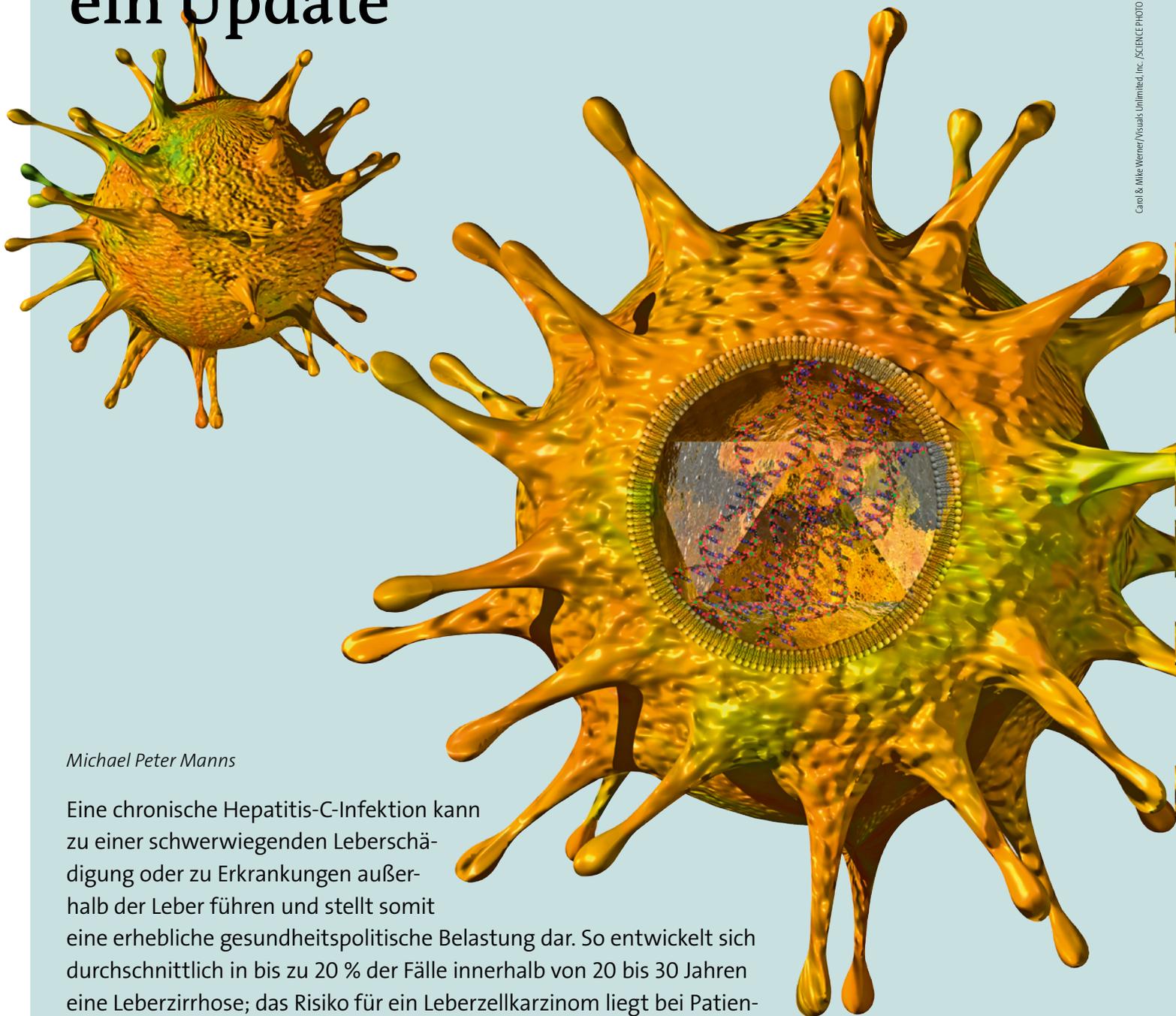


CHRONISCHE HEPATITIS C

Diagnose und Therapie – ein Update



Carol & Mike Werny/Visuals Unlimited, Inc./SCIENCEPHOTO LIBRARY/Agentur Focus

Michael Peter Manns

Eine chronische Hepatitis-C-Infektion kann zu einer schwerwiegenden Leberschädigung oder zu Erkrankungen außerhalb der Leber führen und stellt somit eine erhebliche gesundheitspolitische Belastung dar. So entwickelt sich durchschnittlich in bis zu 20 % der Fälle innerhalb von 20 bis 30 Jahren eine Leberzirrhose; das Risiko für ein Leberzellkarzinom liegt bei Patienten mit Leberzirrhose bei 1 bis 5 % pro Jahr (1). Die Therapie der chronischen Hepatitis C hat in den letzten Jahren bedeutende Fortschritte gemacht.

