

Therapie

Aktualisierung der Hepatitis B-Leitlinien

von Prof. Dr. J. Petersen, IFI Institut Hamburg an der Asklepios Klinik St. Georg

Die EASL (European Association for the Study of the Liver) hat die Empfehlungen zum Management der Hepatitis B kürzlich aktualisiert und auch das Update der DGVS-Leitlinie der Hepatitis B wird demnächst fertiggestellt sein und sich recht eng an der EASL Vorlage orientieren. In den neuen europäischen und deutschen Leitlinien zum Management der Hepatitis B wurden oder werden insbesondere die folgenden vier Aspekte aktualisiert.

Phasen der chronischen Hepatitis B-Infektion und ihr Krankheitsverlauf

Es wird unterschieden zwischen „chronischer Infektion“ und „chronischer Hepatitis“, also chronischer Entzündungsreaktion, bei HBeAg-positiven bzw. HBeAg-negativen Patienten.

- Die **Phase 1** (früher „immuntolerante Phase“) entspricht nunmehr der HBeAg-positiven chronischen Infektion mit hoher HBV-Viruslast und normaler GPT (< 40 IU/l).
- In der **Phase 2** kommen als Zeichen der Inflammation erhöhte Transaminasen hinzu.

- In der **Phase 3** (früher „inaktiver HBsAg-Träger“) ist es zur HBeAg-Serokonversion gekommen. Die Viruslast ist meist niedrig (< 2.000 IU/ml), die Transaminasen sind nicht erhöht. Bei einigen Patienten steigt die Viruslast gelegentlich bis < 20.000 IU/ml, die GPT bleibt jedoch im Normbereich.
- In der **Phase 4** kommt es immer wieder zum Anstieg der HBV-Viruslast allerdings mit Entzündungszeichen der Leber.
- Die **Phase 5** schließlich, hier nicht im Bild gezeigt, ist gekennzeichnet durch den Verlust von HBsAg mit

oder ohne Anti-HBs Antikörperausbildung, normale Leberwerte und normalerweise eine nicht nachweisbare HBV-DNA.

Therapieindikation

Behandelt werden **sollen** Patienten

- mit einer HBV-DNA > 2.000 IU/ml und Zeichen der Leberentzündung oder Fibrose.
- mit einer HBV-DNA > 20.000 IU/ml und GPT > 2x ULN.
- mit einer Zirrhose und jedweder nachweisbarer HBV-DNA.
- die im Gesundheitswesen arbeiten.
- Schwangere bei Viruslast > 200.000 IU/ml.
- mit immunsuppressiver Therapie, insbesondere bei Verwendung von CD20-Antikörpern in Abhängigkeit von dem Ausmaß der Krankheitsaktivität.

Behandelt werden **können** Patienten

- mit HBeAg, hohen und normalen Transaminasen, wenn sie älter als 30 Jahre sind.

Natürlicher Verlauf und Klassifikation der chronischen Hepatitis B (EASL, 2017)

PHASE	1	2	3	4
New terminology	HBeAg positive Chronic <u>infection</u>	HBeAg positive Chronic <u>hepatitis</u>	HBeAg negative Chronic <u>infection</u>	HBeAg negative Chronic <u>hepatitis</u>
Old terminology	Immune tolerant	HBeAg-positive CHB	Inactive carrier	HBeAg-negative CHB
HBsAg	High	High/Intermediate	Low	Intermediate
HBeAg	Positive	Positive	Negative	Negative
HBV DNA	>10 ⁷ IU/mL	10 ⁴ -10 ⁷ IU/mL	<2.000 IU/mL*	>2.000 IU/mL
ALT	Normal	Elevated	Normal	Elevated**
Liver disease	None/minimal	Moderate/severe	None	Moderate/severe
Disease progression	Low	Moderate to high	No, very low	Moderate to high
Treatment	Not indicated***	Indicated	Not indicated	Indicated

* HBV-DNA levels can be between 2,000 and 20,000 IU/mL in some patients without signs of chronic hepatitis.
** Persistently or intermittently. *** Treatment is indicated in some patients.

- mit HCC oder Leberzirrhose in der Familienanamnese.
- mit extrahepatischen Manifestationen.

