The background of the slide features several stylized, grey, textured virus particles of varying sizes and orientations, scattered across the white background. A thin orange horizontal line is positioned above the main title.

Hepatitis C

Kurzmodul für zuweisende Ärzte

A thick orange horizontal bar is located at the bottom of the text box.

1. Einführung, Genotypen, Epidemiologie

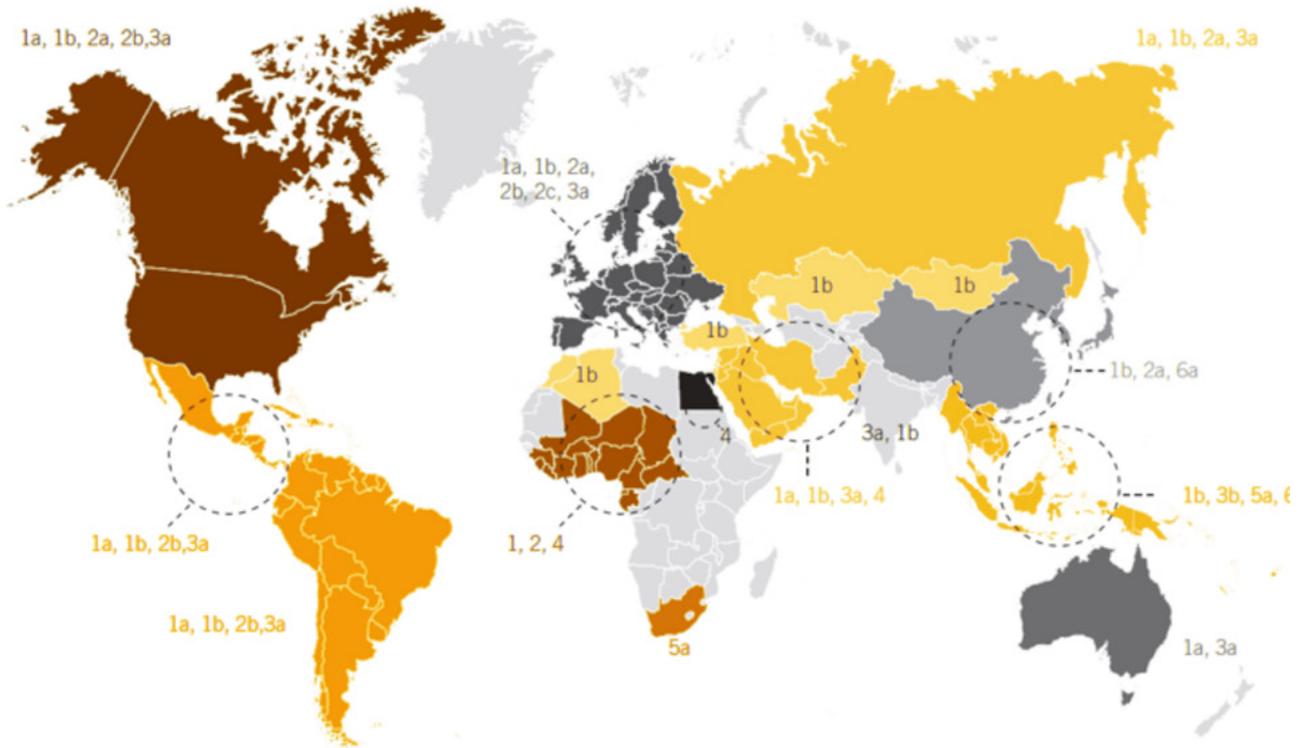
Ungefähr 130–50 Millionen Menschen (ca. 2% der Weltbevölkerung) sind weltweit mit dem Hepatitis C-Virus (HCV) infiziert. Pro Jahr infizieren sich 3–4 Millionen Menschen neu (Angabe nach WHO). Als Vergleich dazu sei angemerkt, dass weltweit ungefähr 33 Millionen Menschen HIV-infiziert sind.

