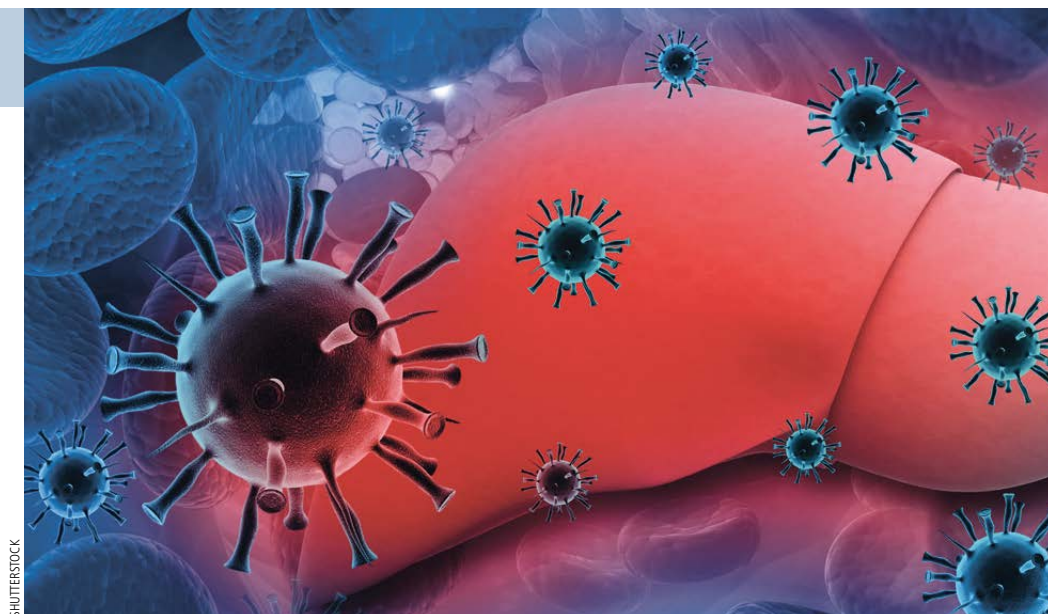


[ Dieses Dokument ist ausschließlich  
medizinischem Fachpersonal vorbehalten. ]



## Hepatitis C – ist die Infektion besiegt?

Die Zahl der mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) infizierten Menschen weltweit kann nur geschätzt werden – und hier zeigen sich bereits große Unsicherheiten. So schätzt z.B. ein aktueller Review, dass weltweit ca. 100 Millionen Menschen eine aktuelle oder durchgemachte Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) aufweisen und dass HCV pro Jahr ca. 700.000 Todesfälle verursacht (1). Ein anderer Review kommt hingegen zu dem Schluss, dass die globale Zahl der HIV-Infizierten bei mindestens 184 Millionen liege (2).

In einem Review aus dem Jahr 2003 ist von 170 Millionen Menschen die Rede, die weltweit chronisch mit HCV infiziert sind (3). Die Zahl der Todesfälle durch chronische Lebererkrankungen insgesamt wurde hier mit 1,4 Millionen jährlich angegeben, davon knapp 800.000 an Leberzirrhose und etwa 600.000 an primären Leberkarzinomen (3). Zumindest 20% dieser Todesfälle wurden HCV-Infektionen zugeschrieben (3).

Eine rezente Studie hingegen geht von einer niedrigeren Anzahl von chronischen HCV-Infektionen, nämlich 80 Millionen, aus (4).

### 1. Epidemiologie und Risikogruppen

Die „Global Burden of Disease“ (GBD)-Studie wurde im Hinblick auf die weltweite Entwicklung der Virushepatitiden zwischen 1990 und 2013 ausgewertet, und zwar sowohl bezüglich Morbidität und Mortalität akuter Virushepatitiden als auch bezüglich Zirrhose und hepatozellulären Karzinoms (HCC) als Folgen von Hepatitis B und C (5). Im genannten Zeitraum stieg die Anzahl der Todesfälle an Virushepatitiden (alle Erreger) um 63% an, die Zahl der verlorenen Lebensjahre

(„Years of Life Lost“ – YLL) um 34%, die Zahl der mit Behinderung gelebten Jahre („Years Lived with Disability“ – YLD) sowie der DALY („Disability-Adjusted Life-Years“\*) ebenfalls um jeweils 34% (5).

Betrachtet man allerdings die demographische Entwicklung, so bietet sich ein ganz anderes Bild: Rechnet man die quantitative Zunahme an Personen in der jeweiligen Population heraus, so sanken die YLL um 20%, die YLD um 13% und die DALY um 20%, während bei

den altersspezifischen Mortalitätsraten kein signifikanter Trend festzustellen war (5). Dennoch stieg die virale Hepatitis im weltweiten Ranking der Todesursachen von Platz 10 im Jahr 1990 auf Platz 7 im Jahr 2013 (5).

Zusammen machten Hepatitis B und C im Jahr 2013 96% der durch Virushepatitis verursachten Todesfälle und 91% der dadurch bedingten DALY aus (5). Weltweit sind dabei das Hepatitis-B-Virus (HBV) und das HCV etwa gleich häufig Todesursache, wobei aber die regionale Verteilung unterschiedlich ist: In den USA, Europa, dem Nahen Osten, Nordafrika, Australien und Lateinamerika überwiegt HCV bei Weitem, während im subsaharischen Afrika und großen Teilen Asiens HBV häufiger zu Todesfällen führt (5).

