

Neue Leitlinien Die neuen Therapieleitlinien für die Behandlung der Hepatitis B und C fordern zu einer breiteren Diagnostik und früheren Therapie auf.

Von Prof. Dr. Jörg Petersen, Dr. Albrecht Stoehr, Prof. Dr. Andreas Plettenberg, Dr. Karen Olah, Dr. Michael Sabranski, Dr. Peter Buggisch

Therapie der Hepatitis B und C

Etwa eine Million Menschen ist in Deutschland nach Schätzungen mit den Hepatitisviren B oder C infiziert. Von diesen sind bislang allerdings nur eine Minderheit identifiziert und noch weniger adäquat therapiert. Zum diesjährigen Welthepatistag (19. Mai) gab es daher eine konzertierte Aktion vom nationalen Kompetenznetzwerk Hepatitis, der Deutschen Leberstiftung, und von Patientenselbsthilfegruppen wie der Leberhilfe e. V. mit Unterstützung der pharmazeutischen Industrie, um verstärkt auf eine bessere Erkennung und Behandlung chronischer Hepatiden hinzuarbeiten. In diesem Zusammenhang möchten wir Ihnen an dieser Stelle die neuen Therapieleitlinien für die Behandlung der Hepatitis B und C vorstellen, die zu einer breiteren Diagnostik und früheren Therapie auffordern.

Praxisorientierte Hilfestellung

Die neuen Leitlinien stellen praxisorientierte Hilfestellungen für das Vorgehen bei Hepatitis B und Hepatitis C dar. Ende 2007 konnte zunächst eine nationale S3 Leitlinie zur Therapie der Hepatitis B veröffentlicht werden, es folgte im Februar 2009 eine neue Europäische Leitlinie zur Therapie der Hepatitis B (Leitlinie der European Association for the Study of the Liver (EASL)). Beide Leitlinien sind online frei erhältlich (s.u.). Für die Hepatitis C wird derzeit eine neue nationale Leitlinie erstellt, die Mitte 2009 in der Zeitschrift Gastroenterologie veröffentlicht wird und hier bereits in Auszügen dargestellt werden kann. Im Nachfolgenden möchten wir Ihnen Auszüge aus den wichtigsten Kapiteln

der Leitlinien vorstellen und darauf hinweisen, dass das Management und die Therapie der Hepatitis B und C Infektion spezielle Kenntnisse erfordert und in der Hand eines in dieser Thematik erfahrenen Arztes liegen sollte. Der höchste Evidenzgrad der deutschen Leitlinien lautet [A] und entspricht randomisierten kontrollierten Studien, der niedrigste Evidenzgrad lautet [D] und entspricht Expertenmeinungen.

Neue Leitlinien zur Therapie der Hepatitis B

Therapieindikation für die chronische Hepatitis B: Bei Patienten mit Nachweis von HBsAg sollte zunächst geklärt werden, ob es sich um eine akute Hepatitis B Virus (HBV)-Infektion handelt. Bei Patienten mit akuter HBV-Infektion ist auf Grund der hohen Spontanheilungsrate beim Erwachsenen außerhalb von Studien keine Therapieindikation für die aktuell verfügbaren antiviralen Medikamente gegeben [Empfehlungsgrad A]. Bei den ersten Anzeichen einer Einschränkung der Lebersynthese sollte eine antivirale Therapie mit einem Nukleos(t)idanalogen durch-

geführt werden. Außerdem ist zu diesem Zeitpunkt eine Kontaktaufnahme mit einem Transplantationszentrum sinnvoll [C].

Sollte es sich um einen Patienten mit chronischer HBV-Infektion handeln, ist zunächst zu prüfen, ob der Patient eine Leberzirrhose aufweist. Patienten mit fortgeschrittener Fibrose oder Zirrhose benötigen eine antivirale Therapie bei jedem Nachweis einer Virämie [B].

Die Indikationsstellung bei Patienten ohne Leberzirrhose berücksichtigt in erster Linie die Höhe der Virusreplikation im Serum (Grenzwert 2×10^3 IU/ml, entsprechend 10^4 Viruskopien/ml), den Entzündungs- und Fibrosestatus in der Biopsie und die Höhe der Serumtransaminasen [B] (Tab. 1). Wichtig ist, dass die neuen Leitlinien keine Unterschiede in der Indikationsstellung zur antiviralen Therapie zwischen HBsAg-positiven und HBsAg-negativen Patienten machen.

