

# Wichtiges zur chronischen Hepatitis C

Beat Müllhaupt<sup>a</sup>, Darius Moradpour<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, UniversitätsSpital Zürich

<sup>b</sup> Service de Gastroentérologie et d'Hépatologie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois

Die Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) ist eine der häufigsten Ursachen einer chronischen Lebererkrankung und kann über Jahrzehnte zur Leberzirrhose und zum hepatozellulären Karzinom führen. Es wird geschätzt, dass es weltweit 120–200 Millionen infizierte Personen gibt. In der Schweiz geht man davon aus, dass ca. 1% der Bevölkerung chronisch infiziert ist. Obwohl durch Screening von Blut und Blutprodukten sowie durch die Angabe von Spritzenutensilien an i.v.-Drogenkonsumenten die Zahl der Neuinfektionen seit 1990 markant rückläufig ist, wird die Zahl der Patienten, die eine Leberzirrhose und/oder ein hepatozelluläres Karzinom entwickeln, bis ca. 2020 noch weiter zunehmen.

## Neue Risikogruppen

Da die Infektion meistens asymptomatisch oder oligosymptomatisch verläuft, bleibt sie bei einer Vielzahl von Patienten oft lange unentdeckt. Bisher konzentrierten sich die Screening-Bemühungen auf Risikogruppen (z.B. Bluttransfusionen vor 1990, i.v.-Drogenkonsum etc.). Neuere Untersuchungen aus den USA zeigen, dass zusätzlich auch das Screening von allen Personen, die zwischen 1945 und 1965 geboren sind, kosteneffektiv ist. Es wird geschätzt, dass sich in dieser Bevölkerungsgruppe, die rund 27% der US-Bevölkerung umfasst, 75% aller HCV-Infizierten konzentrieren. Entsprechend empfiehlt das amerikanische CDC bei allen Personen, die in diesem Zeitraum geboren sind, einmal einen HCV-Test durchzuführen, unabhängig vom Risikoverhalten [1]. Es ist aktuell noch unklar, ob sich diese Empfehlung auch auf Europa übertragen lässt.

Ist die Diagnose einer chronischen HCV-Infektion einmal gestellt, ist es wichtig zu klären, ob bereits eine Therapieindikation besteht. Grundsätzlich wird eine Behandlung empfohlen, wenn das Fibrotestadium  $\geq$ F2 nach Metavir beträgt [2]. Natürlich müssen aber auch andere Faktoren wie Alter, Begleiterkrankungen, die Wahrscheinlichkeit für eine Leberzirrhose, die Erfolgschancen einer antiviralen Behandlung und die persönlichen Umstände in die Entscheidungsfindung einfließen. In den letzten Jahren konnten verschiedene Kofaktoren wie Alkoholüberkonsum, metabolisches Syndrom/Insulinresistenz, Koinfektionen und Rauchen (Cannabis und Nikotin) identifiziert werden, die das Fortschreiten zur Zirrhose beschleunigen. Zu einer umfassenden Patientenbetreuung gehört es, diese Faktoren ins Behandlungskonzept miteinzubeziehen und positiv zu beeinflussen (Reduktion von Alkohol- und Nikotinkonsum, Gewichtsabnahme, Impfung gegen Hepatitis B).

## Prävention und Behandlung von therapieinduzierten Depressionen

Seit mehr als zehn Jahren war die Kombination von pegyliertem Interferon- $\alpha$  (PEG-IFN- $\alpha$ ) und Ribavirin (RBV) für 24–48 Wochen der Standard zur Behandlung der chronischen Hepatitis C. Diese Therapie führt bei Genotyp 1 in 40–50%, bei Genotyp 2/3 in 70–80% und bei Genotyp 4 in 40–70% der Patienten zu einer dauerhaften Viruselimination. Die Behandlung ist bekannterweise mit vielen Nebenwirkungen behaftet [2]. Insbesondere leiden viele Patienten unter Stimmungsschwankungen, Reizbarkeit und Depression. In einer neueren Untersuchung konnte gezeigt werden, dass auch bei Patienten ohne bekannte Depression eine gleichzeitige Behandlung mit Escitalopram die Entwicklung einer Interferon-induzierten Depression reduzieren kann und gleichzeitig die Lebensqualität verbessert [3]. Somit kann die Behandlung mit einem Antidepressivum auch bei Patienten ohne bekannte Depression in der Anamnese sinnvoll sein.