Insgesamt sind die Veränderungen zu früheren Leitlinien in diesem Bereich moderat ausgefallen, wenn man einmal von der nunmehr aktiven Therapieempfehlung für Tenofovir bei Schwangeren absieht und die Spezifizierungen bei immunmodulatorischen Therapien berücksichtigt.

Empfohlene Medikamente

Mittel der Wahl sind weiterhin Entecavir (ETV), Tenofovir-Disoproxil (TDF) und das neu hinzugekommene Tenofovir-Alafenamid (TAF). Interferon alpha wird nur noch in Ausnahmesituationen empfohlen und bei Koinfektion mit Hepatitis Delta. Zu TAF liegen bei der Hepatitis B bislang Zweijahres-Daten vor. In diesen Studien war die virologische Wirksamkeit von TDF und TAF vergleichbar. Unter TAF war es jedoch häufiger zu einem Rückgang der GPT gekommen. Zudem waren die Auswirkungen auf Nierenfunktion und Knochenmasse geringer. Bei älteren Patienten sowie Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder Osteoporose bzw. entsprechenden Risiko-

faktoren, sollte man den Einsatz von Entecavir oder TAF erwägen. Bei Lamivudin-vorbehandelten Patienten sollte hier TAF der Vorzug gegeben werden.

Empfehlungen zum Therapiestopp

Nach HBsAg-Verlust mit oder ohne HBsAg-Serokonversion sollte das Nucleos(t)idanalogen abgesetzt werden (auch IFN). Bei HBeAg-positiven Patienten mit stabiler HBeAg-Serokonversion und negativer HBV-DNA kann nach einer 12-monatigen Konsolidierungsphase die Therapie beendet werden. Neu ist erstmals die Möglichkeit zu einem Therapiestopp, der bei einer hoch-selektionierten Patientengruppe „erwogen werden kann“. Wenn bei nichtzirrhotischen, HBeAg-negativen Patienten, die noch HBsAg positiv sind, die HBV-DNA unter Therapie mehr als drei Jahre lang unter der Nachweisgrenze lag, kann die Therapie gestoppt werden, sofern die Möglichkeit von engmaschigen Kontrolluntersuchungen besteht. Neben engmaschigen Kontrollen erscheint aber auch unbedingt gründliche Aufklärungsarbeit bei zumeist Patienten mit Migrationshintergrund notwendig, da die allermeisten Patienten wieder infektiös werden und die Familie oder Partner sicher immunisiert sein sollten.

Möglichkeiten des Absetzens von Nucleos(t)idanaloga (EASL 2017)

Recommendations:

- 1) NAs should be discontinued after confirmed HBsAg loss, with or without anti-HBs seroconversion. (Evidence level II-2, grade of recommendation 1).
- 2) NAs can be discontinued in non-cirrhotic HBeAg positive CHB patients who achieve stable HBeAg seroconversion and undetectable HBV DNA and who complete at least 12 months of consolidation therapy. Close post-NA monitoring is warranted. (Evidence level II-2, grade of recommendation 2)
- 3) Discontinuation of NAs in selected non-cirrhotic HBeAg-negative patients who have achieved long-term (3 years) virological suppression under NA(s) may be considered if close post-NA monitoring can be guaranteed. (Evidence level II-2, grade of recommendation 2)

Empfehlung zum Umstellen der Therapie auf ETV oder TAF (EASL 2017)*

1. Age >60 year
2. Bone disease
 - Chronic steroid use or use of another medication that worsen bone density
 - History of fragility fracture
 - Osteoporosis
3. Renal alteration**
 - eGFR <60ml/min/1.73m²
 - Albuminuria >30mg/24h or moderate dipstick proteinuria
 - Low phosphate (<2.5mg/dl)
 - Hemodialysis

* TAF should be preferred to ETV in patients with previous exposure to nucleoside analogues.
 ** ETV dose needs to be adjusted if eGFR <50 ml/min; no dose adjustment of TAF is required in adults or adolescents (aged at least 12 years and of at least 35 kg body weight) with estimated creatinine clearance (CrCl) ≥15 ml/min or in patients with CrCl <15 ml/min who are receiving haemodialysis.