In Deutschland gibt es schätzungsweise 300.000–500.000 chronisch mit HCV infizierte Menschen, davon haben ca. 65 % der Infizierten den Genotyp 1 (insgesamt ca. 30 % GT1a und ca. 35 % GT1b) und ca. 25 % den Genotyp 3. Die Prävalenz in Deutschland beträgt ca. 0,3 %. Weltweit variiert die Prävalenz stark, beispielsweise finden sich die höchsten Prävalenzen in Afrika und im Mittleren Osten (2–15 %), in speziellen Risikogruppen (z. B. bei langjährigen i.v. Drogenkonsumenten) kann die Prävalenz bis zu 90 % betragen. Die Inzidenz in Deutschland ist nur auf Basis des IfSG zu ermitteln, danach ist die Anzahl an Neuerkrankungen seit 2005 rückläufig, bei Männern aber immer noch höher als bei Frauen. Im Jahre 2014 wurden an das RKI 5817 HCV-Erstdiagnosen übermittelt. Das HCV wird fast ausschließlich parenteral (durch Blut oder Blutbestandteile) übertragen, biologisch möglich wären auch vertikale, sexuelle oder nasale Übertragungswege, der parenterale Weg ist jedoch epidemiologisch der relevante Übertragungsweg für das HCV.

In den USA und Europa ist der Genotyp 1 am häufigsten, der Subtyp 1a findet sich überwiegend in den USA, der Subtyp 1b in Europa und Japan. Die Genotypen 2 und 3 sind nach dem Genotyp 1 in den westlichen Industrienationen die zweit- und dritthäufigsten Genotypen. In Afrika (v. a. in Nordafrika) findet sich vermehrt der Genotyp 4 und die Genotypen 5 und 6 sind in Südafrika und Südostasien anzutreffen.

Quellen: Harrisons Innere Medizin, 19. Auflage, Kapitel 304, Akute Virale Hepatitis; Hepatitis C, RKI-Ratgeber für Ärzte, 2014; RKI Epidemiologisches Bulletin 08/2014; Fig. 2.1 WHO, Guidelines for the Screening, Care and Treatment of Persons with Hepatitis C Infection, April 2014; RKI Epidemiologisches Bulletin Nr. 30 vom 27. Juli 2015

1.1 Globale Verteilung der HCV-Genotypen



Quelle: Hussain Z. Genomic heterogeneity of hepatitis viruses (A–E): role in clinical implications and treatment.

In: Serviddio G, editor. Practical management of chronic viral hepatitis. Rijeka, Croatia: InTech; 2013

(www.intechopen.com/books/practical-management-of-chronic-viral-hepatitis/genomic-heterogeneity-of-hepatitis-viruses-a-e-role-in-clinical-implications-and-treatment, accessed 10 February 2014)

2. Indikationen zur Durchführung einer HCV-Diagnostik

Eine HCV-Diagnostik sollte bei folgenden Personen erfolgen:

- Personen mit erhöhten Transaminasen und/oder klinischen Zeichen einer Hepatitis bzw. chronischer Lebererkrankung unklarer Genese
- Empfängern von Blut oder Blutprodukten vor 1992
- Transplantatempfängern
- Hämodialysepatienten
- Aktiven und ehemaligen i.v. Drogenkonsumenten
- Insassen von Justizvollzugsanstalten
- HIV- und/oder HBV-Infizierten
- Haushaltsangehörigen bzw. Sexualpartnern HCV-Infizierter
- Kindern HCV-positiver Mütter
- Personen mit Migrationshintergrund aus Regionen mit erhöhter HCV-Infektionsrate (z. B. ehemalige GUS-Staaten, Türkei, Ägypten)
- Medizinischem Personal
- Blut-, Organ- und Gewebespendern.

Die Untersuchung sollte zusätzlich jedem gewährt werden, der eine HCV-Diagnostik wünscht. Zu beachten sind die hohe Dunkelziffer sowie die häufig unspezifischen Symptome der Erkrankung.

Im hausärztlichen Setting hat sich eine pragmatische Screening-Strategie für Hepatitis C, basierend auf einer kurzen Risikoanamnese anhand der Leitlinien (wichtigste drei Risikofaktoren: anamnestisch i.v. Drogengebrauch, Bluttransfusion vor 1992 oder Immigration aus Hochprävalenzregionen wie z.B. ehemalige GUS-Staaten) sowie aufgrund erhöhter Lebertransaminasen, als effektiv erwiesen.

