

Journal für
**Gastroenterologische und
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

Hepatitis-C-Leitlinie 2010

Maieron A

*Journal für Gastroenterologische
und Hepatologische Erkrankungen*

2010; 8 (3), 36-42

Österreichische Gesellschaft
für Gastroenterologie und
Hepatology

www.oeggh.at



ÖGGH

Österreichische Gesellschaft
für Chirurgische Onkologie

www.aco-asso.at

acoasso

Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology

Homepage:

**[www.kup.at/
gastroenterologie](http://www.kup.at/gastroenterologie)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase
and Scopus

www.kup.at/gastroenterologie

Member of the



Krause & Pacherneegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 032035263M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Hepatitis-C-Leitlinie 2010

A. Maieron

Kurzfassung: Die Österreichische Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (ÖGGH) fasst seit dem Jahr 1994 Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der Virushepatitis. Neue Entwicklungen, insbesondere im Bereich der Therapie der Hepatitis C, haben eine Aktualisierung der Leitlinien aus dem Jahr 2005 notwendig gemacht.

Erstmals wurden die Leitlinien gemeinsam mit der DGVS erstellt.

Erstmals finden sich im aktuellen Konsens konkrete Empfehlungen, bei welchen Personen eine HCV-Testung durchgeführt werden soll.

Im Bereich der Therapie hat es im Vergleich zum Konsens aus dem Jahr 2005 natürlich die meisten Änderungen gegeben. Es wurde das Konzept der individualisierten Therapie eingeführt. Dazu war es ebenso notwendig, neue Begriffe wie den „rapid responder“ sowie den „slow responder“ einzuführen:

G1/G4: Bei Patienten mit einem raschen virologischen Ansprechen („rapid responder“ [RVR]), definiert über eine nicht nachweisbare HCV-RNA (< 50 IU/ml) zu Woche 4 und eine niedrige HCV-RNA-Ausgangskonzentration (< 600.000–800.000 IU/ml), sollte die Therapie auf 24 Wochen reduziert werden. Bei Patienten mit einem Abfall um mindestens 2 log-10-Stufen zu Woche 12, aber noch nachweisbarer RNA und Negativierung zu Woche 24 (< 50 IU/ml, „slow responder“) sollte die Therapie auf 72 Wochen verlängert werden. Bei Patienten mit negativer HCV-RNA (< 50 IU/ml) zu Woche 12 („standard responder“ [cEVR]) sollte die Therapiedauer 48 Wochen betragen.

G2/G3: In mehreren Arbeiten wurde die Möglichkeit einer Therapieverkürzung von 24 auf 12–16 Wochen auf Grundlage eines raschen Ansprechens (RVR) untersucht. Allerdings zeigte sich bei einer Arbeit mit sehr großer Fallzahl ein hochsignifikanter Unterschied zugunsten der 24-

wöchigen Therapie (79 % vs. 85 %). Bei niedriger Viruslast (< 400.000–800.000 IU/ml) allein oder in Verbindung mit einem RVR fanden sich keine signifikanten Unterschiede in den SVR-Raten, sodass hier eine Therapieverkürzung ohne erhöhte Relapse-Raten möglich scheint. Bei Patienten mit fortgeschrittener Fibrose oder niedrigeren ALT-Werten vor Therapiebeginn sollte keine Therapieverkürzung empfohlen werden. Wenn kein RVR erreicht wird, sind die SVR-Raten mit 45–55 % relativ niedrig. Die Frage einer Therapieverlängerung kann zurzeit noch nicht beantwortet werden, in einer prospektiven Vergleichsstudie (24 vs. 48 Wochen Therapie) zeigten sich sowohl bei Patienten mit > 800.000 zu Therapiebeginn als auch bei Patienten mit fortgeschrittener Fibrose deutlich niedrigere Relapse-Raten, sodass bei diesen Patienten eine Therapieverlängerung auf 48 Wochen in Betracht gezogen werden kann.

Schlüsselwörter: Hepatitis-C-Leitlinie, Österreich, Konsens

Abstract: Hepatitis C – Updated 2010 Guideline. Since 1994, the Austrian Society of Gastroenterology and Hepatology (ÖGGH) has published guidelines for the diagnostic and therapy of viral hepatitis. New developments, especially in the area of therapy for hepatitis C, required an update of the 2005 guidelines.

For the first time, the guidelines were updated in cooperation with the German Society of Gastroenterology.

In the current consensus, concrete recommendations are made whom to test for HCV.

In the therapy section, major modifications have been made in comparison to the 2005 consensus.

The concept of individualised therapy has been introduced. It was necessary to establish new

terms such as “rapid responder” and “slow responder”:

G1/G4: In patients with a rapid virological response (rapid responder [RVR]) defined as a negative PCR (< 50 IU/ml) at week 4 and a low viral load (< 600,000–800,000 IU/ml) therapy should be reduced to 24 weeks. Patients with a 2-log-drop but still detectable RNA at week 12 and negative PCR at week 24 (< 50 IU/ml [“slow responder”]) should be treated for 72 weeks.

Patients with negative PCR (< 50 IU/ml) at week 12 (“standard responder” [cEVR]) should be treated for 48 weeks.