Bei Patienten mit sehr hoher Viruslast aber normalen Transaminasen bzw. ohne Zeichen einer entzündlichen Aktivität in der Histologie (hochvirämische HBsAg-Träger) ist keine zwingende Behandlungsindikation gegeben. Allerdings können Risikofaktoren für ein

Tab. 1: Behandlungsindikationen Chronische Hepatitis B

Behandlungsbedürftige Patienten	HBV DNA $>10^4$ Kopien/ml (2×10^3 IU/ml) GPT $> 2 \times$ ULN oder Histologie $>$ minimale entzündliche Aktivität / geringe Fibrose [B]
Besonders behandlungsbedürftige Patienten	Patienten mit fortgeschrittener Fibrose oder mit Zirrhose bei jeglichem HBV DNA Nachweis [B]
Nicht behandlungsbedürftige Patienten	HBsAg Träger (B): wiederholt HBV-DNA negativ oder $< 10^4$ Kopien/ml, wiederholt normale Transaminasen und höchstens minimale entzündliche Aktivität/geringe Fibrose in der Biopsie (B)

Abb. 1: Therapieindikationen

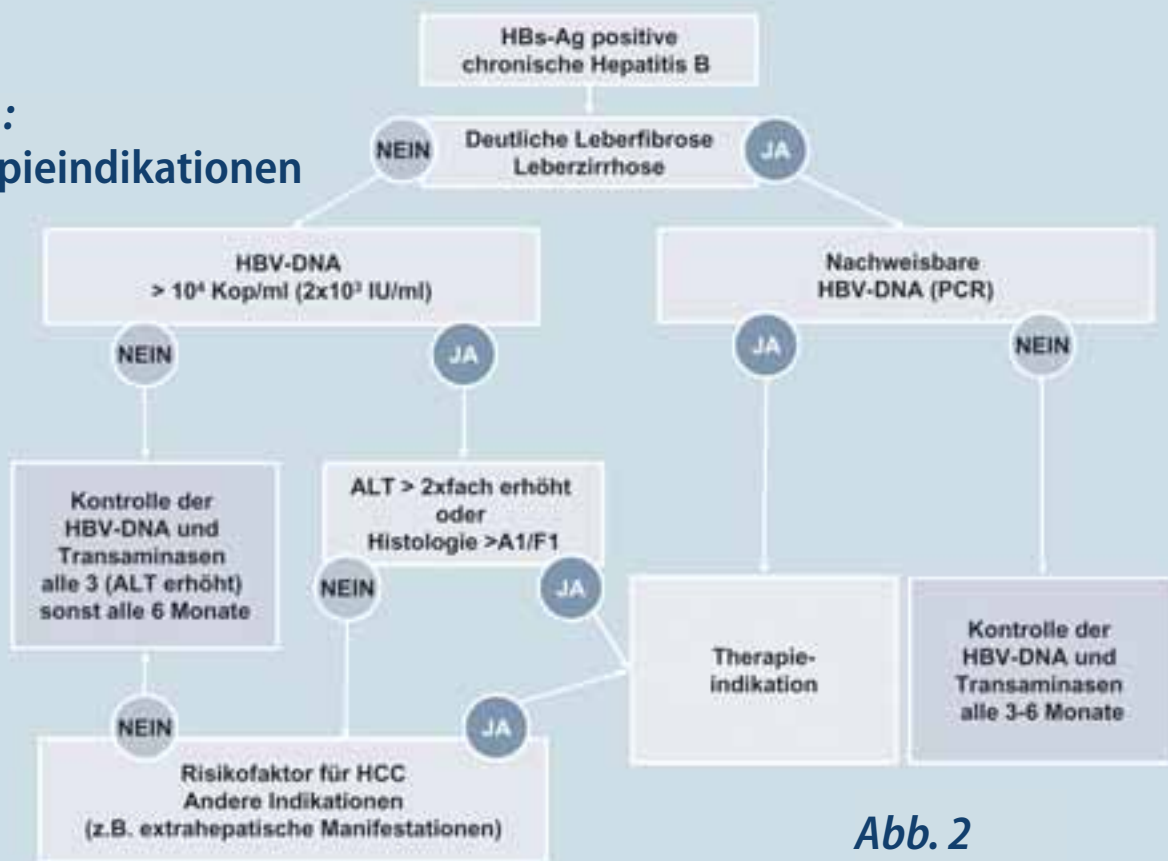


Abb. 2

Hepatozelluläres Karzinom (HCC) sowie berufliche und soziale Aspekte und extrahepatische Komplikationen im Individualfall eine Therapie begründen [C] (Übersicht zur Therapieindikation in Abb. 1).

Therapie der Hepatitis B

Wenn eine Behandlungsindikation besteht, ist die richtige Auswahl der Therapie der entscheidende Punkt. Es stehen momentan die in Tabelle 2 aufgeführten Medikamente zur Verfügung. Bei der Auswahl der Medikamente sollte zunächst geprüft werden, ob eine (PEG) Interferon-alfa Therapie möglich und sinnvoll ist.