Die Verdachtsdiagnostik auf eine HCV-Infektion kann als meldepflichtige Erkrankung über eine Ausnahmeziffer (32006) extrabudgetär erfolgen.

Quelle: Harrisons Innere Medizin, 19. Auflage, Kapitel 306, Chronische Hepatitis; Sarrazin C et al. Update der S3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion, Zeitschrift für Gastroenterologie 48:289–351, 2010; RKI Epidemiologisches Bulletin Nr. 30 vom 27. Juli 2015

3. Diagnostik bei Erstinfektion mit HCV

Die HCV-Infektion ist eine meldepflichtige Erkrankung, nach § 8 Abs. 1 Nr. 1 IfSG ist der feststellende Arzt zur Meldung gemäß § 6 Abs. 1 Nr. 1 verpflichtet. Meldebögen sind z. B. auf der Homepage des Robert-Koch-Institutes (www.rki.de) zu finden. Das sogenannte „HCV-Screening“ basiert auf der Bestimmung von Antikörpern gegen das HCV (Anti-HCV-Antikörper). Liegt ein positiver Anti-HCV-Antikörpertest vor, so erfolgt die Bestätigung dieses Testes in aller Regel durch einen direkten Virusnachweis (HCV-RNA) mittels PCR. Liegt ein positiver Anti-HCV-Antikörpertest, aber ein negativer HCV-RNA-Nachweis vor, so handelt es sich um eine ausgeheilte HCV-Infektion. Das „serodiagnostische Fenster“, in dem gegenwärtig eingesetzte Anti-HCV-Immunoassays nach akuter Infektion durchschnittlich negative Resultate liefern, beträgt 7–8 Wochen. Daher ist der Nachweis der HCV-RNA, die bereits 1–2 Wochen nach der Infektion detektierbar ist, die Methode der Wahl zur Diagnostik einer akuten HCV-Infektion. Sind Antikörpertest und direkter Virusnachweis positiv, so kann eine akute oder eine chronische HCV-Infektion vorliegen. Hierfür sind klinische und weitere laborchemische Befunde entscheidend. Bei bestimmten Patienten (immunkompromittierte Patienten, Dialysepatienten, HIV-Infizierte) können Anti-HCV-Antikörper fehlen, sodass in diesen Fällen immer ein direkter Virusnachweis zu bevorzugen ist. Liegt ein starker Verdacht auf das Vorliegen einer akuten HCV-Infektion vor, so kann der direkte qualitative Virusnachweis durch PCR auch primär erfolgen. Die Bestimmungen des Genotyps bzw. die quantitative Virusbestimmung sind für die Auswahl des Therapieregimes sowie zur Überwachung der Therapie, nicht jedoch für die Initialdiagnostik bzw. das Screening wichtig.

