

Hepatitis C

Posttransfusions-Hepatitis spielen im Vergleich zu früher keine Rolle mehr; es überwiegt die Drogen-assoziierte Übertragung von Hepatitis C.

Für die Diagnose der akuten Infektion ist der Nachweis von HCV-RNA erforderlich, die nachweisbar ist, noch bevor Antikörper detektiert werden können.

Durch rasante Neuentwicklungen bei der medikamentösen

Therapie ist die Hepatitis C innerhalb von wenigen Jahren zu fast

100 Prozent heilbar geworden.

Petra Munda*

Nach Schätzungen der World Health Organization (WHO) leben weltweit 71 Millionen Menschen mit einer chronischen Hepatitis C-Virus (HCV)-Infektion (2015). Man nimmt als durchschnittliche Prävalenz ein Prozent an (0,8 bis ein Prozent), wobei große regionale Schwankungen bestehen. Am häufigsten ist die Erkrankung im östlichen Mittelmeerraum mit 2,3 Prozent (1,9 bis 2,4 Prozent), am seltensten in der Region Südostasien mit 0,5 Prozent (0,4 bis 0,9 Prozent) der Bevölkerung. Von den 71 Millionen Menschen mit chronischer HCV-Infektion sind 2,3 Millionen HCV/HIV co-infiziert und 5,6 Millionen i.v.-Drogenkonsumenten. Schätzungsweise 14 Millionen Menschen, die chronisch an HCV leiden, leben in der WHO-Region Europa. Inzidenz und Prävalenz der Infektion schwanken jedoch auch innerhalb Europas stark zwischen den einzelnen Ländern.

In vielen Ländern wird neueren Studien zufolge ein Rückgang der HCV-Infektionen verzeichnet vor allem in Hochprävalenz-Ländern wie Ägypten. Trotzdem war im Jahr 2015 nach Schätzungen der WHO weltweit die Zahl der Neuinfektionen (n = 1,75 Millionen) höher als die Zahl der Personen, die durch HCV-bedingte Spätfolgen gestorben sind (n = 399.000) oder erfolgreich behandelt wurden (n = 843.000).

Daher hat die World Health Assembly im Mai 2016 die erste Global Health Sector Strategy on Viral Hepatitis 2016–2021 verabschiedet. Die Strategie hat die Vision der Eliminierung viraler Hepatitiden und betont die Wichtigkeit einer universellen Gesundheitsversorgung. So soll bis zum Jahr 2030 die Anzahl der Neuinfektionen an Virushepatitis B und C um 90 Prozent, jene der Todesfälle um 65 Prozent reduziert werden.

Hintergrund

Im Jahr 1988 wurde das Hepatitis C-Virus erstmals identifiziert (vorher Hepatitis non-A-non-B). Dabei handelt es sich um ein RNA-Virus aus der Familie der Flaviviridae, das eine hohe genetische Variabilität aufweist. Mittlerweile sind sieben verschiedene Genotypen (GT) und derzeit 67 Subtypen klassifiziert. Weltweit am häufigsten ist Genotyp 1 (46 Prozent), gefolgt von Genotyp 3 (30 Prozent). Die Genotypen 2, 4 und 6 sind für insgesamt 23 Prozent der Fälle verantwortlich. Genotyp 5 spielt nur eine sehr untergeordnete Rolle (< ein Prozent der Fälle). Der am häufigsten vorkommende Genotyp in den meisten europäischen Ländern ist Genotyp 1b; in Nordamerika, Großbritannien, Skandinavien und Australien ist Genotyp 1a am weitesten verbreitet.

Im Vergleich zu anderen HCV-Genotypen ist die Fibrose-Progression bei einer Infektion mit dem HCV-Genotyp 3 beschleunigt und die Steatose ausgeprägter. Die Daten zur

Assoziation der HCV-Genotypen mit der Inzidenz des hepatozellulären Karzinoms sind uneinheitlich.

Epidemiologie

Kaum eine Erkrankung hat sich in den letzten 30 Jahren in ihrer Epidemiologie so massiv verändert wie die Hepatitis C. Bevor die ersten Screenings von Blutkonserven (Anti-HCV-Tests) im Jahr 1990 eingeführt wurden, waren 80 bis 90 Prozent der HCV-Infektionen (damals non-A/non-B-Hepatitis) Posttransfusions-Hepatitis. Nur ein kleiner Anteil wurde durch Drogenabusus verursacht. Im Jahr 2018 spielen die Posttransfusions-Hepatitis keine Rolle mehr, dagegen überwiegt die Drogen-assoziierte Übertragung von HCV. Schätzungen des European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) zufolge gibt es in der EU rund 1,7 Millionen Drogenabhängige. Allerdings fehlen hier die Daten für Süd- und Osteuropa. Vor allem in Osteuropa hat sich das Drogenproblem in den letzten 15 Jahren deutlich verschärft, weshalb die Dunkelziffer höher sein dürfte. Weiters spielt die Migration bei der Verbreitung des Hepatitis C-Virus eine wichtige Rolle, vor allem unter dem Aspekt, dass in den letzten 15 Jahren rund 20 Millionen Migranten aus Entwicklungsländern in die EU gekommen sind und Migranten zum Teil höhere HCV-Prävalenzen als die Bewohner der Aufnahmeländer aufweisen.