## Neue Therapieoptionen



Obwohl die Behandlung der chronischen Hepatitis C in den letzten Jahren grosse Fortschritte verzeichnet hat, waren die Heilungsraten, insbesondere bei Patienten mit Genotyp 1, immer noch unbefriedigend, die Therapiedauer lange und die Nebenwirkungsraten hoch. Entsprechend wird intensiv an der Entwicklung von direkt wirkenden antiviralen Substanzen (direct acting antivirals, DAAs) geforscht, die verschiedene essentielle Schritte des viralen Replikationszyklus hemmen können. Die erste Generation von DAAs, die NS3-4A-Proteaseinhibitoren Boceprevir (BOC) (Victrelis<sup>®</sup>) und Telaprevir (TVR) (Incivo<sup>®</sup>), sind seit knapp einem Jahr in der Schweiz zur Behandlung der chronischen Hepatitis C vom Genotyp 1 zugelassen. Da es bei einer Monotherapie mit BOC oder TVR rasch zur Selektion von resistenten Virusstämmen kommt, müssen diese beiden Proteasehemmer immer in Kombination mit PEG-IFN- $\alpha$  und RBV eingesetzt werden. Diese Tripeltherapie mit BOC oder TVR führt bei behandlungsnaiven Patienten zur einer Verbesserung der dauerhaften Viruselimination um rund 25% auf rund 70%. Die Ansprechrate von therapieerfahrenen Patienten hängt von der ersten Therapieantwort ab (Definitionen siehe [4]). Sie ist am höchsten bei Relapsen (>80%), beträgt ca. 50% bei partiellen Respondern und ca. 30% bei Null-Respondern. Die Behandlungsschemata sind sehr komplex und können hier nicht im De-