Betrachtet man die Veränderungen zwischen 1990 und 2013 nach Virustypen aufgeschlüsselt, so zeigt sich in allen Parametern (Mortalitätsrate, YLL, YLD und DALY) eine relative Abnahme des HBV und eine relative Zunahme von HCV (6).

In eine ähnliche Richtung deuten die Daten des European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). So wurden im Jahr 2015 aus 28 europäischen Ländern insgesamt 34.651 Fälle von Hepatitis C gemeldet, was einer unkorrigierten Rate von 8,6/100.000 Einwohner entspricht. Hepatitis C tritt häufiger bei Männern als bei Frauen auf (Rate männlich : weiblich ca. 1,9 : 1). Mehr als die Hälfte der Betroffenen (50,8%) waren zwischen 25 und 44 Jahre alt, 6,9% unter 25 (7).

Was sich in Europa insgesamt und auch in Österreich verändert hat, ist die Transmissionsroute bei Neuinfektionen. Diese wird zum Großteil durch i.v. Drogengebrauch („Persons Who Inject Drugs“ – PWID) getrieben, dazu kommt ein (geringerer) Anteil an Männern, die Sex mit Männern haben (MSM). Die Gruppe jener Patienten, die HCV auf anderen Wegen (vor allem über Blutprodukte) akquiriert haben, wird hingegen kleiner – ein nicht unbeträchtlicher Teil wurde oder wird mit den neuen „Direct Ac-

ting Antivirals“ behandelt, ein gewisser Teil ist inzwischen verstorben (7).

Zu den wichtigsten Risikogruppen gehören heute PWID, MSM und nicht zuletzt auch Gefängnisinsassen (2,7). Ein allgemeines HCV-Screening wird in Österreich nicht durchgeführt. Hingegen werden im Rahmen verschiedener Projekte manche Risikogruppen gescreent – z.B. ehemalige PWID in Wien, die sich nunmehr in Opioid-Substitutionstherapie befinden (8). Ein europäischer Review kam zu dem Schluss, dass ein HCV-Screening von PWID höchstwahrscheinlich kosteneffektiv ist (9).

Vor allem sollten Angehörige der „Baby Boomer“-Generation, d.h. Personen, die zwischen 1945 und 1965 geboren wurden, sollten auf HCV gescreent werden, weil vermutlich ca. 75% aller HCV-Infizierten in dieser Gruppe zu finden sind. Der Grund dafür dürfte zum Teil in mangelnder medizinischer Vorsorge bzw. dem noch nicht vorhandenen Wissen über HCV (z.B. Übertragung durch Blutprodukte) zu finden sein (10).

\*Die DALY sind die Summe aus YLL und YLD und damit quasi ein Maß für die Gesamtzahl der durch Krankheit verlorenen Jahre (siehe dazu die Definition der Weltgesundheitsorganisation unter [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/metrics\\_daly/en/](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/metrics_daly/en/)).

## 2. Verlauf, Symptome, Awareness, Vorgehen bei Verdacht

Nach Ansteckung mit HCV entsteht in 50 bis 85% der Fälle eine chronische HCV-Infektion. Die chronische HCV-Infektion kann sehr langsam progredient sein und führt keineswegs immer zu einer manifesten Lebererkrankung. Andererseits entwickeln zwischen 5 und 30% der chronisch HCV-Infizierten innerhalb von 20 bis 30 Jahren eine Leberzirrhose (11).

Die überwiegende Mehrzahl aller chronisch HCV-Infizierten weist keine oder nur eine gering ausgeprägte Symptomatik auf, wobei Müdigkeit sehr häufig vorhanden sein kann. Selbst bei manchen Patienten, die bereits eine Zirrhose entwickelt haben, kann die vorhandene Symptomatik unspezifisch sein (11). Zu den extrahepatischen Manifestationen der HCV-Infektion siehe Punkt 5.

Neben Müdigkeit können (seltener) auch Nausea, Anorexie, Myalgie, Arthralgie, Schwäche- bzw. Krankheitsgefühl und Gewichtsverlust auftreten (11). Seltener können auch Bauchschmerzen, Juckreiz und Dunkelfärbung

des Harns auftreten (11). Hepatitis C kann auch zu einer Einschränkung der kognitiven Fähigkeiten führen, ein Phänomen, dessen spezifischer Mechanismus noch nicht aufgeklärt ist (12-15).

Die Symptomatik ist in aller Regel unspezifisch, führt jedoch zu einer Einschränkung der Lebensqualität (16). Nach erfolgreicher Therapie bessert sich diese Einschränkung zumeist (17).

Auch das Verhalten der Transaminasen unterliegt einer breiten Variabilität (11). Bis zu einem Drittel aller Patienten mit chronischer HCV-Infektion haben normale ALT-Werte (18). Wenn eine ALT-Erhöhung vorhanden ist, so ist sie in der Mehrzahl der Fälle nicht sehr stark ausgeprägt; nur etwa 25% haben einen ALT-Wert, der mehr als das Doppelte über dem oberen Grenzwert liegt (11). Plötzliche, starke Anstiege der Aminotransferasen im Verlauf einer chronischen HCV-Infektion sind möglich, wobei die Ursache zumeist unklar bleibt (11). Die Korrelation zwischen den ALT-Spiegeln im Serum und der Leberhistologie ist im Allgemeinen eher schlecht (19).

