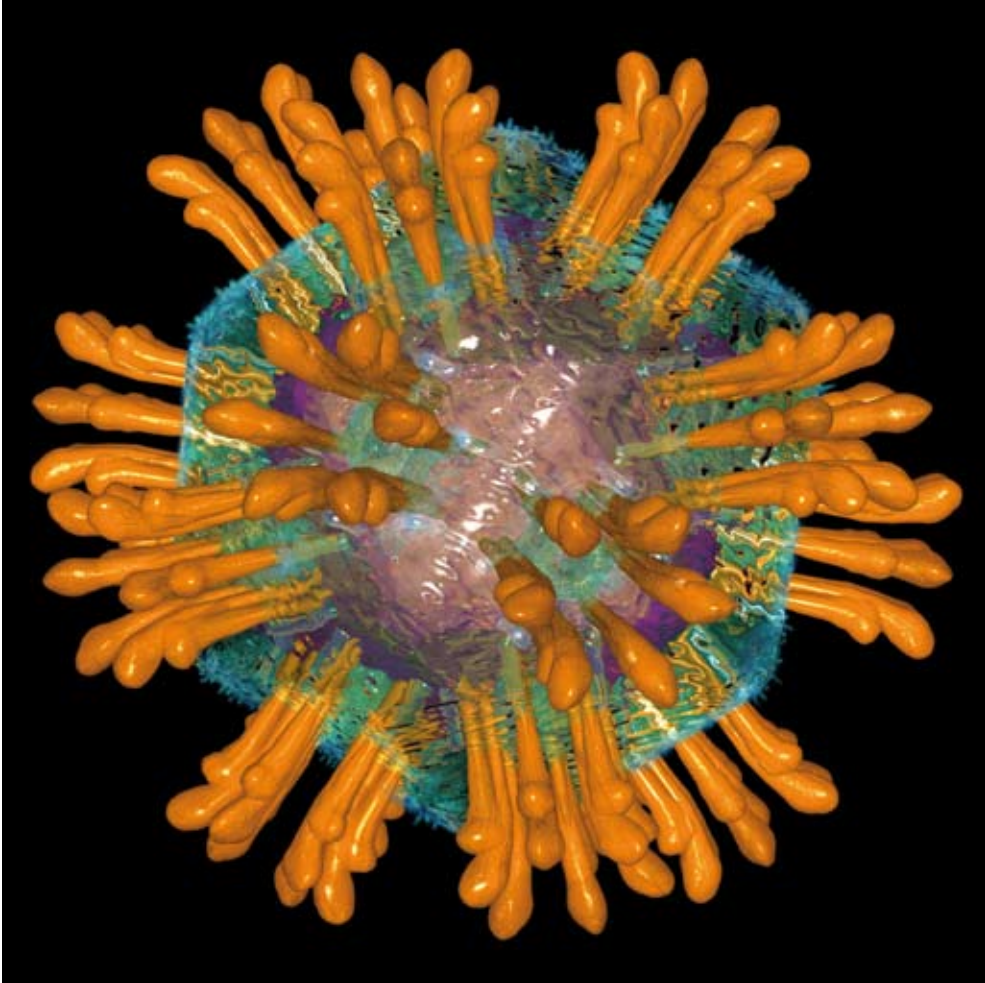




Berufsverband Niedergelassener
Gastroenterologen Deutschlands e.V.



Empfehlungen des bng zur Therapie der chronischen Hepatitis C 2007

Herausgeber: T. Berg, D. Hüppe, B. Möller, E. Zehnter

© bng 2007

Herausgeber: bng, Berufsverband Niedergelassener Gastroenterologen Deutschlands;

T. Berg, D. Hüppe, B. Möller, E. Zehnter

Redaktion und Verlag: IMMEDIS Dr. Roland Horn GmbH, Königswinter; Uta Düesberg

Gestaltung: Hilbig Strübbe Partner, Waltrop; Barbara Nopto, Frank Scheele

Titelfoto: Agentur Focus, Hamburg (Hepatitis C-Virus)

ISBN 978-3-9811019-0-4

Alle Rechte vorbehalten, auch die des Nachdrucks,
der photomechanischen Wiedergabe und der Übersetzung.

Die hier empfohlenen Dosierungen, Therapiedauer und Dosisanpassungen sind aufgrund neuester wissenschaftlicher Erkenntnisse und klinischer Erfahrungen zusammengestellt und entsprechen der Mehrheitsmeinung der teilnehmenden Kolleginnen und Kollegen basierend auf dem Wissensstand im Mai 2007. Die Empfehlungen können von den Fachinformationen der Präparate abweichen. Zur Therapie der chronischen Hepatitis C stehen zwei pegylierte Interferone (Peg-IFN alfa 2a und alfa-2b) zur Verfügung (Pegasys®, PegIntron®), deren empfohlene Initialdosierung bei 180 µg (Pegasys®) bzw. 1,5 µg/kg (PegIntron®), liegt. Die Dosierung von Ribavirin ist dem Genotyp und anderen Faktoren anzupassen.

Vorwort

Die Therapie der chronischen Hepatitis C befindet sich in einem stetigen Wandel. Neue Patientengruppen können heute erfolgreich behandelt werden, denen vor einiger Zeit eine Therapie noch verwehrt werden musste. Gleichzeitig wachsen die Anforderungen an den Therapeuten in der Indikationsstellung, im Behandlungsmanagement und der Förderung der Compliance des Patienten.

Am 4. und 5. Mai 2007 trafen sich erfahrene Therapeuten auf dem Gebiet der Hepatitis C auf Einladung und Initiative des Berufsverbandes Niedergelassener Gastroenterologen eV (bng) in Berlin, um den aktuellen Stand der Therapieindikation und des Behandlungs- und Nebenwirkungsmanagement zusammenzufassen. Diese vorliegende Broschüre ist das Ergebnis. Sie soll dem klinisch tätigen Arzt in Praxis und Klinik eine kompetente Hilfe bei seiner täglichen Arbeit mit Hepatitis C-Patienten sein, ein Vademecum bei Therapieproblemen darstellen, die Grenzen seiner Behandlungsmöglichkeiten aufzeigen und ihn zur interdisziplinären Zusammenarbeit mit Hausärzten und Fachärzten (Netzwerk der Therapie) motivieren. Wir danken allen Teilnehmern für ihr großes Engagement bei der Vorbereitung, Diskussion und Formulierung der Inhalte des gemeinsamen Tagungsergebnisses.

