

Diagnostik und Behandlung

Hepatitis C – ein Update

Das Hepatitis C Virus (HCV) ist ein RNA-Virus aus der Familie der Flaviviridae. Die Übertragung erfolgt parenteral. Vor Einführung des anti-HCV-Screenings geschah dies in erster Linie durch Bluttransfusionen, heute vor allem durch intravenösen Drogenkonsum und nur selten sexuell oder perinatal (vertikal). In der Schweiz sind ca. 1% der Bevölkerung und weltweit 120–200 Millionen Personen chronisch HCV-infiziert, wobei ein grosser Teil der Infektionen (in der Schweiz schätzungsweise 50%) noch nicht diagnostiziert wurde. Obschon die Inzidenz von Neuinfektionen seit Einführung des anti-HCV-Screenings von Blut und Blutprodukten anfangs der 1990er Jahre deutlich zurückgegangen ist, muss für die nächsten 10–15 Jahre mit einer weiteren Zunahme von Patienten mit Spätfolgen einer chronischen Hepatitis C gerechnet werden, wenn es nicht gelingt, die Patienten, die einer antiviralen Therapie bedürfen, zu identifizieren und einer Behandlung zuzuführen (1).

Die akute Hepatitis C verläuft in den meisten Fällen klinisch inapparent und geht in 50–80% der Fälle in eine chronische Infektion über. Eine Spontanheilung (Viruselimination) wird nur bei 20–50% beobachtet; später als 6 Monate nach der Infektion ist sie extrem selten. Der Verlauf der chronischen Hepatitis C ist individuell unterschiedlich. Innerhalb von 20 Jahren entwickeln 2–20% und innerhalb von 30 Jahren geschätzte 15–30% der Patienten eine Leberzirrhose, die Komplikationen wie Dekompensation und hepatozelluläres Karzinom (HCC) zur Folge haben kann. Die chronische HCV-Infektion stellt heute vielerorts die häufigste Ursache chronischer Hepatitis, von Leberzirrhose und HCC sowie die häufigste Indikation für eine Lebertransplantation dar. Meistens bleibt die chronische Hepatitis C und sogar die Zirrhose bis zum Auftreten von Komplikationen unbemerkt.

Heute sind eine Reihe beeinflussbarer und nicht beeinflussbarer Faktoren bekannt, welche den Verlauf der chronischen Hepatitis C beeinflussen (Tab. 1). Eine umfassende Patientenbetreuung beinhaltet die Erkennung und Elimination bzw. günstige Beeinflussung der modifizierbaren Faktoren (Abstinenz von Alkohol-, Zigaretten- sowie Drogenkonsum, Impfung gegen Hepatitis B [und A], metabolische Kontrolle).

Diagnostik

Bei allen Patienten mit Hinweisen auf eine Leberschädigung (Leberenzymerrhöhung, Zirrhosezeichen, etc.) sowie bei Risikofaktoren wie intravenösem Drogenkonsum und stattgehabten Bluttransfusionen vor Einführung des anti-HCV-Screenings muss auf eine chronische Hepatitis C hin untersucht werden. Die aktuellen Empfehlungen der Swiss Experts in Viral Hepatitis (SEVHEP) und des Bundesamtes für Gesundheitswesen (BAG) sind in (2) zusammengefasst und können unter www.smw.ch heruntergeladen werden. In den USA wurde zusätzlich zum Risiko-basierten Screening



Dr. med.
Konstantin Burgmann
Lausanne



Prof. Dr. med. Dr. h.c.
Darius Moradpour
Lausanne

ein sog. birth cohort screening eingeführt, in dem ein Screening aller zwischen 1945 und 1965 geborenen Personen (sog. baby boomers) empfohlen wird (3).

Als Screeningtest dient der Nachweis von anti-HCV-Antikörpern mittels Enzym-Immunoassay (EIA). Bei Verdacht auf eine akute Hepatitis C oder bei Immunsuppression (Hämodialyse) sollte jedoch direkt die HCV-RNA bestimmt werden, da der EIA in diesen Fällen negativ ausfallen kann.