G2/G3: In accordance with RVR the possibility of shortening therapy from 24 to 12–16 weeks was investigated. One very large trial yielded a highly significant difference in favour of the longer therapy (79 % vs 85 %). Nevertheless, in patients with a low viral load alone and in association with an RVR no differences have been observed in the SVR rates. Therefore, shortening of therapy can be recommended in this patient group. Patients with an advanced fibrosis and/or low ALT values should not undergo a shortening of therapy. If no RVR can be achieved the SVR rates are relatively low (45–55 %). Treatment extensions cannot generally be recommended. In a prospective trial (24 vs 46 weeks), however, patients with a high viral load (> 800,000) as well as patients with an advanced fibrosis showed lower relapse rates if they were treated for 48 weeks. In this patient group, a treatment extension should be taken into consideration. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2010; 8 (3): 36–42.**

Key words: Hepatitis C guideline, Austria, consensus

■ Einleitung

Die Österreichische Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (ÖGGH) fasst seit dem Jahr 1994 Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der Virushepatitis. Neue Entwicklungen, insbesondere im Bereich der Therapie der Hepatitis C, haben eine Aktualisierung der Leitlinien aus dem Jahr 2005 notwendig gemacht.

Erstmals wurden die Leitlinien gemeinsam mit der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), der Deutschen Gesellschaft für Pathologie (DGP), der

Gesellschaft für Virologie (GfV), der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (DPGE), dem Kompetenznetz Hepatitis (Hep-Net), der Schweizerischen Gesellschaft für Gastroenterologie (SGG) sowie der ÖGGH durchgeführt. Durch diese Maßnahme konnte eine internationale Leitlinie mit Gültigkeit im gesamten deutschen Sprachraum geschaffen werden.

In 7 Leitlinien-Arbeitsgruppen sowie einem Leitlinien-Advisory-Board wurden die aktuellen Leitlinien erarbeitet, der Sicht der Patienten wurde durch die Beteiligung der Patientenorganisation „Deutsche Leberhilfe“ Rechnung getragen.

Mit 17 (Tab. 1) der insgesamt 126 Teilnehmer war Österreich überdurchschnittlich gut vertreten.

Im Folgenden möchte ich die neue Leitlinie vorstellen und auf die wesentlichen Änderungen gegenüber der Leitlinie aus dem Jahr 2005 hinweisen, wobei der Hauptfokus auf die Therapie gelegt wird.

Eingelangt am 10. Mai 2010; angenommen nach Revision am 26. Mai 2010; Pre-Publishing online am 25. August 2010

Aus der Abteilung Innere Medizin 4, Krankenhaus der Elisabethinen, Linz

Korrespondenzadresse: OA Dr. med. Andreas Maieron, Abteilung Innere Medizin 4 (Gastroenterologie/Hepatologie), Krankenhaus der Elisabethinen, A-4010 Linz, Fadingerstraße 1; E-Mail: andreas.maieron@elisabethinen.or.at

Tabelle 1: Österreichische Teilnehmer an den Leitlinien-Arbeitsgruppen und im Advisory Board

J. Aberel, Wien	W. Huber, Wien
C. Datz, Salzburg	H. H. Kessler, Graz
H. Denk, Graz	G. J. Krejs, Graz
P. Ferenci, Wien	P. Munda, Wien
A. Gangl, Wien	M. Peck-Radosavljevic, Wien
I. Graziadei, Innsbruck	R. Stauber, Graz
M. Gschwandtler, Wien	M. Trauner, Graz
H. Holzmann, Wien	W. Vogel, Innsbruck

■ Virologische Diagnostik

In der österreichischen Leitlinie aus dem Jahr 2005 fanden sich keine Empfehlungen, bei welchen Personen eine HCV-Testung durchgeführt werden sollte, in der aktuellen Leitlinie finden sich hier klare Empfehlungen:

Bei welchen Personen sollte eine HCV-Diagnostik durchgeführt werden?

- Personen mit erhöhten Transaminasen und/oder klinischen Zeichen einer Hepatitis
- Empfängern von Blut oder Blutprodukten vor 1992
- Transplantatempfängern
- Hämodialysepatienten
- Aktiven oder ehemaligen i.v. Drogenkonsumierenden
- Insassen von Haftanstalten
- HIV- und/oder HBV-Infizierten
- Haushaltsangehörigen/Sexualpartnern HCV-Infizierter
- Kindern HCV-positiver Mütter
- Personen mit Migrationshintergrund aus Regionen mit hoher HCV-Prävalenz
- Blut-, Organ- und Gewebespendern
- Medizinischem Personal

In diesen Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, dass in Österreich keinerlei gesetzliche Verpflichtung zu einer Testung von im Gesundheitswesen Tätigen besteht, lediglich Mitarbeiter der Blutspendezentralen sind dazu verpflichtet.

Virologisch-serologische Diagnostik der HCV-Infektion

Das HCV-Screening beruht auf der Bestimmung von Antikörpern gegen HCV mit einem Immunoassay. Positive Befunde sollten durch einen HCV-RNA-Nachweis gesichert werden (Abb. 1). Bei Immunkompromittierten, HIV- und Dialysepatienten können HCV-Antikörper fehlen, sodass in diesen Fällen zusätzlich eine PCR-Diagnostik erfolgen sollte. Besteht der Verdacht einer akuten HCV-Infektion (Abb. 2), erfolgt der Nachweis direkt durch Bestimmung der HCV-RNA. Die Bestimmung des HCV-Genotyps und der HCV-RNA-Konzentration dient zur Überwachung und Planung der Therapie.

