavirin	Nicht bei terminaler Niereninsuffizienz	
Grazoprevir/ Elbasvir (Zepatier®)	NS3/4A, NS5A	Nur bei Genotypen 1 und 4	Nicht bei dekompensierter Zirrhose (Child B+C)	Möglich bei terminaler Niereninsuffizienz/Dialyse	
Voxilaprevir/ Velpatasvir/ Sofosbuvir (Vosevi®)	NS3/4A, NS5A, NS5B	Pangenotypisch (bei allen Genotypen wirksam)	Nicht bei dekompensierter Zirrhose (Child B+C)	Begrenzte Sicherheitsdaten bei terminaler Niereninsuffizienz/Dialyse	Vorbehalten der Re-Therapie bei DAA-Therapieversagen

HCV-Genotyp acht Wochen. Beim Vorliegen von Interferon-basierten Vorthapien und Patienten mit einer HCV-Genotyp-1,2,4–6-Infektion und fehlender Zirrhose kann ebenfalls über acht Wochen behandelt werden. Liegt jedoch eine Vorthapie und eine Zirrhose vor, verlängert sich die Therapiedauer auf 12 Wochen. Patienten mit einer HCV-Genotyp-3-Infektion und Vorthapie werden mit und ohne vorhandener Zirrhose über 16 Wochen behandelt.

Beide Wirkstoffe zeigen eine ausgeprägte Plasmaproteinbindung von >90 %. Die Elimination erfolgt bei beiden Wirkstoffen biliär. Eine Therapie von Patienten mit dekompensierter Zirrhose ist aufgrund der hepatischen Elimination des Protease-Inhibitors kontraindiziert. Die Gabe bei fortgeschrittener und terminaler Niereninsuffizienz ist dagegen auch bei Dialyse möglich. Beide Wirkstoffe sind Substrate von P-gp und BCRP, im Fall von Glecaprevir auch von OATP1B1/3, weshalb vor der Gabe grundsätzlich eine Überprüfung von Medikamenteninteraktionen notwendig ist.

Velpatasvir/Sofosbuvir

Velpatasvir 100 mg/Sofosbuvir 400 mg stellt eine Kombination aus einem NS5A-Inhibitor und einem NS5B-Polymerase-Inhibitor dar. Die Kombination ist bei allen HCV-Genotypen wirksam und erfordert keine Resistenztestung. Die Therapiedauer beträgt bei allen Patientengruppen 12 Wochen unabhängig vom HCV-Genotyp, Interferon-basierten Vorthapien oder dem Vorliegen einer Zirrhose. Liegt eine HCV-Genotyp-3-Infektion vor, kann bei gleichzeitiger Leberzirrhose zusätzlich Ribavirin gegeben werden. Ebenfalls kann bei der Anwendung bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose (Child-Pugh-Stadien B und C) zusätzlich Ribavirin eingesetzt werden [8].

Die Resorptionsunterschiede in Abhängigkeit von den Mahlzeiten sind klinisch irrelevant, sodass das Medikament nahrungsunabhängig eingenommen werden kann. Es wird täglich eine Filmtablette eingenommen. Sofosbuvir ist im humanen Plasma zu 61 bis 65 % an Proteine gebunden, Velpatasvir zu 99 %. Die Elimination erfolgt für Sofosbuvir hauptsächlich renal. Daher ist die Therapie für einen Einsatz bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min) nicht zugelassen. Velpatasvir wird primär biliär ausgeschieden. Sofosbuvir und Velpatasvir sind Substrate des Wirkstofftransporters P-gp und des BCRP, Velpatasvir ist ebenfalls ein Substrat von OATP1B. In vitro wurde ein langsamer metabolischer Umsatz von Velpatasvir durch CYP2B6, CYP2C8 und CYP3A4 beobachtet. Interaktionen mit anderen Medikamenten sind möglich und sollten vor Therapiebeginn sorgfältig evaluiert werden [8].