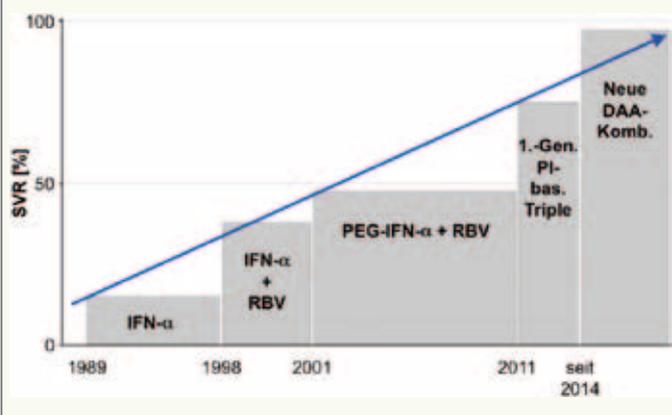
Bei positivem Screeningtest muss die HCV-RNA mittels PCR bestimmt werden. Dies erfolgt heute quantitativ. Die Diagnose der chronischen Hepatitis C kann bei gleichzeitigem Vorliegen positiver anti-HCV-Antikörper und Nachweis von HCV-RNA gestellt werden. Ist bei positiven anti-HCV-Antikörper die HCV-RNA zweimalig im Abstand von ≥ 3 Monaten nicht nachweisbar, ist von einer geheilten akuten Hepatitis C auszugehen. Im Gegensatz zur Hepatitis A und Hepatitis B besteht anschliessend keine Immunität.

Ist die Diagnose einer chronischen Hepatitis C gestellt, sind verschiedene Untersuchungen durchzuführen, um eine etwaige Behandlungsindikation bzw. die Therapiemodalität festlegen zu können. Wichtig ist hierbei die Bestimmung des viralen Genotyps. Daneben muss das Ausmass der bestehenden Leberschädigung beurteilt werden: Transaminasenerhöhung weist auf eine entzündliche Aktivität hin, wobei normale Transaminasen eine progrediente chronische Hepatitis C oder sogar eine Leberzirrhose nicht ausschliessen. Eine verminderte Leberzellfunktion (Hyp-

TAB. 1 Faktoren, die mit einer häufigeren und rascheren Progression der chronischen Hepatitis C assoziiert sind	
Beeinflussbar	Alkoholkonsum, Rauchen, Koinfektionen (HBV, HIV), metabolisches Syndrom mit Fettleber bzw. Fettleberhepatitis (NASH), Immunsuppression
Nicht beeinflussbar	Höheres Alter zum Zeitpunkt der Infektion, männliches Geschlecht, genetische Polymorphismen, HCV Genotyp 3
HBV, Hepatitis B Virus; HCV, Hepatitis C Virus; HIV, human immunodeficiency virus; NASH, nonalcoholic steatohepatitis	

ABB. 1 Fortschritte in der Therapie der chronischen Hepatitis C

DAA, direct acting antiviral; IFN- α , Interferon- α ; PEG-IFN- α , pegyliertes Interferon- α ; PI, Proteaseinhibitor; RBV, Ribavirin; SVR, sustained virological response. In Anlehnung an (8)



albuminämie, Hyperbilirubinämie, erhöhter INR-Wert) wird bei fortgeschrittener Zirrhose beobachtet. Eine Bildgebung mittels Ultraschall sollte durchgeführt werden, um zirrhotische Veränderungen und Hinweise auf eine portale Hypertonie abzuklären. Dabei kann ebenfalls eine nicht-invasive Messung des Fibrosestadiums (FibroScan®) erfolgen. Goldstandard bleibt jedoch die Leberbiopsie, die eine Beurteilung der Entzündungsaktivität und der Fibrosierung (Metavir-Score) erlaubt. Ausserdem können so mögliche Kofaktoren (z.B. alkoholische oder nicht-alkoholische Steatohepatitis, Eisenüberladung) dokumentiert werden.

Immer müssen zusätzliche Leberpathologien gesucht werden. Dazu gehört der Ausschluss einer Koinfektion mit dem Hepatitis B Virus (HBV) oder human immunodeficiency virus (HIV) sowie die Suche nach einer Hämochromatose (Ferritin bzw. Transferrinsättigung), einer Autoimmunhepatitis, einem α 1-Antitrypsinmangel und ggf. einem Morbus Wilson (Coeruloplasmin), einem Diabetes mellitus und/oder einer Dyslipidämie sowie einer Schilddrüsen-dysfunktion.

