



Hepatitis C

Rund 90.000 Österreicher sind mit Hepatitis C infiziert. Bei den meisten kommt es nicht zu einer akuten Erkrankung, sondern zu einem chronischen Verlauf. Da es im Rahmen der Standardtherapie zu zahlreichen Nebenwirkungen kommen kann, muss die Indikation für eine Therapie sorgfältig abgewogen werden.

Von Michael Gschwantler et al.*

Die Hepatitis C stellt ein bedeutendes medizinisches und sozio-ökonomisches Problem dar. Man rechnet damit, dass weltweit etwa 200 Millionen Menschen chronisch mit dem Hepatitis C Virus (HCV) infiziert sind. Die Prävalenz der chronischen Hepatitis C variiert beträchtlich zwischen verschiedenen Ländern (siehe Abb. 1). Für Österreich fehlen exakte Daten. Man nimmt jedoch an, dass rund 90.000 Menschen (etwa ein Prozent der Bevölkerung) infiziert sind. Hepatitis C-induzierte Lebererkrankungen stellen in Österreich derzeit die wichtigste Indikation für eine Lebertransplantation dar. Eine frühe Diagnosestellung und Therapie sind entscheidend, um Spät-komplikationen wie Leberzirrhose und hepatozelluläres Karzinom zu verhindern.

Spontanverlauf der HCV-Infektion

Nach einer Infektion mit HCV können zwei unterschiedliche Krankheitsbilder auftreten: eine akute Hepatitis C oder eine primär chronische Hepatitis C. Eine akute Hepatitis C mit Ikterus und deutlich erhöhten Transaminasen ist sehr selten. Wenn sie auftritt, ist die klinische Symptomatik ähnlich wie bei anderen akuten Virushepatitiden: In der ersten Krankheitsphase dominieren meist unspezifische Symptome wie Fieber, Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle und Oberbauchschmerzen (sogenanntes gastrointestinales Prodromalstadium), bis schließlich nach einigen Tagen der Ikterus auftritt. Eine akute Hepatitis C heilt in rund 20 bis 50 Prozent der Fälle spontan aus und geht in 50 bis 80 Prozent in eine chronische Hepatitis über.

Je schwerer eine akute Hepatitis C verläuft - das heißt: je höher der Bilirubinanstieg und je höher die Transaminasen -

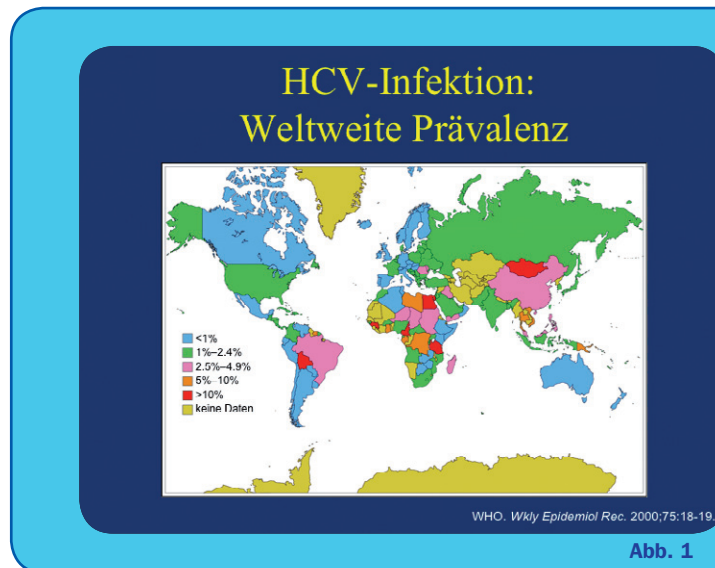


Abb. 1

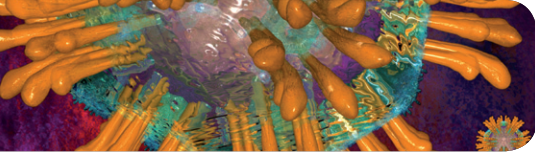
desto höher ist die Wahrscheinlichkeit dafür, dass die Erkrankung spontan ausheilt. Dies liegt daran, dass HCV selbst nur in einem geringen Ausmaß hepatotoxisch wirkt und der resultierende Leberschaden zum größten Teil durch die Aktivität des Immunsystems verursacht wird. Reagiert das Immunsystem sehr stark auf die Infektion, so bedeutet dies, dass rasch ein Großteil der infizierten Hepatozyten durch immunmedierte Mechanismen abgetötet wird. Dies hat einerseits den Nachteil eines schweren klinischen Krankheitsbildes im Sinn einer akuten Hepatitis C, andererseits bestehen gute Chancen auf eine spontane Ausheilung.

Fulminant verlaufende Formen einer akuten Hepatitis C sind extrem selten. Jüngste Studien zeigen, dass offensichtlich auch genetische Faktoren von großer Bedeutung sind bei der Frage, ob eine akute Hepatitis C spontan ausheilt oder chronisch wird. Einer der wichtigsten Marker in diesem Zusammenhang scheint ein Polymorphismus zu sein, der nahe dem Interleukin 28B-Gen lokalisiert ist.

Entsprechend einer aktuellen Publikation ist die Chance, dass die akute Hepatitis C spontan ausheilt bei 50 bis 55 Prozent, wenn an dieser Stelle der Allel-Typ C/C besteht, während bei einem anderen Genotyp die Wahrscheinlichkeit nur 16 bis 20 Prozent beträgt.