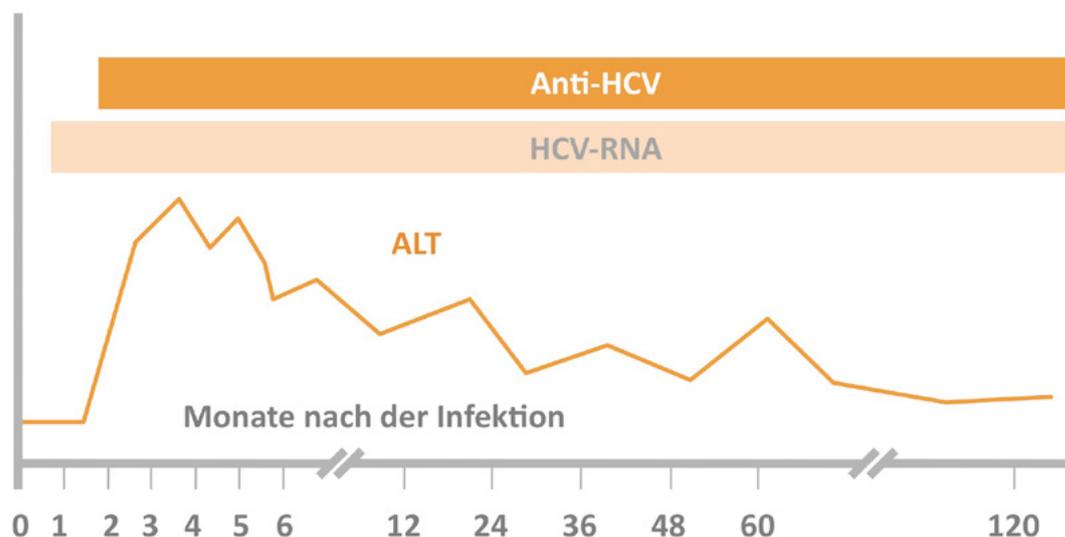
Zur weiteren Diagnostik bei Erstinfektion gehören neben einer ausführlichen Anamnese auch ergänzende Laborbestimmungen sowie eine Oberbauchsonografie. Bei erhöhtem HCC-Risiko (z. B. bei Verdacht auf Leberzirrhose) oder/und dem Vorliegen eines verdächtigen Leberherdes hilft die Bestimmung des AFP weiter.

Quelle: Sarrazin C et al. Update der S3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion, Zeitschrift für Gastroenterologie 48:289–351, 2010.

4. Verlauf der Laborchemie/Klinisches Bild bei akuter HCV-Infektion

Die Inkubationszeit bei der HCV-Infektion beträgt 15–160 Tage (im Durchschnitt 7–8 Wochen). Eine akute Hepatitis C verläuft meist asymptomatisch (in 75–80 %), lediglich in ca. 20–25 % der Fälle entwickeln Patienten eine klinisch apparente akute (ikterische) Hepatitis. Symptome sind häufig unspezifisch (grippeähnliche Symptomatik). Mit Beginn eines Ikterus gehen die Allgemeinbeschwerden häufig zurück. Fieberhafte sowie fulminante Verläufe bei akuter HCV-Infektion sind selten. Bei einigen Patienten kommt es zu einer Gewichtsabnahme von 2–2,5 kg, bei 10–20 % der Patienten kommt es zu Splenomegalie und Lymphadenopathie. Die Höhe der Transaminasen korreliert nur mäßig mit dem Ausmaß der Leberzellschädigung.

Ein Ikterus tritt in der Regel auf ab einem Bilirubin von 2,5 mg/dl (43 µmol/l). Die alkalische Phosphatase ist meist nicht oder nur leicht erhöht. Häufig kommt es zu einer Erhöhung der γ -Globulinfraktion in der Serumelektrophorese. Ein wichtiger Parameter zur Beurteilung des Schweregrades der Hepatitis ist die Prothrombinzeit (TPZ, Quick, INR).



Quelle: Harrisons Innere Medizin, 19. Auflage, Kapitel 304, Akute Virale Hepatitis; Hepatitis C, RKI-Ratgeber für Ärzte, 2014