Die Vorbereitung und Durchführung einer solchen Tagung sowie die Erstellung der Broschüre sind nicht ohne Unterstützung von Sponsoren möglich. Wir danken der Agentur IMMEDIS, hier insbesondere Frau Dr. Uta Duesberg für die hervorragende Unterstützung bei der Planung, Durchführung und Auswertung dieses Symposiums.

Berlin, Mai 2007

Dr. Elmar Zehnter

Dr. Dietrich Hüppe

Dr. Dr. Bernd Möller

Prof. Dr. Thomas Berg

Autoren

Prof. Dr. med. Thomas Berg

Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie
und Gastroenterologie
Universitätsmedizin Berlin,
Campus Virchow Klinikum
Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin

Dr. med. Jörg Gözl

Schwerpunktpraxis für HIV/AIDS, Hepatitis
und Suchtmedizin
Kaiserdamm 24, 14057 Berlin

PD Dr. med. Holger Hinrichsen

Hepatologische Schwerpunktpraxis bng
Preetzer Chaussee 134, 24146 Kiel

Dr. med. Dietrich Hüppe

Hepatologische Schwerpunktpraxis bng
Wiescherstr. 20, 44623 Herne

Prof. Dr. med. Birgit Kallinowski

Hepatologische Schwerpunktpraxis bng
Scheffelstr. 63, 68723 Schwetzingen

Dr. med. Heribert Knechten

HIV-Schwerpunktpraxis
Blondelstr. 9, 52062 Aachen

Dr. med. Dr. rer. nat. Bernd Möller

Hepatologische Schwerpunktpraxis bng
Charlottenstr. 81, 10969 Berlin

PD Dr. Martin Schäfer

Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Suchtmedizin
– Kliniken-Essen-Mitte –
Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität
Duisburg/Essen
Ev. Huyssestift
Henricistr. 92, 45136 Essen

Dr. med. Bernhard Schenk

MVZ Herne am Marienhospital
Universitätsklinik Bochum
Hölkeskamp 40, 44525 Herne

Prof. Dr. med. Andrea Tannapfel

Kliniken Bergmannsheil Universitätsklinik Bochum
Institut für Pathologie
Bürkle de la Camp-Platz 1, 44789 Bochum

PD Dr. med. Uwe Trefzer

Charité Universitätsmedizin Berlin
Haut Tumor-Centrum
Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Charitéplatz 1, 10117 Berlin

Dr. med. Iris Veit

Hausärztlich-psychosomatische Praxis
Bahnhofstr. 204, 44629 Herne

Dr. med. Elmar Zehnter

Medizinisches Zentrum am St. Josefs-Hospital
Arzt für Gastroenterologie - Flugmedizin
Am Oelpfad 12, 44263 Dortmund

Inhalt

Therapieziele (T. Berg, D. Hüppe, B. Möller, E. Zehnter)	Seite 6
Indikationen zur Therapie (T. Berg, D. Hüppe, B. Möller, E. Zehnter).....	Seite 7
Kontraindikationen (T. Berg, D. Hüppe, B. Möller, E. Zehnter).....	Seite 8
Check-up vor Therapie (T. Berg, D. Hüppe, B. Möller, E. Zehnter)	Seite 9
Basisdiagnostik vor geplanter Therapie (T. Berg, D. Hüppe, B. Möller, E. Zehnter)	Seite 11
Leberbiopsie (A. Tannapfel).....	Seite 12
Initiale Therapieantworten (T. Berg, D. Hüppe, B. Möller, E. Zehnter)	Seite 14
Medikamentendosierung: Ribavirin, Peg IFN (T. Berg, D. Hüppe, B. Möller, E. Zehnter)	Seite 16
Therapie Genotyp 1 (T. Berg, D. Hüppe, B. Möller, E. Zehnter).....	Seite 18
Therapie Genotyp 2/3 (T. Berg, D. Hüppe, B. Möller, E. Zehnter)	Seite 19
Labormonitoring unter Therapie (T. Berg, D. Hüppe, B. Möller, E. Zehnter)	Seite 20
Relapse und Non-Response (T. Berg, H. Hinrichsen, D. Hüppe, B. Möller, E. Zehnter).....	Seite 21
HIV-/HCV-Koinfektion (H. Knechten)	Seite 22
Therapie substituierter HCV-Patienten (J. Gölz)	Seite 23
Nebenwirkungsmanagement	
Psychiatrie (M. Schäfer).....	Seite 24
Dermatologie (U. Trefzer).....	Seite 29
Hämatologie (B. Kallinowski)	Seite 32
Endokrinologie (B. Schenck).....	Seite 34
Kooperation mit dem Hausarzt (I. Veit).....	Seite 35

Ziele der Hepatitis C-Therapie

- Ziel der Therapie ist die dauerhafte Elimination der Hepatitis C-Virus-Infektion (SVR, Sustained Virological Response) und damit verbunden die Ausheilung der chronischen Hepatitis.
- Gleichzeitig sollen Komplikationen der Erkrankung vermieden werden (Zirrhose, Karzinom, extrahepatische Manifestationen).
- Die SVR ist definiert als negative HCV-RNA im Serum 6 Monate nach Therapieende.
- In Einzelfällen kann auch bei fehlender virologischer Response die Hemmung der Fibroseprogression (bei Patienten mit fortgeschrittener Fibrose) bzw. die Kontrolle extrahepatischer Manifestationen und Symptome ein Therapieziel darstellen.

Indikationen zur Therapie

- > Eine chronische Hepatitis C stellt unter Berücksichtigung der Kontraindikationen eine Indikation zur antiviralen Therapie dar.
- > Ein frühzeitiger Behandlungsbeginn im Verlauf der chronischen Infektion erhöht die Chancen auf eine SVR und wird daher empfohlen.
- > Erhöhte Transaminasen und/oder Nachweis einer Fibrose sind keine Voraussetzungen für die Indikationsstellung zur Therapie.