Bei den meisten Patienten entwickelt sich nach der HCV-Infektion keine akute Hepatitis C, sondern die Infektion verläuft subklinisch und geht in eine chronische Hepatitis über. Definitionsgemäß spricht man von einer chronischen Hepatitis C dann, wenn die Infektion länger als sechs Monate besteht. Eine chronische Hepatitis C heilt praktisch niemals spontan aus, sondern ist nur durch eine entsprechende antivirale Therapie heilbar.

Patienten mit chronischer Hepatitis C sind meist asymptomatisch oder klagern nur über unspezifische Symptome wie Müdigkeit oder leichte Schmerzen im rechten Oberbauch. Das Fortschreiten der chronischen Hepatitis C in Richtung Leberzirrhose und hepatozelluläres



►► Karzinom erfolgt meist relativ langsam: Obwohl einzelne Studien diesbezüglich stark variieren, kann man davon ausgehen, dass nach 20-jährigem Verlauf etwa 20 Prozent aller Infizierten eine Leberzirrhose entwickeln. Dies gilt allerdings nur für Patienten ohne andere Begleiterkrankungen, welche ebenfalls die Leber schädigen. Faktoren wie Alkoholkonsum, Adipositas, Co-Infektion mit dem Hepatitis B Virus oder HIV können die Progression der chronischen Hepatitis C in Richtung Leberzirrhose deutlich beschleunigen. Für Alkohol konnte durch wissenschaftliche Studien eindrucksvoll gezeigt werden, dass schon ein geringer bis mäßiger Konsum die Prognose einer chronischen Hepatitis C deutlich verschlechtert. Allen Patienten mit chronischer Hepatitis C sollte daher dringend empfohlen werden, auf Alkohol zu verzichten.

Übertragung

In früheren Jahren wurde HCV häufig durch Blut (und Blutprodukte) übertragen. Seit jedoch sowohl Blutspender als auch Blutkonserven mit sensitiven PCR-Techniken auf HCV getestet werden, ist eine Transmission von HCV durch Blut und Blutprodukte extrem selten geworden. Die Übertragung durch i.v.-Drogenabusus stellt heute den häufigsten Übertragungsmodus dar. Projekte, die darauf abzielen, das Infektionsrisiko bei Drogensüchtigen zu reduzieren, indem etwa gratis sterile Injektionsnadeln und Spritzen zur Verfügung gestellt werden, um die Verwendung von bereits gebrauchten und daher möglicherweise infizierten Nadeln und Spritzen zu verhindern, sollten daher unterstützt werden. Auch Piercen und Tätowieren stellen Risikofaktoren dar, wenn nicht steriles Einmalmaterial verwendet wird.

Im medizinischen Bereich besteht in vieler Hinsicht ein potentiell Risiko für die Übertragung von HCV. Dies betrifft sowohl die Übertragung vom Patienten auf medizinisches Personal (zum Beispiel durch eine Nadelstichverletzung) als auch die Übertragung von Patient zu Patient (etwa durch Mängel bei der Sterilisation und Wiederaufbereitung von Geräten) beziehungsweise vom Arzt auf den Patienten (beispielsweise durch Schnittverletzungen während operativer Eingriffe). Um diese Risiken zu minimieren, ist die strikte Einhaltung der entsprechenden Qualitätsstandards bei der Sterilisation und Wiederaufbereitung von medizinischen Geräten sowie bei Tätigkeiten am Patienten, die mit einem Kontakt mit Blut verbunden sind, unbedingt erforderlich.

Eine Übertragung durch Geschlechtsverkehr ist grundsätzlich möglich, jedoch sehr selten. Das Risiko ist so gering, dass bei einer stabilen Beziehung die Verwendung von Kondomen nicht zwingend empfohlen wird. Durch normalen Körperkontakt ist HCV nicht übertragbar. Patienten sollte lediglich geraten werden, Zahnbürsten, Manikürzeug und Rasierer nicht mit anderen Familienmitgliedern zu teilen, da beim Zähneputzen, Nägelschneiden und Rasieren häufig kleine Blutungen auftreten.

Ist eine schwangere Frau mit HCV infiziert, kann das Virus während der Geburt auf das Kind übertragen werden. Das Risiko ist jedoch gering und beträgt nur etwa fünf Prozent. Das Vorliegen einer chronischen Hepatitis C stellt keinen Grund dar, einer Frau mit Kinderwunsch von einer Schwangerschaft abzuraten. Trotz Erhebung einer genauen Anamnese kann der Infektionsmodus bei etwa 40 Prozent aller Patienten mit einer chronischen Hepatitis C nicht geklärt werden.

Indikationen für eine Untersuchung auf HCV

Bei asymptomatischen Personen mit normalen Leberwerten, die kein erhöhtes Risiko für eine HCV-Infektion aufweisen, wird kein routinemäßiges Screening auf HCV empfohlen. Bei allen Patienten mit erhöhten Leberwerten sollte auch das Vorliegen einer chronischen Hepatitis C in die differentialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden und eine serologische Untersuchung auf HCV veranlasst werden. Auch Patienten, die ein erhöhtes Risiko für eine HCV-Infektion aufweisen, sollten auf HCV getestet werden. Zu diesen Risikogruppen zählen unter anderem:

- aktueller oder früherer Drogenabusus;
- Empfänger von Gerinnungsfaktoren vor 1987;
- Empfänger von Bluttransfusionen oder Transplantaten vor 1992;
- Patienten unter oder nach Hämodialyse;
- Mitarbeiter im Gesundheitssystem nach entsprechender Exposition (zum Beispiel nach einer Nadelstichverletzung).