Impressum



Herausgeber und Verlag

IWW Institut für Wissen in der Wirtschaft GmbH
 Niederlassung: Aspastraße 24, 59394 Nordkirchen
 Telefon: 02596 922-0, Telefax: 02596 922-99
 Sitz: Max-Planck-Straße 7/9, 97082 Würzburg
 E-Mail: info@viroletter.de

Redaktion

RAin, FAin StR Franziska David (Chefredakteurin),
 Dr. med. Marianne Schoppmeyer (Schriftleiterin),
 Dr. phil. Stephan Voß M.A. (Stv. Chefredakteur, verantwortlich)

Lieferung

Dieser Informationsdienst ist eine kostenlose Serviceleistung der

Hexal AG

Industriestraße 25, 83607 Holzkirchen
 Telefon: 08024 908-0, Telefax: 08024 908-1290
 E-Mail: service@hexal.com

Hinweis

Alle Rechte am Inhalt liegen beim Verlag. Nachdruck und jede Form der Wiedergabe auch in anderen Medien sind selbst auszugsweise nur nach schriftlicher Zustimmung des Verlags erlaubt. Der Inhalt dieses Informationsdienstes ist nach bestem Wissen und Kenntnisstand erstellt worden. Die Komplexität und der ständige Wandel der behandelten Themen machen es notwendig, Haftung und Gewähr auszuschließen. Der Nutzer ist nicht von seiner Verpflichtung entbunden, seine Therapieentscheidungen und Verordnungen in eigener Verantwortung zu treffen. Dieser Informationsdienst gibt nicht in jedem Fall die Meinung der Hexal AG wieder.

Therapie

Antiretrovirale Dreifachkombi jetzt auch als Generikum

Seit den späten 1990er Jahren bis heute besteht die Standardtherapie bei einer HIV-Infektion aus einer Dreifachkombination. Diese setzt sich zusammen aus zwei nukleosidischen Reverse-Transkriptaseinhibitoren (NTRI) in Kombination mit einem geboosterten Proteaseinhibitor (PI/r) oder einem Integraseinhibitor (INI) oder einem nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptaseinhibitor (NNRTI). Ziel der Therapie ist es, die Viruslast unter die Nachweisgrenze zu senken.

Dreifachkombi als Einzeltablette

Mit Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir-disoproxil (600/200/245 mg) steht seit längerem eine effektive und gut verträgliche Wirkstoffkombination als fix dosierte Einzeltablette zur Verfügung, die zudem auch einfach einzunehmen ist.

In einer Studie blieb die Viruslast nach der Umstellung von zuvor mit Efavirenz plus Emtricitabin/Tenofovir-disoproxil-fumarat behandelten Patienten auf die Einzeltablette über 96 Wochen hinweg anhaltend supprimiert. Zuletzt wiesen 96 Prozent der Patienten eine HIV 1-RNA-Viruslast unter 50 Kopien/ml (per Protokoll) auf. Zudem zeigte die Fixkombination eine gute Verträglichkeit (1). Zur Anwendung der fixen Dosiskombination bei nicht vorbehandelten und bei intensiv vorbehandelten Patienten liegen derzeit keine Daten aus klinischen Studien vor.

Padviram® bioäquivalent zum Referenzpräparat

Ab sofort ist dieses antiretrovirale Single-tablet-Regime auch als wirtschaftliche Alternative Padviram® 600/200/245 mg Filmtabletten von Hexal verfügbar. Padviram® ist zugelassen für erwachsene HIV-1-infizierte Patienten, die unter ihrer derzeitigen antiretroviralen Kombinationstherapie seit mehr als drei Monaten virussupprimiert sind und HIV-1-RNA-Plasmaspiegel unter 50 Kopien/ml aufweisen. Es enthält wie das Originalpräparat Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir-disoproxil 600/200/245 mg in einer

Filmtablette. Die Bioäquivalenz wurde in einer Studie nachgewiesen (2).

Auch hinsichtlich der Tablettenoptik und der -abmessungen ist das Hexal-Präparat mit dem Referenzpräparat vergleichbar, sodass Patienten bei einer Umstellung ein gewohntes Erscheinungsbild und ähnliche Einnahmodalitäten vorfinden – Faktoren, die der Therapietreue zugutekommen.

Padviram® als wirtschaftliche Alternative

Bei aller Vergleichbarkeit mit dem Originalpräparat gibt es doch einen wichtigen Unterschied: den Preis. Padviram® ist günstiger, sodass Ärzte bei der Verordnung dieser wichtigen Therapie nun auch eine wirtschaftliche Alternative haben (3).