Infektionsweg

Das Hepatitis C-Virus wird am häufigsten parenteral durch den Kontakt mit kontaminiertem Blut übertragen. Weltweit sind Übertragungen im Rahmen von i.v.-Drogenkonsum sowie nosokomial vor allem durch unsichere medizinische Injektionen in Ländern mit niedrigen hygienischen und medizinischen Standards die Hauptursachen für neue HCV-Infektionen.

Personen, die Drogen injizieren, sind besonders bei der gemeinsamen Verwendung von Injektionsutensilien gefährdet, da das Hepatitis C-Virus in der Umwelt lange stabil ist (auch auf Flächen). Daher ist nicht nur das Teilen von Spritzen und Kanülen Risiko-behaftet, sondern auch die gemeinsame Nutzung der zur Vorbereitung der Injektion notwendigen Utensilien (Filter, Löffel, Pfännchen) stellt ein Risiko dar. Auch bei intranasalem Drogenkonsum kann es bei gemeinsamer Verwendung von Snief-Röhrchen zu einer Übertragung kommen.

HCV-Übertragungen auf Patienten im Rahmen von diagnostischen oder chirurgischen Eingriffen sind in westlichen Ländern sehr selten. Seit 1991 werden alle Blutprodukte auf HCV getestet, daher ist die Übertragung durch Blutkomponenten kein relevanter Transmissionsweg mehr. HCV kann je nach Viruskonzentration im Blut auch in anderen Körperflüssigkeiten, wie Speichel, Schweiß, »

- » Tränen und Sperma nachweisbar sein. Eine Ansteckung durch diese Körperflüssigkeiten ist jedoch sehr unwahrscheinlich. Ebenso sind Übertragungen durch Niesen, Husten, über Nahrungsmittel und Trinkwasser oder durch Alltagskontakte ohne Beteiligung von Blut oder Blutspuren nicht bekannt.

Obwohl eine sexuelle Übertragung des Hepatitis C-Virus grundsätzlich möglich ist, weisen alle bisherigen Studien darauf hin, dass das Übertragungsrisiko im Allgemeinen sehr gering ist. In bestimmten Risikogruppen beziehungsweise bei bestimmten Sexualpraktiken scheint jedoch ein relevantes sexuelles Übertragungsrisiko zu existieren – beispielsweise bei Männern, die Sex mit Männern haben (MSM).

Zu einer vertikalen Virustransmission von der Mutter auf das Kind kommt es in drei bis fünf Prozent der Fälle; dies hängt von der Viruskonzentration im mütterlichen Blut ab. Deutlich höher ist das Risiko, wenn eine HCV/HIV-Koinfektion der Mutter vorliegt (fünf bis zehn Prozent). Der Nachweis des Hepatitis C-Virus in der Muttermilch ist in seiner Bedeutung umstritten; für die Übertragung der Infektion auf das Kind spielt dieser Weg aber keine Rolle. Daher ist Stillen - außer bei blutigen Mamillen oder Mastitis - erlaubt.

Erkrankungsverlauf

Bei der Hepatitis C unterscheidet man einen akuten und einen chronischen Krankheitsverlauf. Meistens verursacht die akute Infektion kaum Symptome und heilt bei rund 25 Prozent der Betroffenen innerhalb von sechs Monaten aus. Kommt es zu einem ikterischen Verlauf mit den klinischen Zeichen der akuten Hepatitis, liegt die Spontanheilungsrate deutlich höher, nämlich bei 70 bis 80 Prozent. Bei der Mehrheit der Infizierten (rund 75 Prozent) kommt es jedoch zur Chronifizierung. Von einer chronischen Hepatitis C spricht man, wenn die HCV-RNA über einen Zeitraum von > sechs Monaten positiv bleibt, unabhängig von der Höhe der Transaminasen. Erst nach einer längeren Zeit - häufig nach mehreren Jahrzehnten - entwickelt sich aus der chronischen Infektion eine symptomatische Hepatitis. Nach 20 bis 30 Jahren mit einer chronischen HCV-Infektion hat sich bei 20 bis 30 Prozent der Betroffenen als Spätkomplikation eine Leberzirrhose entwickelt. Patienten mit einer HCV-induzierten Zirrhose haben ein hohes Risiko, ein Leberzellkarzinom zu entwickeln (ein bis vier Prozent pro Jahr). Die Progression der Erkrankung kann aber durch Co-Faktoren wie beispielsweise HIV/HBV-Co-Infektion, Alkohol, Übergewicht, metabolisches Syndrom, Diabetes mellitus, Nikotinabusus etc. deutlich beschleunigt werden. Je älter eine Person bei der Infektion ist, umso wahrscheinlicher ist - besonders bei Männern - eine raschere Fibroseprogression.