Diagnose der HCV-Infektion

Bei Verdacht auf das Vorliegen einer chronischen Hepatitis C sollte zunächst eine serologische Untersuchung auf HCV-Antikörper durchgeführt werden. Bei immunkompetenten Personen schließt ein negatives Ergebnis eine chronische Hepatitis C aus und auf eine Untersuchung auf virale Nukleinsäure (HCV-RNA) im Serum mittels PCR kann verzichtet werden. Ein positiver Test auf HCV-Antikörper beweist noch nicht das Vorliegen einer HCV-Infektion. Zur Diagnosesicherung muss HCV-RNA im Serum mittels PCR nachgewiesen ►►

Clopidogrel Genericon
Filmtabletten 75 mg
30 Stück
GEN01
01/04/2010
11:24:57
ab sofort

30 Stück • seit 1.4.2010 • IND green box*

Genericon Pharma
Hafnerstraße 211
8054 Graz

30 Stück

NEU



30 Stück



Clopidogrel Genericon

- mit Bioäquivalenzgalenik
- patentfrei
- mit Preiskompetenz

über **16€****

10 cm
links

10 cm
rechts



Clopidogrel Genericon - immer günstig

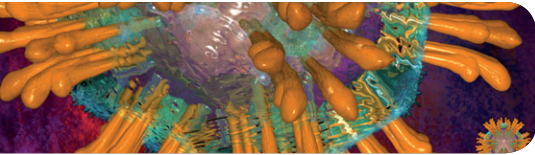
Telefon: 0316/90 03

E-Mail: genericon@genericon.at

Homepage: www.genericon.at

* seit 1.4.2010 kassenfrei mit IND-Regelung zur Hemmung der Thrombozytenaggregation, wenn ASS nicht ausreichend oder kontraindiziert ist

** Clopidogrel Genericon 30 Stk. vs. Clopidogrel Erstanbieter 28 Stk., umgerechnet auf 30 Stk., Basis KKP 05/2010



►► werden. Die Diagnose einer chronischen Hepatitis C kann per definitionem erst dann gestellt werden, wenn die Infektion länger als sechs Monate besteht.

Bei positiven HCV-Antikörpern und negativer PCR liegt entweder eine spontan ausgeheilte HCV-Infektion vor oder es besteht eine chronische Hepatitis C mit einem aktuell unter der Nachweisgrenze liegenden Virus-Titer. Zusätzlich besteht die Möglichkeit, dass es sich um falsch positive HCV-Antikörper handelt. Da inzwischen extrem sensitive PCR-Techniken zur Verfügung stehen, sind Fälle mit chronischer Hepatitis C, bei welchen der Virus-Titer unter der Nachweisgrenze liegt, extrem selten geworden. Eine ausgeheilte Hepatitis C und einen falsch positiven HCV-Antikörper-Befund kann man mittels eines

Antikörper-Bestätigungstests voneinander unterscheiden, da dieser über eine sehr hohe Spezifität verfügt. Die diagnostische Vorgangsweise bei Verdacht auf chronische Hepatitis C ist in Abb. 2 zusammengefasst. Bei Verdacht auf das Vorliegen einer akuten Hepatitis C sollte sofort auf HCV-Antikörper und HCV-RNA untersucht werden, da die HCV-Antikörper manchmal erst einige Wochen nach der klinischen Manifestation der akuten Hepatitis C im Serum nachgewiesen werden können.

Bedeutung der HCV-Genotypen

Man unterscheidet sechs HCV-Varianten, die als Genotypen bezeichnet werden. Die relative Verteilung der einzelnen

Genotypen variiert von Land zu Land. In Österreich ist der am schwierigsten zu therapeutierende Genotyp 1 mit Abstand am weitesten verbreitet, gefolgt vom Genotyp 3, der früher hauptsächlich im Drogenmilieu verbreitet war. Wesentlich seltener hingegen ist in Österreich der Genotyp 2, der in Italien gehäuft auftritt. Patienten ägyptischer Herkunft wiederum sind vorwiegend mit dem Genotyp 4 infiziert. Andere Genotypen kommen in Österreich nur äußerst selten vor. In der Pathogenität der verschiedenen Genotypen und in der Prognose der durch sie induzierten Lebererkrankung besteht grundsätzlich kein wesentlicher Unterschied. Die Genotypen unterscheiden sich jedoch beträchtlich hinsichtlich ihrer Wahrscheinlichkeit, auf eine antivirale Therapie anzusprechen und hinsichtlich der empfohlenen Therapiedauer. Eine Bestimmung des HCV-Genotyps ist daher nur vor einer geplanten antiviralen Therapie notwendig und sinnvoll.

Standardtherapie der chronischen Hepatitis C

Der derzeitige Goldstandard in der Therapie der chronischen Hepatitis C ist die Kombination aus pegyliertem Interferon α plus Ribavirin. Moderne pegylierte Interferone haben im Vergleich zu den früher verwendeten Interferonen den Vorteil einer deutlich verlängerten Serumhalbwertszeit, sodass eine einzige subkutane Gabe pro Woche ausreichend ist. Derzeit stehen in Österreich zwei pegylierte Interferone zur Verfügung: Pegasys® (pegyliertes Interferon α -2a) und PegIntron® (pegyliertes Interferon α -2b). Die empfohlene Dosierung beträgt für Pegasys® 180 g s.c. einmal wöchentlich, PegIntron® wird nach Körpergewicht dosiert (1,5 μ g/kg KG/Woche).