Genotypen-spezifische Therapieregime

Die Kombinationstherapie aus dem NS5A- und dem NS5B-Inhibitor Ledipasvir/Sofosbuvir wurde durch Velpatasvir/Sofosbuvir abgelöst und wird daher kaum mehr eingesetzt. Bei der Kombination aus Grazoprevir 100 mg/Elbasvir 50 mg handelt es sich um eine NS3/4A-Protease/NS5A-Inhibitor-Kombination, die nur bei den HCV-Genotypen 1 und 4 eingesetzt wird. Die Therapiedauer beträgt in der Regel 12 Wochen. Allerdings muss beim HCV-Genotyp 1a und hoher Viruslast (> 800 000 I.E./ml) eine mögliche NS5A-Resistenz beachtet werden. Hier muss entweder eine Resistenztestung vor Therapiebeginn oder eine Therapieverlängerung auf 16 Wochen mit zusätzlicher Gabe von Ribavirin durchgeführt werden. Bei fehlender NS5A-Resistenz kann über 12 Wochen behandelt werden. Alternativ stehen andere Therapieregime mit 8- bis 12-wöchiger Therapiedauer zur Verfügung, sodass die 16-Wochen-Therapie in der Praxis kaum durchgeführt wird. Der Einsatz von Grazoprevir/Elbasvir ist bei Patienten ohne und mit kompensierter Leberzirrhose möglich. Bei dekompensierter Zirrhose besteht aufgrund der hepatischen Elimination des Protease-Inhibitors eine Kontraindikation.

Die Resorptions-Unterschiede zwischen nüchterner Einnahme und Einnahme mit fettreicher Mahlzeit sind klinisch vernachlässigbar, sodass die Einnahme Mahlzeiten-unabhängig erfolgen kann. Beide Komponenten sind in hohem Maße (> 99,9 % bzw. 98,8 %) an humane Plasmaproteine gebunden. Elbasvir und Grazoprevir werden zum Teil mittels oxidativer Metabolisierung eliminiert, hauptsächlich durch CYP3A. Es wurden keine zirkulierenden Metaboliten von Elbasvir oder Grazoprevir in Humanplasma nachgewiesen. Die Ausscheidung erfolgt zu 99 % über den Stuhl [10].

Re-Therapie bei DAA-Versagen

Die Kombination Voxilaprevir 100 mg Velpatasvir 100 mg/Sofosbuvir 400 mg verbindet alle drei Wirkprinzipien der DAA-Therapie. Zu der bereits oben beschriebenen Kombination Velpatasvir/Sofosbuvir kommt Voxilaprevir als pangenotypischer Inhibitor der NS3/4A-Protease des HCV hinzu. Die Kombination aus Voxilaprevir/Velpatasvir/Sofosbuvir ist der Re-Therapie bei DAA-Therapieversagen vorbehalten. Hier konnten bei Patienten mit vorangegangenen virologischen Versagen auf eine Interferon-freie DAA-Kombinationstherapie SVR12-Raten von > 95 % unabhängig vom HCV-Genotyp und eventuell vorhandenen viralen Resistenzen nachgewiesen werden. Die Therapiedauer bei Re-Therapie beträgt 12 Wochen.

Das Medikament kann unabhängig von der Nahrungsaufnahme als einmal tägliche Tablette eingenommen werden. Die Kombination ist aufgrund der hepatischen Elimination des Protease-Inhibitors Voxilaprevir und möglicher Leber-

Tab. 4. Übersicht der Therapie-Optionen und -Regime bei chronischer Hepatitis C [Fachinformationen]

Wirkstoff-Kombination	Therapiedauer	Therapie-Regime	Wirksamkeit (SVR 12)
Glecaprevir/Pibrentasvir (Maviret®)	8 (12, 16) Wochen	■ Per os ■ Einmal täglich ■ 3 Tabletten mit kleiner Mahlzeit	Ohne Zirrhose bzw. mit kompensierter Zirrhose: > 95 %
Velpatasvir/Sofosbuvir (Epclusa®)	12 Wochen	■ Per os ■ Einmal täglich ■ 1 Tablette	Ohne Zirrhose bzw. mit kompensierter Zirrhose: > 95 %
Grazoprevir/Elbasvir (Zepatier®)	12 (16) Wochen	■ Per os ■ Einmal täglich ■ 1 Tablette	Ohne Zirrhose bzw. mit kompensierter Zirrhose: > 95 %
Voxilaprevir/Velpatasvir/Sofosbuvir (Vosevi®)	12 Wochen (Re-Therapie)	■ Per os ■ Einmal täglich ■ 1 Tablette	Ohne Zirrhose bzw. mit kompensierter Zirrhose: > 95 %

toxizitäten nicht zur Therapie von Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose geeignet.