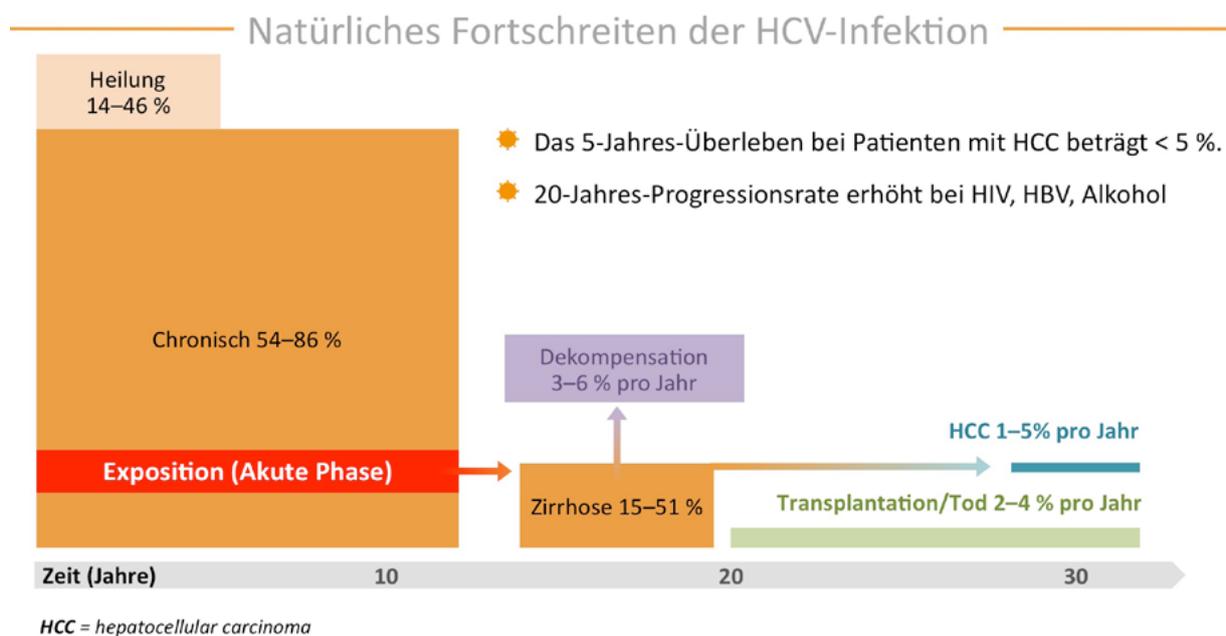
5. Beschleunigte Fibroseprogression

Unter bestimmten Bedingungen ist bei einer HCV-Infektion das Risiko für eine rasche Fibrosebildung erhöht. Eine starke Assoziation bzw. eine beschleunigte Fibroseprogression liegt vor bei hohem Alkoholkonsum (> 50 g/Tag), Koinfektionen mit HBV bzw. HIV, Alter der Patienten > 40 Jahre sowie gleichzeitig vorliegender Insulinresistenz. Wahrscheinlich sind auch der Genotyp 3 sowie eine Steatohepatitis mit einer rascheren Fibroseprogression assoziiert.

Faktoren wie z. B. Kaffeegenuss (> 3 Tassen/Tag), weibliches Geschlecht, Alter der Patienten < 30 Jahre sowie zum Zeitpunkt der Diagnose keine oder nur milde vorliegende Fibrose waren hingegen mit einer verzögerten Fibroseprogression assoziiert. Wahrscheinlich ist die Fibrosebildung bei afrikanischen und amerikanischen Patienten verlangsamt.

6. Chronische HCV-Infektion

Eine länger als 6 Monate bestehende Infektion mit HCV wird als chronische Hepatitis bezeichnet. Es besteht eine große Variabilität im klinischen Verlauf der chronischen HCV-Infektion, daher sind Prognoseabschätzungen insbesondere in den frühen Stadien der Infektion unmöglich. Die leberbezogene und die globale Mortalität sind bei chronischer HCV-Infektion erhöht. Die chronische HCV-Infektion führt in der Mehrzahl aller Fälle zu einer langsam progredienten chronischen Hepatitis und geht mit einem deutlichen Risiko für die Entwicklung einer Leberzirrhose, eines hepatozellulären Karzinoms, aber auch verschiedenen extrahepatischen Manifestationen einher.



Quelle: Maasoumy B, Wedemeyer H. Natural history of acute and chronic hepatitis C. Best Pract Res Clin Gastroenterol 26(4):401-412, 2012. doi: 10.1016/j.bpg.2012.09.009.

7. Extrahepatische Manifestation bei HCV-Infektion

Die Mehrheit der Patienten mit HCV-Infektion leidet unter Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Einschränkung der Leistungsfähigkeit, subklinischen kognitiven Störungen sowie psychomotorischer Verlangsamung. 75 % der Patienten entwickeln im zeitlichen Verlauf mindestens eine extrahepatische Manifestation. Als gesichert gilt mittlerweile der Zusammenhang zwischen Hepatitis C und einer erhöhten Insulinresistenz sowie einer Reihe von rheumatologischen (gemischte Kryoglobulinämie, kryoglobulinämische Vaskulitis und periphere Neuropathie), nephrologischen (membranoproliferative und membranöse Glomerulonephritis) und hämatologischen (Non-Hodgkin-Lymphome, monoklonale Gammopathie) Erkrankungen.