Nebenwirkungen der antiviralen Therapie mit Peginterferon α und Ribavirin

Nebenwirkungen von Interferon α

- „Grippeartige“ Symptome wie Fieber, Kopfschmerzen und Übelkeit
- Müdigkeit, Schlafstörungen, Depressionen
- Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust
- Gastrointestinale Unverträglichkeit, Diarrhoe
- Laborveränderungen: Leukozytopenie, Thrombozytopenie, Hypertriglyceridämie
- Schilddrüsenfunktionsstörungen
- Haarausfall
- Exantheme
- Induktion von Autoimmunerkrankungen

Nebenwirkungen von Ribavirin

- Laborveränderungen: Hämolytische Anämie, Hyperurikämie
- Teratogenität
- Exantheme, Pruritus
- Appetitlosigkeit
- Husten
- Schlafstörungen

Tab. 1

Die empfohlene Therapiedauer richtete sich bis vor Kurzem ausschließlich nach dem Genotyp und betrug sechs Monate für die Genotypen 2 und 3 beziehungsweise zwölf Monate für die Genotypen 1 und 4. Der HCV-Genotyp beeinflusst auch die Dosierung von Ribavirin (Copegus®, Rebetol®), welche bei Patienten, die mit einem Genotyp 1 oder 4 infiziert sind, 1.000 mg täglich bei einem Körpergewicht unter 75 Kilogramm beziehungsweise 1.200 mg täglich bei einem Körpergewicht über 75 Kilogramm beträgt. Bei den Genotypen 2 und 3 ist eine Tagesdosis von 800 mg Ribavirin ausreichend. Ribavirin wird in Form von 200 mg Tabletten oral verabreicht, wobei die Tagesdosis meist zur Hälfte in der Früh und zur Hälfte am Abend eingenommen wird.

Indikationen und Kontraindikationen

Im Rahmen der derzeitigen Standardtherapie können eine Reihe von Nebenwirkungen auftreten (siehe Tab. 1), aus welchen sich zahlreiche Kontraindikationen ableiten (siehe Tab. 2). Aus diesem Grund muss für jeden Patienten die Indikation zur antiviralen Therapie nach sorgfältigem Abwägen des möglichen Benefits gegen das zu erwartende Risiko und nach genauester Aufklärung gestellt werden. Manchmal kann als Entscheidungshilfe - besonders bei Patienten, die mit einem Genotyp 1 oder 4 infiziert sind - eine Leberbiopsie sinnvoll sein, um die Entzündungsaktivität und das Fibrosestadium zu bestimmen.

Da die Therapie letztlich eine beträchtliche Belastung für das kardiovaskuläre System darstellt, ist bei Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen und bei Patienten mit

Vorgehen bei Verdacht auf chronische Hepatitis C

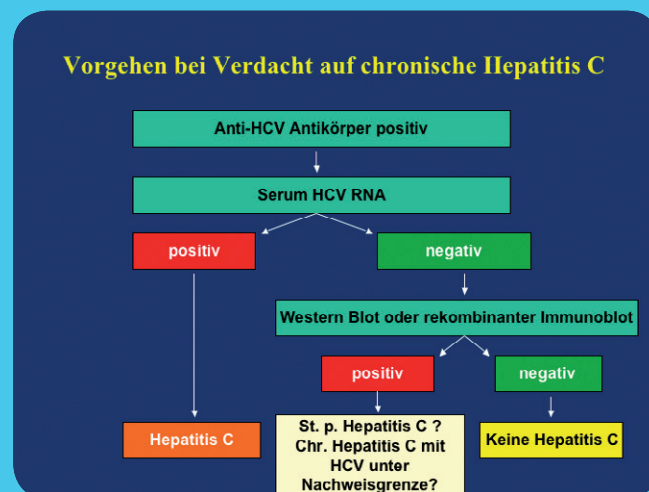


Abb. 2

Kontraindikationen gegen eine antivirale Therapie

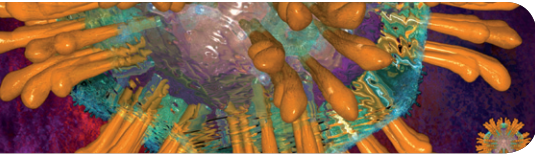
Kontraindikationen gegen Interferon α

- Thrombozytopenie ($< 50.000/\mu\text{l}$), Leukozytopenie ($< 2.000/\mu\text{l}$)
- Schwere Allgemeinerkrankungen
- Autoimmunerkrankungen
- Schwangerschaft oder unzureichende Kontrazeption
- Endogene Depression, Schizophrenie, Epilepsie
- Aktiver Drogen- oder Alkoholabusus
- Psoriasis und andere Hauterkrankungen
- Dekompensierte Leberzirrhose
- Hepatische Enzephalopathie, Aszites, Ösophagusvarizen

Kontraindikationen gegen Ribavirin

- Anämie
- Symptomatische koronare Herzkrankheit
- Vorsicht bei Vorliegen von vaskulären Risikofaktoren (Diabetes mellitus, Hypertonie, Hyperlipidämie, Nikotinabusus, Adipositas)
- Gicht
- Alter über 65 Jahre (Indikation nur mit Vorsicht durch einen Spezialisten)

Tab. 2



►► einem Alter von über 65 Jahren größte Vorsicht geboten. Auch Patienten mit einer fortgeschrittenen Leberzirrhose (Stadium CHILD-PUGH B und C) - also jene, die an sich eine Therapie am dringendsten benötigen würden - sind für die Therapie (meist) nicht geeignet, da einerseits die Gefahr besteht, dass bei ihnen durch die Stimulation des Immunsystems und der daraus resultierenden Abtötung HCV-infizierter Hepatozyten ein akutes Leberversagen ausgelöst wird und andererseits die SVR-Raten bei diesem Patientenkollektiv sehr gering sind. Wenn überhaupt sollten Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose daher nur in hoch spezialisierten Zentren behandelt werden und es sollte die Möglichkeit bestehen, bei klinischer Verschlechterung eine Lebertransplantation durchzuführen.