Kontraindikationen

- > Aktueller Alkohol- und/oder Drogenabusus
- > dekompensierte Zirrhose
- > unbehandelte schwere psychiatrische Erkrankung
- > schwere Thrombopenie (<50.000/ μ l)
oder Neutropenie (<1.000/ μ l)
- > Malignom mit ungünstiger Prognose
- > symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA 3-4)
- > Schwangerschaft, Stillen
- > Kinder <3 Jahre

Eine **individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung** sollte bei folgenden Erkrankungen erfolgen (siehe auch Check-up vor Therapie):

- > Autoimmunerkrankungen,
- > Nierenerkrankungen/Patienten mit chronischer Hämodialyse,
- > Hämoglobinopathien,
- > Koronare Herzerkrankungen/unbehandelter Hypertonus,
- > Schilddrüsenerkrankungen, unbehandelt,
- > Neurologische/Psychiatrische Erkrankungen (Krampfleiden, Polyneuropathie, Depressionen, u.a.)
- > Depression in der Anamnese,
- > Suchterkrankung (siehe Kapitel Therapie substituierter Patienten, Seite 23)
- > Diabetes mellitus, unzureichend eingestellt,
- > Neurodermitis, Psoriasis, Sarkoidose
- > Retinopathien

Diese Erkrankungen stellen keine absoluten Kontraindikationen dar, sondern weisen in definierten Fällen auf eine mögliche Einschränkung der Therapiefähigkeiten des Patienten hin.

Bei Autoimmunerkrankungen besteht das Risiko der Reaktivierung durch eine IFN-basierte Therapie. Bei einer Sarkoidose sollte eine IFN-basierte Therapie nur nach Absprache mit einem Spezialisten erfolgen.

Check-Up vor Therapie

Vor Therapiebeginn sollte ein spezieller Check-up durchgeführt werden, dessen wichtigste Faktoren hier aufgeführt sind. Grundsätzlich ist eine individuelle Abwägung der Vor- und Nachteile einer antiviralen Therapie erforderlich und eine Zusammenarbeit mit anderen Fachdisziplinen ist bei Multimorbidität ratsam, z.B. bei psychiatrischen oder dermatologischen Erkrankungen. Begleiterkrankungen müssen vor Therapiebeginn adäquat behandelt werden. Insbesondere autoimmunologische Erkrankungen müssen in einem kompensierten, kontrollierten Stadium sein, bevor eine Therapie mit Peg-IFN und Ribavirin erwogen werden kann.

1. Diagnose gesichert?

(Anti-HCV positiv, HCV-RNA positiv)

2. Soziale Anamnese

(Compliance, Arbeitsplatz, soziale Integration)

3. Psychiatrische Erkrankungen

aktuelle Suchterkrankung > Suchtmediziner
schwere Depression, Psychose, etc. > Psychiater

4. Relevante internistische Begleiterkrankungen und Komorbiditäten

Alter, Nikotin, Alkoholkonsum, Adipositas, Familienanamnese,
kardiovaskuläre Erkrankungen (KHK, Hypertonie, Herzinsuffizienz, Retinopathie),
Diabetes mellitus, Asthma bronchiale,
therapiebedürftige Schilddrüsenerkrankungen,
Autoimmunerkrankungen (Rheumatoide Arthritis, Kollagenosen, Autoimmunhepatitis, Sarkoidose),
Niereninsuffizienz,
Nikotin-/Alkoholabusus,
Extrahepatische Manifestationen der Hepatitis (Gelenksbeschwerden, Purpura, Proteinurie, monoklonale Gammopathie, Kryoglobulinämie, etc.)

5. Dermatologische Erkrankungen

Psoriasis, Neurodermitis, (kutane Sarkoidose)

6. Hämatologische Systemerkrankungen, Hämoglobinopathien

(Sichelzellanämie, Thalassämie, etc.)

7. Aufklärung über potentielle Nebenwirkungen der Therapie, Kontrazeption

Aufklärungsbogen für Patienten

AOK	LKK	BKK	IKK	VdAK	AEV	Knappschaft	Datum
Name, Vorname des Versicherten							Arztname/Stempel
geb. am							
Kassen-Nr.	Versicherten-Nr.		Status				
Vertrags-Nr.	VK gültig bis		Datum				

Therapie der chronischen Hepatitis C mit PEG-Interferon und Ribavirin

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

bei Ihnen wurde nach umfangreicher Diagnostik und Aufklärung eine Therapie der chronischen Hepatitis C-Virusinfektion vorgeschlagen.

Vor Einleitung der Therapie möchten wir Sie bitten diesen Aufklärungsbogen zu lesen und dann gegenzuzeichnen.

Bei Ihnen wurde eine chronische Hepatitis C-Virusinfektion vom Genotyp festgestellt.

Die Behandlung soll mit PEG-Interferon Dosis 1 x pro Woche und Ribavirin mit einer Dosis von täglich eingeleitet werden.

Die ungefähre Therapiedauer soll bei Ihnen Wochen betragen.

Folgende Punkte sollten unbedingt beachtet werden.

- Obwohl wir bereits die wesentlichen Nebenwirkungen der Therapie besprochen haben, lesen Sie bitte die Beipackzettel der Medikamente durch.
- Eine antivirale Therapie ist nur sinnvoll, wenn sie auch für die gesamte geplante Therapiedauer durchgeführt werden kann (Beruf, Ausbildung, Urlaub ...).
- Es besteht je nach Voraussetzungen (Genotyp, Viruslast, Grad der Leberschädigung ...) eine unterschiedliche Chance aber keine Garantie auf einen Erfolg (dauerhafte Virusfreiheit).
- Bei Problemen während der Behandlung können Sie sich jederzeit an unsere Praxis wenden (außerhalb der Sprechstundenzeiten Ansage der Handynummer beachten)
- Neben der regelmäßigen Medikamenteneinnahme ist auch die regelmäßige durch uns vorgegebene Kontrolle der Blutwerte während der Therapie notwendig.
- Sollten Sie weitere Fragen haben können sie diese jederzeit an uns richten.

Einverständniserklärung

Dr. hat mich in einem ausführlichen Gespräch umfassend aufgeklärt.