Therapie mit (PEG) Interferon alfa

(PEG)-Interferon alfa kann zur primären Behandlung einer chronischen Hepatitis B bei HBeAg-positiven und HBeAg-negativen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung

(maximal Child-Pugh A Leberzirrhose) eingesetzt werden [A]. Nebenwirkungen und Kontraindikationen einer Therapie mit Interferon alfa sind zu beachten. Aufgrund der mindestens äquivalenten Ansprechrate, aber einer patientenfreundlicheren Applikation einmal pro Woche ist die Therapie mit PEG-Interferon alfa dem Standard-Interferon alfa vorzuziehen [C]. Besonders günstige Faktoren für eine Interferontherapie sind:

- HBV Genotyp A
- Niedrige Viruslast ($<10^6$ Kopien/ml bzw. $<2 \times 10^5$ IU/ml)
- mindestens zweifach erhöhte Transaminasen (ideal >5 fach erhöht)
- nicht vorbehandelte Patienten.

Therapie mit Nukleos(t)idanaloga

Wenn eine Therapie mit Nukleos(t)idanaloga durchgeführt wird, sollte das Stadium der Lebererkrankung sowie die Höhe der HBV-Virämie berücksichtigt werden [B].

Liegt eine Leberzirrhose vor, ist eine Substanz mit hoher genetischer Resistenzbarriere oder auch primär eine Kombinationstherapie zu bevorzugen [C]. Die Kenntnis der antiviralen Aktivität, der Resistenzbarriere und des Resistenzprofils der zur Verfügung stehenden oralen antiviralen Medikamente ist Voraussetzung für den rationalen Einsatz eines Nukleos(t)idanalogs [C]. Die Selektion resistenter Virusvarianten sollte vermieden werden. Kontrollen von HBV-DNA und ALT werden initial nach vier Wochen, anschließend alle drei Monate unter Therapie empfohlen [B]. Bei Nichtansprechen der Therapie mit einem Nukleosid- oder Nukleotidanaloga sollte die Behandlung spätestens nach sechs Monaten angepasst werden [C]. Als ausreichendes Ansprechen wird mittlerweile eine Reduktion der HBV-DNA unter die Nachweisgrenze einer quantitativen PCR Reaktion (<50 Kopien/ml) angesehen (EASL Leitlinie 2009). In der deutschen Leitlinie 2007 wird noch eine Kopienanzahl von <1000 /ml angegeben [B]. Dieser Unterschied reflektiert die zunehmende Potenz der neueren Nukleos(t)idanaloga zur Vermeidung von Resistenzen und die sich durchsetzende Verbreitung der quantitativen HBV-PCR Testung auch im Hepatitis B-Bereich. Bei kontinuierlicher Abnahme der HBV-DNA zu Monat sechs unter einer Substanz mit geringem Resistenzrisiko im ersten Behandlungsjahr kann die Therapie als Monotherapie fortgeführt werden, auch wenn die HBV Virämie zu Monat sechs noch nicht die angesprochenen Kriterien erfüllt. Es sollte in jedem Falle jedoch spätestens nach einem Jahr eine Modifikation der Therapie erfolgen, wenn der

Tab. 2: Behandlung der chronischen Hepatitis B (Stand 30.03.2009)

Zugelassene Medikamente	Dosierung
Interferone alfa PEG Interferon alpha 2a (Pegasys®) Interferon alfa 2a (Roferon®) Interferon alfa 2b (Intron A®)	180 µg 1 x wöchentlich für maximal 48 Wochen 2,5–5 Mio IU / m ² 3 x wöchentlich für 4–6 Monate 5–10 Mio IU 3 x wöchentlich für 4–6 Monate
Nukleosidanaloga Lamivudin (Zeffix®) Entecavir (Baraclude®) Telbivudin (Sebivo®)	100 mg 1 x täglich 0,5 mg 1 x täglich (naiv), 1 mg bei Lamivudin-Resistenz 600 mg 1 x täglich
Nukleotidanaloga Adefovirdipivoxil (Hepsera®) Tenofovir Disoproxil (Viread®)	10 mg 1 x täglich 245 mg 1 x täglich

Patient nicht HBV-DNA negativ wird [C]. (Übersicht eines Behandlungsalgorithmus in Abb. 2).