Aus all den genannten Gründen ist die frühzeitige Diagnosestellung einer HCV-Infektion nicht einfach – umso wichtiger ist die Awareness = das Bewusstsein – für die Möglichkeit einer HCV-Infektion beim behandelnden Arzt. Abgesehen vom Screening der bereits genannten Risikogruppen, sollte dann auf HCV-Infektion getestet werden, wenn klinische und/oder laborchemische Hinweise vorliegen (z.B. erhöhte Transaminasen und/oder extrahepatische Manifestationen einer HCV-Infektion) (11).

Die diagnostische Evaluierung beginnt mit einem HCV-Antikörpertest. Ist dieser negativ, so ist eine chronische HCV-Infektion unwahrscheinlich. Ist er positiv oder inkonklusiv, so sollte die HCV-RNA bestimmt werden.

Ist die HCV-RNA positiv, so kann die Infektion als bewiesen gelten. Ist sie negativ und der Antikörpertest positiv, so handelt es sich entweder um eine abgeheilte Infektion oder um einen falsch positiven Antikörpertest (11).

---

### 3. Hepatitis C bei PWID

Da sich die Prävalenz der HCV-Infektion immer mehr in Richtung Risikogruppen verschiebt und PWID die größte Risikogruppe darstellen (2,7), ist es sinnvoll, die Epidemiologie der HCV-Infektion bei PWID näher zu betrachten. In einem 2011 publizierten, globalen systemischen Review wurden dazu Daten zusammengetragen (20).

HCV gehört, ebenso wie HBV, zu jenen Viren, die durch intravenösen Drogengebrauch durch Einsatz kontaminierter Nadeln besonders effektiv (und sogar effektiver als HIV) übertragen werden (20). Die HCV-Prävalenz bei PWID beträgt in 25 Ländern zwischen 60 und 80%, in

weiteren zwölf Ländern über 80%. Die Länder mit den größten PWID-Populationen waren China (HCV-Prävalenz 67%), Russland (HCV-Prävalenz 72,5%) und die USA (HCV-Prävalenz 73,4%) (20). Nach Regionen gerechnet, lebte 2010 die größte HCV-positive PWID-Population in Ost- und Südost-Asien (2,6 Millionen), gefolgt von Osteuropa (2,3 Millionen) (20).

In Europa lag, ebenso wie weltweit, ein breiter Bereich von HCV-Prävalenzzahlen vor, wobei der niedrigste angegebene Wert 21,7% für Slowenien war, der höchste Wert 90,5% für Estland. Für Österreich wird in diesem Review eine

HCV-Prävalenz bei PWID von 47,1% angegeben (20).

Global bedeutet dies (für das Jahr 2010) bei geschätzten zehn Millionen PWID (dies waren 2010 etwa 3,5-mal so viel wie die 2,8 Millionen HIV-positiven Personen und mehr als achtmal so viel wie die 1,2 Millionen HBsAg-Positiven) eine durchschnittliche HCV-Prävalenz von 67% (20).

PWID sind heute, wie bereits erwähnt wurde, auch in Österreich eine Hauptrisikogruppe für HCV-Infektion und sollten daher auf diese Infektion gescreent werden (2,7-9).

---

### 4. Koinfektion mit HIV

Gerade weil die HIV-Infektion heute in der Regel nicht mehr letal verläuft, sondern eher eine chronische Erkrankung darstellt, treten Komorbiditäten wie etwa eine gleichzeitig bestehende HCV-Infektion stärker in den Vordergrund. In Europa und den USA war, laut älteren Daten, etwa ein Drittel aller HIV-positiven Personen zugleich auch mit HCV infiziert (21).

Die WHO geht heute von einer Anzahl von 35 Millionen HIV-infizierten Patienten weltweit aus, wobei die HIV-Prävalenz in West- und Mitteleuropa bei 0,3% liegt (22). Laut einem aktuellen Review beträgt die Rate der Patienten mit chronischer Hepatitis C unter den HIV-Positiven ca. 25 bis 30%. Während die HIV-bedingte Mortalität seit Jahren sinkt, steigt die leberbedingte Mortalität bei HIV-Patienten, und die HCV-Koinfektion ist eine der wichtigsten Ursachen für Morbidität und Mortalität in dieser Population (22).

Eine der Folgen der Tatsache, dass die HIV-Infektion an Bedrohlichkeit verloren hat, ist der Anstieg von HCV-Infektionen in der Population der HIV-Positiven zwischen 2002 und 2013, ein Phänomen, das in erster Linie in der Gruppe der MSM zu beobachten war (22). So stiegen z.B. in der Schweizer HIV-Kohortenstudie zwischen 1998 und 2011 die HCV-Infektionsraten um das 18-Fache (23).

Auch die Rate an Reinfektionen nach erfolgreicher HCV-Therapie steigt – bis zu 15 Reinfektionen pro 100 Personenjahre sind beschrieben (24). Es ist zu erwarten, dass diese Rate angesichts der modernen, interferonfreien Therapiemöglichkeiten weiter steigt (22). Dies mag die derzeit noch in Leitlinien empfohlene Methode des HCV-Screening durch Antikörpertests (25) in Frage stellen, weil dadurch eine akute Hepatitis C verzögert diagnostiziert werden könnte (22). Dies wiederum kann zu einem erhöhten HCV-Übertragungsrisiko führen (26).

Die Rate der spontanen HCV-Clearance nach akuter HCV-Infektion liegt im Allgemeinen bei MSM um die 40% (22), obwohl in anderen Studien auch erheblich niedrigere Raten, etwa 15% (27), beschrieben wurden.

Die HIV-Infektion beschleunigt, im Vergleich zur HCV-Monoinfektion, die Progression der HCV-bedingten Lebererkrankung, insbesondere dann, wenn die Immundefizienz zunimmt (21). Es kommt zu einer beschleunigten Fibroseprogression (28) und auch zu einem deutlich erhöhten Zirrhoserisiko (29).