Dabei konnte ich alle mir wichtig erscheinenden Fragen über Art und Bedeutung, über die in meinem Fall speziellen Risiken und möglichen Nebenwirkungen sowie über mögliche Alternativen stellen. Die Fragen zur Anamnese habe ich nach bestem Wissen beantwortet. Nach gründlicher Überlegung willige ich in die vorgeschlagene Therapie ein.

Datum _____ Unterschrift Patient _____

(Unter www.bng-gastro.de finden Sie diesen Aufklärungsbogen für Patienten zum Download)

Basisdiagnostik vor geplanter Therapie

1. Labor

- GOT, GPT, γ -GT, AP
- Bilirubin, TPZ (Quick), Ferritin, Glucose, Elektrophorese
- Hb, Erythrozyten, Leukozyten mit Differenzialblutbild, Thrombozyten
- Immunglobuline IgG, IgA, IgM
- HCV-RNA (quantitativ),
- HCV-Genotypisierung,
HBs-Ag, anti-HBs, anti-HBc, HIV-Ak (Einverständnis des Patienten)
- Autoantikörper*: ANA, AMA, SMA, LKM, SLA/LP
- TSH basal, Anti-TPO (MAK), TRAK
- Kreatinin, Urinsticks (Proteinurie)
- AFP, Rheumafaktor**

* Die Bestimmung der Autoantikörper empfiehlt sich insbesondere bei
V.a. Autoimmunhepatitis, PBC und PSC

** Als Surrogatmarker für eine Kryoglobulinämie ist der Rheumafaktor geeignet

2. Sonografie der Oberbauchorgane

3. Leberbiopsie (nur bei Therapie-relevanter Fragestellung erwägen):

Die Indikation zur Leberbiopsie ist gegeben, wenn zu erwarten ist, dass der Befund hinsichtlich des weiteren Vorgehens Konsequenzen hat. Sofern eine Biopsie durchgeführt wird, ist ein **Grading** (entzündliche Aktivität) und ein **Staging** (Fibrose) gemäß nachfolgender Klassifikationssysteme zu fordern.

Leberbiopsie

Einheitliche Beurteilung: Hepatitis Aktivitäts- Index (HAI-Score)

Entsprechend den Empfehlungen der pathologischen Konsensuskonferenz sollten einheitliche Fibrose-Klassifikationssysteme und Grading-Scores Verwendung finden [Schirmacher et al. 2004]. Zusätzliche Veränderungen (Verfettung, Siderose) sind zu dokumentieren.

Technische Voraussetzungen für eine Leberbiopsie:

A. Biopsie

- ausreichende Größe (Länge >15 mm, Durchmesser 1,2 - 1,8 mm)
- sofortige, adäquate Fixierung (neutralgepufferte 2,5- bis 4%ige Formaldehydlösung = 6,25- bis 10%iges Formalin)
- vollständiger Untersuchungsauftrag einschließlich aller relevanten klinischen Fragestellungen und Daten sowie serologischen Parameter

B. Bearbeitung und Beurteilung

- ausreichende Zahl an Schnittstufen (mindestens 8)
- ausreichende Färbungen (zumindest HE-, Faser- und Eisenfärbung, empfohlen: [D-IPAS-Färbung])
- vollständige Beurteilung unter Berücksichtigung der Parameter Chronizität, Grading, Staging und Ätiologie

Staging

Score	Verbal	Histologische Merkmale
0	Keine Fibrose	Keine Faservermehrung
1	Milde/geringgradige Fibrose	Portale Faservermehrung, keine Septen
2	Mäßige/mittelgradige Fibrose	Inkomplette oder komplette portoportale Fasersepten*, erhaltene Architektur
3	Schwere/hochgradige Fibrose	Septenbildende Faservermehrung mit Architekturstörung**, kein Anhalt für kompletten zirrhotischen Umbau
4	Zirrhose	Wahrscheinlicher*** oder definitiver zirrhotischer Umbau

* Unabhängig von Zahl und Breite der Septen.

** Zum Beispiel portozentrale Septen, Verschiebung der portalen/azinären Architektur (portal-zentralvenöser Abstand).

*** Zum Beispiel ohne definitiven Nachweis vollständig bindegewebig separierter Pseudolobuli, aber aufgrund indirekter Zeichen (z. B. fragmentierte, herausgebrochene Pseudolobuli) anzunehmen.

Modifizierter histologischer Aktivitätsindex nach Ishak

Grading

Gruppe	Kriterien	Score
A	Periportale oder periseptale Grenzonenhepatitis (so genannte Mottenfraßnekrosen)	
	• Keine	0
	• Fokal, wenige Portalfelder	1
	• Fokal, Mehrzahl der Portalfelder	2
	• Kontinuierlich um weniger als 50% der Portalfelder	3
	• Kontinuierlich um über 50% der Portalfelder	4
B	Konfluente Nekrosen	
	• Keine	0
	• Fokal	1
	• Zone-3-Nekrosen, wenige	2
	• Zone-3-Nekrosen, zahlreiche	3
	• Zone-3- und einzelne portozentrale Brückennekrosen	4
• Zone-3- und multiple portozentrale Brückennekrosen	5	
	• Panazinäre oder multiazinäre Nekrosen	6
C	Fokale kleinherdige lytische Nekrosen, Apoptosen und fokale Entzündungsherde*	
	• Keine	0
	• Bis 1 Herd pro Gesichtsfeld (10x-Objektiv)	1
	• 2-4 Herde pro Gesichtsfeld (10x-Objektiv)	2
	• 5-10 Herde pro Gesichtsfeld (10x-Objektiv)	3
	• Mehr als 10 Herde pro Gesichtsfeld (10x-Objektiv)	4
D	Portale Entzündung	
	• Keine	0
	• Gering, wenige oder alle Portalfelder	1
	• Mäßig, wenige oder alle Portalfelder	2
	• Mäßig/ausgeprägt, alle Portalfelder	3
	• Ausgeprägt, alle Portalfelder	4
Maximaler Score		18

* Diffuse lymphozytäre Infiltrate in den Sinusoiden gehen nicht in den Score ein.