Extrahepatische Manifestationen

Die chronische Hepatitis C kann mit schweren Begleiterkrankungen assoziiert sein, im Rahmen derer erst die Diagnose der

Infektion gestellt wird. Andererseits sollte das Auftreten dieser Erkrankungen an eine zugrundeliegende HCV-Infektion denken lassen:

- Porphyria cutanea tarda
- Kryoglobulinämie
- Vaskulitis
- Lichen planus
- Sicca-Syndrom
- Symptome, die mit anderen Erkrankungen im Zusammenhang stehen wie zum Beispiel Glomerulonephritis, Diabetes mellitus Typ 2, B-Zell lymphoproliferative Erkrankungen

Screening

Ein generelles Screening der Gesamtbevölkerung erscheint aufgrund der Kosten und letztendlich doch niedrigen Prävalenz der Erkrankung nicht sinnvoll. Allerdings macht es sehr wohl Sinn, in Risikogruppen auf HCV-Infektion zu testen. Daher sollte bei folgenden Personen/Personengruppen ein „HCV-Screening“ Leitlinien-konform durchgeführt werden:

1. Personen mit erhöhten Leberwerten (insbesondere der Transaminasen) und/oder klinischen Zeichen einer Hepatitis beziehungsweise chronischen Lebererkrankungen oder HCC
2. Empfänger von Blut und Blutprodukten (vor 1992)
3. Transplantat-Empfänger (vor 1992)
4. Hämodialyse-Patienten
5. aktive und ehemalige i.v./nasal Drogenkonsumenten
6. Insassen von Justizvollzugsanstalten
7. Personen, die Tätowierungen oder Piercings tragen
8. HIV- und/oder HBV-Infizierte
9. Haushaltsangehörige beziehungsweise Sexualpartner von HCV-infizierten Personen
10. Patienten mit Hochrisiko-Sexualpraktiken und STD, MSM
11. Kinder von HCV-infizierten Müttern
12. Personen mit Migrationshintergrund aus Regionen mit einer erhöhten HCV-Infektionsrate
13. Personen mit beruflich bedingtem Infektionsrisiko
14. Blut-, Organ- und Gewebespende

Diagnostik

Die Diagnose der Hepatitis C basiert auf dem Nachweis von HCV-Antikörpern durch einen Enzymimmunoassay und der Entdeckung von Virusnukleinsäure durch eine sensitive molekulare Methode, idealerweise eine Real-time PCR (Detektionslimit <15IU/ml).

Bei 80 Prozent der Patienten können Antikörper innerhalb von 15 Wochen nach der Infektion nachgewiesen werden, nach sechs Monaten bei > 97 Prozent. Sie persistieren in jedem Fall - egal, ob die Infektion spontan ausheilt oder chronisch wird. Da die akute Hepatitis C meist asymptomatisch verläuft, wird die Diagnose nur sehr selten in dieser Phase gestellt, außer bei

Patienten mit bekanntem Risikoverhalten. Der Nachweis der HCV-RNA ist für die Diagnose der akuten Infektion erforderlich, da die Virusnukleinsäure schon ein bis drei Wochen nach der Infektion nachweisbar ist, noch bevor Antikörper detektierbar sind. Die chronische Hepatitis C wird durch die Persistenz der HCV-RNA für > sechs Monate definiert.

Der HCV-Genotyp kann durch verschiedene Methoden bestimmt werden; er bleibt (außer bei einer Reinfektion) immer gleich. Wenngleich die Wichtigkeit des Genotyps in Anbetracht der neuen pangentypischen Therapien heutzutage geringer ist, sollte dennoch bei Diagnosestellung der Hepatitis C eine Testung des Genotyps vor der Wahl des Medikaments erfolgen.

Die Bestimmung des Fibrosegrades ist heute in Österreich zwar keine Voraussetzung für die Bewilligung der antiviralen Therapie, für die Prognosebewertung und Einschätzung der Situation aber absolut sinnvoll.