QUELLEN

- (1) Lazzarin A. et al.: Poster 006, 10th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, 7.-11.11.2010, Glasgow/UK
- (2) Fachinformation Padviram® 600 mg/200 mg / 245 mg Filmtabletten, Stand: September 2017
- (3) Lauer-Taxe®

viroletter.de

Alle bisher erschienenen Beiträge des ViroLetters finden Sie unter www.viroletter.de. Hier können Sie zudem alle seit 2013 erschienenen Ausgaben und Zusatzdokumente als PDF downloaden und in den unterschiedlichen Rubriken nach interessanten Inhalten suchen.

Therapie

EACS-Leitlinie aktualisiert

Die European AIDS Clinical Foundation (EACS) hat ihre Leitlinie aktualisiert. Neuerungen betreffen vier der fünf Kapitel der Leitlinie; u. a. schreiben die Autoren:

Kapitel ART

- Ältere antiretrovirale Substanzen wie beispielsweise Lopinavir/r sollen nicht mehr eingesetzt werden.
- Als neues Umstellungsregime wurde Dolutegravir plus Rilpivirin ergänzt. Dolutegravir als Monotherapie wird nicht empfohlen.
- Zur antiretroviralen Therapie bei Schwangeren werden Hinweise bezüglich der Medikamentenwahl gegeben. Es sollte nicht gestillt werden.

Kapitel Komorbiditäten

- Vier neue Abschnitte wurden aufgenommen: Nichtalkoholische Fettlebererkrankung, chronische Lungenerkrankung, Arzneimittelverordnung bei älteren Menschen, Organtransplantation.
- Empfehlungen, in welchen klinischen Konstellationen Tenofovir-ala-fenamid (TAF) gegenüber Tenofovir-disoproxilfumarat (TDF) vorzuziehen ist, wurden aufgenommen.
- Die HPV-Impfung wird für alle HIV-Positiven unter 26 und alle MSM bis 40 Jahre empfohlen.

Kapitel Koinfektionen

- Empfehlungen für Personen mit HCV wurden aktualisiert.

Kapitel Opportunistische Infektionen

- Änderungen bei der Therapie der zerebralen Toxoplasmose, Kryptokokken-Infektion und Tuberkulose.

WEITERFÜHRENDER HINWEIS

- EACS Leitlinien Version 9.0, Oktober 2017, online unter www.eacsociety.org/files/guidelines_9.0-german.pdf

Interview**„Verordnung der PrEP auf breitere Füße stellen“**

Seit der Kölner Apotheker Erik Tenberken die Prä-Expositionsprophylaxe (PrEP) zum erschwinglichen Preis von etwa 50 Euro pro Monat anbietet, steigt die Nachfrage kontinuierlich. Zunächst starteten im September 2017 acht Apotheken mit dem Verkauf, Ende 2017 waren es bereits über 60. Die HIV-Vorsorge ist in Bewegung geraten. Was das bedeutet, schildert **Dr. med. Carl Knud Schewe**, seit 2008 Vorstandsmitglied und Sprecher der Deutschen Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter (dagnä) e.V. Das Interview führte Ursula Katthöfer (www.textwiese.com).

Teilen Sie den Eindruck, dass sich die Information über die relativ preisgünstige PrEP wie ein Lauffeuer verbreitet?

Ja, wir werden in unserer Praxis überannt. Es ist nicht einfach, all die Patienten unterzubringen, denn wir haben ja noch unsere HIV-Patienten.

Haben Männer mit riskantem Sexualverhalten geradezu auf die PrEP gewartet?

In Deutschland ist sie ja noch gar nicht lange bekannt. Dennoch haben einige darauf gewartet. Sie haben sich die PrEP zuvor illegal über das Internet besorgt, außerhalb der ärztlichen Kontrolle. Das ist fatal, eine enge Begleitung durch HIV-erfahrene Ärzte ist wegen möglicher Nebenwirkungen sehr wichtig. Seit Oktober 2017 spüren wir starkes Interesse an der PrEP. Auf der Homepage der dagnä können HIV-Schwerpunktärzte gefunden werden, die dazu beraten.