Beat Müllhaupt



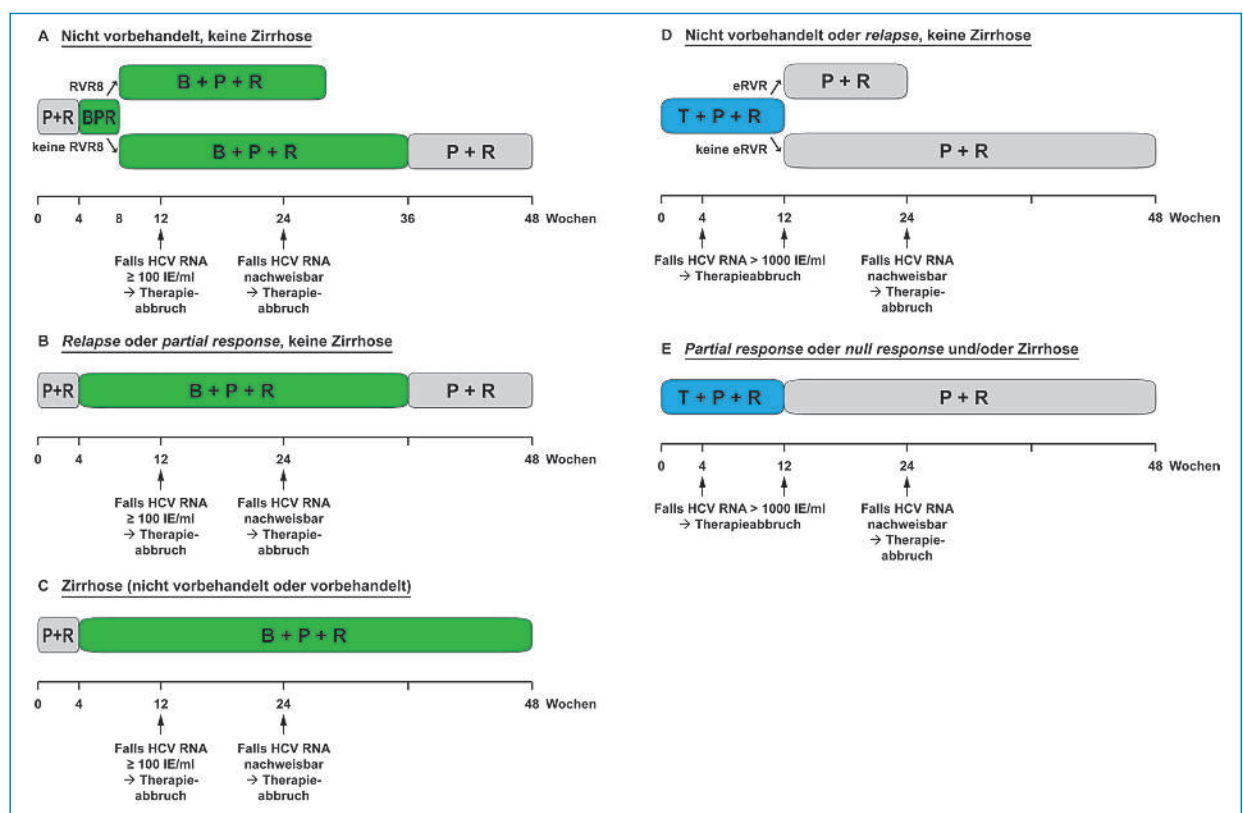
Darius Moradpour

tail dargelegt werden (Abb. 1 ). Wir verweisen deshalb auf das kürzlich publizierte Expert-Opinion-Statement der Schweizerischen Arbeitsgruppe zum Studium der Leber (Swiss Association for the Study of the Liver, SASL), in dem die wichtigsten Aspekte der neuen Tripeltherapie diskutiert werden [4]. Eine Übersicht über die Therapiekosten zeigt Tabelle 1 .

TVR wird unabhängig vom Schema ab Beginn der Therapie während 12 Wochen eingesetzt. Die Therapiedauer wird bestimmt durch das virologische Ansprechen bei Woche 4 und 12 (eRVR: extended rapid virological response), den Fibrosegrad (Zirrhose ja oder nein) und das initiale Therapieansprechen bei therapieerfahrenen Patienten. Im Gegensatz dazu wird BOC immer erst nach

einer vierwöchigen Lead-in-Phase mit PEG-IFN- $\alpha$  und RBV gestartet. Die Therapiedauer wird dann ebenfalls durch das virologische Ansprechen (RVR8, rapid virologic response nach 8 Wochen), den Fibrosegrad und das initiale Therapieansprechen festgelegt. Einerseits ist die neue Tripeltherapie wirksamer, andererseits aber auch mit mehr Nebenwirkungen verbunden, weshalb die Therapieindikation immer sehr sorgfältig abgewogen werden muss.

Mit der BOC-basierten Tripeltherapie komme Anämie und Dysgeusie deutlich häufiger vor, während mit der TVR-basierten Tripeltherapie Anämie, Hautausschlag und gastrointestinale Nebenwirkungen häufiger beobachtet werden als mit PEG-IFN- $\alpha$  und RBV alleine. Da beide



**Abbildung 1**

Tripeltherapie der chronischen Hepatitis C vom Genotyp 1. (A–C) Therapieschemata für Boceprevir-(B)-basierte Tripeltherapie. (D–E) Therapieschemata für Telaprevir-(T)-basierte Tripeltherapie.

eRVR = extended rapid virologic response (d.h. HCV-RNA in Therapiewoche 4 und 12 nicht nachweisbar); HCV = Hepatitis-C-Virus; P = PEG-IFN- $\alpha$ ; R = Ribavirin; RVR8 = rapid virologic response in Woche 8 (d.h. HCV-RNA in Therapiewoche 8 nicht nachweisbar).