Die Leberbiopsie war lange Zeit Standard in der Abklärung des Fibrosestadiums. Allerdings birgt sie Nachteile wie etwa zu kleine Probengröße, Stichprobenfehler, hohe Kosten und Unterschiede zwischen verschiedenen Begutachtern. Schwere Komplikationen sind zwar selten; es wurden jedoch auch Todesfälle beschrieben. Aus diesem Grund sind viele Patienten nicht bereit, sich einer Leberbiopsie zu unterziehen. Heutzutage ist die Biopsie bei Hepatitis C nur noch in Ausnahmefällen erforderlich - vor allem, wenn differentialdiagnostisch eine andere Lebererkrankung ausgeschlossen werden muss (zum Beispiel Autoimmunhepatitis).

Einfache serologische Marker

Einfach verfügbare Variablen mit einem oder mehreren die Fibrose vorhersagenden Parameter sind APRI (AST to platelet ratio index), Fibroseindex (FI), Fibrose-Zirrhose-Index (FCI), FIB-4-Score, Forns-Index, King-Score, Von Willebrand Factor Antigen (vWF-Ag) und VITRO-Score (vWF-Ag/platelets).

Der APRI-Score wurde für Hepatitis C entwickelt und wird in der klinischen Praxis am häufigsten eingesetzt. Eine Metaanalyse von 40 Studien und mehr als 8.500 Patienten zeigte einen Cut-Off-Wert von <0,5 für den Fibrosegrad 2 (Sensitivität 0,77, Spezifität 0,72; AUROC = 0,77) und >2 für den Fibrosegrad 4 (Sensitivität 0,76, Spezifität 0,72; AUROC= 0,83).

Komplexe serologische Tests

Auch mittels Fibrotest und FibroSure lassen sich indirekte Marker der Fibrose und der nekro-inflammatorischen Aktivität bestimmen, die das Apolipoprotein A1 und damit Fibrose nachweisen. Verfügbare Tests sind zum Beispiel der ELF-Score, Fibrospect II Tm, HepaScore oder FibroMeter. Im Klinikalltag spielen diese Tests allerdings eine untergeordnete Rolle.

Bildgebung

Elastizitätsmessungen (Elastografie) können mit Ultraschall oder mit MRI (MRI-basierte Elastografie) erfolgen. Zur Ultraschall-basierten Elastografie zählt die transiente Elastografie mit FibroScan, die punktuelle Elastografie (acoustic radiation force impulse quantification, ARFI) und SuperSonic Imaging Elastography mit Aixplorer. Alle drei Methoden sind in Österreich verfügbar; am häufigsten zum Einsatz kommt der FibroScan. Dabei wird die Geschwindigkeit der mechanischen Stoßwelle an der Stelle gemessen, an der die Biopsie entnommen wurde. Je steifer, zirrhotischer die Leber ist, desto länger braucht die Welle, um durch die Leber zu gelangen. Je nach Ätiologie können Fibrosegrade und Stadien unterschieden werden. Der Fibrosegrad wird in Kilopascal (kPa) angegeben. Diese Methode ist deshalb repräsentativ, weil das Volumen des gemessenen Zylinders mit einem Zentimeter Durchmesser und vier Zentimeter Länge etwa 500 Mal größer als das einer Leberbiopsie ist.

Das Problem ist derzeit das bei weitem nicht flächendeckende Angebot der Untersuchung, wenn es auch in immer mehr radiologischen Ordinationen Ultraschallgeräte mit integrierter transientser Elastografie gibt.

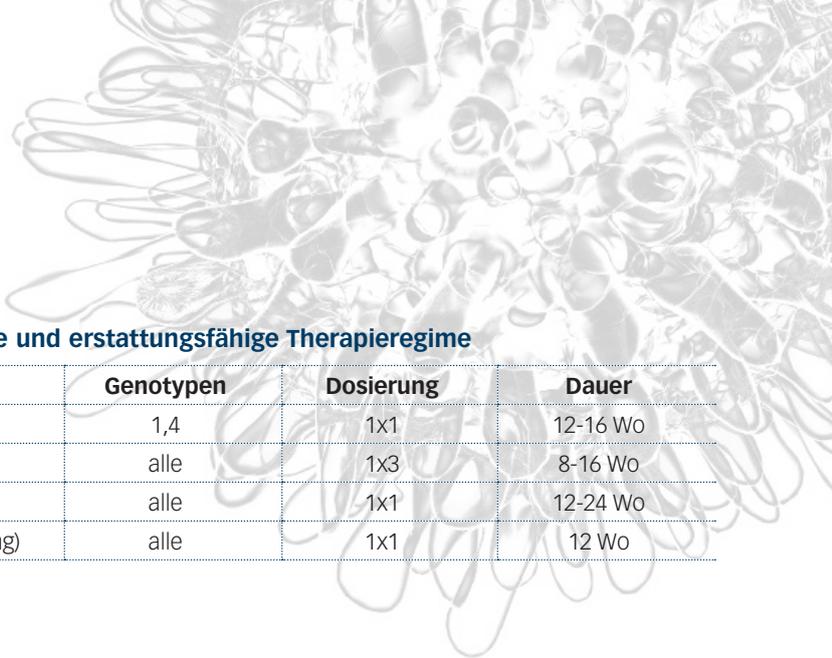
MRI-Elastografie: Diese verwendet mechanische Wellen in niedriger Frequenz (65 Hertz); die Werte werden in kPa angegeben. Die Methode ist noch zu aufwändig und hat aufgrund der mangelnden Verfügbarkeit und der Kosten noch keinen Eingang in die klinische Routine gefunden.