Quelle: Sarrazin C et al. Update der S3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion. Zeitschrift für Gastroenterologie 48:289–351, 2010.

Zugelassene Medikamente in der HCV-Therapie

Über fast zwei Jahrzehnte basierte die Therapie der HCV-Infektion auf den beiden unspezifisch antiviral wirkenden Substanzen PEG-Interferon und Ribavirin, die für 24–72 Wochen gegeben wurden und mit einem unvorteilhaften Nebenwirkungsspektrum einhergingen. Mit Einführung interferonfreier Kombinationstherapien aus 2–3 direkt antiviralen Agenzien (DAA, direct acting antiviral) hat sich die Therapiedauer auf zumeist 12 Wochen verkürzt bei deutlich erhöhten Heilungsraten (> 95 %) und verbesserter Verträglichkeit.

Zugelassene Medikamente in der Therapie der HCV-Infektion sind derzeit:

- Konventionelle Substanzen (PEG-IFN/Ribavirin)
- Direkt antivirale NS3/4A-Proteaseinhibitoren
- Direkt antivirale NS5A-Inhibitoren
- Direkt antivirale NS5B-Polymerase-Inhibitoren

(Stand: August 2015)

Proteaseinhibitoren der 1. und 2. Generation

NS3/4A Proteaseinhibitoren:

- Boceprevir (Victrelis®) – 1. Generation (wird nicht mehr empfohlen)
- Telaprevir (Incivo®) – 1. Generation (wird nicht mehr empfohlen)
- Paritaprevir (als Teil einer Fixdosiskombination in Viekirax®) – 2. Generation
- Simeprevir (Olysio®) – 2. Generation

NS5A-Inhibitoren

- Daclatasvir (Daklinza®)
- Ledipasvir (als Teil einer Fixdosiskombination in Harvoni®)
- Ombitasvir (als Teil einer Fixdosiskombination in Viekirax®)

NS5B-Polymerase-Inhibitoren

- Dasabuvir (Exviera®)
- Sofosbuvir (Sovaldi® sowie als Teil einer Fixdosiskombination in Harvoni®)

Quelle: Abb. 306-3, Harrisons Innere Medizin, 19. Auflage, Kapitel 306, Chronische Hepatitis

Interferonfreie Kombinationen

Übersicht der empfohlenen Therapieregime beim HCV-Genotyp 1

Therapieregime	Dauer (Wo.)	Pat. ohne Zirrhose			Pat. mit komp. Zirrhose		
		TN ¹	TE ²	BOC/TVR ³	TN ¹	TE ²	BOC/TVR ³
LDV + SOF	8	x ⁴					
LDV + SOF	12	x	x	x			
LDV + SOF + RBV	12				x	x	x
LDV + SOF	24				(x) ⁵	(x) ⁵	(x) ⁵
SOF + LDV + RBV	24				(x) ⁵	(x) ⁵	(x) ⁵
PTV/r + OMV + DSV (1b) ⁶	12	x ⁶	x ⁶				
PTV/r + OMV + DSV + RBV	12	x ⁷	x ⁷		x ⁸	x ⁸	
PTV/r + OMV + DSV + RBV	24				x ⁸	x ⁸	
SMV + SOF +/- RBV	12	(x) ⁹	(x) ⁹		(x) ⁹	(x) ⁹	
DCV + SOF +/- RBV	12/24	(x) ¹⁰	(x) ¹⁰	(x) ¹⁰			

¹ TN, therapienaiv.

² TE, therapieerfahren (Vorbehandlung mit (PEG)-Interferon +/- RBV).

³ BOC/TVR, Vortherapie mit Boceprevir und/oder Telaprevir.

⁴ Für Frauen und für Patienten mit niedriger Ausgangsviruslast (< 6 Millionen IU/ml), siehe auch Erläuterungen.