So werden mit den aktuell verfügbaren Therapieoptionen sehr hohe Heilungsraten erreicht, bei gleichzeitig verkürzter Therapiedauer und verbesserter Verträglichkeit. Da eine chronische Hepatitis C oftmals über viele Jahre ohne spezifische Symptome verläuft, wird die Erkrankung bei vielen Betroffenen jedoch nicht oder erst spät diagnostiziert und somit oft nicht rechtzeitig behandelt. Ziel dieses Fortbildungsmoduls ist es, dem Hausarzt einen aktuellen Überblick über die wichtigsten diagnostischen Verfahren und die aktuellen Therapieoptionen der Hepatitis-C-Infektion zu geben.



Epidemiologie und Übertragung der Hepatitis C

Weltweit sind schätzungsweise 170 Millionen Menschen chronisch mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) infiziert [2]. Über 350 000 Menschen versterben jedes Jahr an den Folgen der Erkrankung [3]. In Deutschland beträgt die HCV-Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung etwa 0,3% [4], wobei die Dunkelziffer weitaus höher ist. Im Jahr 2013 wurden dem Robert Koch-Institut (RKI) insgesamt 5 156 Fälle einer neu diagnostizierten Hepatitis C übermittelt. Dies entspricht einer bundesweiten Inzidenz von 6,3 Erstdiagnosen pro 100 000 Einwohner. Männer waren wesentlich häufiger betroffen als Frauen. Der Altersgipfel lag im jungen bis mittleren Erwachsenenalter. Patienten mit bereits bekannter Infektion wurden in der Analyse nicht berücksichtigt. Die Unterscheidung einer akuten von einer chronischen Hepatitis C ist auf Basis von Laboruntersuchungen meist nicht möglich, es ist aber davon auszugehen, dass der überwiegende Anteil der diagnostizierten Patienten bereits chronisch infiziert war [5].

Derzeit sind sieben verschiedene **HCV-Genotypen** und mindestens 67 Subtypen des Hepatitis-C-Virus bekannt [6]. Die Genotypen zeigen eine unterschiedliche geografische Verteilung. In Deutschland ist der Genotyp 1 mit ca. 62% am weitesten verbreitet, gefolgt von Genotyp 2 und 3 mit insgesamt ca. 35% [7]. Die Genotypen sind von Bedeutung, da sie ein unterschiedliches therapeutisches Vorgehen erfordern und die Patienten je nach Genotyp unterschiedlich auf die Therapie ansprechen [8].

HCV wird überwiegend direkt oder indirekt **durch Blutkontakt übertragen**. Allerdings ist bei einem signifikanten Anteil der Patienten der Übertragungsweg unklar. Daher scheinen auch andere Übertragungswege, z. B. nosokomial, möglich. Insgesamt gab es nur bei 26% der im Jahr 2013 dem RKI gemeldeten HCV-Erstdiagnosen belastbare Angaben zum Übertra-

gungsweg. Intravenöser Drogengebrauch wurde in 87% dieser Fälle als wahrscheinlichster Übertragungsweg angegeben. An zweiter Stelle stand mit 7,5% die Übertragung durch verletzungsträchtige Sexualpraktiken bei Männern, die Sex mit Männern (MSM) haben. In 3,8% der

Hepatitis C ist nicht auf Randgruppen beschränkt – sie kann jeden treffen.

Fälle wurde der Erhalt von Blutprodukten vor Einführung des HCV-Antikörper-Screenings im Jahre 1991 als wahrscheinlichster Transmissionsweg genannt. Relativ selten ist eine Übertragung durch Dialyse (2,6%) oder perinatal (0,5%). Bei 74% der gemeldeten Fälle war der Übertragungsweg unbekannt [5].

Hepatitis C ist bei weitem nicht auf Randgruppen reduziert, sie kann jeden treffen. Eine wicht →

ÜBERSICHT 1

Beispiele für Einflussfaktoren,
die neben der Infektionsdauer den Krankheitsverlauf der Hepatitis C ungünstig beeinflussen können
(modifiziert nach [11]):

- Männliches Geschlecht
- Höheres Alter bei Infektion
- Chronischer Alkoholkonsum
- Virale Koinfektion (HIV oder HBV)
- Deutlich erhöhte Transaminasen (ALT > 3 – 5 x oberer Normwert)
- Vorliegen einer Steatosis hepatis (z. B. bei Diabetes mellitus)
- Weitere Komorbiditäten (z. B. Herzinsuffizienz)
- Chronische Dialyse

tige Risikogruppe stellen Menschen dar, die in Ländern mit hoher HCV-Prävalenz geboren sind. So liegt die HCV-Prävalenz bei Personen mit Migrationshintergrund in allgemeinmedizinischen Praxen und internistischen Ambulanzen in Deutschland bei rund 6% [9].

Verlauf und Symptomatik der HCV-Infektion

Die **akute HCV-Infektion** verläuft in den meisten Fällen asymptomatisch oder geht nur mit unspezifischen Symptomen, wie grippeähnlichen Beschwerden, einher und wird daher oft nicht erkannt. In ca. 50 bis 85% der Fälle kommt es innerhalb der ersten sechs Monate nach Infektion nicht zu einer Elimination des Virus und damit zu einer chronischen HCV-Infektion [10].