Therapeutische Optionen und Patientenmanagement in Österreich 2018

Bei der medikamentösen Therapie der Hepatitis C hat es wie bei kaum einer anderen Erkrankung eine Revolution gegeben und die Erkrankung ist innerhalb von wenigen Jahren zu fast 100 Prozent heilbar geworden. Von Heilung spricht man, wenn zwölf Wochen nach Therapieende keine HCV-RNA im Serum nachweisbar ist (SVR = sustained virological response). Nach diesen zwölf Wochen gibt es praktisch keinen Relapse mehr; die Antikörper bleiben aber auch nach erfolgreicher Viruseradikation lebenslanglich positiv. Sie schützen jedoch nicht vor einer Reinfektion.

Seit 2017 können in Österreich alle Patienten unabhängig vom Genotyp und vom Fibrosegrad mit Interferon-freien Therapien behandelt werden. Die einzige Einschränkung ist, dass die Medikamente nur von den 33 beim Hauptverband gelisteten Zentren verschrieben werden dürfen (<http://www.hauptverband.at/portal27/hvbportal/content?contentid=10007.733326&viewmode=content>).

Auf die Therapiemöglichkeiten wird im Folgenden überblicksartig eingegangen. »



Tab 1.: In Österreich 2018 am häufigsten verschriebene und erstattungsfähige Therapieregime

Regime	Genotypen	Dosierung	Dauer
Zepatier® Elbasvir/Grazoprevir (50mg/100mg)	1,4	1x1	12-16 Wo
Maviret® Glecaprevir/Pibrentasvir (100mg/40mg)	alle	1x3	8-16 Wo
Epclusa® Sofosbuvir/Velpatasvir (400mg/100mg)	alle	1x1	12-24 Wo
Vosevi® Voxilaprevir/Sofosbuvir/Velpatasvir (100mg/400mg/100mg)	alle	1x1	12 Wo

(Vosevi® nur second line)

» Therapie

Kombinationen von direkt antiviralen Medikamenten mit hoher antiviraler Wirksamkeit und Resistenzbarriere, die sich in ihren Angriffspunkten unterscheiden, bilden derzeit die Grundlage der Interferon-freien Behandlung. Sie werden auch als „Direct Acting Antivirals“ (DAAs) bezeichnet. Die Protease-Inhibitoren sind gegen die HCVNS3/4A-Serinprotease (Spaltung des HCV-Polyproteins) gerichtet, ihre generischen Namen enden auf „...-previr“. Bei den RNA-abhängigen RNA-Polymerase-Inhibitoren unterscheidet man zwischen nukleotidischen (NI) beziehungsweise nicht-nukleosidischen Inhibitoren (NNI) unterschieden. Nukleotidische Inhibitoren werden intrazellulär durch zelluläre Kinasen phosphoryliert, binden als Triphosphat im aktiven Zentrum der HCV-spezifischen NS5B-Polymerase und bewirken einen Kettenabbruch der wachsenden viralen RNA. Nicht-nukleosidische Inhibitoren führen zu einer allosterischen Hemmung der NS5B-Polymerase. Die generischen Namen aller HCV-Polymeraseinhibitoren enden auf „...-buvir“. Das HCV-NS5A-Protein ist an der HCV-Replikation und an der Modulation von zellulären Funktionen beteiligt. Verschiedene NS5A-Inhibitoren wurden entwickelt, ihre generischen Namen enden auf „...-asvir“. Ribavirin, dessen antivirale Wirkmechanismen man bis heute nicht sicher versteht, spielt in verschiedenen antiviralen Regimen fast keine Rolle mehr.