⁵ Nur bei negativen Prädiktoren, wie z. B. dekompensierter Leberzirrhose oder Versagen einer DAA-Vortherapie.

⁶ Nur für Patienten mit einer HCV-Subtyp-1b-Infektion.

⁷ Für Patienten mit einer HCV-Subtyp-1a-Infektion.

⁸ Bei Patienten mit einer HCV-Subtyp-1a-Infektion, Leberzirrhose und einem neg. Prädiktor (AFP ≥ 20 ng/ml, Thrombozyten < 90/nl, Albumin < 35 g/l) sollte eine Verlängerung der Therapie auf 24 Wochen erfolgen.

⁹ Nicht als Standardtherapie, da bisher keine Daten von Phase-3-Studien vorliegen.

¹⁰ Nicht als Standardtherapie, da bisher keine Daten zu Patienten mit Leberzirrhose bzw. aus Phase-3-Studien vorliegen.

Aufgeführte Optionen in Klammern stellen keine allgemein empfohlene Therapie (mehr) dar, können aber im Einzelfall bzw. bei bestimmten Voraussetzungen gegeben werden.

Quelle: Sarrazin C et al. Aktuelle Empfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C, Addendum zur S3-Leitlinie Hepatitis C. Zeitschrift für Gastroenterologie 53:320–334, 2015. Stand: 09.07.2015

Interferonfreie Kombinationen

Übersicht der empfohlenen Therapieregime beim HCV-Genotyp 2

Therapieregime	Dauer (Wo.)	Pat. ohne Zirrhose		Pat. mit komp. Zirrhose	
		TN ¹	TE ²	TN ¹	TE ²
SOF + RBV	12	x	x	x	x ³
DCV + SOF +/- RBV	12		(x) ⁴		(x) ⁴

¹ TN, therapienaiv.

² TE, therapieerfahren (i. d. R. Vorbehandlung mit (PEG-)Interferon +/- RBV).

³ Alternativ kann bei entsprechender Verträglichkeit auch eine Dreifachtherapie mit SOF, PEG-Interferon und RBV durchgeführt werden.

⁴ Bei Versagen einer Therapie mit SOF und RBV.

Aufgeführte Optionen in Klammern stellen keine allgemein empfohlene Therapie (mehr) dar, können aber im Einzelfall bzw. bei bestimmten Voraussetzungen gegeben werden.

Quelle: Sarrazin C et al. Aktuelle Empfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C, Addendum zur S3-Leitlinie Hepatitis C. Zeitschrift für Gastroenterologie 53:320–334, 2015. Stand: 09.07.2015

Interferonfreie Kombinationen

Übersicht der empfohlenen Therapieregime beim HCV-Genotyp 3

Therapieregime	Dauer (Wo.)	Pat. ohne Zirrhose		Pat. mit komp. Zirrhose	
		TN ¹	TE ²	TN ¹	TE ²
SOF + RBV	24	x	x	x ³	(x) ^{3,4}
DCV + SOF	12	x	x		
LDV + SOF + RBV	12	(x) ⁴	(x) ⁴		
DCV + SOF + RBV	24				x ³
LDV + SOF + RBV	24				(x) ^{3,4}

¹ TN, therapienaiv.

² TE, therapieerfahren (i. d. R. Vorbehandlung mit (PEG)-Interferon +/- RBV).

³ Alternativ kann bei entsprechender Verträglichkeit auch eine Dreifachtherapie mit SOF, PEG-Interferon und RBV durchgeführt werden.

⁴ Diese Therapie ist nur mit Einschränkungen zu empfehlen (siehe Erläuterungen).

Aufgeführte Optionen in Klammern stellen keine allgemein empfohlene Therapie (mehr) dar, können aber im Einzelfall bzw. bei bestimmten Voraussetzungen gegeben werden.