**Tabelle 1**

Therapiekosten für eine nicht abgebrochene Behandlung für einen Patienten über 75 kg, der während 48 Wochen behandelt wird (gemäss Kompendium von November 2012).

	Kosten Monatspackung (Beiträge gerundet)	Kosten bei Therapiedauer 12 Monate (Beiträge gerundet)
<b>PEG-INF</b>	Fr. 1 260–1 335	Fr. 10 220–16 015
<b>Ribavirin</b>	Fr. 1 095–1 180	Fr. 13 141–14 168
<b>Incivo</b>	Fr. 11 445	Fr. 34 335
<b>Victrelis</b>	Fr. 4 433	Fr. 48 762
<b>Total</b>		<b>Fr. 57 695–78 945</b>

Für Patienten unter 75 kg oder falls die Behandlung auf 24 resp. 28 Wochen verkürzt werden kann, reduzieren sich die Kosten. Eine Therapieverkürzung ist bei mindestens 50–60% der unbehandelten Patienten möglich.

Proteasehemmer über das Zytochrom P450 metabolisiert werden, bestehen viele Interaktionen, die berücksichtigt werden müssen. Laufend werden auch neue Interaktionsdaten publiziert, und es ist deshalb empfehlenswert, für die neuesten Informationen Online-Datenbanken zu konsultieren, zum Beispiel <http://www.hepdruginteractions.org>, Epocrates oder Medscape. Die neuen Behandlungsschemata für die chronische Hepatitis C sind sehr komplex, weshalb eine enge Zusammenarbeit mit einem erfahrenen Zentrum empfehlenswert ist.

Obwohl die Einführung der Proteasehemmer der ersten Generation einen wichtigen Fortschritt darstellt, wird sich die Therapielandschaft durch die Zulassung weiterer DAAs in den nächsten Jahren stark verändern. Die Hoffnung auf eine interferonfreie Behandlung, mit der alle HCV-Genotypen mit weniger Nebenwirkungen, kürzer (12–24 Wochen) und erfolgreicher (Heilungsrate über 90%) behandelt werden können, scheint keine Utopie mehr zu sein [5].

---

#### Korrespondenz:

Prof. Beat Müllhaupt  
Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie  
UniversitätsSpital Zürich  
Rämistrasse 100  
CH-8091 Zürich  
[Beat.Muellhaupt\[at\]jusz.ch](mailto:Beat.Muellhaupt[at]jusz.ch)

Prof. Darius Moradpour  
Service de Gastroentérologie et d'Hépatologie  
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois  
Rue du Bugnon 44  
CH-1011 Lausanne  
[Darius.Moradpour\[at\]chuv.ch](mailto:Darius.Moradpour[at]chuv.ch)

---

#### Literatur

- 1 Smith BD, Morgan RL, Beckett GA, Falck-Ytter Y, Holtzman D, Teo CG, 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.
- 2 European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology.* 2011;55:245–64.
- 3 Schaefer M, Sarkar R, Knop V, Effenberger S, Friebe A, Heinze L, et al. Escitalopram for the Prevention of Peginterferon- $\alpha$ 2a-Associated Depression in Hepatitis C Virus-Infected Patients Without Previous Psychiatric Disease. A Randomized Trial. *Annals of Internal Medicine.* 2012;157:94–103.
- 4 SASL. Treatment of chronic hepatitis C genotype 1 with triple therapy comprising telaprevir or boceprevir. *Swiss Med Wkly.* 2012;142:w13516.
- 5 Lok AS, Gardiner DF, Lawitz E, Martorell C, Everson GT, Ghalib R, et al. Preliminary study of two antiviral agents for hepatitis C genotype 1. *New Engl J Med.* 2012;366:216–24.