Therapie

Das Ansprechen auf eine Peg-IFN/Ribavirin-Therapie kann individuell unterschiedlich schnell eintreten. Folgende Responsetypen werden aktuell definiert:

- > **Rasche virologische Responder (RVR):** HCV-RNA nicht detektierbar (mittels real-time PCR Verfahren oder TMA) innerhalb von 4 Wochen
- > **Frühe virologische Responder (EVR):** HCV-RNA nicht detektierbar zur Woche 12
- > **Langsame virologische Responder (pEVR):** erstmals HCV RNA nicht detektierbar zur Woche 24 aber Abfall der Viruslast zur Woche 12 $>2 \log_{10}$ Stufen im Vergleich zum Therapiebeginn bzw. HCV-RNA-Konzentration <30.000 IU/ml
- > **Nonresponder (NVR):** HCV-RNA >30.000 IU/ml zur Woche 12 oder HCV-RNA positiv zur Woche 24.

Die Häufigkeit der unterschiedlichen Responsetypen ist in Abbildung 2 dargestellt. Es zeigt sich, dass die Chance auf eine SVR umso höher ist je rascher die HCV-RNA unter Therapie negativ wird. Basierend auf diesem Konzept empfehlen wir eine individuelle Anpassung der Therapiedauer (von 16 bis 72 Wochen) in Abhängigkeit vom Responsetyp, der Ausgangsviruslast und dem HCV-Genotyp (siehe Abbildungen 1 und 2).

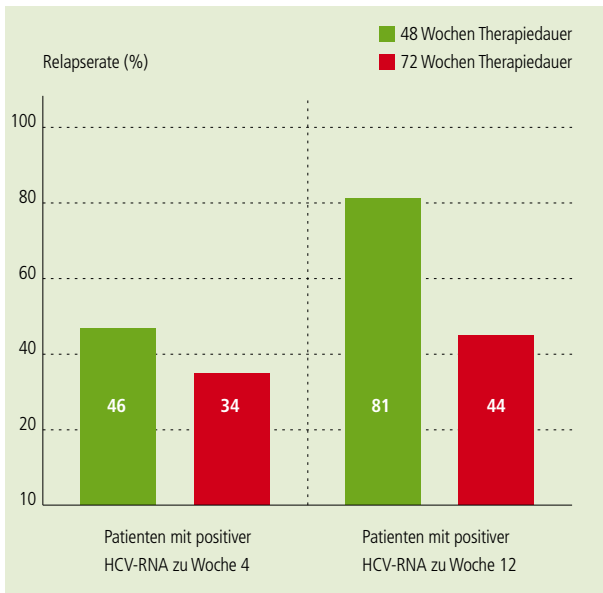
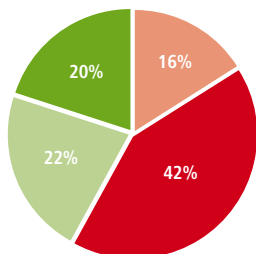


Abb. 1: Eine Verlängerung der Therapiedauer auf 72 Wochen führt zu einer Senkung der Relapserate bei Patienten mit langsamer virologischer Response [Berg et al. 2006]

Genotyp 1



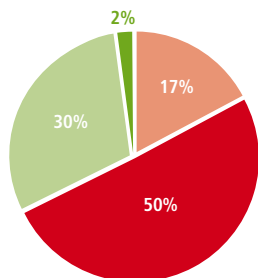
HCV-RNA

■ <50 IU/ml Wo 4
 ■ >50 IU/ml Wo 4, <50 IU/ml Wo 12
■ >2 log₁₀ Abfall Wo 12; aber >50 IU/ml
 ■ <2 log₁₀ Abfall Wo 12

[Studien 801 & 942, n=569, Peg-IFN alfa-2a +Ribavirin 1000/1200 mg für 48 Wochen]

Initiale Response	Zu erwartende SVR
<50 IU/ml zu Wo 4 (RVR)	87%
≥50 IU/ml zu Wo 4, aber <50 IU/ml zu Wo 12 (EVR)	68%
≥2 log ₁₀ Abfall zu Wo 12, aber ≥50 IU/ml	27%
<2 log ₁₀ Abfall zu Wo 12	5%

Genotyp 2/3



■ RVR + LVL
 ■ RVR + HVL
 ■ keine RVR
 ■ keine EVR

[ACCELERATE-Studie und Studie 942, Roche Data on file]

Response	Zu erwartende SVR bei Therapiedauer von	
	16 Wochen	24 Wochen
RVR + LVL	90%	95%
RVR + HVL	79%	89%
Keine RVR	27%	49%
Keine EVR	0	5%

RVR: rasche virologische Response, HCV-RNA <50 IU/ml zu Woche 4

EVR: frühe (early) virologische Response, HCV-RNA ≥50 IU/ml zu Woche 4, aber <50 IU/ml zu Woche 12

LVL: niedrige (low) Viruslast, HCV-RNA ≤400.000 IU/ml

HVL: hohe Viruslast, HCV-RNA >400.000 IU/ml

Abb. 2: Verteilung der frühen virologischen Response- und SVR-Raten

Ribavirindosierung zu Therapiebeginn

Körpergewicht (kg)	Dosis bei Genotyp 1 (15 mg/kg)	Dosis bei Genotyp 2/3 (12 mg/kg)
60	1000 mg	800 mg
70	1200 mg	1000 mg
80	1200 mg	1000 mg
90	1400 mg	1200 mg
100	1600 mg	1200 mg
110	1600 mg	1400 mg

Die Dosierung sollte in Grenzfällen nach oben aufgerundet werden, da die Ribavirindosis ein entscheidender Faktor für den Therapieerfolg ist [Snoeck et al. 2006]. Bei Verlust des Körpergewichts muss keine Adjustierung der Dosis erfolgen (Nebenwirkungsmanagement s. dort).

Bei Patienten >60 Jahren oder eingeschränkter Kreatinin-Clearance* sollte die Ribavirindosis eher nach unten korrigiert werden und eine engmaschige Kontrolle des Hb-Wertes erfolgen.

$$* \text{ C-Krea (ml/min)} = \frac{(140-L) \times \text{KG}}{72 \times \text{S-Krea (mg/dl)}} \quad [\times 0,85 \text{ nur bei Frauen}]$$

Bitte beachten Sie auch die Hinweise der jeweiligen Fachinformationen der genannten Präparate.