Vorgehen bei Resistenzen

Grundsätzlich sind primäres und sekundäres Therapieversagen zu unterscheiden. Ein primäres Therapieversagen liegt vor, wenn nach sechs Monaten Therapie eine Reduktion der HBV-DNA unter < 1000 Kopien/ml

nicht erreicht wird und ein weiterer Abfall der HBV-DNA bis zum Monat zwölf nicht erfolgt [C]. Von einer sekundären Resistenz wird ausgegangen, wenn nach primärem Ansprechen ein Anstieg der HBV-DNA um mindestens 1-log Stufe über den Nadir unter fortgesetzter antiviraler Therapie auftritt. In beiden Fällen ist zunächst die Therapiecompliance des Patienten zu überprüfen. Eine unkontrollierte sequenzielle antivirale Therapie nach Auftreten einer Resistenz ist unbedingt

zu vermeiden, da hiermit Resistenzen gegen verschiedene Substanzen selektioniert werden können. Resistenzen sollten möglichst frühzeitig erkannt werden, damit eine schnelle Therapieanpassung erfolgen kann [B]. Für das Vorgehen bei Lamivudinresistenz gibt es die meiste Evidenz: Die Therapie ist möglichst frühzeitig anzupassen, d. h., sobald sich ein virologischer Rückfall („rebound“) zeigt, auch wenn noch kein biochemischer Rückfall erfolgt ist [B]. Primär ist die zusätzliche Gabe von Nukleotidanaloga mit nicht-überlappendem Resistenzprofil (sog. „add-on“ Strategie) zu empfehlen [B].

Abb. 2: Therapiealgorithmus

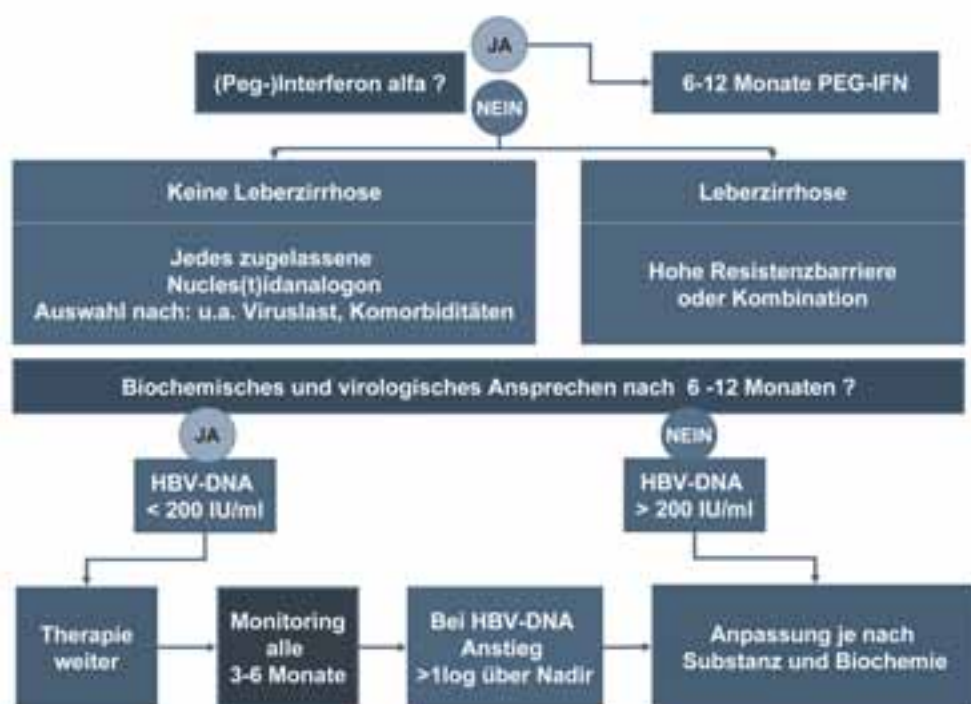
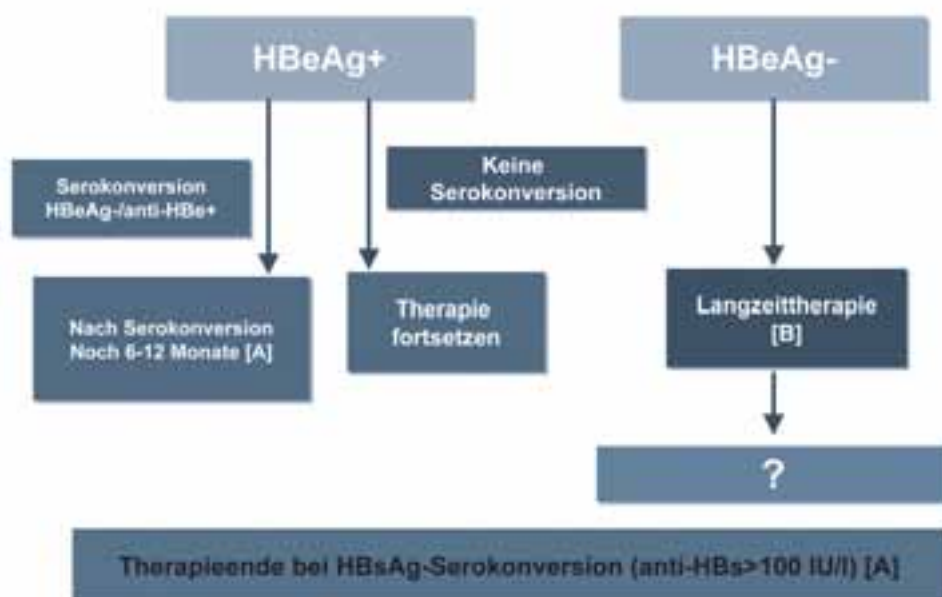


Abb. 3: Wann kann eine Therapie beendet werden?