Prinzipiell sind Patienten mit HIV-Koinfektion bezüglich ihrer HCV-Infektion nicht anders zu behandeln als HCV-monoinfizierte Patienten (siehe auch Abschnitt Therapieoptionen) (22). Die HCV-Infektion sollte jedoch bei HIV-koinfizierten Patienten prioritär behandelt werden (22).

Die optimale Therapie der akuten HCV-Infektion bei HIV-positiven Patienten wird derzeit noch wissenschaftlich diskutiert (22).

---

### 5. Extrahepatische Manifestationen

HCV ist zwar ein hepatotropes Virus; dennoch erfahren etwa drei Viertel aller HCV-Infizierten auch extrahepatische Krankheitsmanifestationen (30).

Die Mechanismen, welche derartige extrahepatische Manifestationen verursachen, sind zum

Teil noch unaufgeklärt (31). HCV verstärkt die klonale Expansion von B-Zellen, die verstärkt Rheumafaktoren vom IgM-Typ produzieren. Dies führt zur Ablagerung von Immunkomplexen in kleinen Zellen und zur Vaskulitis (31). Die

Mechanismen für andere extrahepatische Manifestationen dürften multifaktoriell sein und unter anderem direkte Interaktionen zwischen HCV-Proteinen und intrazellulären Signalwegen, Virusreplikation in extrahepatischen Zellen und

verstärkte, systemische Immunreaktionen umfassen (31). Die Aktivierung des Immunsystems könnte zu einem chronischen inflammatorischen Zustand führen, was sich auf eine Reihe von Organsystemen auswirken könnte, wie es bei der HIV-Infektion zu beobachten ist (31,32).

*Metabolisch* ist vor allem eine Assoziation von HCV auf die Insulinresistenz und damit auf die Rate von Diabetes mellitus von Bedeutung. Diese Assoziation dürfte in erster Linie durch die HCV-induzierte Entzündung des Leberparenchyms zustande kommen (31). Vor allem die Tatsache, dass nach Heilung der HCV-Infektion die Insulinresistenz absinkt, während sie bei virologischen Nonrespondern gleich bleibt, erscheint überzeugend (31,33). Die HCV-assoziierte Insulinresistenz ist mit schlechten Outcomes, wie beschleunigter Fibroseprogression, reduzierten SVR-Raten, der Entwicklung von HCC sowie Diabetes mellitus und seinen Folgeerkrankungen assoziiert (34-36). Die Reduktion der SVR-Raten bezieht sich jedoch nur auf interferonbasierte Therapien; im Gegensatz dazu scheinen die Outcomes der Behandlung mit modernen „Directly Acting Antivirals“ (DAA) durch Insulinresistenz nicht beeinträchtigt zu sein (31). So

wurde gezeigt, dass die Therapie der HCV-Infektion zu besseren renalen und kardiovaskulären Outcomes bei Diabetikern führt (37).

Was die Rolle von HCV als *kardiovaskulären Risikofaktor* angeht, so besteht keine restlose Klarheit (31). Einerseits weisen HCV-positive Patienten typischerweise ein „kardioprotektives“ Lipidprofil auf (38,39), andererseits gibt es mehrere Studien, die eine Assoziation zwischen HCV-Infektion und atherosklerotischen Veränderungen zeigen (31). So zeigte etwa eine Fallkontrollstudie, dass Patienten mit angiografisch dokumentierter koronarer Herzkrankheit (KHK) mit mehr als 50-prozentigen Stenosen eine signifikant höhere HCV-Prävalenz aufweisen als eine Kontrollgruppe und dass die HCV-Prävalenz mit der Anzahl der betroffenen Koronararterien steigt (40).

Es gibt Studien, die Assoziationen zwischen HCV-Infektion und kardio- oder zerebrovaskulären Ereignissen zeigen; in anderen Studien fand sich keine solche Assoziation (31).

Die chronische HCV-Infektion ist mit einer Reihe von *neuropsychiatrischen* Komorbiditäten assoziiert. Dazu gehören Müdigkeit, Depression, Angsterkrankung, bipolare Erkrankung und

Schizophrenie ebenso wie kognitive Einschränkung. Obwohl in manchen Fällen die psychiatrische Erkrankung kausal für die HCV-Infektion und für Risikoverhalten wie etwa übermäßigen Alkoholkonsum sein kann, besteht die erhöhte Prävalenz an neuropsychiatrischen Manifestationen auch unabhängig davon (31). HCV-Patienten haben sowohl auf der physischen (41) als auch auf der mentalen Ebene eine stark eingeschränkte Lebensqualität (42).

Als Mechanismus kommt ein veränderter zerebraler Metabolismus, der nicht durch eine hepatische Enzephalopathie ausgelöst wird, in Frage (31). Eine Aktivierung des Immunsystems mit konsekutiver Neuroinflammation könnte dabei eine Rolle spielen (31). Eine Veränderung der Blut-Hirnschranke oder auch eine Replikation von HCV selbst in Mikrogliazellen könnten hier auslösend wirken (31).

Andere *extrahepatische Manifestationen* der HCV-Infektion sind die gemischte Kryoglobulinämie, Non-Hodgkin-Lymphome, kutane Vaskulitiden, membranoproliferative Glomerulonephritis, Neuropathie, Sicca-Syndrom und Arthralgien; weiters gibt es ophthalmologische, mukokutane und immunologische Veränderungen (31).