Negative Resultate im Anti-HCV-Immunoassay haben zwar negativ prädiktive Werte von > 95 %, positive Ergebnisse zeigen einen positiv prädiktiven Wert von lediglich ca. 20 % auf, deshalb sind positive Befunde mittels HCV-RNA-Amplifikation zu bestätigen. Generell sollten HCV-RNA-Amplifikationsverfahren mit einer Nachweisgrenze von mindestens 50 IU HCV-RNA/ml Serum oder Plasma erfolgen.

Im Bereich der virologisch-serologischen Diagnostik zeigt sich gegenüber der Österreichischen Leitlinie aus dem Jahr

2005 insofern eine Änderung, dass der Immunoblot zur Unterscheidung „St. p. Hepatitis C“ eingesetzt werden kann, es gibt aber keine Empfehlung, dass er eingesetzt werden soll, wenngleich durch den rekombinanten Immunoblot zwischen einer durchgemachten Hepatitis C und einer unspezifischen Kreuzreaktion unterschieden werden kann. Auf einzelne Testverfahren wird in den jetzigen Leitlinien aufgrund der verbesserten Diagnostik insbesondere in Bereich der Virusquantifizierung weit weniger eingegangen.

Welche weitere Diagnostik ist bei der Erst-diagnose einer HCV-Infektion erforderlich?

- Anamnese inklusive Risikofaktoren, Familien- und Partneranamnese
- Virologisch-serologische HAV-, HBV-, HIV-Diagnostik (Ko-Infektion, Hepatitis-A-/B-Impfung)
- Klinisch-chemische Basistests
- Oberbauchsonographie
- Alpha-1-Fetoprotein- (AFP-) Bestimmung bei erhöhtem HCC-Risiko und/oder verdächtigem Leberherd

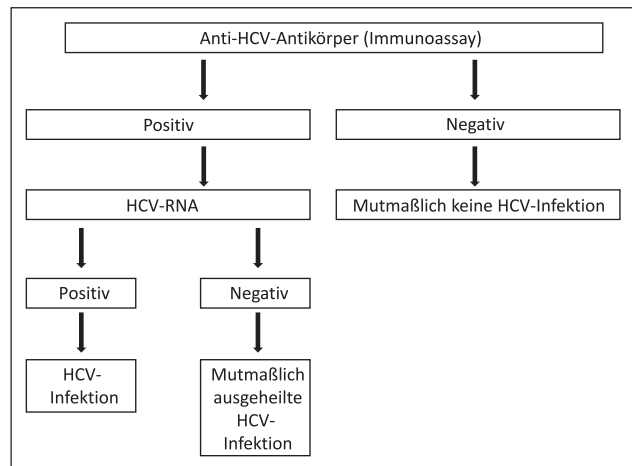


Abbildung 1: Abklärungsalgorithmus bei Verdacht auf HCV-Infektion. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung des Autors [Quelle: Sarrazin C et al. Update der S3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion, AWMF-Register-Nr.: 021/012. Z Gastroenterol 2010; 48: 289–351].

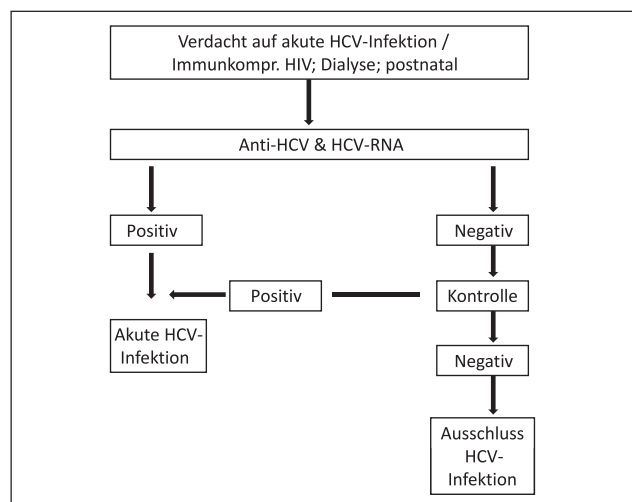


Abbildung 2: Vorgehen bei akuter HCV-Infektion. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung des Autors [Quelle: Sarrazin C et al. Update der S3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion, AWMF-Register-Nr.: 021/012. Z Gastroenterol 2010; 48: 289–351].

Im Österreichischen Konsens aus dem Jahr 2005 wurden zusätzlich noch die Bestimmung eines Eisenstatus, von Alpha-1-Antitrypsin, Delta-Hepatitis bei Hepatitis B sowie Autoantikörpern (ANA, ASMA, ev. Anti-LKM) zum Ausschluss zusätzlicher hepataler Komorbiditäten empfohlen. In diesem Bereich könnte die damals vorgeschlagene Routine beibehalten werden.

Wann und bei welchem Patienten ist eine Leberbiopsie (LB) indiziert?

- Die LB soll bei Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Infektion angestrebt werden, wenn sich daraus Konsequenzen für Diagnose, Verlaufsbeurteilung und/oder Therapie ableiten lassen.
- Nicht-invasive Verfahren können ausschließlich für die Beurteilung der Leberfibrose zum Einsatz kommen.