Non-Hodgkin-Lymphome können erste Zeichen einer chronischen Hepatitis C sein.

Die **chronische HCV-Infektion** äußert sich klinisch ebenfalls oftmals uncharakteristisch; gelegentlich treten unspezifische Symptome wie z. B. Müdigkeit, Oberbauchbeschwerden, Gelenkschmerzen, Gewichtsverlust oder Konzentrationsstörungen auf. Bei bis zu 20% der

ÜBERSICHT 2

Klinisch-chemische Basistests

bei Verdacht auf eine Lebererkrankung (modifiziert nach [11]):

- Transaminasen (ALT [GPT], AST [GOT])
- Gamma-Glutamyl-Transferase (γ -GT)
- Alkalische Phosphatase (AP)
- Bilirubin
- Kreatinin
- Gesamteiweiß
- Eiweißelektrophorese
- INR
- Gerinnungsstatus

Patienten mit chronischer Hepatitis C kommt es im Verlauf von 20 bis 30 Jahren zur Entwicklung einer **Leberzirrhose** [1]. Im Anfangsstadium ist die Leberfunktion noch ausreichend (kompensierte Leberzirrhose), sodass keine spezifischen Beschwerden vorliegen. Im späteren Verlauf kommt es zu einer immer ausgeprägteren Beeinträchtigung der Leberfunktion (dekompensierte Leberzirrhose). Zu den charakteristischen körperlichen Untersuchungsbefunden bei Leberzirrhose gehören u. a. Spider naevi, ein Caput medusae, Lacklippen bzw. Lackzunge und die Ausbildung von Aszites und/oder peripheren Ödemen.

Bei bestehender Zirrhose beträgt das Risiko für die Entwicklung eines **hepatozellulären Karzinoms (HCC)** 1 bis 5% pro Jahr [1]. Da neben der Infektionsdauer verschiedene weitere Faktoren die Progression der Lebererkrankung beeinflussen können (Übersicht 1), sind die angegebenen Daten zum Verlauf der chronischen Hepatitis-C-Infektion lediglich Anhaltswerte.

Häufig treten im Krankheitsverlauf auch **extrahepatische Manifestationen** auf, wie z. B. Kryoglobulinämie (häufig mit Vaskulitis und/oder Glomerulonephritis), Porphyria cutanea tarda oder Lichen ruber planus. Auch treten proliferative Erkrankungen, besonders Non-Hodgkin-Lymphome, bei chronischer Hepatitis C deutlich häufiger auf. Diese Manifestationen können die ersten Anzeichen einer Hepatitis C darstellen und sollten dringend

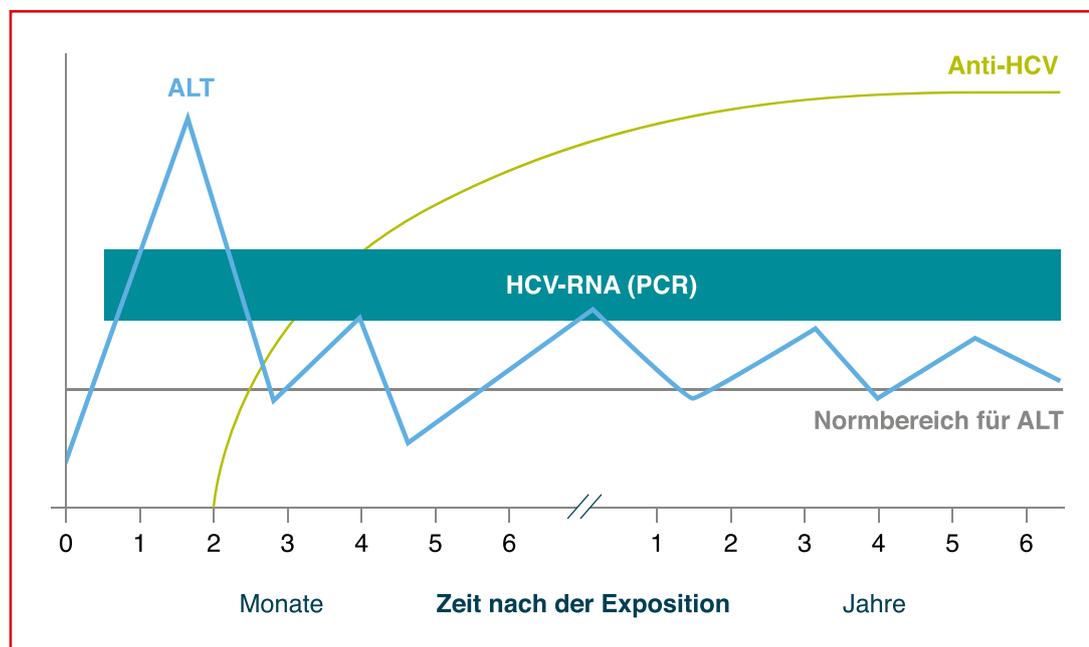


Abb. 1: Typischer Verlauf der Diagnoseparameter ALT, Anti-HCV-Antikörper und HCV-RNA bei HCV-Infektion (modifiziert nach [12])