## 6. Therapieoptionen heute

Heute sind interferonfreie DAA-Regime Therapie der Wahl bei chronischer HCV-Infektion (43). Die Behandlung ist für therapienaive und vorbehandelte Patienten sowie für Patienten mit HIV-Koinfektionen grundsätzlich die gleiche, sofern sie keine Zirrhose jenseits des Stadiums Child-Pugh A aufweisen (43). Vorrangig hängt die Wahl des Regimes vom HCV-Genotyp ab, erst in zweiter Linie von einer allfälligen Vortherapie (43).

### 6.1 Therapiemöglichkeiten

Es gibt heute eine Reihe von Medikamenten bzw. Wirkstoffkombinationen, die in der Therapie der Hepatitis C eingesetzt werden (43). Die **Tabelle** zeigt einen Überblick der verfügbaren Medikamente. Diese sind – mit Ausnahme von Dasabuvir und von Ribavirin, das nur mehr in speziellen Fällen eingesetzt wird – einmal täglich einzunehmen (Dosierungen siehe **Tabelle**).

Zu möglichen Wechselwirkungen bietet die Universität Liverpool einen Interaktions-Checker online an (<http://www.hep-druginteractions.org/checker>).

Die Therapiedauer beträgt in der Regel zwölf Wochen, in manchen Fällen ist eine Verkürzung auf acht Wochen möglich. Bei Vorliegen einer Zirrhose sind manchmal 24 Wochen Therapie notwendig (43).

Tab. Verfügbare Anti-HCV-Medikamente

Wirkstoff(e)	Verfügbar als	Einnahme
Sofosbuvir <sup>1</sup>	400mg FT <sup>2</sup>	1x1 tägl. mit einer MZ <sup>3</sup> morgens
Sofosbuvir/Ledipasvir	400mg/90mg FT	1x1 tägl. unabhängig von einer MZ
Sofosbuvir/Velpatasvir	400mg/100mg FT	1x1 tägl. unabhängig von einer MZ
Paritaprevir/Ombitasvir/Ritonavir	75mg/12,5mg/50mg FT	1x2 tägl. mit einer MZ morgens
Dasabuvir <sup>1</sup>	250mg FT	2x1 tägl. mit einer MZ morgens und abends
Grazoprevir/Elbasvir	100mg/50mg FT	1x1 tägl. unabhängig von einer MZ morgens
Daclatasvir <sup>1</sup>	30mg oder 60mg FT	1x1 tägl. unabhängig von einer MZ morgens
Simeprevir <sup>1</sup>	150mg Hartkapseln	1x1 tägl. mit einer MZ
Ribavirin <sup>1</sup>	200mg, FT oder Hartkapseln	2 Tbl. morgens, 3 Tbl. abends bei einem KG <sup>4</sup> von >75kg

<sup>1</sup> Nur in Kombination mit anderen Anti-HCV-Substanzen; <sup>2</sup> FT = Filmtabletten; <sup>3</sup> MZ = Mahlzeit; <sup>4</sup> KG = Körpergewicht

Nach: European Association for the Study of the Liver: EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. J Hepatol 2017; 66(1):153-194. doi:10.1016/j.jhep.2016.09.001 sowie die einzelnen Fachinformationen



## 6.2 Verteilung der Genotypen

Die derzeit für Österreich verfügbaren Daten zeigen, dass Genotyp (GT) 1b mit 52% der absolut häufigste ist, gefolgt von GT-1a (20%) und GT-3 (19%). Die restlichen Genotypen, GT-2 (5%), GT-4 (4%) und GT-6 (0,1%) machen zusammen kaum 10% aus, GT-1 war der mit ca. 80% bei Weitem häufigste in Österreich, gefolgt von GT-3 mit mehr als 12%, GT-2 mit 4,5% und GT-4 mit 2,7% (44,45). Ganz rezente Daten sind für Österreich nicht publiziert worden, es ist jedoch anzunehmen, dass sich aufgrund der auf den Markt gekommenen neuen Medikamente das relative Verhältnis der Genotypen etwas geändert hat.

In der Ära der Peg-Interferon/Ribavirin-Therapie galt der GT-1 als der am schwersten zu behandelnde Genotyp. Dies hat sich inzwischen geändert, da heute für die GT-1 und -4 die meisten, sehr erfolgversprechenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen.

Am ehesten als problematisch anzusehen ist heute der GT-3, der immerhin bei mehr als 10% der Betroffenen vorkommt (44) und für den es nur wenige interferonfreie Therapieoptionen gibt (43).

## 6.3 Genotyp 1

Für die Therapie des GT-1 stehen fünf Optionen zur Verfügung: Sofosbuvir/Ledipasvir ± Ribavirin, Sofosbuvir/Velpatasvir ± Ribavirin, Ombitasvir/

Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir ± Ribavirin, Grazoprevir/Elbasvir ± Ribavirin, Sofosbuvir + Daclatasvir ± Ribavirin (43).

Die Kombination Sofosbuvir/Simeprevir sowie die Kombination Sofosbuvir/Simeprevir ± Ribavirin zeigte in Real-World-Studien geringere Heilungsraten (SVR12) als andere DAA-Kombinationen und wird daher nicht mehr gleichwertig in den Guidelines geführt; sie kann jedoch dort, wo keine andere Kombination zur Verfügung steht, weiterhin zur Therapie des GT-1 verwendet werden (43).