Dauer der Therapie mit Nukleos(t)idanaloga

Eine antivirale Therapie mit Nukleos(t)idanaloga ist zunächst dauerhaft durchzuführen. HBeAg-positive Patienten sollten nach erfolgter HBeAg-Serokonversion für mindestens sechs, besser jedoch für zwölf Monate weiterbehandelt werden [A]. Die Therapie-dauer bei HBeAg-negativen Patienten ist nicht genau definiert, in der Regel ist eine Dauertherapie notwendig [B]. Eine orale antivirale Therapie kann in jedem Fall beendet werden, wenn eine HBsAg-Serokonversion mit Ausbildung neutralisierender Anti-HBs Antikörper mit einem Titer > 100 IU/ml erfolgt ist [A] (Abb. 3).

Ein Zustand nach Hepatitis B sollte als Diagnose niemals von einem Arztbrief verschwinden, da eine chronische Hepatitis B niemals komplett im Sinne einer Eradikation ausheilt und es in Phasen einer Immunsuppression zu Reaktivierungen von Hepatitis B kommen kann, die zum Teil fulminant verlaufen können und die eine präventive Therapie mit Nukleos(t)idanaloga notwendig machen können.

Die komplette Leitlinie ist auf der Homepage der DGVS (www.dgvs.de) und des Kompetenznetzes Hepatitis (www.kompetenznetz-hepatitis.de) zum kostenfreien Download bereitgestellt worden. Die neue Europäische Leitlinie 2009 der EASL ist ebenfalls kostenlos unter www.easl.ch herunterzuladen.

Hepatitis C: Was sich mit den neuen Leitlinien ändert

Die letzte Leitlinie zur Hepatitis C datiert von 2004, seither hat es bei der Diagnostik, den Behandlungsmöglichkeiten und der Führung der Therapie einer Hepatitis C zahlreiche grundlegende Veränderungen gegeben. Eine Überarbeitung und Neuauflage der S3 Leitlinie war daher dringend notwendig. Neben der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), dem Kompetenznetz Hepatitis, und anderen Fachgesellschaften, war als Novum auch die Schweizer und die

Österreichische Gesellschaft für Gastroenterologie beteiligt, so dass eine Leitlinie für den gesamten deutschen Sprachraum entstand. Die Empfehlungen (als S3 Leitlinie) bedeuten eine grundlegende Veränderung der Therapierichtlinien und sind im Folgenden dargestellt.

Diagnostik

Da die Hepatitis C bei der Mehrzahl der Patienten bisher undiagnostiziert ist, sollte nicht nur bei erhöhten Leberwerten, sondern auch in Risikogruppen gezielt gesucht werden (Tab. 3). Als Suchtest dient der Antikörpertest, lediglich bei Dialysepatienten, einer HIV-Koinfektion oder Vorliegen einer Immunsuppression sowie bei Verdacht auf eine akute Infektion sollte direkt der HCV-RNA-Nachweis erfolgen, da HCV-Antikörper bei dieser Konstellation (noch) fehlen können.

Eine Quantifizierung der HCV-RNA sowie die Bestimmung des Genotyps werden im Wesentlichen zur Planung der antiviralen Therapie benötigt. Die weitere Diagnostik beinhaltet neben klinisch-biochemischen Parametern den Ausschluss einer Leberzirrhose, eines hepatozellulären Karzinoms sowie einer Koinfektion mit dem Hepatitis B- oder HI-Virus. Zur Beurteilung der Leberfibrose wird neben der Leberbiopsie erstmals nichtinvasiven Verfahren ein diagnostischer Stellenwert eingeräumt (Abb. 4).

Akute Hepatitis C und Prophylaxe

Aufgrund des parenteralen Übertragungsweges des HC-Virus sind Vorsichtsmaßnahmen im medizinischen Bereich sowie bei intravenösem Drogenkonsum notwendig. Dagegen muss der generelle Kontakt mit Personen mit einer HCV-Infektion keineswegs gemieden werden. Vor allem Kindern sollte der Zugang zu Gemeinschaftseinrichtungen (Kindergarten, Kindertagesstätten etc.) ermöglicht werden. Tätigkeiten auch im medizinischen Bereich sind in nicht verletzungsträchtigen Bereichen möglich. Eine Postinfektionsprophylaxe nach Nadelstichverletzung gibt es nicht, allerdings sind frühzeitige Kontrollen der HCV-RNA und weitere Kontrollen des Antikörpers im Verlauf notwendig um eine eventuelle Infektion rechtzeitig zu diagnostizieren.