Nicht nur das Medikament, sondern auch Beratung und Diagnostik müssen bezahlt werden. Was heißt das für die Patienten?

Es wird in der öffentlichen Diskussion fast immer vergessen, dass die PrEP auch Kosten für die ärztliche Begleitung und die Laboruntersuchungen erzeugt. Da entstehen schnell weitere Kosten von mehr als 400 Euro im Quartal.

Sehen Sie die Möglichkeit, dass die GKV diese Kosten übernimmt?

Das wäre sinnvoll. Allerdings wehren die Krankenkassen bisher ab. Das heißt

also: Die notwendigen ärztlichen Leistungen, einschließlich der Laboruntersuchungen, dürfen nicht zulasten der GKV erbracht und abgerechnet werden.

Also müssen die Patienten zahlen?

Richtig. Es gibt aber mitunter regional unterschiedliche Lösungen: Bei uns in Hamburg existiert das Hamburger Modell – eine Kooperation von HIV-Schwerpunktpraxen, AIDS-Hilfe, den Beratungsstellen und Apotheken. PrEP-Interessierte können beim „Checkpoint“ die Präventionsberatung erhalten und einen Test zu HIV und weiteren STDs machen. Das Ergebnis wird in einem Heft eingetragen, dem „PrEP-Check“, sodass die Befunde für den Arzt dokumentiert sind. Er übernimmt die zweite Beratung, macht eine Blut- bzw. Nierenuntersuchung und stellt das Rezept aus, sofern alles in Ordnung ist.

Die dagnä hat die Universitäten Rotterdam und Duisburg-Essen mit einer Studie zur Kosteneffektivität der PrEP beauftragt. Mit welchen Ergebnissen?

Die Ergebnisse sind ermutigend. Wir wollten wissen, ob die die PrEP sich auch ökonomisch „lohnt“. Annahme war, dass zehn Prozent der Männer mit riskantem Sexualverhalten, also etwa Männer mit mehr als 30 Sexualpartnern im Jahr, die PrEP nutzen würden. Dem Ergebnis zufolge ließen sich bis zum Jahr 2030 etwa 9.000 Infektionen verhindern. Die Infektionsrate bei Männern, die Sex mit Männern haben, würde von 2.200 auf 1.450 pro Jahr fallen.

Was hieße das finanziell?

Unter der Bedingung, dass die PrEP weiterhin pro Monat etwa 50 Euro kostet, ließen sich in 40 Jahren etwa 3,8 Milliarden Euro im Gesundheitssystem einsparen. Das ist eine reelle Summe. Jetzt sind politischer Mut und Investitionsbereitschaft notwendig, um diese langfristigen Vorteile zu erzielen.

Ist der Erfolg der PrEP auch eine Einladung an Ärzte, die keine HIV-Schwerpunktmediziner sind, sie zu verordnen?

Ja und nein. Die HIV-Schwerpunktärzte als HIV-Spezialisten und die dagnä sind natürlich erste Ansprechpartner. Es ist aber eine Frage der ärztlichen Kapazitäten. Wir müssen die langfristige Nachfrage abwarten. Um die Verordnung der PrEP auf breitere Füße zu stellen, sollten wir interessierte Ärzte fortbilden.

Welche Risiken sehen Sie dabei?

Die HIV-Infektion ist eine komplexe Erkrankung, die Spezialwissen notwendig macht. Ein Beispiel: Es besteht immer die Gefahr, dass eine bereits bestehende HIV-Infektion übersehen wird. Das kann durch nicht korrekte Tests geschehen. Doch eine Infektion muss zu Beginn der PrEP sicher ausgeschlossen werden, da sonst Resistenzen entstehen. Das wäre der GAU. Aus diesem Grund machen wir einen Monat nach Beginn der PrEP einen zweiten HIV-Test.

Eine HIV-Therapie ist immer sehr individuell. Gilt das auch für die Prävention?

Ja, PrEP ist nicht die Lösung für alle. Doch sie ist eine sehr wirkungsvolle, gute Präventionsmethode, die gemeinsam mit dem Gebrauch von Kondomen in ein Gesamtkonzept integriert werden kann. MSM sollten weiterhin Kondome nutzen, schon um sich vor STDs zu schützen. Aber wenn das Kondom nicht genutzt wird, bietet die PrEP zusätzliche Sicherheit.