Die in Österreich derzeit am häufigsten verschriebenen Therapieregime mit der Therapiedauer und den Genotypen, gegen welche sie wirksam sind, sind in Tab. 1 aufgelistet. In indikationsgerechter Verabreichung (Grazoprevir/Elbasvir ist nur gegen Genotyp 1 und 4 wirksam, alle anderen pan-genotypisch, das heißt gegen alle Genotypen) haben alle Therapien (bei einer Therapiedauer zwischen acht und 16 Wochen) beim nicht zirrhotischen und beim kompensiert zirrhotischen Patienten eine Heilungsrate zwischen 95 und 100 Prozent. Lediglich beim Genotyp 3a mit Zirrhose liegen die SVR-Raten etwas niedriger.

Ein Relapse nach einer Therapie kommt bei circa zwei bis fünf Prozent der Behandelten vor. Durch eine neuerliche Therapie mit einer anderen Kombination und/oder längerer Therapiedauer kann jedoch auch in diesen Fällen meist eine Heilung erzielt werden. Bei einem Relapse ist eine Resistenztestung sinnvoll, um danach die Folgetherapie auszuwählen. Die zuletzt

zugelassene Kombination Voxilaprevir/Sofosbuvir/Velpatasvir gilt hier als Reservetherapie.

Therapie bei dekompensierter Zirrhose

Bei dekompensierter Zirrhose ist die Behandlung mit einer Therapie, die einen Proteasehemmer beinhaltet, kontraindiziert. Deswegen kommt heutzutage in dieser Situation nur eine Therapie mit Sofosbuvir/Velpatasvir (Epclusa®) in Frage.

Alle Patienten, bei denen mittel- oder langfristig eine Lebertransplantation vermieden werden kann, haben eine eindeutige Indikation zur antiviralen Therapie (dadurch ist die Hepatitis C als Indikation für die Lebertransplantation schon massiv regredient). Komplexer ist die Frage bei Patienten mit bereits bestehender Indikation für eine Lebertransplantation. Hier sind die Vorteile einer Virus-Eradikation vor dem Zeitpunkt der Transplantation (günstigerer perioperativer Verlauf, fehlende Reinfektion des transplantierten Organs) gegenüber den potentiellen Nebenwirkungen der antiviralen Medikamente bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose (potentiell höhere Infektionsraten, Laktatazidosen) und den möglichen Effekten der erfolgreichen Virus-Eradikation auf die Organ-Allokation (Verbesserung des MELD bei persistierender Transplantationsindikation) gegeneinander abzuwägen. Daher sollte die Indikation zur antiviralen Therapie bei Patienten auf der Warteliste nur in enger Absprache mit dem verantwortlichen Transplantationszentrum erfolgen. Zur Optimierung der antiviralen Effektivität kann mit Ribavirin kombiniert werden; bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose allerdings initial in niedrigerer Dosis (600 mg/Tag).

HCV-assoziierte Leberzirrhose mit einem hepatozellulären Karzinom (HCC)

Bei jeglichem kurativen Therapieansatz eines hepatozellulären Karzinoms ist auch eine antivirale Therapie mit dem Ziel der Virus-Eradikation indiziert. Während in der palliativen Therapie eines Hepatitis-B-assoziierten hepatozellulären Karzinoms die antivirale Suppressionstherapie einen klinischen Stellenwert besitzt, liegen analoge Daten in der palliativen Therapie eines HCV-assoziierten hepatozellulären Karzinoms nicht vor. Die Indikation zur antiviralen Therapie sollte in einem erfahrenen Zentrum individuell unter Berücksichtigung des Gesamttherapiekonzepts und der Lebenserwartung getroffen werden.

Nach Lebertransplantation

Ohne vorherige Therapie kommt es nach der Transplantation in nahezu 100 Prozent zur Infektion des transplantierten Organs, wobei die Fibroseprogression bei immun-supprimierten Patienten nach Lebertransplantation oft deutlich beschleunigt ist; eine antivirale Therapie ist daher insbesondere aufgrund des erhöhten Mortalitätsrisikos bei Patienten mit einer fibrosierenden cholestatischen Hepatitis so bald als möglich indiziert, während bei transplantierten Patienten mit einer milde verlaufenden HCV-(Re-)Infektion die Therapie nach dem Absetzen der Glukokortikoide eingeleitet werden kann. Ferner kann eine antivirale Therapie in der Differentialdiagnose zur akuten Abstoßungsreaktion klinisch indiziert sein. Die antiviralen Therapieoptionen entsprechen prinzipiell denen von nicht transplantierten Patienten. Allerdings erfordern besonders Medikamenteninteraktionen (Immunsuppressiva) und Komorbiditäten besondere Beachtung bei der Auswahl der Präparate.