Zur Behandlung der akuten Hepatitis C wird gegenwärtig die Monotherapie mit pegyliertem Interferon über 24 Wochen empfohlen, hierdurch können bei frühzeitiger Therapie sehr hohe Heilungsraten (> 90 %) erzielt werden. Die Behandlung sollte allerdings spätestens drei bis vier Monate nach der Exposition erfolgen.

Indikation zur Therapie der chronischen Hepatitis C

Die Indikationsstellung der antiviralen Therapie wurde erweitert, neben der chronischen Hepatitis C kann eine Therapieindikation auch bei extrahepatischen Manifestationen, beruflichen Gründen, zur Elimination des Infektionsrisikos sowie bei persönlichem Wunsch des Patienten bestehen. Erhöhte Transaminasen oder Fibrose

müssen nicht vorliegen. Bei Patienten mit einem Rückfall oder fehlendem Ansprechen auf eine Vorthherapie kann in Abhängigkeit des viralen Ansprechens in der Ersttherapie, der Qualität der Vorthherapie und der Schwere der Lebererkrankung eine Indikation zur Rethherapie gegeben sein, diese sollte möglichst in einem spezialisierten Zentrum erfolgen. Geeignet sind hier insbesondere Patienten mit einem Rückfall nach Beendigung der antiviralen Therapie (sog.

Abb. 4: Diagnostik der chronischen Hepatitis C

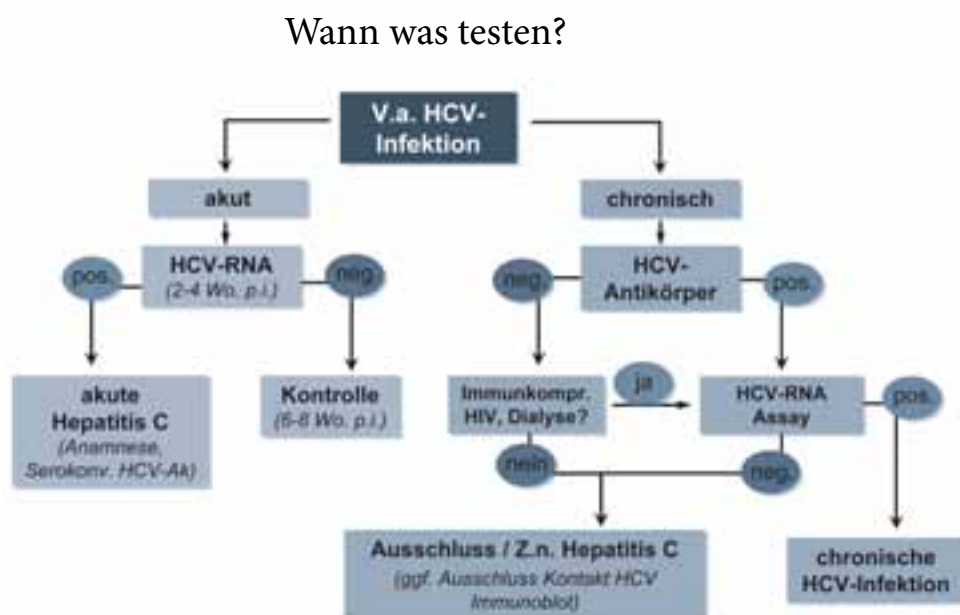
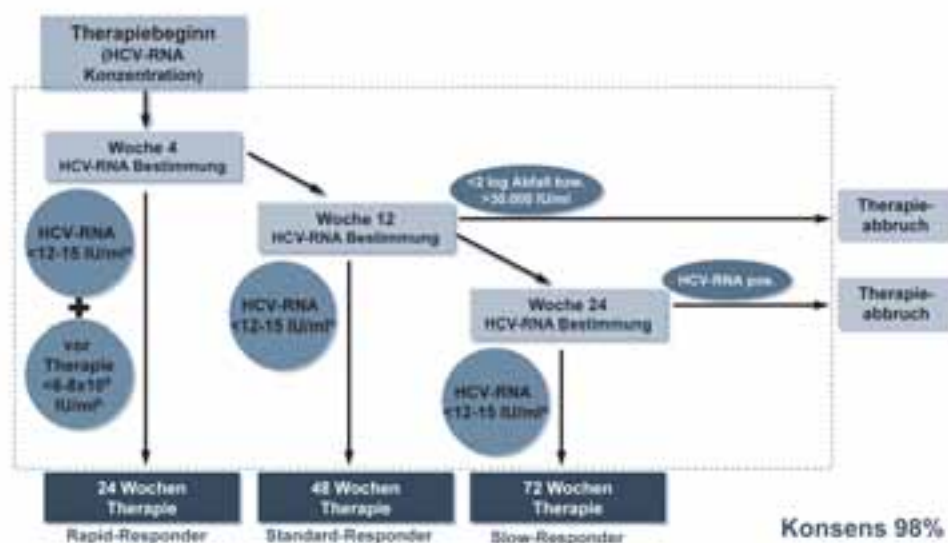