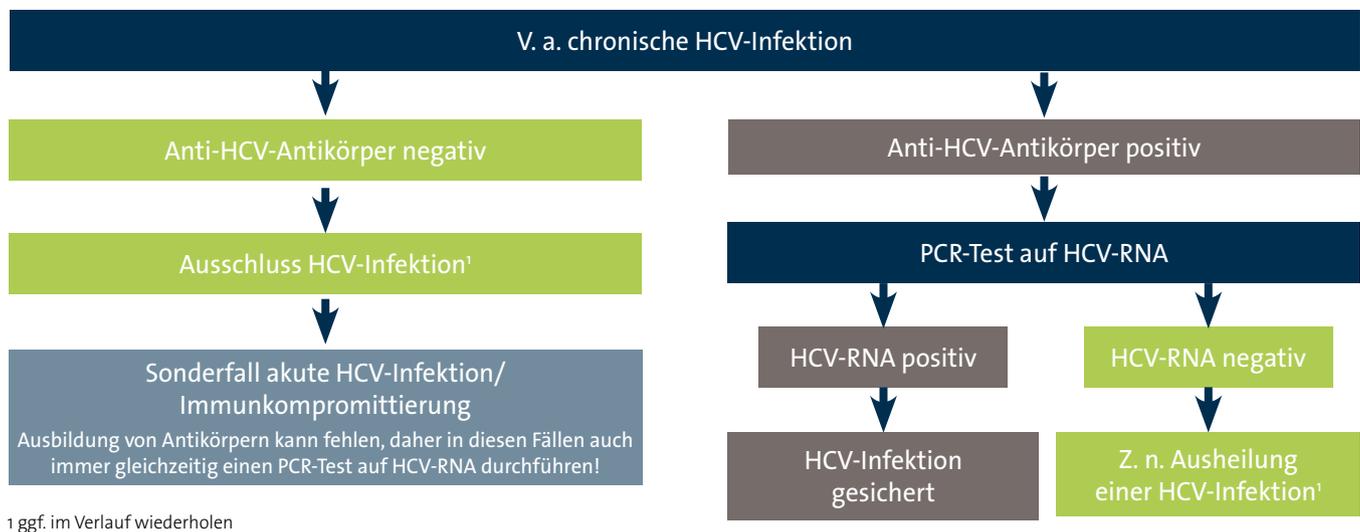


Abb. 2: Diagnosealgorithmus bei Verdacht auf eine HCV-Infektion

zur diagnostischen Abklärung einer solchen Anlass geben.

Diagnose der HCV-Infektion

Die **allgemeine Diagnostik** der Hepatitis C beinhaltet die Anamnese, die körperliche Untersuchung, eine Abdomensonographie, eine serologische und ggf. molekulargenetische Laborabklärung, eine Blutbildanalyse sowie verschiedene leberzentrierte Labortests (Übersicht 2).

Von besonderer Bedeutung bei den klinisch-chemischen Basistests sind die Transaminasen ALT (GPT) und AST (GOT). Während eine AST-Erhöhung auch (kardio-)muskulär bedingt sein kann, ist eine ALT-Erhöhung hochspezifisch für eine Lebergewebsschädigung. Die Transaminasen-Werte können im Verlauf einer Hepatitis C allerdings stark fluktuieren [10] (Abb. 1). Bei bis zu 40 % der Patienten liegt keine Erhöhung der Transaminasen vor [11]. Daher kann, auch wenn die Transaminasen im Normbereich liegen, eine HCV-Infektion nicht ausgeschlossen werden. Die Bestimmung der Transaminasen eignet sich somit mangels Spezifität auch nicht für das HCV-Screening.

Daher sollte bei Verdacht auf eine HCV-Infektion (klinische Zeichen einer Hepatitis bzw. chronische Lebererkrankung unklarer Genese, unklare Transaminasenerhöhung) oder bei Zugehörigkeit zu einer Risikogruppe (Übersicht 3) eine **spezielle HCV-Diagnostik** durchgeführt werden. Ein HCV-Screening wird ferner bei allen

Personen empfohlen, die eine entsprechende Untersuchung explizit wünschen.