Im Österreichischen Konsens aus dem Jahr 2005 wurde bereits darauf verwiesen, dass nicht-invasive Fibrosetests zwar mit relativ großer Sicherheit eine Leberzirrhose ausschließen können, aber eine Abschätzung des Fibrosegrades schwierig ist. Prinzipiell hat sich daran auch nichts geändert, allerdings wird der Elastographie, insbesondere der Verlaufsbeurteilung der Fibrose, Bedeutung zugemessen. Im entzündlichen Schub, bei Stauung, Cholestase, Leberverfettung, Adipositas und Aszites besteht eine reduzierte Aussagekraft. Der pathologischen Diagnostik wird in den aktuellen Leitlinien sehr wenig Raum zur Verfügung gestellt, in diesem Zusammenhang ist wohl auf die jeweiligen Fachgesellschaften zu verweisen.

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

- Regelmäßige Verlaufsuntersuchungen, auch wenn keine antivirale Therapie erfolgt, sind indiziert; die notwendigen Untersuchungen richten sich nach dem klinischen Verlauf und notwendigen therapeutischen Konsequenzen.
- Besteht der Verdacht einer Leberzirrhose, sollte zumindest alle 6 Monate eine Oberbauchsonographie erfolgen, eine zusätzliche AFP-Bestimmung kann die Sensitivität in der Früherkennung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) erhöhen.

Dieser Themenblock wurde neu eingeführt, die diagnostischen Intervalle sowie auch die Art und Häufigkeit der Untersuchungen hängen ganz wesentlich vom klinischen Verlauf ab. Generell kann gesagt werden: Je fortgeschrittener die Fibrose der Leber ist, desto enger müssen die Intervalle gewählt werden. Ziel dieser Untersuchungen ist es generell, Komplikationen der chronischen Leberkrankheit zu verhindern bzw. möglichst früh zu erkennen.

■ Vorgehen bei Nadelstichverletzung

- Unmittelbar nach der Verletzung/Kontamination sollten beim Exponierten Anti-HCV und ALT bestimmt werden, beim Indexpatienten ist eine HCV-RNA-Quantifizierung anzustreben.
- Eine Postexpositionsprohylaxe ist nicht indiziert.

- Nach 2–4 Wochen sollte eine HCV-RNA-Bestimmung erfolgen, diese kann bei Negativität 6–8 Wochen nach Exposition wiederholt werden.
- Nach 12 bzw. 24 Wochen wird eine Bestimmung von Anti-HCV und ALT empfohlen, bei pathologischen Werten sollte eine HCV-RNA-Untersuchung erfolgen.

Im Österreichischen Konsens aus dem Jahr 2005 wurden zusätzlich zu der HCV-RNA-Testung nach 4 Wochen 2-wöchige Transaminasen- (TA-) Kontrollen und eine RNA-Diagnostik bei TA-Anstieg von Woche 2–12 nach Exposition empfohlen. In den aktuellen Leitlinien ergibt sich doch eine wesentliche Änderung mit einer deutlichen Reduktion der Kontrollen für die Betroffenen.

■ Maßnahmen zur Vermeidung nosokomialer HCV-Infektionen

In diesem ebenfalls neu eingeführten Kapitel wird darauf hingewiesen, dass die üblichen Hygienemaßnahmen für die Prävention der HCV-Infektion ausreichend sind, eine effektive Desinfektion stellt einen wesentlichen Bestandteil der Prävention der HCV-Infektion dar.

■ Vorsichtsmaßnahmen bei intrafamiliärem oder sexuellem Kontakt mit HCV-Positiven

- Gegenstände, die mit Blut kontaminiert sein könnten (z. B. Zahnbürsten, Nagelscheren, Rasierer, etc.), sollten nicht gemeinsam verwendet und für Kinder unerreichbar aufbewahrt werden.
- Das gemeinsame Benutzen von Geschirr, Besteck, Wäsche, Bad und Toilette muss nicht vermieden werden.
- Kinder mit chronischer Hepatitis C können Gemeinschaftseinrichtungen besuchen.

Sexuelles Übertragungsrisiko

- Die HCV-Transmission ist beim Geschlechtsverkehr sehr selten möglich und kann durch den Gebrauch von Kondomen reduziert werden.
- Kondomgebrauch ist in einer stabilen Partnerschaft nicht generell notwendig.
- Kondome sollten während der Menstruationsblutung der Frau sowie bei verletzungsintensiven Praktiken und Promiskuität verwendet werden.
- Homosexuelle Männer sollten Kondome beim Geschlechtsverkehr benutzen.
- Partner von HCV-Positiven sollten zumindest 1× jährlich auf Hepatitis C untersucht werden.

In diesen ebenfalls neuen Kapiteln werden sehr konkrete Vorschläge für Betroffene gemacht, die Patienten sollten in diesem Sinne informiert und aufgeklärt werden.

■ Vorsichts- und Überwachungsmaßnahmen bei Drogenkonsumierenden

- Sowohl i.v. als auch nicht-i.v. Drogenkonsumierende sollten möglichst frühzeitig über potenzielle Übertragungswege informiert werden.

- I.v. Drogenkonsumierenden sollte der Zugang zu sterilem Injektionsmaterial sowie zur Drogenberatung und Therapie ermöglicht werden.
- Nach spontaner oder therapieinduzierter Ausheilung einer Hepatitis C sollten Betroffene beraten werden, um eine neuerliche Re-Infektion zu vermeiden.
- Bei Drogenkonsumenten, bei denen keine HCV-Infektion bekannt ist, sollte zumindest jährlich ein AK-Test durchgeführt werden; bei ausgeheilter Infektion sollte eine RNA-Testung erfolgen.
- HCV-RNA-Positive sollten zu Präventionsmaßnahmen gegen HCV-Übertragung an Dritte beraten werden. Die Behandlungsindikation ist zu überprüfen.
- Drogenkonsumierende sind bei negativer Immunität gegen Hepatitis A und B zu impfen.