Abb. 5: Standardtherapie HCV-Genotyp 1/4



* HCV-RNA mit einem hochsensitiven Assay nicht nachweisbar, <12-15 IU/ml oder <50 IU/ml je nach verwendetem Assay.

* Grenzwert für Ausgangsviruslast vor Therapie in den zugrundeliegenden Studien für PEG-Interferon alfa 2b bei 600.000 und für PEG-Interferon alfa 2a bei 800.000 IU/ml. Ggf. keine Therapieverkürzung bei negativen Prädiktoren wie fortgeschrittene Fibrose / Zirrhose, metabol. Syndrom, Insulinresistenz, Steatosis hepatis. Keine Daten bei Patienten mit normalen Transaminasen.

„Relapse“). Die Kontraindikationen sind insbesondere schwere Zweiterkrankungen, schwere aktive Autoimmunerkrankungen, Schwangerschaft und Stillzeit und unkontrollierter Alkohol- und Drogenabusus.

Therapie der chronischen Hepatitis

Die Therapie der chronischen Hepatitis C erfolgt mit einem pegylierten Interferon und gewichtsadaptiertem Ribavirin. Hierbei sind hohe Ribavirindosen anzustreben (12-15 mg/kg KG). Die Therapiedauer richtet sich nach dem HCV-Genotyp, der HCV-RNA-Konzentration am Beginn der Therapie und dem Virusabfall unter Therapie. Die Thera-

pie ist somit deutlich individualisierter aber auch komplizierter geworden (siehe Abb. 5 und 6). Bei niedriger Ausgangsviruslast und raschem Abfall des Virus (Woche vier negativ - d.h. rapid viral response „RVR“) ist eine Verkürzung möglich, bei langsamem Abfall der Viruslast kann hingegen eine Verlängerung sinnvoll sein. Bei fehlendem Ansprechen zu Woche zwölf (< 30.000 IU/ml) bzw. 24 (noch positive RNA) sollte die Therapie beendet werden. Ganz wesentlich für den Erfolg ist die frühzeitige Behandlung von Nebenwirkungen, insbesondere auch möglicher psychischer Probleme.

Für die Behandlung von Relapsen (s.o.) oder Nonrespondern (keine Virus RNA Negativierung initial) steht gegenwärtig

ebenfalls nur die Gabe von pegyliertem Interferon und Ribavirin zur Verfügung. Hierbei sollte die Therapie möglichst von erfahrenen Experten durchgeführt werden um eine optimale Dosis aufrecht zu erhalten. Therapiepausen und zu starke Absenkungen der Medikamentendosis sollten unbedingt vermieden werden. Eine niedrigdosierte Langzeitmonotherapie mit Interferon zur Verhinderung der Fibroseprogression kann derzeit nicht empfohlen werden. Ergebnisse zu weiteren Studien mit diesem Ansatz stehen noch aus.

Spezielle Indikationen

Die Behandlung der HCV-Infektion im Rahmen einer Koinfektion mit dem Hepatitis B/D- oder HI-Virus oder nach einer Transplantation ist eigenen Algorithmen unterlegen und sollte von Spezialisten durchgeführt werden. Die Lebertransplantation stellt die Option bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Leberzirrhose oder ggf. einem hepatozellulären Karzinoms auf dem Boden einer Hepatitis C dar. Allerdings sind die Verläufe bei fortbestehender HCV-Infektion deutlich schlechter. Auch die Ergebnisse einer nach Lebertransplantation möglichen Peg-Interferon/Ribavirintherapie sind nach Transplantation schlechter. Nach Transplantation anderer Organe ist eine Therapie im Regelfall nicht mehr möglich, so dass möglichst eine Therapie im Vorfeld erfolgen sollte. Dies hat insbesondere eine Bedeutung für Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz.