(Prä-)terminale Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (glomeruläre Filtrationsrate < 30 mL min/1,73m²) oder bei Hämodialysepflichtigen Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz ist die Sicherheitsdatenlage für Sofosbuvir ungenügend. Zugelassene antivirale Therapieregime bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung sind Gliceprevir/Pibrentasvir (Maviret®) für alle Genotypen sowie Grazoprevir/Elbasvir (Zepatier®) bei HCV-Genotyp 1- und HCV-Genotyp 4-Infektion.

Koinfizierte Patienten

Die Heilungsraten und Nebenwirkungsprofile von HCV-monoinfizierten und HCV-/HIV-koinfizierten Patienten mit den DAAs unterscheiden sich im Gegensatz zur Interferon-Ära nicht. Bei den verschiedenen HCV-Therapieregimen sind die Medikamenten-Interaktionen (insbesondere von NS3/4A-Proteaseinhibitoren) mit den verschiedenen antiretroviralen HIV-Medikamenten zu beachten. Die Therapie bei HBV/HCV-Koinfektionen wird anhand der jeweiligen Viruslast priorisiert. Die dauerhaften Virus-Eradikationsraten bei der Behandlung der chronischen Hepatitis C werden durch HBV nicht beeinträchtigt. Medikamenteninteraktionen zwischen HCV-DAAs und Tenofovir beziehungsweise Entecavir sind klinisch nicht relevant.

Weiteres Vorgehen nach Ausheilung durch antivirale Therapie

Hier muss man zwischen der „virologischen Heilung“ und der Ausheilung der Lebererkrankung unterscheiden. Bei Fibrosegrad I-II ist davon auszugehen, dass sich nach der Viruselimination auch die morphologischen Veränderungen in der Leber weitgehend zurückbilden. Weiterführende Kontrollen sind daher nicht unbedingt erforderlich.

Anders ist die Situation, wenn zu Beginn der antiviralen Therapie bereits eine höhergradige Fibrose oder Zirrhose (F3/F4) vorliegt. In diesem Fall ist auch nach erfolgreicher Therapie die regelmäßige Kontrolle von Labor und Bildgebung alle sechs Monate sowie regelmäßige Gastroskopie (Varizenscreening) unbedingt indiziert, da es trotz Ausheilung der Infektion zu einer Progredienz der Lebererkrankung und zu einem hepatozellulären Karzinom kommen kann.

Zusammenfassung und Ausblick

Die Entwicklung der Hepatitis C-Virus-Therapie ist eine medizinische Erfolgsstory, wie sie kaum bei einer anderen Erkrankung je stattgefunden hat. Rein theoretisch könnte man mit den vorhandenen Medikamenten die Hepatitis C ausrotten. Dennoch erscheint das von der WHO gesetzte Ziel einer Elimination der Hepatitis C bis 2030 (Reduktion der Neuinfektionen um 90 Prozent, Reduktion der Mortalität um 65 Prozent) unrealistisch: dies einerseits, weil aufgrund der noch immer hohen Kosten der Therapie (auch wenn in vielen Ländern schon generische Medikamente zu einem Bruchteil des Preises verfügbar sind) viele Länder mit hoher Prävalenz nicht in der Lage sind, die Therapie zu finanzieren und andererseits, weil die Bedeutung der Hepatitis C in vielen Ländern angesichts der politischen und/oder wirtschaftlichen Situation als untergeordnet zu sehen ist.

Für Österreich kann heute schon gesagt werden, dass die Bedeutung der Hepatitis C durch die erfolgreiche Therapie der meisten Patienten abgenommen hat und eine realistische Möglichkeit besteht, die Krankheit zu eliminieren. Dafür ist aber eine höhere Awareness besonders für das Screening von Risikogruppen erforderlich, um bis dato unerkannte und/oder unbehandelte Personen zu identifizieren und einer Therapie zuzuführen. ☺

**) Univ. Prof. Dr. Petra Munda, Universitätsklinik für Innere Medizin III/Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie; Währinger Gürtel 18-20, 1090 Wien; Tel. 01/40 400/4741; E-Mail: petra.munda@meduniwien.ac.at*

Lecture Board

Univ. Prof. Dr. Christian Datz, Krankenhaus Oberndorf, Salzburg/Abteilung für Innere Medizin

Univ. Doz. Dr. Michael Gschwantler, Wilhelminenspital Wien/4. Medizinische Abteilung mit Gastroenterologie, Hepatologie, Endoskopie und Ambulanz

Ärztlicher Fortbildungsanbieter

4. Medizinische Abteilung mit Gastroenterologie, Hepatologie, Endoskopie und Ambulanz/Wilhelminenspital Wien

Im Rahmen des Diplom-Fortbildungs-Programms der Österreichischen Ärztekammer ist es möglich, durch das Literaturstudium in der ÖÄZ Punkte für das DFP zu erwerben.