Bei Patienten, die stabil auf eine Substitutionstherapie eingestellt sind, kann eine antivirale Therapie der chronischen Hepatitis C durchgeführt werden. In vielen Fällen ist jedoch eine intensive interdis-

ziplinäre Zusammenarbeit (zum Beispiel mit Psychiatern, Sozialarbeitern oder Drogentherapeuten) erforderlich.

Patienten mit normalen Transaminasen

Heute wird die Indikation zur antiviralen Therapie bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis C und normalen Transaminasen wesentlich großzügiger gestellt als noch vor einigen Jahren. Dies hat mehrere gute Gründe: Erstens haben Studien gezeigt, dass bei den meisten Patienten, die „immer normale Transaminasen haben“, bei engmaschigen Laborkontrollen doch intermittierend erhöhte Transaminasen festgestellt werden können. Zweitens ist der Anteil von Patienten, die trotz wiederholt normaler Transaminasen histologisch eine relevante Fibrose zeigen, höher als früher angenommen. Drittens gibt es gute Hinweise, dass die derzeit gebräuchlichen oberen Grenzen der Normalbereiche der Transaminasen zu hoch gewählt

sind, sodass viele Patienten mit Transaminasen im oberen Normalbereich eigentlich erhöhte Transaminasen haben. Schließlich haben Studien gezeigt, dass Patienten mit normalen Transaminasen genauso gut auf die antivirale Therapie ansprechen wie Patienten mit erhöhten Transaminasen.

Aufklärung des Patienten und Kontrollen

Vor Therapiebeginn müssen mit dem Patienten mögliche Nebenwirkungen genau besprochen werden (siehe Tab. 1). Insbesondere muss der Patient darauf aufmerksam gemacht werden, dass während der Therapie und innerhalb der ersten sechs Monate nach Therapie-Ende auf eine strenge Kontrazeption zu achten ist, unabhängig davon, ob der Mann oder die Frau therapiert werden, da eine teratogene Wirkung von Ribavirin beim Menschen nicht ausgeschlossen werden kann.

Prinzipiell sollten alle Patienten unter Therapie mit pegyliertem Interferon α und Ribavirin engmaschig (meist in vierwöchigen Intervallen) kontrolliert werden. Im Rahmen der Kontrollen sollte neben den Transaminasen auch ein Blutbild veranlasst werden, um therapiebedingte Veränderungen (Anämie, Thrombozytopenie oder Leukozytopenie) zu erfassen und darauf reagieren zu können. Alle drei Monate sollten Kontrollen der Schilddrüsenhormone, der Triglyceride und der Harnsäure durchgeführt werden. Die zur Bestimmung des virologischen Ansprechens empfohlenen PCR-Kontrollen sind in den Abb. 3 und 4 zusammengefasst. Bei allen Genotypen sollte zu Woche 4 eine qualitative PCR durchgeführt werden, da daraus - wie neueste ►►

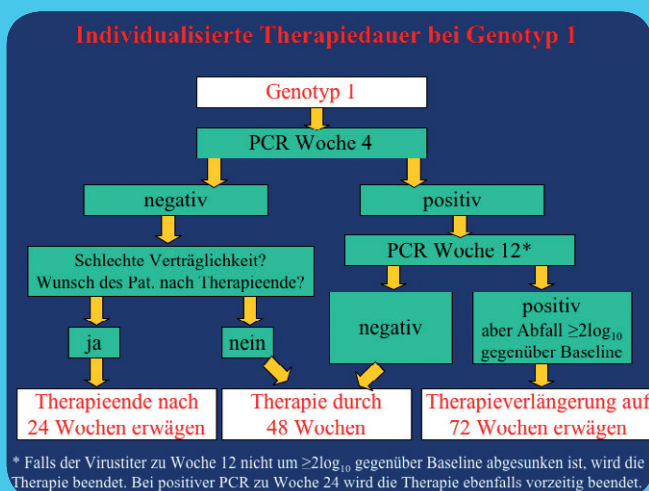


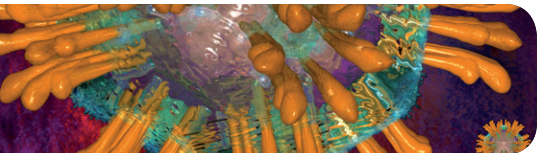
Abb. 3

IHR BEWÄHRTER PARTNER IN DER HEPATITIS

BEHANDELN SIE WIRKUNGSVOLL –
BEHANDELN SIE JETZT



PEGASYS[®]
peginterferon alfa-2a (40KD)



- Forschungsergebnisse zeigen konnten - eventuell eine Verkürzung der Therapiedauer resultieren kann.

Ansprichtypen auf die antivirale Therapie

Für die Beurteilung des Therapieerfolges ist es nötig, die unterschiedlichen Ansprichtypen auf die antivirale Therapie zu kennen:

„Sustained response“: Das Erreichen einer „sustained response“ (SVR) stellt das Ziel der Therapie der chronischen Hepatitis C dar. In diesem Fall sinkt der Virus-Titer während der Therapie unter die Nachweisgrenze und auch nach Therapie-Ende kann HCV-RNA nicht im Serum nachgewiesen werden. Von einer SVR spricht man per definitionem, wenn sechs Monate nach Therapie-Ende keine HCV-RNA im Serum nachweisbar ist. Große Studien haben gezeigt, dass dies einer Heilung der Infektion entspricht und zu einem späteren Zeitpunkt mit keinen Rezidiven zu rechnen ist. Es ist umstritten, ob eine SVR mit einer vollständigen Elimination des Virus aus dem Körper gleichzusetzen ist. Einzelne Forscher berichteten, dass auch viele Jahre nach erfolgreicher antiviraler Therapie mittels hochsensitiver PCR-Techniken im Lebergewebe vermehrungsfähige HCV in geringen Mengen nachweisbar sind. Diese minimalen Restbestände an Viren, die trotz SVR vielleicht noch vorhanden sind, scheinen jedoch keinerlei klinische Bedeutung zu haben.