Die Unterschiede in der Therapie von GT-1a und 1b beziehen sich vor allem auf die Therapiedauer (Patienten mit GT-1a benötigen zum Teil eine längere Therapiedauer als Patienten mit GT-1b) und die zusätzliche Verwendung von Ribavirin (generell nie bei GT-1b; bei GT-1a nur bei manchen Regimen bzw. bei vorbehandelten Patienten) (43).

## 6.4 Genotypen 2 und 3

Für die Behandlung des GT-2 liegen zwei First-Line-DAA-Kombinationen vor, nämlich Sofosbuvir/Velpatasvir und Sofosbuvir/Daclatasvir (43). Dies gilt ebenso für den GT-3. Bei GT-2 ist kein Ribavirin erforderlich.

Bei GT-3 sollten vorbehandelte Patienten sowie alle Patienten, die eine Leberzirrhose aufweisen, zusätzlich mit Ribavirin behandelt werden (43).

## 6.5 Genotyp 4

Für die Therapie des – in Österreich seltenen – GT-4 stehen sechs Therapieoptionen zur Verfügung. Dies sind Sofosbuvir/Ledipasvir, Sofosbuvir/Velpatasvir, Paritaprevir/Ombitasvir/Ritonavir (hier ohne Dasabuvir), Grazoprevir/Elbasvir, Sofosbuvir/Daclatasvir und Sofosbuvir/Simeprevir (43).

## 6.6 Genotypen 5 und 6

Für die Behandlung der in Österreich sehr seltenen Genotypen 5 und 6 stehen drei Therapieoptionen zur Verfügung, nämlich: Sofosbuvir/Ledipasvir, Sofosbuvir/Velpatasvir und Sofosbuvir/Daclatasvir (43).

## 6.7 Spezielle Patientengruppen

Für Patienten mit schwerer Lebererkrankung (dekompensierte Zirrhose, ab Child-Pugh B) besteht eine absolute Kontraindikation gegen Interferon. Im Post-Transplant-Setting war die Anwendung einer interferonbasierten Therapie oft nicht erfolgversprechend bzw. mit schweren Nebenwirkungen behaftet. Für diese Patienten sind DAA-basierte, interferonfreie Regime besonders wichtig (43).

Je nach klinischer Situation und Genotyp bieten sich die Kombinationen Sofosbuvir/Ledipasvir, Sofosbuvir/Velpatasvir und Sofosbuvir/Daclatasvir in Kombination mit Ribavirin an (43).

## REFERENZEN:

- (1) Lanini S et al., Hepatitis C: Global epidemiology and strategies for control. *Clinical Microbiology and Infection* 22(10):833-838. doi:10.1016/j.cmi.2016.07.035 (2) Thrift AP et al., *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; doi:10.1038/nrgastro.2016.176 (3) Poynard T et al., *Viral Hepatitis C*. *Lancet* 2003; 362(9401):2095-2100 (4) Gower E et al., *J Hepatol* 2014; 61(1 Suppl):45-57. doi:10.1016/j.jhep.2014.07.027 (5) Stanaway JD et al., *Lancet* 2016; 388(10049):1081-1088. doi:10.1016/s0140-6736(16)30579-7 (6) Stanaway JD et al., *Lancet* 2016; 388(10049):1081-1088. doi:10.1016/s0140-6736(16)30579-7 (7) European Centre for Disease Prevention and Control: Annual Epidemiological Report – Hepatitis C 2015. URL: [http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/hepatitis\\_C/Pages/Annual-Epidemiological-Report-for-2015.aspx](http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/hepatitis_C/Pages/Annual-Epidemiological-Report-for-2015.aspx). accessed: 2017/05/09 (8) Schütz A et al., *Am J Gastroenterol* 2016; 111(6):903-905. doi:10.1038/ajg.2016.119 (9) Hahne SJ et al., *BMC Infect Dis* 2013; 13:181. doi:10.1186/1471-2334-13-181 (10) Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Hepatitis C – Why People born from 1945–1965 should get tested. URL: <https://www.cdc.gov/knowmorehepatitis/Media/PDFs/FactSheet-Boomers.pdf>. accessed: 2017/02/20 (11) Chopra S, UpToDate: Clinical manifestations and natural history of chronic hepatitis C virus infection. Topic 3672, Version 35.0. URL: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-natural-history-of-chronic-hepatitis-c-virus-infection>. accessed: 2017/01/01 (12) Forton DM et al., *Lancet* 2001; 358(9275):38-39. doi:10.1016/s0140-6736(00)05270-3 (13) Forton DM et al., *Hepatology* 2002; 35(2):433-439. doi:10.1053/jhep.2002.30688 (14) Hilsabeck RC et al., *Hepatology* 2002; 35(2):440-446. doi:10.1053/jhep.2002.31257 (15) Kramer L et al., *J Hepatol* 2002; 37(3):349-354 (16) Spiegel BM et al., *Hepatology* 2005; 41(4):790-800. doi:10.1002/hep.20659 (17) Ware JE, Jr. et al., *Hepatology* 1999; 30(2):550-555. doi:10.1002/hep.510300203 (18) Conry-Cantilena C et al., *N Engl J Med* 1996; 334(26):1691-1696. doi:10.1056/nejm199606273342602 (19) Haber MM et al., *Am J Gastroenterol* 1995; 90(8):1250-1257 (20) Nelson PK et al., *Lancet* 2011; 378(9791):571-583. doi:10.1016/S0140-6736(11)61097-0 (21) Rockstroh JK, Spengler U, *Lancet Infect Dis* 2004; 4(7):437-444. doi:10.1016/S1473-3099(04)01059-X (22) Mandorfer M et al., *Hepatol Int* 2016; 10(3):424-435. doi:10.1007/s12072-015-9691-4 (23) Wandeler G et al., *Clin Infect Dis* 2012; 55(10):1408-1416. doi:10.1093/cid/cis694 (24) Lambers FA et al., *AIDS* 2011; 25(17):F21-27. doi:10.1097/QAD.0b013e32834bac44 (25) European AIDS Clinical Society (EACS): Guidelines, Version 8.1, October 2016. URL: [http://www.eacsociety.org/files/guidelines\\_8.1-english.pdf](http://www.eacsociety.org/files/guidelines_8.1-english.pdf). accessed: 2017/01/21 (26) Reiberger T, *Clin Infect Dis* 2014; 59(12):1694-1695. doi:10.1093/cid/ciu699 (27) Thomson EC et al., *Gut* 2011; 60(6):837-845. doi:10.1136/gut.2010.217166 (28) Benhamou Y et al., *Hepatology* 1999; 30(4):1054-1058. doi:10.1002/hep.510300409 (29) Graham CS et al., *Clin Infect Dis* 2001; 33(4):562-569. doi:10.1086/321909 (30) Tang L et al., *Infect Agent Cancer* 2016; 11:29. doi:10.1186/s13027-016-0076-7 (31) Negro F et al., *Gastroenterology* 2015; 149(6):1345-1360. doi:10.1053/j.gastro.2015.08.035 (32) Kuller LH et al., *PLoS Med* 2008; 5(10):e203. doi:10.1371/journal.pmed.0050203 (33) Kawaguchi T et al., *Am J Gastroenterol* 2007; 102(3):570-576. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.01038.x (34) Hui JM et al., *Gastroenterology* 2003; 125(6):1695-1704 (35) Romero-Gómez M et al., *Gastroenterology* 2005; 128(3):636-641. doi:10.1053/j.gastro.2004.12.049 (36) Poustchi H et al., *J Hepatol* 2008; 48(1):28-34. doi:10.1016/j.jhep.2007.07.026 (37) Hsu YC et al., *Hepatology* 2014; 59(4):1293-1302. doi:10.1002/hep.26892 (38) Marzouk D et al., *Gut* 2007; 56(8):1105-1110. doi:10.1136/gut.2006.091983 (39) Dai CY et al., *J Hepatol* 2008; 49(1):9-16. doi:10.1016/j.jhep.2008.03.016 (40) Vassalle C et al., *Heart* 2004; 90(5):565-566 (41) Foster GR et al., *Hepatology* 1998; 27(1):209-212. doi:10.1002/hep.510270132 (42) Tillmann HL et al., *J Viral Hepat* 2011; 18(4):252-261. doi:10.1111/j.1365-2893.2010.01292.x (43) European Association for the Study of the Liver: EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol* 2017; 66(1):153-194. doi:10.1016/j.jhep.2016.09.001 (44) Maieron A et al., *Euro Surveill* 2010; 15(8):19492 (45) Bruggmann P et al., *J Viral Hepat* 2014; 21 Suppl. 1:5-33. doi:10.1111/jvh.12247