Auf die pharmakologischen Eigenschaften von Sofosbuvir und Velpatasvir wurde bereits eingegangen. Voxilaprevir ist im humanen Plasma zu > 99 % an Proteine gebunden. Voxilaprevir ist hauptsächlich ein Substrat von CYP3A4 mit langsamem Umsatz. Der Haupteliminationsweg für Voxilaprevir ist die biliäre Ausscheidung. Medikamenteninteraktionen sind wie bei den anderen DAA-Kombinationstherapien vor jeder Behandlung individuell zu prüfen.

Einen Überblick über die Therapieregime und deren Wirksamkeit bietet **Tabelle 4**.

Diskussion der Behandlungsoptionen der Hepatitis C

Eine Behandlungsindikation besteht praktisch bei jedem Patienten mit nachgewiesener chronischer Hepatitis C. In der Regel sind dabei Therapiedauern von 8 bis 12 Wochen notwendig. Bei der Auswahl der verschiedenen DAA-Regime ist im Wesentlichen der HCV-Genotyp im Zusammenhang mit dem Vorliegen einer Zirrhose von Bedeutung. Zusätzlich spielt eine fortgeschrittene Niereninsuffizienz und das Stadium der Leberzirrhose eine Rolle. Bei Patienten mit terminaler Lebererkrankung auf der Transplantations-Warteliste sollte die Entscheidung zur antiviralen Therapie unter Abwägung verschiedener Gesichtspunkte zusammen mit dem Transplantationszentrum getroffen werden. Ein kontrollierter Alkoholkonsum sowie etablierte Opiat-Substitutionstherapie stellen keine Kontraindikation für die Durchführung der Therapie dar. Auch bei kurativem Ansatz bezüglich eines neu diagnostizierten hepatozellulären Karzinoms (HCC) sollte eine Therapie, parallel zur spezifischen Therapie bezüglich des HCC, durchgeführt werden [25].

Die Auswahl des therapeutischen Regimes richtet sich zudem nicht selten, insbesondere bei Patienten mit Poly-medikation, aufgrund unterschiedlicher Interaktionsprofile nach der Begleitmedikation. Schließlich können ökonomische Gesichtspunkte aufgrund unterschiedlicher Listenpreise der DAA-Regime eine Rolle spielen, die aber in der Praxis aufgrund von Rabattverträgen nicht einfach transparent umsetzbar sind.

Fazit

Die wichtigste Herausforderung bei der Hepatitis-C-Virusinfektion bildet das gezielte Suchen und Finden der betroffenen Patienten, da auch in Deutschland eine hohe Dunkelziffer besteht. Nationale Screeningprojekte und gezielte Mikroeliminationsansätze können hier helfen, die Revolution bei der Therapie der Hepatitis C mit fast 100%iger Elimination in die Praxis für den Patienten umzusetzen. Dabei sollte jede chronische Hepatitis C mit einem der verfügbaren pangenotypischen oder genotyp-spezifischen DAA-Regime behandelt werden, die 8 bis 12 Wochen dauern und kaum Nebenwirkungen aufweisen. Inzwischen steht auch für die seltenen Fälle eines Therapieversagens eine Re-Therapie-Option mit ebenfalls sehr hoher HCV-Eliminationsrate zur Verfügung. Insbesondere bei fortgeschrittener Fibrose und Zirrhose ist jedoch trotz HCV-Eradikation und fehlendem Fortschreiten der Lebererkrankung ein persistierendes Risiko für ein hepatozelluläres Karzinom zu beachten, sodass eine langjährige entsprechende Beobachtung notwendig bleibt.



Prof. Dr. med. Christoph Sarrazin,
Medizinische Klinik II, St. Josefs-
Hospital, Wiesbaden



Dr. med. Elena Durmashkina,
Medizinische Klinik II, St. Josefs-
Hospital, Wiesbaden

Interessenkonflikterklärung

CS hat Honorare für Vorträge und die Teilnahme an Advisory-Boards von den folgenden Firmen erhalten: Abbvie, Gilead, MSD/Merck. CS hat Forschungsunterstützung erhalten von: Abbvie, Gilead, MSD/Merck.

ED hat Honorare für Vortragstätigkeiten von den Firmen Gilead und Intercept erhalten.

Contemporary therapeutic strategies of chronic virus-hepatitis

Chronic hepatitis B and C are associated with significant morbidity and mortality globally as well as in Germany. Identification of infected patients, who are typically asymptomatic, represents the main challenge. At present, effective pharmacological treatment options are available. In chronic hepatitis B, long-term application of nucleos(t)ide analogues are the backbone of antiviral therapy. In chronic hepatitis C, highly effective direct antiviral agents (DAA) which are well tolerated are available since a couple of years for viral elimination of the virus.