Bei auffälliger Anamnese sowie klinischen Zeichen einer Hepatitis oder einer chronischen Lebererkrankung sollte zunächst ein Nachweis von Antikörpern gegen HCV-Proteine mittels Enzymimmunoassay (EIA) (Anti-HCV) erfolgen [14]. Können Anti-HCV-Antikörper nachgewiesen werden, ist ein PCR-Test auf HCV-RNA mittels eines hochsensitiven Assays angezeigt [14]. →

ÜBERSICHT 3

Risikogruppen,

bei denen eine HCV-Diagnostik erfolgen sollte (modifiziert nach [11, 13]):

- Aktive und ehemalige i. v. Drogenkonsumierende (selbst bei einmaligem Drogenkonsum)
- Nasal Drogenkonsumierende
- Personen, die sich Tätowierungen mit nicht-sterilen Instrumenten stechen ließen
- HIV-Infizierte / HBV-Infizierte
- Menschen mit riskantem Sexualverhalten
- Personen mit Migrationshintergrund aus Regionen mit erhöhter HCV-Infektionsrate
- Haushaltsangehörige bzw. Sexualpartner HCV-Infizierter
- Kinder HCV-positiver Mütter
- Gegenwärtige und ehemalige Insassen von Justizvollzugsanstalten, Bewohner von Gemeinschaftseinrichtungen
- Medizinisches Personal nach Kontakt mit HCV-positivem Blut (Verletzungen oder Schleimhautkontakt)
- Chronische Hämodialyse-Patienten
- Empfänger von Blut, Blutprodukten und Transplantaten vor Einführung des HCV-Screenings

Bei Verdacht auf eine akute HCV-Infektion bzw. bei Patienten mit Immunkompromittierung sollte gleichzeitig zum HCV-Antikörper-Test immer auch ein HCV-RNA-Test durchgeführt werden [14], da in diesen Fällen die Ausbildung von Anti-HCV-Antikörpern (noch) fehlen kann (Diagnosealgorithmus vgl. Abb. 2). Alle notwendigen Laboruntersuchungen (Basis- und Spezialdiagnostik) für Patienten mit Hepatitis C bzw. Verdacht auf Hepatitis C sind aus der Budgetierung ausgenommen (Ausnahmeziffer 32006).

Vor Beginn einer antiviralen Therapie muss der kausale Zusammenhang zwischen HCV-Infektion und Lebererkrankung nachgewiesen werden.

Eine akute oder chronische HCV-Infektion ist mit einer positiven HCV-RNA-PCR belegt, also mit direktem Nachweis viraler RNA im Serum. Ist der HCV-Antikörper-Test positiv und die HCV-RNA negativ, spricht das für eine ausgeheilte Infektion. Ist der Anti-HCV-Immunoassay negativ und die HCV-RNA positiv, so deutet dies auf eine frühe akute HCV-Infektion hin oder auf den seltenen Fall, dass diese Antikörper nicht gebildet werden können, z. B. bei immu-

ÜBERSICHT 4

Differenzialdiagnostik

bei Hepatitis C:

- Andere Virushepatitis, z. B. Hepatitis A, B, D und E
- Medikamentös-toxische Ursachen, z. B. Alkohol, Medikamente, Chemikalien
- Genetische Erkrankungen, z. B. Hämochromatose, Morbus Wilson
- Autoimmunerkrankungen, z. B. Autoimmunhepatitis
- Stoffwechselerkrankungen, z. B. nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH) bei Adipositas und/oder Diabetes mellitus
- Begleithepatitis, z. B. bei EBV, CMV, Herpes oder anderen schweren Infekten
- Bakterien, Parasiten, Pilze

kompromittierten Patienten. Sind beide Tests negativ, ist eine HCV-Infektion so gut wie ausgeschlossen (Abb. 3). Da HCV-Assays aufgrund der hohen Sensitivität auch falsch positive Ergebnisse liefern können, ist in Zweifelsfällen immer eine Kontrolle des Befunds angezeigt. Bei einer gesicherten HCV-Diagnose sollte Kontakt zu einem Spezialisten aufgenommen werden und die weitere Betreuung des Patienten in Zusammenarbeit zwischen Hausarzt und Spezialist erfolgen.

Vor Beginn einer antiviralen HCV-Therapie muss der kausale Zusammenhang zwischen der HCV-Infektion und der Lebererkrankung nachgewiesen werden [14]. Dazu sollten andere Ursachen einer chronischen Hepatitis bzw. weitere Komorbiditäten abgeklärt werden (Übersicht 4) [14].

Therapie der chronischen Hepatitis C

Im Gegensatz zu Hepatitis B ist **Hepatitis C durch eine Therapie heilbar**. Dies liegt an den unterschiedlichen Lebenszyklen der Viren: Das Hepatitis-B-Virus legt eine Abschrift seiner Erbinformation, die ccc-DNA, im Zellkern jeder infizierten Zelle ab. Das Erbgut des Hepatitis-C-Virus, die RNA, repliziert ausschließlich zytoplasmatisch und wird nicht im Zellkern abgelegt, sodass es möglich ist, das Virus nachhaltig aus der Zelle zu eliminieren (Abb. 4) [8].