## Fazit und Ausblick

Mit der Einführung der DAA hat sich die epidemiologische Situation der chronischen Hepatitis C stark gewandelt. Vor allem in entwickelten Ländern, wo die bestehenden Therapieoptionen auch genutzt werden können, hat sich die HCV-Prävalenz hin zu einigen Risikogruppen verschoben. Dies sind Personen mit intravenösem Drogengebrauch (PWID), Männer, die Sex mit Männern haben (MSM) sowie Strafgefangene (die auch zu einer oder beiden der vorher genannten Risikogruppen zählen können). Generell ist zu beachten, dass ca. 75% der HCV-Infizierten aus der sogenannten „Baby Boomer“-Generation (geboren zwischen 1945 und 1965) stammen. Während ein allgemeines HCV-Screeningprogramm nicht sinnvoll wäre, sollten die genannten Risikogruppen unbedingt gescreent und behandelt werden. Dies erfolgt in Wien bei Patienten unter Opioidsubstitution in einem Pilotprojekt in Zusammenarbeit mit Suchtkrankenbetreuung und substituierenden Institutionen.

Bei Patienten, die zusätzlich mit HIV koinfiziert sind, sollte in der Regel zuerst die HCV-Infektion behandelt werden.

Nicht zu vergessen ist die Tatsache, dass die chronische HCV-Infektion nicht bloß eine Lebererkrankung ist, sondern eine ganze Reihe anderer Organsysteme affizieren kann.

Die Palette der DAA-Kombinationen ist heute breit; vor allem für den in Österreich am häufigsten vorkommenden GT-1 stehen viele Therapieoptionen zur Verfügung. Noch nicht optimal ist die Situation aber z.B. für vorbehandelte Patienten mit GT-3 und für Patienten mit dekompensierter Zirrhose. Neue, zum Teil pangenotypische Wirkstoffe werden das therapeutische Armamentarium in Zukunft weiter bereichern.