Behandlung

Eine eindeutige Therapieindikation ist bei bestehender signifikanter Fibrosierung (Metavir \geq F2) gegeben. Bei anderen chronisch HCV-Infizierten sollte die Indikationsstellung auf individueller Basis erfolgen. Praktisch wird die Sofosbuvir-basierte Therapie in

der Schweiz aufgrund der hohen Therapiekosten seit August 2014 auf Patienten mit fortgeschrittener Fibrose bzw. Zirrhose (Metavir F3 und F4) und eine Verschreibung durch Gastroenterologen und Hepatologen, Infektiologen und ausgewählte andere Spezialisten limitiert. Die Zulassungen und Vergütungsmodalitäten sind aber im Fluss, sodass eine Kontaktaufnahme mit einem Spezialisten empfohlen wird.

Ziel der Behandlung der chronischen Hepatitis C ist die Viruselimination. Hierzu hat sich als Zielgrösse die sustained virological response (SVR) etabliert, d.h. die anhaltend nicht mehr nachweisbare HCV-RNA 12 bzw. 24 Wochen (SVR12 bzw. SVR24) nach Therapieende. Die SVR ist bei fehlender fortgeschrittener Fibrosierung gleichbedeutend mit einer Heilung. Bei zirrhotischen Patienten führt sie zu einer Verminderung der Rate von Dekompensationen, das HCC-Risiko bleibt aber bestehen. So müssen Patienten mit Fibrosestadium F3 und F4 auch nach erfolgreicher Therapie weiterhin alle 6 Monate mittels Ultraschall und Bestimmung des α -Fetoproteins (AFP) überwacht werden.

Bis vor wenigen Jahren bestand die Standardtherapie aus einer Kombination von pegyliertem Interferon- α (wöchentlich subkutan injiziert) und Ribavirin (morgens und abends per os eingenommen) während 48 Wochen (Genotyp 1) bzw. 24 Wochen (Genotypen 2 und 3). Mit diesem Schema konnten SVR-Raten von 40–50% (Genotyp 1) bzw. 70–80% (Genotyp 2 und 3) erreicht werden. Abgesehen von diesen unbefriedigenden Zahlen bestand das Problem relevanter Nebenwirkungen. Zudem ist Interferon- α bei dekompensierter Leberzirrhose (Child-Pugh B oder C) kontraindiziert.

Die 2011 mit grossen Erwartungen für den HCV-Genotyp 1 eingeführten Triple-Therapien mit spezifischen Proteaseinhibitoren der ersten Generation (Telaprevir, Boceprevir) zeigten zwar bessere SVR-Raten bei jedoch teils schweren Nebenwirkungen, komplexen Therapieschemata, einem hohen pill burden und zahlreichen Medikamenteninteraktionen (4).

2014 sind neue direkt wirkende antivirale Medikamente (direct acting antivirals, DAAs) auf dem Markt erschienen, weitere stehen kurz vor der Zulassung (Tab. 2) (Abb. 1). Dank dieser neuen Medikamente ergibt sich die Möglichkeit einer sehr effektiven Interferon freien Behandlung aller HCV-Genotypen – bei deutlich günstigerem Nebenwirkungsprofil und kürzerer Behandlungsdauer von 8 bis 12 bis 24 Wochen (5, 6). Eine Besprechung dieser verschiedenen Therapieoptionen würde den Rahmen dieses Übersichtsartikels sprengen. Wir verweisen auf die entsprechenden Leitlinien der European Association for the Study of the Liver (7) und der American Asso-

TAB. 2 Neue antivirale Substanzen (direct acting antivirals) gegen Hepatitis C

Klasse	Namen	Wirkmechanismus	Beispiele
Proteaseinhibitoren	-previr	Hemmen die HCV NS3-4A Protease	Telaprevir (Incivo®), Boceprevir (Victrelis®), Simeprevir (Olysio®) ¹ , Paritaprevir (Viekirax®) ^{2,3} , Asunaprevir, Grazoprevir
NS5A-Inhibitoren	-asvir	Hemmen HCV NS5A, ein für die virale Genomreplikation und Virusproduktion wichtiges Protein	Daclatasvir (Daklinza®) ¹ , Ombitasvir (Viekirax®) ^{2,3} , Ledipasvir (Harvoni®) ^{1,4} , Elbasvir
Polymeraseinhibitoren	-buvir	Hemmen die HCV NS5B-Polymerase	Sofosbuvir (Sovaldi®), Dasabuvir (Exviera®) ² , Beclobuvir

¹ In der Schweiz noch nicht zugelassen; ² In der Schweiz zugelassen, aber noch nicht vergütet
³ Viekirax® enthält Paritaprevir/Ritonavir und Ombitasvir; ⁴ Harvoni® enthält Ledipasvir und Sofosbuvir

ciation for the Study of Liver Diseases, die regelmässig aktualisiert werden (www.easl.eu bzw. hcvguidelines.org). In der Schweiz werden unter Berücksichtigung der lokalen Zulassungs- und Vergütungsverhältnisse Expert Opinion Statements der Swiss Association for the Study of the Liver und der Swiss Society for Infectious Diseases online publiziert (www.sasl.ch bzw. www.sginf.ch).