Quelle: Sarrazin C et al. Aktuelle Empfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C, Addendum zur S3-Leitlinie Hepatitis C. Zeitschrift für Gastroenterologie 53:320–334, 2015. Stand: 09.07.2015

Interferonfreie Kombinationen

Übersicht der empfohlenen Therapieregime beim HCV-Genotyp 4

Therapieregime	Dauer (Wo.)	Pat. ohne Zirrhose		Pat. mit komp. Zirrhose	
		TN ¹	TE ²	TN ¹	TE ²
LDV + SOV	12	x	x		
LDV + SOV + RBV	12			x	x
PTV/r + OMV + RBV	12	x	x		
SMV + SOF +/- RBV	12	(x) ³	(x) ³	(x) ³	(x) ³
DCV + SOF +/- RBV	12	(x) ³	(x) ³		

¹ TN, therapienaiv.

² TE, therapieerfahren (i. d. R. Vorbehandlung mit [PEG-]Interferon +/- RBV).

³ Diese Therapie ist nur mit Einschränkungen zu empfehlen (siehe Erläuterungen).

Aufgeführte Optionen in Klammern stellen keine allgemein empfohlene Therapie (mehr) dar, können aber im Einzelfall bzw. bei bestimmten Voraussetzungen gegeben werden.

Quelle: Sarrazin C et al. Aktuelle Empfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C, Addendum zur S3-Leitlinie Hepatitis C. Zeitschrift für Gastroenterologie 53:320–334, 2015. Stand: 09.07.2015

Negative Prädiktoren

Sofern im Zeitalter der direkt agierenden antiviralen Substanzen (DAAs) überhaupt noch vorhanden, gibt es folgende negative Prädiktoren für eine antivirale Therapie:

1. HCV-Genotyp bzw. Subtyp,
2. Vorliegen bestimmter HCV-Resistenzvarianten (sowohl bei unvorbehandelten Patienten als auch bei nicht erfolgreich DAA-vorbehandelten Patienten möglich),
3. Stadium der Lebererkrankung (bzw. Vorliegen einer Leberzirrhose und Leberdekomensation).

HCV-/HIV-Koinfektion

Für Patienten mit HCV-Infektion und vorhandener Koinfektion mit HIV gelten Therapieempfehlungen analog zur HCV-Monoinfektion. Mit den heute verfügbaren neuen direkt agierenden antiviralen Substanzen kann in der Mehrzahl der Fälle eine SVR > 90 % erreicht werden. Auch bei der Therapie der Koinfektion gilt die generelle Empfehlung zu interferonfreien Regimen, zu beachten ist jedoch die Interaktion mit der HAART.

Die Kombination von HIV-nukleosidischen reverse Transkriptaseinhibitoren (NRTI) oder HIV-Integrase-Inhibitoren (INI) mit HCV-DAA-Kombinationen ist in vielen Fällen ohne klinisch signifikante Interaktionen und ohne Dosisanpassungen möglich. Ausnahmen bestehen hier beispielsweise für die Kombination von Ledipasvir/Sofosbuvir mit Tenofovir, da es in der Kombination zu Wirkspiegel- und Expositionsanstiegen von Tenofovir kommt.

Bei der Kombination von HIV-nicht-nukleosidischen reverse Transkriptaseinhibitoren (NNRTI) oder HIV-Protease-Inhibitoren (PI) mit HCV-DAA-Kombinationen sind bei den HCV-Proteaseinhibitoren oftmals Interaktionen und teils Kontraindikationen zu beachten.

Informationsportale, wie www.hep-druginteractions.org (University of Liverpool), stehen dem Behandler für eine schnelle Evaluation der Interaktionen sowie zur Suche geeigneter, alternativer Komedikation zur Verfügung und sollten bei jeder DAA-basierten HCV-Behandlung beachtet werden.

Quelle: www.hep-druginteractions.org; Sarrazin C et al. Aktuelle Empfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C, Addendum zur S3-Leitlinie Hepatitis C. Zeitschrift für Gastroenterologie 53:320–334, 2015. Stand: 09.07.2015

Abkürzungsverzeichnis

ESLD	end stage of liver disease
HAART	highly active antiretroviral therapy
HCC	hepatocellular carcinoma
IfSG	Infektionsschutzgesetz
SVR	sustained virological response