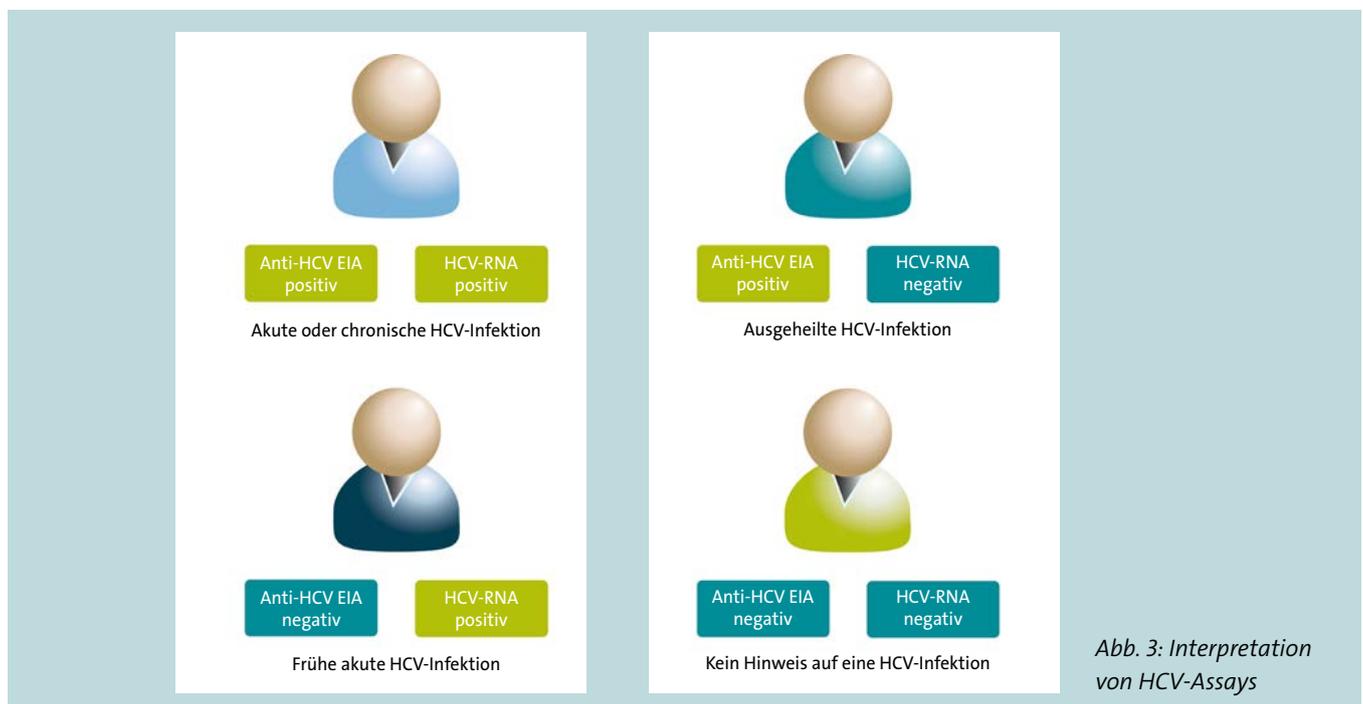
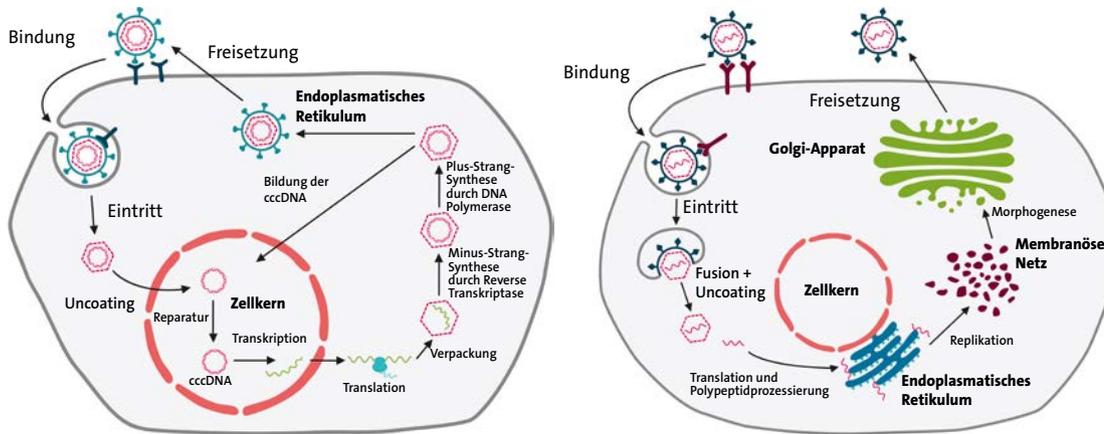