(Intravenös) Drogenkonsumierende haben ein hohes Risiko, eine Hepatitis-C-Infektion zu erwerben; dieser Tatsache wird in der neuen Leitlinie ebenfalls Rechnung getragen, indem entsprechende Überwachungsmaßnahmen, Beratung und Schulungen („Safer-use“-Praktiken) empfohlen werden.

■ Natürlicher Verlauf der chronischen HCV-Infektion

- Die chronische HCV-Infektion führt in der Mehrzahl der Fälle zu einer chronisch progredienten Hepatitis, reduzierter Lebensqualität und ist mit einer erhöhten Mortalität assoziiert.
- Eine individuelle Prognoseabschätzung ist aufgrund der variablen Krankheitsprogression im Frühstadium nicht möglich.
- Bei fortgeschrittener Fibrose/Zirrhose liegt das 5-Jahres-Überleben bei 80–90 %. Das HCC stellt die häufigste Komplikation dar.

Virusparameter wie der Genotyp sowie die Höhe der Virämie scheinen keinen wesentlichen Einfluss auf den natürlichen Verlauf zu haben. Folgende Wirtsfaktoren sind jedoch mit einem ungünstigen natürlichen Verlauf assoziiert: Alter der Patienten, männliches Geschlecht, chronischer Alkoholkonsum, Ko-Infektion mit HBV bzw. HIV, deutliche TA-Erhöhung (> 3–5-Faches des oberen Normwerts), Steatose und chronische Hämodialyse.

■ Therapieindikationen

Nicht vorbehandelte Patienten

- Eine chronische Hepatitis C stellt unter Berücksichtigung der Kontraindikationen (Tab. 2) eine Therapieindikation dar.
- Ein früher Behandlungsbeginn erhöht die Chancen auf ein anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR).
- Erhöhte TA und/oder der Nachweis einer Fibrose sind keine Voraussetzung für die Indikationsstellung zur Therapie.
- Extrahepatische Manifestationen, berufliche Gründe, Elimination des Transmissionsrisikos sowie ein Therapiewunsch des Patienten können unabhängig von der Krankheitsaktivität eine Therapieindikation darstellen.

Relapser

- Bei Patienten mit Relapse besteht prinzipiell die Indikation zur Re-Therapie, die Dringlichkeit wird anhand von individuellen Faktoren gestellt.
- Bei asymptomatischen Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion und geringer Krankheitsaktivität ist im Hinblick auf künftige Therapieoptionen ein abwartendes Verhalten gerechtfertigt.

Non-Responder

- Patienten mit inadäquater Vortherapie wird eine Re-Therapie empfohlen, die Dringlichkeit wird anhand von individuellen Faktoren gestellt.
- Patienten, die eine adäquat dosierte und *lege artis* durchgeführte Therapie (Peg-Interferon [IFN] und Ribavirin) erhalten haben, sollten nur in Ausnahmefällen nochmals behandelt werden.

Patienten mit fortgeschrittener Fibrose bzw. Zirrhose

- Patienten mit fortgeschrittener Fibrose bzw. kompensierter Zirrhose haben eine dringliche Therapieindikation.
- Die dekompenzierte Zirrhose stellt aufgrund der potenziell hohen Komplikationsraten eine Ausnahmesituation dar, eine Therapie sollte nur in Zusammenarbeit mit einem Transplantationszentrum erfolgen.

Extrahepatische Manifestationen

- Bei extrahepatischer Manifestation wird primär die antivirale Therapie als kausale Therapie empfohlen.
- Ausnahmen gelten bei einem signifikanten Risiko der Aggravation (immunvermittelte Zytopenien, Myopathien, Neuropathien).
- Niedrig maligne Non-Hodgkin-Lymphome sollten bevorzugt primär antiviral behandelt werden.

Niereninsuffizienz

- Die Behandlungsindikation unterscheidet sich nicht grundsätzlich gegenüber Patienten mit normaler Nierenfunktion.
- Vor geplanter Nierentransplantation ist eine Behandlung jedenfalls indiziert.

Weder eine Drogenabhängigkeit noch eine psychiatrische Krankheit stellt eine Kontraindikation für eine antivirale Therapie dar, bei beiden Patientengruppen sollte jedoch eine sta-

Tabelle 2: Kontraindikationen gegen eine antivirale Therapie

Gegen Interferon- α	Gegen Ribavirin
Schwere Zytopenien	Anämie
Schwere Allgemeinerkrankung	Hämoglobinopathien
Schwangerschaft, Stillen	Symptomatische Koronare Herzkrankheit
Unkontrollierter Alkohol- bzw. Drogenmissbrauch	Gicht
Unkontrollierte psychiatrische Erkrankung	Alter > 65 Jahre
Kinder < 3 Jahre	
Aktive Autoimmunerkrankungen	
Dekompenzierte Leberzirrhose	
Suizidalität	

bile Krankheitsphase und idealerweise eine interdisziplinäre Betreuung sichergestellt sein.

Im Bereich der Kontraindikationen haben sich seit dem Jahr 2005 auch keine Veränderungen ergeben.

Die Therapieindikationen unterscheiden sich im Wesentlichen nicht von den Empfehlungen aus dem Jahr 2005, lediglich klarer kommt die Indikation von Patienten mit normalen TA sowie die Behandlung von Patienten mit Drogenkonsum heraus. Insbesondere konnte bei Patienten mit normalen TA gezeigt werden, dass bei einem relevanten Teil der Patienten trotz normaler TA eine relevante Fibrose besteht.