Nach wie vor sollten Patienten mit einer Leberzirrhose im Stadium Child-Pugh B oder C für eine etwaige Lebertransplantation evaluiert werden.

Dr. med. Konstantin Burgmann
Prof. Dr. med. Dr. h.c. Darius Moradpour
 Service de Gastroentérologie et d'Hépatologie
 Centre Hospitalier Universitaire Vaudois
 Rue du Bugnon 44, 1011 Lausanne
 Konstantin.Burgmann@chuv.ch
 Darius.Moradpour@chuv.ch

Literatur:

1. Razavi H et al. The present and future disease burden of hepatitis C virus infection with today's treatment paradigm. J Viral Hepat 2014;21 Suppl 1:34-59
2. Fretz R et al. Hepatitis B and C in Switzerland - healthcare provider initiated testing for chronic hepatitis B and C infection. Swiss Med Wkly 2013;143:w13793
3. Smith BD et al. Recommendations for the identification of chronic hepatitis C virus infection among persons born during 1945-1965. MMWR Recomm Rep 2012;61:1-32
4. Swiss Association for the Study of the Liver. Treatment of chronic hepatitis C genotype 1 with triple therapy comprising telaprevir or boceprevir. Swiss Med Wkly 2012;142:w13516

Take-Home Message

- ◆ Da die chronische Hepatitis C meistens asymptomatisch verläuft, wird ein Risiko-basiertes Screening empfohlen (anti-HCV). Das Vorliegen einer HCV-Infektion wird mittels PCR bestätigt (Nachweis von HCV-RNA)
- ◆ Unbehandelt kann die chronische Hepatitis C zu Leberzirrhose und zu HCC führen. Beeinflussbare Faktoren (insbesondere Alkohol, Koinfektionen und Übergewicht) müssen gesucht und eliminiert bzw. günstig beeinflusst werden
- ◆ Die Therapieindikation und -durchführung sollte in enger Zusammenarbeit mit einem Spezialisten (Gastroenterologen und Hepatologen, Infektiologen und ausgewählten anderen Spezialisten) erfolgen
- ◆ Fortschritte in der Grundlagenforschung haben die Entwicklung einer ganzen Reihe von DAAs ermöglicht, die jetzt schrittweise auf den Markt gelangen. Diese können in oralen, Interferon-freien Therapien mit hohen Erfolgsraten (SVR >90%) und guter Verträglichkeit kombiniert werden
- ◆ Patienten mit einer Leberzirrhose müssen auch nach einer erfolgreichen antiviralen Therapie alle 6 Monate mittels Abdomen-Ultraschalls und AFP-Bestimmung überwacht werden

5. Lange CM et al. Emerging therapies for the treatment of hepatitis C. EMBO Mol Med 2014;6:4-15
6. Pawlotsky JM. New hepatitis C therapies: the toolbox, strategies, and challenges. Gastroenterology 2014;146:1176-92
7. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. J Hepatol 2014;60:392-420
8. Heim MH. 25 years of interferon-based treatment of chronic hepatitis C: an epoch coming to an end. Nat Rev Immunol 2013;13:535-42



Die Fortbildungszeitschrift in Hausarztmedizin

für interessierte Hausärzte & Hausärztinnen:

- ▶ «der informierte arzt» gibt uns nützliche Tipps für den Praxisalltag und entspricht voll und ganz unseren Anliegen. Wir können uns besser einbringen und werden angehört. (Die Herausgeber)
- ▶ Das Geriatrie-Forum vermittelt wichtige Informationen für den Praktiker – es war unser Wunsch, dass es im «informierten arzt» integriert ist. (Die Herausgeber)

«der informierte arzt»

Ich möchte keinen Monat die Zeitschrift «der informierte arzt» verpassen und wünsche:

Jahresabo (12 Ausgaben) Fr. 95.–

Probeabo (3 Mt.) Fr. 25.–

Name, Vorname: _____

Fachgebiet: _____

Strasse: _____

PLZ, Ort: _____

Datum: _____