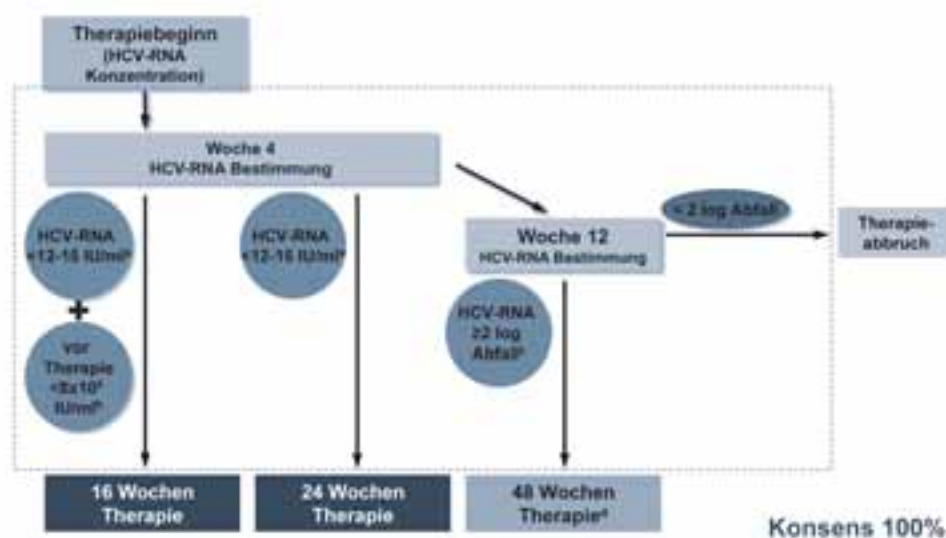
Koinfizierte Patienten haben in den meisten Fällen eine schlechtere Prognose und sollten möglichst immer einer antiviralen Therapie in einem Zentrum zugeführt werden. Bei Koinfektion mit dem HB-Virus sollte zunächst eine Interferon/Ribavirin-Therapie versucht werden, evtl. gefolgt von einem Nucleos(t)id-Analogon. Bei der HIV-Infektion muss zunächst eine stabile Immunlage erreicht werden bevor die HCV-Infektion behandelt werden kann. Jugendliche und Kinder haben bei der Behandlung vergleichbare Chancen wie Erwachsene.

Bessere Behandlungsergebnisse erwartet

Die überarbeitete Leitlinie trägt insbesondere mit der breiteren Indikationsstellung und der Individualisierung der Therapie den Studien der letzten Jahre Rechnung und dürfte zu besseren Behandlungsergebnissen führen, allerdings sind die Algorithmen deutlich komplexer geworden.

Prof. Dr. Jörg Petersen, Leberzentrum Hamburg im IFI Institut für Interdisziplinäre Medizin an der Asklepios Klinik St. Georg, E-Mail: petersen@ifi-medizin.de.

Abb. 6: Standardtherapie HCV-Genotyp 2/3



* HCV RNA mit einem hochsensitiven Assay nicht nachweisbar, <12-15 IU/ml oder <50 IU/ml je nach verwendetem Assay.

* Ggf. keine Therapieverkürzung bei negativen Prädiktoren wie fortgeschrittene Fibrose / Zirrhose. Ggf. Berücksichtigung weiterer negativer Prädiktoren wie Steatosis hepatis und niedrige ALT-Konzentration vor Therapiebeginn. Keine Daten bei Patienten mit normalen Transaminasen.

* Bei fehlendem Abfall der HCV RNA unter die Nachweisgrenze (<12-15 IU/ml) bis Woche 24 Therapieabbruch empfohlen.

* Therapiedauer 36, 48, ggf. 72 Wo. bei „slow-response“ bisher nicht genau bekannt. Wird gegenwärtig in prospektiven Studien untersucht.

Tab. 3: Indikation zur Durchführung einer HCV-Diagnostik

Der Großteil der HCV-Infektionen ist nicht diagnostiziert

Empfehlung:

Eine HCV-Diagnostik sollte erfolgen bei (A):

- Personen mit erhöhten „Transaminasen“ / Lebererkrankung unklarer Genese
- Empfängern von Blut und Blutprodukten (vor 1992)
- Transplantatempfängern
- Hämodialyse-Patienten
- Aktiven und ehemaligen i. v. Drogenkonsumierenden
- Insassen von Justizvollzugsanstalten
- HIV- und/oder HBV-Infizierten
- Haushaltsangehörigen bzw. Sexualpartnern HCV-Infizierter
- Kindern HCV positiver Mütter
- Personen mit Migrationshintergrund aus Regionen erhöhter anti-HCV-Prävalenz,
- Medizinischem Personal
- Blut-, Organ- und Gewebespendern

Darüber hinaus sollte eine HCV-Diagnostik einschließlich adäquater Beratung jedem gewährt werden, der eine entsprechende Untersuchung explizit wünscht (C).

Konsensus: 97%