„Relapse“: Bei einem Teil der Patienten, die primär gut auf die antivirale Therapie ansprechen und während der Therapie HCV-RNA negativ werden, kommt es innerhalb der ersten sechs

Monate nach Therapie-Ende zum Wiederauftreten von HCV-RNA im Serum.

„Break-through“: Kommt es während der antiviralen Therapie zum Wiederauftreten des Virus im Serum, nachdem der Virus-Titer zuvor schon unter der Nachweisgrenze war, so spricht man von einem „break-through“. In diesem Fall sollte die Therapie abgebrochen werden, da eine Interferon-Resistenz des Virusstammes anzunehmen ist.

„Non-response“: Eine „Non-response“ liegt vor, wenn nach zwölf Wochen Therapie die Viruskonzentration im Serum im Vergleich zum Ausgangswert nicht um mindestens zwei dekadische Logarithmen (das heißt > 99 Prozent) abgesunken ist oder wenn nach 24 Wochen Therapie immer noch HCV-RNA im Serum nachweisbar ist. Bei Vorliegen einer „Non-response“ sollte die antivirale Therapie abgebrochen werden, da große Studien gezeigt haben, dass bei Fortführung der Therapie die Chance auf eine SVR so gering ist, dass die Erfolgsaussichten der Therapie in keinem vernünftigen Verhältnis zu Risiko und Kosten stehen.

Modernes Konzept der individualisierten Therapiedauer

Es hat sich gezeigt, dass der wichtigste Parameter zur Beurteilung der Chancen, eine SVR zu entwickeln, das virologische Ansprechen während der Frühphase der antiviralen Therapie ist: Je früher im Laufe der Therapie die HCV-RNA aus dem Serum verschwindet, desto höher sind die Chancen, eine SVR zu erzielen und desto kürzer ist die Behandlungsdauer, die notwendig ist. Es wird deshalb empfohlen, die Therapiedauer individuell - abhängig vom virologischen Ansprechen des Patienten - zu wählen.

Individualisierte Therapiedauer bei Genotyp 1

Vier Wochen nach Therapiebeginn sollte erstmals eine PCR durchgeführt werden. Einige Studien zeigten, dass bei Patienten, die bereits zu Woche 4 PCR negativ sind (man spricht in diesem Zusammenhang von einer „rapid virologic response“, RVR), auch bei einer Verkürzung der Therapiedauer auf 24 Wochen sehr gute Heilungsraten (SVR 77 Prozent bis 90 Prozent) erzielt werden können. Dies gilt besonders für Patienten, die vor Therapiebeginn eine niedrige Viruslast aufweisen (je nach Studie <600.000 IU/ml beziehungsweise <800.000 IU/ml). Trotz dieser Erfolge empfehlen wir speziell bei Patienten, die vor Therapiebeginn eine hohe Viruslast aufweisen, keine generelle Therapieverkürzung auf 24 Wochen, da es Hinweise gibt, dass auch bei Patienten mit RVR die SVR-Raten durch eine 48-wöchige Therapie noch um einige Prozentpunkte gesteigert werden können. Besonders bei schlechter Verträglichkeit der antiviralen Therapie sollte jedoch die Möglichkeit einer Therapieverkürzung mit dem Patienten diskutiert werden.

Nach zwölf Wochen Therapie wird der Virus-Titer im Serum neuerlich bestimmt. Falls zu diesem Zeitpunkt die Viruskonzentration nicht um mindestens zwei dekadische Logarithmen (das heißt um mehr als 99 Prozent) im Vergleich zum Ausgangswert vor Therapiebeginn gesunken ist, sollte die Therapie abgebrochen werden, da eine Interferonresistenz anzunehmen ist. Bei Patienten, bei denen die Viruskonzentration zu Woche 12 um mehr als 99 Prozent gesunken ist, wird die Therapie zunächst bis Woche 24 fortgesetzt (= sechstes Monat). Ist zu diesem Zeitpunkt das Virus im Serum mittels PCR noch nachweisbar, wird die Therapie abgebrochen.



grüne
Box

1x
täglich

Seroquel XR® - EXTRA-KLASSE NEU! Bei Bipolarer Erkrankung

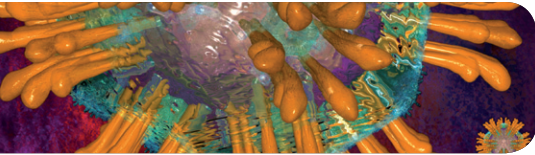
in allen Phasen:

- Manie
- Bipolare Depression
- Phasenprophylaxe

AstraZeneca 

Einmal täglich

Seroquel XR®
extended release tablets
Quetiapin 50 mg, 200 mg, 300 mg & 400 mg



►► Bei negativer PCR zu Woche 24 wird die Therapie bis Woche 48 fortgesetzt, falls zu Woche 12 kein Virus mehr im Serum nachweisbar war. Falls der Patient zu Woche 12 noch PCR-positiv war, wird die Therapie bis Woche 72 fortgesetzt. Den rationalen Hintergrund für diese Vorgangsweise lieferten mehrere Studien, die zeigten, dass bei Patienten, bei denen zu Woche 12 die Viruskonzentration zwar um mehr als 99 Prozent gesunken ist, aber immer noch Virus nachweisbar ist, die SVR-Raten durch eine Verlängerung der Therapie auf 72 Wochen (im Vergleich zu einer Therapie durch 48 Wochen) signifikant erhöht werden können. Die Wahl der Therapiedauer in Abhängigkeit von der Viruskinetik beim Genotyp 1 ist in Abb. 3 zusammengefasst.