Wie sollten nicht vorbehandelte Patienten behandelt werden?

- Die Standardtherapie erfolgt mit einem pegylierten IFN- α in Kombination mit Ribavirin (RBV).
- Bei Kontraindikationen für RBV wird eine Monotherapie mit Peg-IFN durchgeführt.
- Die Therapiedauer richtet sich nach Genotyp, Viruslast vor der Therapie und virologischem Verlauf unter der Behandlung.
- Bei fehlendem virologischem Ansprechen (Non-Response) sollte die Therapie vorzeitig beendet werden.

Dosierung von Peg-Interferon

Aufgrund von unterschiedlichen pharmakokinetischen Eigenschaften wird Peg-IFN- α -2a fest mit 180 mcg und Peg-IFN- α -2b mit 1,5 mcg/kg Körpergewicht (KG) jeweils 1x wöchentlich dosiert. Obwohl in der IDEAL-Studie und in einer Schweizer Studie sowohl in der 1,0- als auch der 1,5-mcg/kg-KG-Gruppe vergleichbare Ergebnisse (SVR: 38 % vs. 40 %) erzielt wurden, reichen die bisherigen Ergebnisse nicht, um eine generelle Dosierung von 1,0 mcg/kg KG für Peg-IFN- α -2b zu geben.

Dosierung Ribavirin

Bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion fand sich sowohl für die Kombination mit Peg-IFN- α -2a als auch für Peg-IFN- α -2b eine Überlegenheit der körperegewichtsadaptierten Gabe des RBV im Vergleich zu einer festen Dosierung mit 800 mg/die. Bei Patienten mit Genotyp 2/3 scheint eine einheitliche Dosierung mit 800 mg RBV/die zu gleichbleibenden SVR-Raten zu führen. Allerdings nehmen unter der Therapie die SVR-Raten mit zunehmendem Gewicht bei einheitlicher Dosierung mit 800 mg/die gegenüber einer gewichtsadaptierten Dosierung ab. Eine zunehmende Wahrscheinlichkeit für einen SVR bei zunehmender RBV-Dosis bis zu einer Konzentration von 15 mg/kg KG konnte bei 1732 Patienten nachgewiesen werden.

Zusammenfassend wäre generell eine Dosierung der RBV von 15 mg/kg KG beim Genotyp 1 (4–6) und von 12–15 mg/kg KG bei Genotyp 2/3 zu empfehlen.

Therapiedauer

Genotyp 1 (4–6): Individualisierte Therapie

Stopp-Regeln

Wenn zu Woche 12 die HCV-RNA um < 2 log-10-Stufen im Vergleich zur Konzentration vor Therapiebeginn abfällt, ist

die Wahrscheinlichkeit eines SVR minimal und ein Therapieabbruch wird empfohlen. Alternativ wird nunmehr eine absolute HCV-RNA-Konzentration von > 30.000 IU/ml zu Woche 12 als Stopp-Regel vorgeschlagen. Bei einem HCV-RNA-Nachweis zu Woche 24 ist die Wahrscheinlichkeit eines SVR ebenfalls sehr gering (1–6 %), sodass hier ebenfalls ein Therapieabbruch empfohlen wird, allerdings ist hier eine Re-Evaluation bezüglich einer Therapieverlängerung notwendig. Eine niedrig dosierte Peg-IFN-Monotherapie bei fehlendem virologischem Ansprechen wird nicht empfohlen.

Therapiedauer (Abb. 3)

Bei Patienten mit einem raschen virologischen Ansprechen („rapid responder“ [RVR]), definiert über eine nicht nachweisbare HCV-RNA (< 50 IU/ml) zu Woche 4 und eine niedrige HCV-RNA-Ausgangskonzentration (< 600.000–800.000 IU/ml), sollte die Therapie auf 24 Wochen reduziert werden. Die Bedeutung von negativen Prädiktoren wie fortgeschrittener Fibrose, Zirrhose, metabolischem Syndrom, Steatosis hepatis bzw. Insulinresistenz ist unklar und muss in einer prospektiven Studie evaluiert werden.

Bei Patienten mit einem Abfall um mindestens 2 log-10-Stufen zu Woche 12, aber noch nachweisbarer RNA und Negativierung zu Woche 24 (< 50 IU/ml) („slow responder“) sollte die Therapie auf 72 Wochen verlängert werden. Bei Patienten mit negativer HCV-RNA (< 50 IU/ml) zu Woche 12 („standard responder“ [cEVR]) sollte die Therapiedauer 48 Wochen betragen.

Genotyp 2/3: Individualisierte Therapie

Stopp-Regeln

Bei Patienten mit einer Genotyp-2/3-Infektion kommt es in ca. 90 % der Fälle zu einem Abfall der Viruslast um > 2 log-10-Stufen bzw. zu einer Negativierung der HCV-RNA (< 50 IU/ml) nach 12 Wochen Therapie. Bei fehlendem Abfall der HCV-RNA ist die Wahrscheinlichkeit eines SVR minimal und somit ein Therapieabbruch zu empfehlen. Bei einem HCV-RNA-Nachweis zu Woche 24 ist die Wahrscheinlichkeit eines SVR ebenfalls sehr gering (0–4 %), sodass hier ebenfalls ein Therapieabbruch empfohlen wird. Eine prospektive Studie zur Evaluation der Daten mit hochsensitiven HCV-RNA-Assays ist auch hier notwendig.