### FACHKURZINFORMATION:

**Bezeichnung des Arzneimittels:** ZEPATIER 50 mg/100 mg Filmtabletten. **Qualitative und Quantitative Zusammensetzung:** Jede Filmtablette enthält 50 mg Elbasvir und 100 mg Grazoprevir. **Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:** Jede Filmtablette enthält 87,02 mg Lactose (als Monohydrat) und 3,04 mmol (oder 69,85 mg) Natrium. **Liste der sonstigen Bestandteile:** **Tablettenkern:** Natrium-dodecylsulfat, Vitamin-E-Polyethylenglycolsuccinat, Copovidon, Hypromellose Mikrokristalline Cellulose Mannitol (Ph.Eur.) Lactose-Monohydrat Croscarmellose-Natrium Natriumchlorid Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph.Eur.). **Film-Überzug:** Lactose-Monohydrat Hypromellose Titandioxid, Triacetin Eisenoxidgelb (E172) Eisenoxidrot (E172), Eisenoxid-schwarz (E172), Carnaubawachs. **Anwendungsgebiete:** ZEPATIER wird zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen angewendet. Zur Hepatitis-C-Virus(HCV)-Genotyp-spezifischen Aktivität siehe Abschnitte 4.4 und 5.1. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B oder C). Gleichzeitige Anwendung mit Inhibitoren des organischen Anionen-Transportpolypeptids 1B, (*Organic Anion Transporting Polypeptide* 1B; OATP1B), wie z. B. Rifampicin, Atazanavir, Darunavir, Lopinavir, Saquinavir, Tipranavir, Cobicistat oder Ciclosporin. Gleichzeitige Anwendung mit Induktoren von Cytochrom P450 3A (CYP3A) oder P-Glykoprotein (P-gp), wie z. B. Efavirenz, Phenytoin, Carbamazepin, Bosentan, Etravirin, Modafinil oder Johanniskraut (*Hypericum perforatum*). **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit:** Wird ZEPATIER gleichzeitig mit Ribavirin angewendet, so gelten auch für die Kombinationstherapie die Informationen zu Ribavirin bezüglich Empfängnisverhütung, Schwangerschaftstests, Schwangerschaft, Stillzeit und Fertilität (zu weiteren Informationen siehe Fachinformationen der gleichzeitig angewendeten Arzneimittel). **Frauen im gebärfähigen Alter/ Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen:** Wird ZEPATIER in Kombination mit Ribavirin angewendet, müssen Frauen im gebärfähigen Alter oder ihre männlichen Partner während der Behandlung sowie eine gewisse Zeit über die Beendigung der Therapie hinaus, eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden. **Schwangerschaft:** Es liegen keine adäquaten und gut kontrollierten Studien zu ZEPATIER bei schwangeren Frauen vor. In Hinblick auf die Reproduktionstoxizität deuten tierexperimentelle Studien nicht auf schädigende Wirkungen hin. Da tierexperimentelle Reproduktionsstudien nicht immer prädiktiv für Reaktionen beim Menschen sind, sollte ZEPATIER nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko für den Fetus rechtfertigt. **Stillzeit:** Es ist nicht bekannt, ob Elbasvir oder Grazoprevir und ihre Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Die verfügbaren Daten zur Pharmakokinetik bei Tieren haben gezeigt, dass Elbasvir und Grazoprevir in die Milch übergehen. Unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens einer Therapie für die stillende Frau ist zu entscheiden, ob abgestillt oder die Behandlung mit ZEPATIER abgesetzt bzw. auf die Behandlung verzichtet wird. **Fertilität:** Es liegen keine Daten zur Wirkung von Elbasvir und Grazoprevir auf die Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien deuten nicht darauf hin, dass eine Elbasvir- und Grazoprevir- Exposition, die höher ist als die Exposition unter der beim Menschen empfohlenen klinischen Dosis, eine schädigende Wirkung auf die Fertilität hat. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung; direkt wirkende antivirale Mittel, ATC-Code: J05AX68. **Inhaber der Zulassung:** Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Vereinigtes Königreich. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** April 2017. Weitere Angaben zu Dosierung und Art der Anwendung, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, Nebenwirkungen, Überdosierung, Pharmakologische Eigenschaften und Pharmazeutische Angaben sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Dieser Sonderdruck wird medizinischen Fachkreisen als professionelles Service von MSD zur Verfügung gestellt. Die Informationen zu den Produkten müssen nicht notwendigerweise mit denen der Fachinformationen übereinstimmen. MSD kann die Anwendung seiner Produkte ausschließlich im Rahmen der jeweiligen zugelassenen Fachinformation empfehlen. Daher wird die aufmerksame Durchsicht der vollständigen Fachinformation vor Verschreibung nahegelegt.

05-18-INFO-1211772-0000, Erstellt Mai 2017

**IMPRESSUM:** Praxis Memo ist eine Publikation von MEDahead, Gesellschaft für medizinische Information m.b.H., 1070 Wien, Seidengasse 9/Top 1.3, office@medahead.at. Für den Inhalt verantwortlich: MEDahead, Redaktion: Dr. Norbert Hasenöhr. Hinweis: Diese Publikation ist für Angehörige von Gesundheitsberufen zugänglich und dient deren Fortbildung. Die in dieser Publikation dargestellten Empfehlungen stellen das Wissen und die Erfahrungen der teilnehmenden Ärzte dar. Angaben über Dosierungen, Applikationsformen und Indikationen von pharmazeutischen Spezialitäten entnehmen Sie bitte der aktuellen österreichischen Fachinformation. Trotz sorgfältiger Prüfung übernimmt der Medieninhaber keinerlei Haftung für inhaltliche oder drucktechnische Fehler. Die in dieser Publikation verwendeten Personen- und Berufsbezeichnungen treten der besseren Lesbarkeit halber nur in einer Form auf, sind aber natürlich gleichwertig auf beide Geschlechter bezogen. Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme gespeichert, verarbeitet, vervielfältigt, verwertet oder verbreitet werden. Die vorliegende Publikation wurde durch die finanzielle Unterstützung der Firma Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H. ermöglicht.