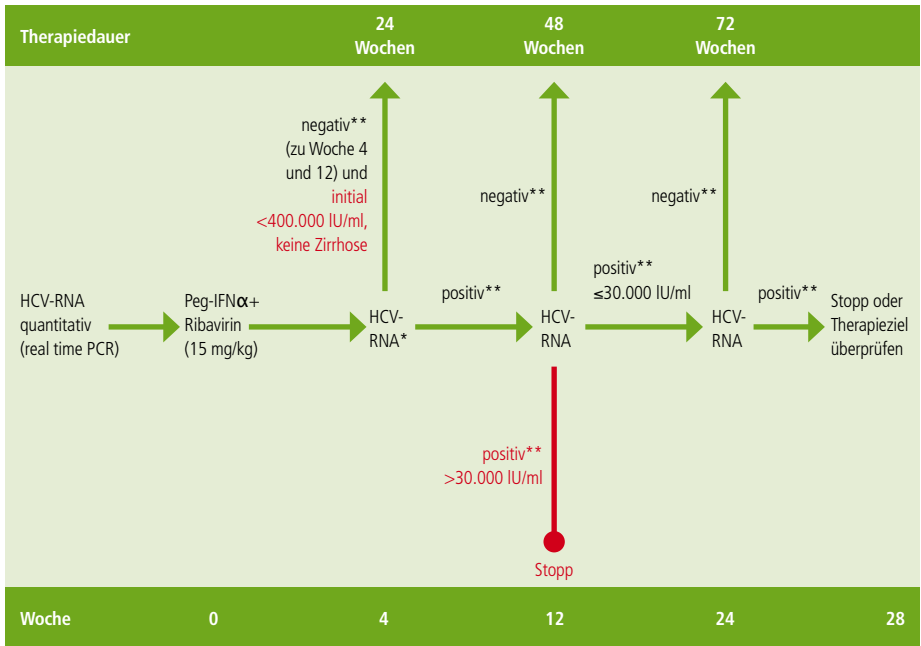
Peg-IFN alfa-Dosierung zu Therapiebeginn

Körpergewicht (kg)	Peg-IFN alfa-2b (PegIntron®) Dosierung/Woche (1,5 µg/kg)	Stärke des Injektors (µg/0,5 ml)
	Wöchentliche Dosis	Zu injizierende ml
<50	70 µg	0,45 ml (80 µg Injektor)
50	80 µg	0,5 ml (80 µg Injektor)
60	90 µg	0,45 ml (100 µg Injektor)
70	100 µg	0,5 ml (100 µg Injektor)
80	120 µg	0,5 ml (120 µg Injektor)
>90	150 µg	0,5 ml (150 µg Injektor)

Die Dosierung kann nach klinischer Verträglichkeit im Therapieverlauf angepasst werden, wobei jeweils nach oben aufgerundet werden sollte.

Die Peg-IFN alfa 2a (Pegasys®)-Dosierung ist **unabhängig** vom Genotyp und Körpergewicht mit 180 µg/Woche dosiert.

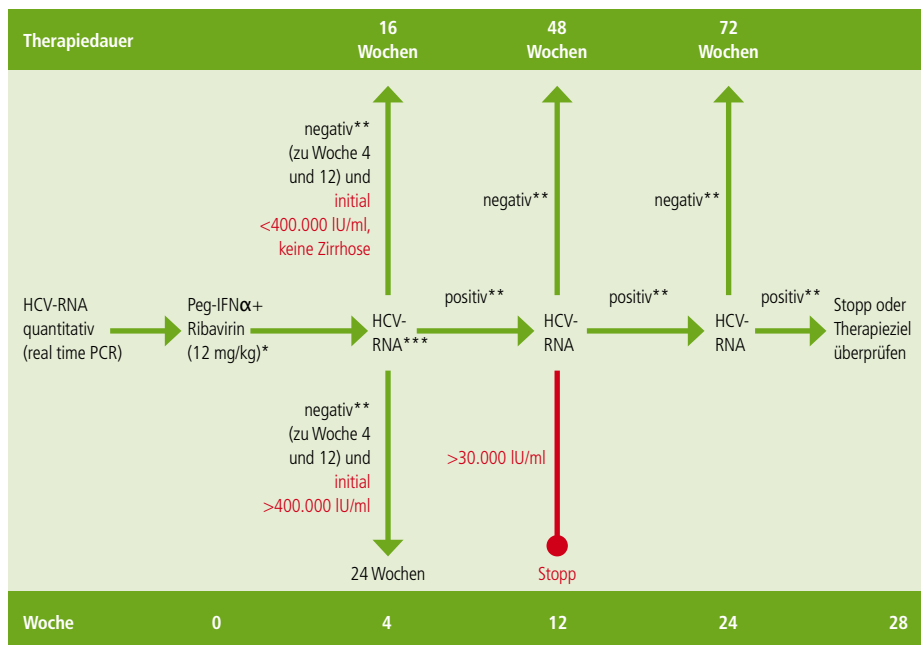
Therapie Genotyp 1 (4-6) bzw. Genotyp 3 bei hoher Viruslast und/oder Zirrhose



* optional bei hoher Viruslast und Zirrhose

** mittels real time PCR-Verfahren oder TMA

Therapie Genotyp 2/3



* bei Genotyp 3 mit hoher Viruslast (>400.000 IU) oder Zirrhose 15 mg/kg Ribavirin

** mittels real time PCR-Verfahren oder TMA

*** optional bei hoher Viruslast und Zirrhose

Labormonitoring unter Therapie

Woche	-1	0	2	4	6	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48 ³⁾	4	12	24	
Basisdiagnostik	■																			
GPT ¹⁾		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Hb		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Diff.-Blutbild, bei Leukopenie		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Thrombozyten		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
TSH							■			■			■			■		■	■	
Glucose		■		■		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■			
HCV-RNA* (quantitativ)				■			■			■						■			■	
Kreatinin		■		■		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
AFP ²⁾										■						■			■	
^ Therapiebeginn																	Ende der Nachbeobachtung ^			