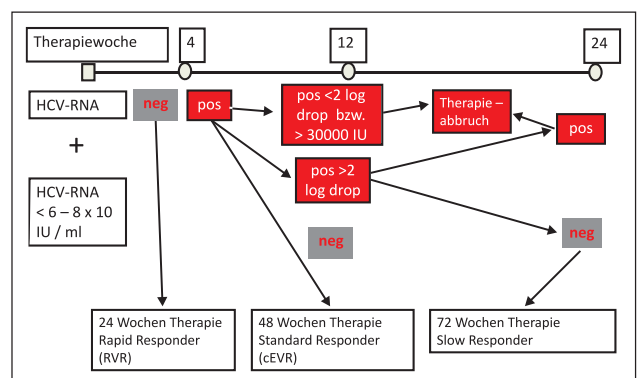


Abbildung 3: Therapiealgorithmus bei Genotyp 1/4. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung des Autors [Quelle: Sarrazin C et al. Update der S3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion, AWMF-Register-Nr.: 021/012. Z Gastroenterol 2010; 48: 289–351].

Therapiedauer (Abb. 4)

In mehreren Arbeiten wurde die Möglichkeit einer Therapieverkürzung von 24 auf 12–16 Wochen auf Grundlage eines raschen Ansprechens (RVR) untersucht. Allerdings zeigte sich bei einer Arbeit mit sehr großer Fallzahl ein hochsignifikanter Unterschied zugunsten der 24-wöchigen Therapie (79 % vs. 85 %). Bei niedriger Viruslast (< 400.000–800.000 IU/ml) allein oder in Verbindung mit einem RVR fanden sich keine signifikanten Unterschiede in den SVR-Raten, sodass hier eine Therapieverkürzung ohne erhöhte Relapse-Raten möglich scheint. Bei Patienten mit fortgeschrittener Fibrose oder niedrigeren ALT-Werten vor Therapiebeginn sollte keine Therapieverkürzung empfohlen werden. Wenn kein RVR erreicht wird, sind die SVR-Raten mit 45–55 % relativ niedrig. Die Frage einer Therapieverlängerung kann zurzeit noch nicht beantwortet werden, in einer prospektiven Vergleichsstudie (24 vs. 48 Wochen Therapie) zeigten sich sowohl bei Patienten mit > 800.000 zu Therapiebeginn als auch bei Patienten mit fortgeschrittener Fibrose deutlich niedrigere Relapse-Raten, sodass bei diesen Patienten eine Therapieverlängerung auf 48 Wochen in Betracht gezogen werden kann.

Im Bereich der Therapie hat es im Vergleich zum Konsens aus dem Jahr 2005 natürlich die meisten Änderungen gegeben. Es wurde das Konzept der individualisierten Therapie eingeführt. Dazu war es notwendig, ebenso neue Begriffe wie den „rapid responder“ sowie den „slow responder“ einzuführen. Für den Genotyp 1 ist das vorliegende Konzept sehr gut mit Daten abgesichert, beim Genotyp 2/3 sind insbesondere in Bezug auf die Therapieverlängerung noch einige Fragen nicht ganz abgesichert, allerdings sollten die fehlenden Daten in absehbarer Zeit diese Punkte klären und den bereits publizierten Konsens bestätigen.

Therapie bei Relapsen und Non-Respondern

Bei Patienten, die einen Relapse erlitten haben, kann eine Re-Therapie unter Berücksichtigung der Stopp-Regeln in Erwägung gezogen werden, es sollte Versucht werden, Faktoren wie Nebenwirkungsmanagement und Compliance zu optimieren.

Bei Non-Respondern sollte eine Re-Therapie nur dann in Erwägung gezogen werden, wenn nach Überprüfung der Vortherapie eine Therapieoptimierung möglich scheint, auch hier sind die Stopp-Regeln einzuhalten. Eine Peg-IFN-Langzeittherapie wird nicht empfohlen.

Sonderformen

- Dialyse: Im Bereich der Dialysepatienten hat sich nunmehr eine Änderung ergeben, da jetzt eine Peg-IFN/RBV-Kombination empfohlen wird. Die RBV-Dosis sollte niedrig (200 mg jeden 2. Tag bis 400 mg/Tag) gewählt werden.
- Transplantation: Bei Patienten mit histologischen Zeichen der Rekurrenz der Erkrankung sollte eine Therapie mit Peg-IFN/RBV in Erwägung gezogen werden. Eine entsprechende Überwachung sollte engmaschig erfolgen, es kann auch die Gabe von Erythropoetin sinnvoll sein.

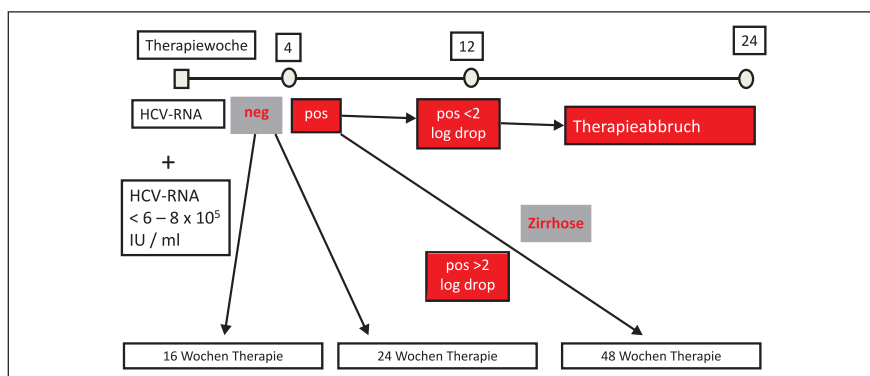


Abbildung 4: Therapiealgorithmus bei Genotyp 2/3. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung des Autors [Quelle: Sarrazin C et al. Update der S3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion, AWMF-Register-Nr.: 021/012. Z Gastroenterol 2010; 48: 289–351].