Abb. 3: Interpretation von HCV-Assays

ABB. 4

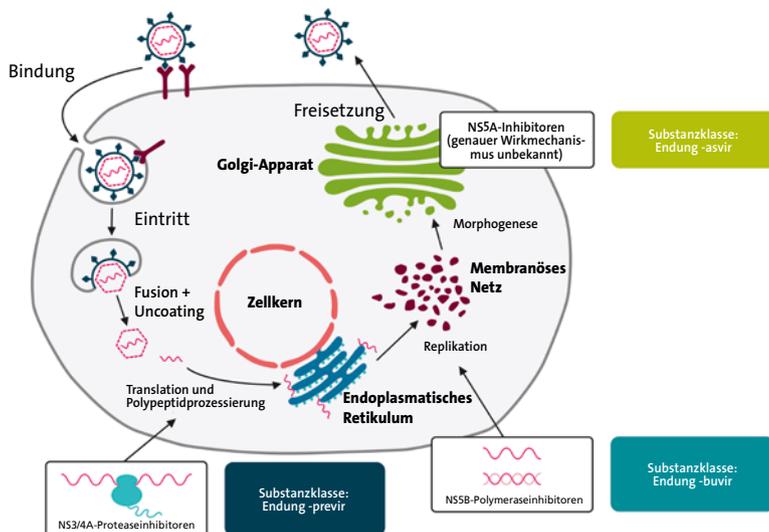


Lebenszyklus HBV

Lebenszyklus HCV

Vergleich der Lebenszyklen des Hepatitis-B- und Hepatitis-C-Virus (modifiziert nach [15, 16])

ABB. 5



Angriffspunkte direkt antiviral wirksamer Substanzen (modifiziert nach [16, 18])

Ziel der HCV-Therapie ist daher die Eradikation des Hepatitis-C-Virus und damit verbunden eine Progressionshemmung, die zur Prävention einer Leberzirrhose und deren Komplikationen führt unter Einschluss von hepatozellulärem Karzinom und Tod [14]. Weitere Ziele sind die Verbesserung der Lebensqualität und eine Aufhebung der Infektiosität [11]. Der Endpunkt der HCV-Therapie ist ein anhaltendes virologisches Ansprechen (**sustained virological response, SVR**), das definiert ist als fehlende Nachweisbarkeit der HCV-RNA 12 (SVR12) oder 24 Wochen (SVR24) nach Therapieende mit einem hochsensitiven Assay [14]. Eine SVR wird im Allgemeinen als Heilung der Hepatitis C angesehen [8].

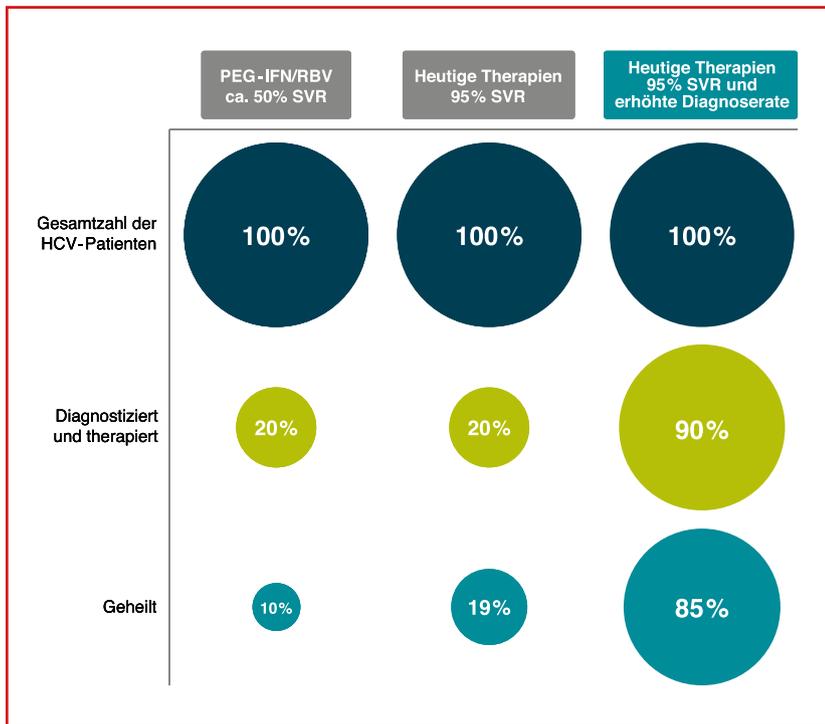
Die chronische Hepatitis C stellt grundsätzlich eine Indikation zur antiviralen Therapie dar [17]. Differenzialtherapeutische Überle-

gungen sollten das Stadium der Lebererkrankung, den HCV-Geno-/Subtyp und die Vortherapie berücksichtigen [17]. Zudem sollte nach Aufklärung über Therapiealternativen und deren potenzielle Nebenwirkungen bzw. Erfolgchancen der Patientenwunsch berücksichtigt werden [17].

Kaum ein Feld der inneren Medizin hat in den letzten Jahren eine dynamischere Entwicklung erlebt als die Therapie der chronischen Hepatitis C. So wurden verschiedene **direkt antiviral wirksame Substanzen (DAAs)** entwickelt und zugelassen, die spezifisch an unterschiedlichen Stellen des HCV-Lebenszyklus eingreifen. Zu den Angriffspunkten zählen die NS3/4A-Protease, die das virale Vorläuferprotein spaltet, die NS5B-Polymerase, die für die Replikation des Virus-Genoms verantwortlich ist, und das NS5A-Protein, das für die HCV-Replikation es- →



Diesen Beitrag sowie die vollständige Literaturliste finden Sie auch unter www.allgemeinarzt-online.de



senziell ist, dessen genaue Funktion jedoch noch nicht geklärt ist (Abb. 5) [8].