Insgesamt müssen vier von sechs Fragen richtig beantwortet sein. Eine Frage gilt als korrekt beantwortet, wenn alle möglichen richtigen Antworten markiert sind.

Schicken Sie diese Seite bis 26. November 2018 an:
Verlagshaus der Ärzte GmbH, z. Hd. Claudia Chromy
Nibelungengasse 13, 1010 Wien
Fax: 01/512 44 86-55
E-Mail: c.chromy@aerzteverlagshaus.at



www.aerztezeitung.at/DFP-Literaturstudium

Bitte deutlich ausfüllen, da sonst die Einsendung nicht berücksichtigt werden kann!

Name:

ÖÄK-Arztnummer: | | | | | - | | | | |

Adresse:

E-Mail-Adresse:

Zutreffendes bitte ankreuzen:

- Turnusarzt/Turnusärztin
- Arzt/Ärztin für Allgemeinmedizin
- Facharzt/Fachärztin für

- Ich besitze ein gültiges DFP-Diplom.
- Ich nutze mein DFP-Fortbildungskonto.
Bitte die DFP-Punkte automatisch buchen.

Altersgruppe:

- < 30 41-50 31-40 51-60 > 60

1) Bei welchen Personengruppen ist ein Screening auf Hepatitis C sinnvoll? (drei Antworten richtig)	
a)	bei Hämodialyse-Patienten
b)	bei HIV- und/oder HBV-Infizierten
c)	bei der Gesamtbevölkerung
d)	bei aktiven und ehemaligen i.v./nasal Drogenkonsumenten
2) Was bedeutet „Sustained virological response“ bei der Therapie einer chronischen Hepatitis C? (eine Antwort richtig)	
a)	Der Virustiter im Serum sinkt bis zu Therapieende um mindestens 99 Prozent vom Ausgangswert.
b)	Der Virustiter im Serum beträgt sechs Monate nach Therapieende > ein Prozent vom Ausgangswert.
c)	Der Virustiter im Serum sinkt vier Wochen nach Therapiebeginn um mindestens zwei dekadische Logarithmen.
d)	Zwölf Wochen nach Therapieende ist kein Virus im Serum nachweisbar.
e)	Die Transaminasen bleiben nach Therapieende normal.
3) Zu welchen Wirkstoffklassen gehören die Substanzen, die in der modernen Therapie der chronischen Hepatitis C verwendet werden? (drei Antworten richtig)	
a)	HCV-Assembly-Inhibitoren
b)	Protease-Inhibitoren
c)	NS5A-Inhibitoren
d)	HCV-Entry-Inhibitoren
e)	Polymerase-Inhibitoren
4) Welche Aussagen über moderne Therapieregime zur Behandlung der chronischen Hepatitis C sind korrekt? (zwei Antworten richtig)	
a)	Bei dekompensierter Leberzirrhose sollte kein Therapieregime eingesetzt werden, das einen Protease-Inhibitor enthält.
b)	Bei dekompensierter Leberzirrhose sollte kein Therapieregime eingesetzt werden, das einen NS5A-Inhibitor enthält.
c)	Bei dekompensierter Leberzirrhose sollte kein Therapieregime eingesetzt werden, das einen Polymerase-Inhibitor enthält.
d)	Sofosbuvir/Velpatasvir ist bei allen Genotypen wirksam.
e)	Elbasvir/Grazoprevir ist bei allen Genotypen wirksam.
5) Welcher HCV-Genotyp zeigt im Vergleich zu anderen mehr Tendenz zur Ausbildung einer Steatosis hepatis und eine raschere Progression Richtung Leberzirrhose? (eine Antwort richtig)	
a)	Genotyp 1a
b)	Genotyp 1b
c)	Genotyp 2
d)	Genotyp 3
e)	Genotyp 4
6) Welche generellen Aussagen zur Hepatitis C sind korrekt? (zwei Antworten richtig)	
a)	HCV wird am häufigsten parenteral durch den Kontakt mit kontaminiertem Blut übertragen.
b)	Genotyp 3 kommt mit 46 Prozent weltweit am häufigsten vor.
c)	Die Erkrankung ist zu etwa 80 Prozent heilbar.
d)	Bei der Mehrheit der Infizierten (rund 75 Prozent) kommt es zu einer Chronifizierung.

Zwei Drittel der Fragen richtig beantwortet: 0