Individualisierte Therapiedauer bei Genotyp 2 und 3

Auch bei den Genotypen 2 und 3 sollte bereits nach vier Wochen Therapie die Virusmenge im Serum kontrolliert

werden. Mehrere Studien haben gezeigt, dass Patienten, die eine RVR aufweisen, das heißt bei denen bereits nach vier Wochen Therapie kein Virus mehr im Serum nachweisbar ist, auch im Falle einer Therapieverkürzung auf zwölf bis 16 Wochen eine sehr hohe Chance auf eine SVR haben. Die größte bisher publizierte Studie ergab jedoch, dass bei Patienten mit RVR die SVR-Raten nach 24 Wochen Therapie signifikant höher sind als nach 16 Wochen Therapie. Eine Verkürzung der Therapiedauer auf zwölf bis 16 Wochen ist daher auch bei Patienten mit RVR nur dann zu empfehlen, falls die antivirale Therapie sehr schlecht vertragen wird oder der Patient dies ausdrücklich wünscht. Patienten, die zu Woche 4 noch PCR positiv sind, weisen in allen Studien nach einer 24-wöchigen Therapie relativ niedrige SVR Raten auf. Es wird daher empfohlen, bei diesen Patienten die Therapiedauer auf 48 Wochen zu verlängern, obwohl es für diese Vorgangsweise bisher in der Literatur keine überzeugenden Belege gibt. Die Wahl der Therapiedauer in Abhängigkeit von der Viruskinetik bei den Genotypen 2 und 3 ist in Abb. 4 zusammengefasst.

Heilungschancen

Der wichtigste Faktor, der die Erfolgsaussichten einer antiviralen Therapie determiniert, ist der Genotyp: Die Heilungschancen bei Genotyp 1 betragen 40 bis 50 Prozent, bei den Genotypen 2 und 3 hingegen trotz der kürzeren Therapiedauer und der niedrigeren Ribavirindosis 80 bis 90 Prozent. Weitere Faktoren, die in Studien als positive Prädiktoren hinsichtlich des Ansprechens auf die antivirale Therapie identifiziert wurden, sind: Niedrige Viruslast vor Therapiebeginn, junges Alter, niedriger BMI, präzhirrotisches Stadium, Fehlen einer signifikanten Steatosis hepatis sowie Nichtvorhandensein eines Diabetes mellitus. Afroamerikaner hatten in klinischen Studien regelmäßig geringere SVR-Raten als Kaukasier.

In einer genomweiten Assoziationsstudie konnte vor Kurzem gezeigt werden, dass ein Single-Nukleotid-Polymorphismus im Bereich rs12979860 am Chromosom 19 (19q13.13), nahe dem Gen für Interleukin 28B, hochsignifikant mit der Wahrscheinlichkeit, eine SVR zu erreichen, assoziiert ist. Der Genotyp mit günstiger Prognose ist bei Kaukasiern wesentlich häufiger zu finden als bei Afroamerikanern. Das unterschiedliche Ansprechen von Kaukasiern und Afroamerikanern auf die antivirale Therapie ist demnach zur Hälfte durch den genannten Polymorphismus erklärbar. Auch für einige andere Polymorphismen konnte ein Einfluss auf die Erfolgsaussichten der Therapie nachgewiesen werden. Es ist daher zu erwarten, dass die Bestimmung zumindest einiger dieser Polymorphismen in Zukunft klinischer Standard werden wird, um bereits vor Therapiebeginn die Erfolgsaussichten der Therapie genauer abschätzen zu können und vielleicht auch die genaue Therapiedauer auf individueller Basis besser planen zu können.

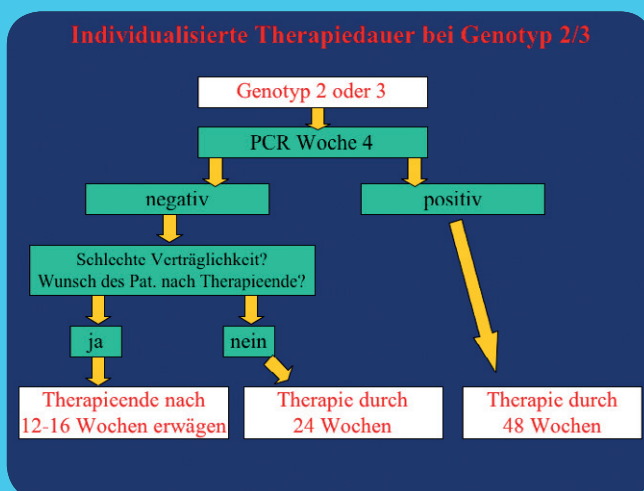


Abb. 4

Probleme der aktuellen Standardtherapie

Mit der derzeitigen Standardtherapie können nicht alle Patienten geheilt werden. Es stellt sich daher die Frage, wie man jene Patienten behandeln soll, die auf die Standardtherapie nicht angesprochen haben. Dabei muss zwischen „Relapsern“ und „Non-respondern“ unterschieden werden. „Relapser“ haben eine akzeptable Heilungschance, wenn die Standardtherapie ein zweites Mal durchgeführt wird und die Therapiedauer dabei sechs Monate länger ist als bei der Ersttherapie. Patienten hingegen, die auf eine Ersttherapie mit pegyliertem Interferon plus Ribavirin eine „Non-response“ zeigten, haben auch im Falle einer Zweittherapie mit dem derzeitigen Standardregime sehr niedrige Erfolgsaussichten (etwa sechs bis zehn Prozent). Ein weiteres großes Problem besteht darin, dass aufgrund von Kontraindikationen (siehe Tab. 2) nur ein relativ geringer Anteil aller Patienten mit chronischer Hepatitis C für eine antivirale Therapie geeignet ist. Aus den genannten Gründen ist die Entwicklung effektiverer und nebenwirkungsärmerer Medikamente von größter Bedeutung.