Die Zulassung von zwei NS₃/4A-Proteaseinhibitoren der ersten Generation für HCV-Infektionen vom Genotyp 1 im Jahre 2011 galt als Meilenstein in der Entwicklung der HCV-Therapie. Angesichts neuer, effektiverer Therapieoptionen wird die Tripletherapie mit den Proteaseinhibitoren der ersten Generation, pegyliertem Interferon alpha (Peg-IFN) und Ribavirin in nationa-

Die heutigen Therapieoptionen sind hocheffektiv und gut verträglich.

len und internationalen Leitlinien heute indes bereits nicht mehr als Standardtherapie empfohlen [14, 17]. Zu den heute verfügbaren DAAs gehören die Substanzklassen der NS₃/4A-Proteaseinhibitoren (-previr), der NS₅B-Polymeraseinhibitoren (-buvir) und der NS₅A-Inhibitoren (-asvir) (Abb. 5). Alle Substanzen konnten bei ihren jeweils indizierten/bestimmten Genotypen in Kombination mit Peg-IFN und Ribavirin oder in ihren jeweils zugelassenen Kombinationen untereinander ± Ribavirin sehr hohe SVR-Raten erreichen. Zudem ist in den meisten Fällen eine deutlich kürzere Behandlungsdau-

Abb. 6: Theoretisches Modell des Effekts einer erhöhten Diagnose- und Therapierate auf den Anteil der geheilten Patienten (modifiziert nach M. Cornberg, Medizinische Hochschule Hannover)



Prof. Dr. med.
Michael Peter Manns

Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie
Medizinische Hochschule Hannover
30625 Hannover

INTERESSENKONFLIKTE:

Prof. Michael P. Manns erhielt Vortrags- bzw. Beratungshonorare von Achillion, Idenix, Vertex, Roche, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Boehringer Ingelheim, Novartis, Merck, Janssen Pharmaceuticals und GlaxoSmithKline sowie Forschungsunterstützung von Roche, Gilead Sciences, Novartis, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Merck und Janssen Pharmaceuticals.

er als früher möglich (12 bis 24 Wochen). Auch die Verträglichkeit ist deutlich besser im Vergleich zu den alten Therapieoptionen, insbesondere bei interferonfreien Therapieregimen (Kombinationstherapie mit mehreren DAAs). Ende 2014 / Anfang 2015 wird die Zulassung weiterer hochwirksamer Substanzen erwartet.

Der Therapieerfolg hängt maßgeblich von der Therapieadhärenz ab. Die Therapie wirkt nur, wenn sie eingenommen wird – und das möglichst lückenlos! Bei Non-Adhärenz ist zudem die Gefahr einer Resistenzbildung besonders hoch, auch bei modernen DAAs.

Zusammenfassung und Fazit

Hepatitis C wird aufgrund des oftmals asymptomatischen Verlaufs bzw. unspezifischer Beschwerden oftmals nicht oder spät diagnostiziert. Intravenöser Drogenkonsum ist heute der häufigste Übertragungsweg, jedoch stellen Patienten mit unbekanntem Übertragungsweg die bei weitem größte Gruppe der diagnostizierten Patienten. Dies verdeutlicht, dass Hepatitis C nicht nur eine Erkrankung von Randgruppen ist, sondern jeden treffen kann. Unbehandelt kann eine chronische Hepatitis C zu Leberzirrhose und zum Leberzellkarzinom sowie zu zahlreichen extrahepatischen Manifestationen führen. Eine chronische HCV-Infektion stellt daher grundsätzlich eine Indikation zur antiviralen Therapie dar. Seit 2014 stehen in Deutschland hocheffektive und gut verträgliche DAAs zur Verfügung, mit denen in Kombination mit Peg-IFN plus Ribavirin oder als DAA-Kombination ± Ribavirin sehr hohe Ausheilungsraten erzielt werden.

Wir sind aktuell Zeuge von dramatischen Verbesserungen der antiviralen Therapiemöglichkeiten. Während unter Einsatz von Peg-IFN und Ribavirin die SVR-Raten beim Genotyp 1 bei ca. 50 % lagen, sind heute mit der Kombination verschiedener DAAs SVR-Raten von > 90 % möglich. Um aber das große Ziel, die Eradikation der chronischen Hepatitis C, in einem Land wie Deutschland zu erreichen, muss an einer ganz anderen Stellschraube gedreht werden: Solange nur etwa 20 % der infizierten Menschen in Deutschland diagnostiziert sind und die Therapierate nicht deutlich gesteigert wird, kann auch mit einer nahezu 100 %igen Erfolgsrate der Therapie die Ausrottung nicht erreicht werden, wie Abbildung 6 eindrucksvoll dokumentiert.