- HBV/HCV-Ko-Infektion: Aufgrund der erhöhten Morbidität sollte eine Therapie angestrebt werden, interferonbasierten Therapien analog zur HCV-Therapie sollte der Vorzug gegeben werden.
- HCV/HIV-Ko-Infektion: Die Therapie der Hepatitis C sollte bei jedem Patienten mit ausreichender Immundefizienz erwogen werden. Bei der empfohlenen Kombinationstherapie von Peg-IFN/RBV ist die gleichzeitige Einnahme von Didanosin (DDI) bei Patienten mit Zirrhose kontraindiziert. Stavudin (D4T) und Azidothymidin (AZT) sollten wegen der erhöhten Toxizität ebenfalls nicht eingesetzt werden. Ein TA-Anstieg nach Einleitung einer HAART-Therapie könnte neben einer Lebertoxizität auch eine Exazerbation der Hepatitis C im Rahmen der Immunrekonstitution darstellen.
- Kinder und Jugendliche: Patienten > 3 Jahre sollten primär mit Peg-IFN-2 β und körperrgewichtsadaptiertem RBV behandelt werden. Kinder < 3 sollten generell nicht behandelt werden.

Der Autor verneint einen Interessenkonflikt.

■ Relevanz für die Praxis und Fragen

In der aktuellen Leitlinie wurde nun das Therapiekonzept der individualisierten Therapie erstmals als Standard empfohlen. Das Wissen um die Viruskinetik und die damit verbundenen Stopp-Regeln sind in der modernen Hepatitis-C-Therapie unerlässlich. Zu definierten Zeitpunkten (Woche 0, 4, 12, 24, Therapieende und 6 Monate nach Therapieende) muss eine entsprechende molekularbiologische Diagnostik durchgeführt werden, um die Therapie entsprechen steuern zu können. Patienten mit Genotyp 1/4, niedriger Ausgangsvirämie (< 800.000 IU/ml) und einer negativen PCR („rapid responder“) zu Woche 4 kann eine Therapieverkürzung auf 24 Wochen bei SVR-Raten von rund 80 % empfohlen werden. Bei Patienten mit einem Abfall um mindestens 2 log-10-Stufen zu Woche 12, aber noch nachweisbarer RNA und Negativierung zu Woche 24 (< 50 IU/ml, „slow responder“) sollte die Therapie auf 72 Wochen verlängert werden. Bei Patienten mit negativer HCV-RNA (< 50 IU/ml) zu Woche 12 („standard responder“ [cEVR]) sollte die Therapiedauer 48 Wochen betragen. Bei Patienten mit Genotyp 2/3 ist die Datenlage

bezüglich einer individualisierten Therapiedauer deutlich schlechter abgesichert, insbesondere bei negativen Prädiktoren (fortgeschrittener Fibrose oder niedrigeren ALT-Werten) sollte keine Therapieverkürzung empfohlen werden.

1. **In Ihrer Ordination betreuen Sie einen jungen Mann, der sich im Substitutionsprogramm befindet. Im Rahmen Ihrer Basisdiagnostik haben Sie neben einer HIV- und HBV- auch eine HCV-Infektion ausschließen können. Gelegentlich besteht nach wie vor ein i.v. Konsum. Wie oft kontrollieren Sie den HCV-Status Ihres Patienten?**
 - a) Nie, der Patient wurde bereits negativ getestet
 - b) Alle 3 Monate
 - c) Alle 5 Jahre
 - d) Jährlich
2. **Ein Patient mit einer chronischen Hepatitis C Genotyp 1 und einer Ausgangsvirämie von 545.000 IU/ml wird mit PegIFN/RBV behandelt. Vier Wochen nach Therapiebeginn ist die PCR negativ. Wie lange empfehlen Sie dem Patienten die antivirale Therapie noch fortzusetzen?**
 - a) Sofort beenden
 - b) Insgesamt 48 Wochen
 - c) Insgesamt 24 Wochen
 - d) Insgesamt 72 Wochen

Lösung

Literatur beim Verfasser.

OA Dr. Andreas Maieron

Geboren 1971. 1991–1997 Studium der Humanmedizin an der Universität Wien, 1997–2000 Ausbildung zum Arzt für Allgemeinmedizin. 2001–2005 Facharzt Ausbildung. 2006–2007 Ausbildung zum Zusatzfacharzt für Gastroenterologie und Hepatologie an der Abteilung für Innere Medizin 4, KH der Elisabethinen Linz. Leitung der Leberambulanz seit 2005, Leitender Oberarzt seit 2007.

Arbeitsschwerpunkte: Virushepatitis, Leberzirrhose, portale Hypertension, interventionelle Endoskopie, hepatozelluläres Karzinom.



Richtige Lösung von S. 42: 1d; 2c

← Zurück

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)