Key words: Chronic hepatitis B, chronic hepatitis C, nucleos(t)ide analogues, direct antiviral agents (DAA)

Literatur

1. Agarwal K, et al. Efficacy of SOF/VEL for 12 weeks in GT 1–6 patients with and without cirrhosis (integrated analysis). EASL 2016; Poster #SAT-195.
2. Berg T, et al. Long-term response after stopping tenofovir disoproxil fumarate in non-cirrhotic HBeAg-negative patients – FINITE Study. J Hepatol 2017;67:918–24.
3. Boesecke C, et al. Diagnosis and treatment of acute hepatitis C virus infection. Infect Dis Clin North Am 2012;26:995–1010.
4. Butti M, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: A randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2016;1:196–206.
5. Chan L, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: A randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2016;1:185–95.

6. Cornberg M, et al. Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis B virus infection – the German guideline. Z Gastroenterol 2011;49:871–930.
7. EMA (European Medicines Agency). Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Viread. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/viread> (Zugriff am 27.07.2020).
8. EMA (European Medicines Agency). Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Eplusa (Fachinformation): http://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2016/20160706135323/anx_135323_de.pdf (Zugriff am 27.07.2020).
9. EMA (European Medicines Agency). Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Maviret (Fachinformation): https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2017/20170726138539/anx_138539_de.pdf (Zugriff am 27.07.2020).
10. EMA (European Medicines Agency). Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Zepatier (Fachinformation): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/004126/WC500211235.pdf (Zugriff am 27.07.2020).
11. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. J Hepatol 2017;67:370–98.
12. Fachinformation Baraclude® 0,5 mg/1 mg Filmtabletten.
13. Feld JJ, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 1, 2, 4, 5, and 6 infection. N Engl J Med 2015;373:2599–607.
14. Gerlich W, et al. Infektiosität des Hepatitis B Virus. Hepatitis & More 2012;1:32–41.
15. Han SH. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis B. Clin Liver Dis 2004;8:403–18.
16. Lange CM. Aktuelle Strategien zur Therapie der Hepatitis C. Arzneimitteltherapie 2015;33:4–11.
17. Lou L. Advances in nucleotide antiviral development from scientific discovery to clinical applications: Tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis B. J Clin Transl Hepatol 2013;1:33–8.
18. Marcellin P, et al. Long term treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B infection is safe and well tolerated and associated with durable virologic response with no detectable resistance: 8 year results from two phase 3 trials. Hepatology 2014;60:313A–7A.
19. McMahon BJ, et al. Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. J Infect Dis 1985;151:599–603.
20. Mutschler E, et al. Arzneimittelwirkungen. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. 9. Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2008.
21. Poethko-Müller C, et al. Die Seroepidemiologie der Hepatitis A, B und C in Deutschland. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Bundesgesundheitsblatt 2013;56:707–15.
22. Puoti M, et al. Glecaprevir/pibrentasvir in patients with hepatitis C. J Hepatol 2017;66(Suppl):S721.
23. Robert Koch Institut. RKI-Ratgeber für Ärzte. Hepatitis B und D. www.rki.de
24. Ruane PJ, et al. Antiviral activity, safety, and pharmacokinetics/pharmacodynamics of tenofovir alafenamide as 10-day monotherapy in HIV-1-positive adults. J Acquir Immune Defic Syndr 2013;63:449–55.
25. Sarrazin C, et al. S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV) -Infektion“. AWMF-Register-Nr.: 021/012.
26. Sims KA, Woodland AM. Entecavir: a new nucleoside analog for the treatment of chronic hepatitis B infection. Pharmacotherapy 2006;26:1745–57.
27. Terrault N, et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. Hepatology 2016;63:261–83.
28. Vandelli C, et al. Lack of evidence of sexual transmission of hepatitis C among monogamous couples: results of a 10-year prospective follow-up study. Am J Gastroenterol 2004;99:855–9.
29. World Health Organization. Combating hepatitis B and C to reach elimination by 2030. <https://www.who.int/hepatitis/publications/hep-elimination-by-2030-brief/en/> (Zugriff am 27.07.2020).
30. Zeuzem S. Therapieoptionen bei Hepatitis C. Dtsch Arztebl Int 2017;114:11–20.
31. Zignego AL, Craxi A. Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. Clin Liver Dis 2008;12:611–36.