* real time PCR oder TMA

1) Transaminasen können unter Therapie trotz virologischer Response erhöht bleiben. Bei Anstieg der Transaminasen im Verlauf der Therapie: V. a. Breakthrough, evtl. HCV-RNA-Kontrolle erforderlich

2) Bei Zirrhose alle 6 Monate

3) Bei Therapieverlängerung auf 72 Wochen im 4-wöchentlichen Abstand die Kontrollen wie in Woche 24-48

Management von Patienten mit Relapse oder Nonresponse

Relapse-Definition:

Wiederauftreten der HCV- RNA bei Patienten mit negativer HCV-RNA nach Therapieende

Non-response-Definition:

Weniger als $2 \log_{10}$ -Abfall der HCV-RNA bzw. >30.000 IU/ml zur Woche 12

Breakthrough-Definition:

Wiederauftreten der HCV-RNA bei Patienten mit initial negativer HCV-RNA unter Therapie

Therapie bei Relapse/Non-Response

Empfehlungen bei Relapse

Bei HCV-Genotyp 1 (oder 4-6)-Infektion ist abzuwägen, wie dringend die Indikation für eine erneute antivirale Therapie ist (rasche Progression der chronischen Hepatitis C bzw. fortgeschrittene Fibrose oder Zirrhose). Eine Biopsie ist zu diesem Zeitpunkt empfehlenswert zur Bestimmung des Fibrosestadiums. Eine Retherapie sollte entsprechend der Empfehlungen (Seite 18) wie bei bisher nicht vorbehandelten Patienten in Abhängigkeit von der Viruskinetik, gegebenenfalls auch über 72 Wochen durchgeführt werden.

Bei Patienten mit HCV-Genotyp 2/3-Infektion, die nach einer Standardtherapie über 24 Wochen einen Relapse erlitten haben, sollte eine Retherapie über 48 Wochen erfolgen.

Empfehlungen bei Non-Response

Bei Patienten, die auf eine adäquat dosierte und lege artis durchgeführte Standardtherapie mit Peg-IFN plus Ribavirin nicht virologisch angesprochen haben (Definition s.o.) sollte in der Regel keine Retherapie erfolgen. Diese Patienten sollten möglichst im Rahmen von Studien (z.B. mit Protease-/Polymerase-Inhibitoren) behandelt werden.

Ausnahmen können Patienten darstellen, die an einer fortgeschrittener Fibrose bzw. Zirrhose oder extrahepatischen Manifestationen erkrankt sind. In diesen Fällen sollte eine individuelle Entscheidung zur Retherapie getroffen werden. Die Rücksprache mit spezialisierten Einrichtungen/Zentren wird empfohlen.

Therapie bei HIV/HCV-Koinfektion

Seit der Einführung der antiretroviralen Therapie sind Komplikationen der Lebererkrankungen die Haupttodesursache bei HIV-Patienten.

Die Progression der chronischen Hepatitis C wird wiederum durch eine HIV-Koinfektion beschleunigt, so dass ein signifikant höheres Leberzirrhoserisiko besteht.

Bei Patienten mit stabiler HIV-Infektion oder gut eingestellter HIV-Infektion unter HAART sollte eine Behandlung der Hepatitis C bei HIV-Koinfektion mit Peg-IFN- α und Ribavirin diskutiert werden.

Unabhängig vom HCV-Genotyp sollte mindestens 48 Wochen therapiert werden. Patienten mit Genotyp 1 erhalten eine Ribavirin-Dosis von 1000 - 1200 mg/Tag und Patienten mit Genotyp 2/3 800 mg/Tag. Wenn kein Abfall der HCV-RNA $>2 \log_{10}$ Stufen nach 12 Wochen Therapie erreicht wurde, sollte die Therapie abgebrochen werden.

Die gleichzeitige Gabe von DDI und Ribavirin ist kontraindiziert; D4T und AZT sollte wenn möglich ebenfalls nicht mit Ribavirin zusammen eingesetzt werden.

Eine enge Zusammenarbeit mit dem behandelnden HIV-Arzt ist wichtig und wird empfohlen!

Therapie substituierter HCV-Patienten

Zeitpunkt der Behandlung

Die Substitutionsbehandlung mit Opiaten stellt **keine** Kontraindikation für eine HCV-Behandlung dar. Unter optimalem Therapiemanagement können SVR-Raten wie bei nicht substituierten Patienten erreicht werden.

Spezielle Vorbedingungen

Die Patienten sollten bestimmte persönliche und soziale Bedingungen erfüllen:

- hohe Motivation zur antiviralen Behandlung
- stabile Substitution oder stabile Abstinenz
- kein unkontrollierter Beikonsum
- gute Compliance
- fester Wohnsitz und geregelte finanzielle Versorgung

Die Behandlungseinrichtung sollte auf hepatologischem sowie suchtmmedizinischem/psychiatrischem Gebiet spezialisiert sein.

Aktiv konsumierende Patienten können in besonderen Ausnahmefällen ebenfalls behandelt werden, wenn die Heroinvertorgung unter stabilen Bedingungen geschieht. Bei abstinenten Patienten sollte vor Beginn der Therapie eine 12-monatige Abstinenz vorliegen, sonst besteht erhöhte Rückfallgefahr. Als weitere Möglichkeit kann die HCV-Therapie im stationären Rahmen während der Entzugsbehandlung eingeleitet werden.

Management psychiatrischer Begleiterkrankungen

Drogenkonsumenten weisen in 30- 60% der Fälle neben der Abhängigkeit eine weitere psychiatrische Diagnose auf. Häufig muss in Absprache mit dem Psychiater prophylaktisch eine antidepressive, anxiolytische oder neuroleptische Therapie vor der HCV-Therapie begonnen werden. Wegen der Interaktionen und Nebenwirkungen eignen sich für die antidepressive Therapie besonders Escitalopram, für die anxiolytische Therapie Escitalopram plus Alprazolam und für die neuroleptische Therapie vor allem atypische Neuroleptika mit Ausnahme von Clozapin.

Besondere Komplikationen

- Heroinrückfälle
- Psychiatrische Episoden (psychotische Phasen, delirante Episoden, Derealisation, Depersonalisation, Angstattacken, Depression)

Nebenwirkungsmanagement: Psychiatrie

Was ist vor Beginn der HCV-Therapie zu tun?