Neue Substanzen in der Therapie

Eine ganze Reihe von Substanzen, die spezifisch bestimmte Moleküle des HCV hemmen (darunter Protease-, Polymerase-, und Helicaseinhibitoren) oder das Immunsystem modulieren, befinden sich derzeit in klinischer Testung. Das Konzept, gezielt im Labor Substanzen zu synthetisieren, die bestimmte HCV-Enzyme hemmen, wird als STAT-C („specificity targeted antiviral therapy for HCV“) bezeichnet. Am weitesten fortgeschritten ist dabei die Entwicklung von



© SPL, picturedesk.com

sogenannten Proteasehemmern. Besonders zwei Proteasehemmer (Telaprevir und Boceprevir) zeigten in Phase 2-Studien sehr vielversprechende Ergebnisse und werden wohl in etwa zwei Jahren Marktreife erlangen. Diese Substanzen werden vorläufig nur in Kombination mit Interferon und Ribavirin angewandt. Die bisher vorliegenden Studienergebnisse lassen erwarten, dass mit Hilfe dieser Substanzen die SVR-Raten bei Genotyp 1 um etwa 20 Prozent gehoben werden können (und das, obwohl - zumindest bei Anwendung von Telaprevir - die Therapiedauer auf sechs Monate verkürzt werden kann). Auch für Genotyp 1-Patienten, die auf die Standardtherapie eine „Non-response“ zeigten, bieten Proteasehemmer neue Chancen: In einer Phase 2-Studie konnte durch die Gabe von Peginterferon plus Ribavirin plus Telaprevir durch zwölf Wochen gefolgt von Peginterferon plus Ribavirin durch weitere zwölf Wochen bei 39 Prozent der Patienten eine SVR erzielt werden.

Das Fernziel der Therapie der chronischen Hepatitis C besteht darin, durch

eine Kombination von Proteasehemmern und Polymerasehemmern (eventuell zusammen mit weiteren kleinen Molekülen, die gezielt die Replikation von HCV hemmen) eine SVR zu erreichen. In diesem Fall könnte man den Patienten die potentiellen Nebenwirkungen von Interferon und Ribavirin ersparen. ◀◀

**) Univ. Prof. Dr. Michael Gschwantler, Dr. Emina Dulic-Lakovic, Dr. Melisa Dulic, Dr. Pamaz Ordubadi, Dr. Elisabeth Formann; alle: Wilhelminenspital / 4. Medizinische Abteilung, Montleartstraße 37, 1160 Wien; Tel. 01/49 150/24 01; Fax-DW 24 09; E-Mail: Michael.Gschwantler@wienkav.at*

Herausgeber:

Zentrallabor, Medizinische und Chemische Labordiagnostik/Wilhelminenspital

Lectureboard:

Univ.-Prof. Dr. Christian Müller, AKH-Wien, Universitätsklinik für Innere Medizin III

Prim. Univ.-Doz. Dr. Christian Datz, A.ö. KH Oberndorf

Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Madl, KA Rudolfstiftung, 4. Medizinische Abteilung

SPIRIVA® Basistherapie bei COPD*



HEUTE BEHANDELN | *morgen aktiv*

Erste Wahl bei COPD*

1x täglich 18µg SPIRIVA® über 4 Jahre:

- ▶ Verbesserung der Lungenfunktion^{1a}
- ▶ Steigerung der Lebensqualität^{1b}
- ▶ Verminderung der Exazerbationen¹
- ▶ Reduktion der Sterblichkeit^{1c}

SPIRIVA®
(tiotropium)

Mehr vom Leben.



1. Tashkin DP et al. for the UPLIFT Study Investigators. A 4-year trial of Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *New Engl J Med* 2008;359:1543-54. **a)** Während der jährliche Lungenfunktionsabfall in UPLIFT (primärer Endpunkt) in beiden Studienarmen gleich war ($p=0,95$), fand sich unter Tiotropium zu jedem Zeitpunkt eine signifikant bessere Lungenfunktion als in der Kontrollgruppe ($p<0,001$). **b)** Während der jährliche Abfall des SGRQ-Total-Score in UPLIFT (sekundärer Endpunkt) in beiden Studienarmen gleich war, fand sich bei den mit Tiotropium behandelten Patienten über die gesamte Studiendauer eine signifikant bessere Lebensqualität als in der Kontrollgruppe ($p<0,001$). **c)** Während der Behandlungsphase (on-treatment) in UPLIFT. In der Intention-to-treat-Analyse in UPLIFT betrug der Unterschied bis zum Ende der im Protokoll definierten Behandlungsphase (=Tag 1440) 13% ($p=0,034$). In der vordefinierten Intention-to-treat-Analyse in UPLIFT bis zum Tag 1470 betrug der Unterschied zwischen Tiotropium und Kontrollgruppe 11% ($p=0,086$ n.s.).
*ab Stadium II, *Wien Klin Wochenschr* 2004;116:268-278. (SPI-004-10/1/22.1.2010 – SV003-10/19.1.2010)