1. Erhebung einer psychiatrischen/psychosomatischen Basiserhebung

- > aktuelle Befragung von emotionalen Problemen wie Traurigkeit, Ängste, Antriebsarmut, Sorgen, Schlafstörungen, Impulsivität, Reizbarkeit
- > Frage nach früheren oder aktuellen psychiatrischen oder psychotherapeutischen Behandlungen
- > Frage nach psychopharmakologischer Therapie
- > Suchtanamnese mit der Frage nach Drogenabusus, regelmäßigen Konsum von Alkohol, Schlafmittel
- > Frage nach psychosozialer Situation: Soziale Kontakte, Berufsanamnese, familiäre Situation, Kinder (Kleinkinder!), fester Wohnsitz, aktuelle psychosoziale Belastungen (Schulden, Kündigung, etc.)

2. Wann ist eine fachärztliche psychiatrische/psychosomatische Konsultation vor Therapiebeginn empfehlenswert?

- > bei Vorliegen von psychiatrischen Risikofaktoren
- > bei Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen oder auffälliger psychosozialer Anamnese

3. Risikofaktoren für psychiatrische Nebenwirkungen während einer IFN-Therapie

- > Aktuelle Drogenabhängigkeit (Delir, Psychosen)
- > Depressionen zu Beginn der Therapie
- > Hirnorganische Vorschädigung (Delir, kognitive Störung)
- > HIV-Koinfektion
- > Eigene oder familiäre Vorgeschichte von mehreren Suizidversuchen
- > Impulskontrollstörung (Reizbarkeit, Impulsivität)
- > Dissoziale Persönlichkeitsstörung

4. Wann ist eine prophylaktische antidepressive Therapie indiziert?

Eine antidepressive Vorbehandlung (Prophylaxe) erscheint sinnvoll bei Risikofaktoren für die Entwicklung IFN-induzierter Depressionen. Dazu gehören:

- > Depressionen in der Anamnese
- > Entwicklung einer Depression bei einer vorangegangenen IFN-basierten Therapie
- > Suchterkrankungen in der Anamnese

Patienten mit aktueller Depression erhalten eine antidepressive Therapie **vor** Beginn der IFN-Therapie. Die antidepressive Vorbehandlung sollte 2-4 Wochen vor, spätestens bei Beginn der antiviralen Therapie begonnen werden.

Die Indikation und Art einer psychopharmakologischen Vorbehandlung sollte auf Empfehlung des Psychiaters erfolgen.

Psychiatrische Erkrankungen stellen unter Berücksichtigung einer interdisziplinären Zusammenarbeit und ggf. prophylaktischen Therapie keine Kontraindikation gegen eine IFN-Therapie dar.

Ausnahmen: **absolute Kontraindikationen gegen eine IFN-Therapie** stellen schwere nicht ausreichend therapierbare oder stabilisierbare psychiatrische Syndrome bzw. Krankheitsbilder und akute Suizidalität dar.

Psychiatrisches Monitoring während der Therapie

Psychiatrische Erkrankungen, insbesondere Depressionen können zu jeder Zeit unter Therapie und auch in den ersten Monaten nach Therapieende auftreten. Das Häufigkeitsmaximum liegt zwischen der 4. und 12. Therapiewoche. Bei jeder Visite erfolgt daher eine Befragung nach depressiven Symptomen (z.B. Traurigkeit, Antriebsarmut, Schlafstörungen, Reizbarkeit bzw. Impulskontrollstörungen, etc.).

Als Hilfe kann der Patientenfragebogen „Kurzfragebogen zur Einschätzung psychiatrischer Veränderungen während einer IFN-Behandlung (KIB)“ dienen.

Nebenwirkungsmanagement: Psychiatrie

Haben Sie bei sich unter der Therapie mit Interferon alfa folgende Symptome bemerkt?	Zutreffendes bitte ankreuzen				
	ja	nein	leicht/ selten	mittel/ häufig	schwer/ dauernd
1. Schlafstörungen (verkürzt, unterbrochen)					
2. ständige Müdigkeit, verlängerter Schlaf					
3. erhöhte Reizbarkeit					
4. erhöhte Ängstlichkeit					
5. Stimmungsinstabilität, spontanes Weinen					
6. Antriebslosigkeit, Lustlosigkeit					
7. depressive Verstimmung					
8. Konzentrations- und Gedächtnisstörungen					
9. Gefühl der inneren Leere/Gefühllosigkeit					
10. Rückzug von Familie und Freundeskreis					
11. Gefühl, dass alles sinnlos ist/Lebensüberdruß					
12. Selbstmordgedanken					
13. Gefühle, beobachtet oder verfolgt zu werden					
14. Gefühl, dass sich die Umwelt und das Verhalten der Mitmenschen seltsam verändert haben					

Kurzfragebogen zur Einschätzung psychiatrischer Veränderungen während einer IFN-Behandlung [Schäfer 2004]

Management psychiatrischer Nebenwirkungen

1. IFN-assozierte Schlafstörungen (Insomnien)

- > treten oft am Therapiebeginn auf und können ein Frühsymptom einer psychiatrischen Erkrankung (Depressionen, Manien, Psychosen) sein. Eine Schilddrüsenfunktionsstörung sollte ausgeschlossen werden.

Therapieempfehlung:

- > Schlafmittel (z.B. Zolpidem, Zopiclon) bei fehlender depressiver Symptomatik, zeitlich limitiert
- > Antidepressiva bei Depression (z.B. Mirtazapin, Doxepin)

2. IFN-assozierte Depressionen

Therapieindikation:

- > bei schwerer depressiver Symptomatik ist eine antidepressive Therapie zwingend indiziert
- > bei leichten bis mittelschweren depressiven Symptome kann ebenfalls eine antidepressive Therapie erwogen werden
- > die Indikationsstellung zur Therapie und Wahl der psychopharmakologischen Behandlung sollte in Zusammenarbeit mit einem Psychiater erfolgen

Therapievorschläge:

- > Citalopram ist am besten untersucht bezüglich der Wirksamkeit und Verträglichkeit bei IFN-induzierten Depressionen. Dosierung (Einmalgaben): Citalopram beginnend mit 10 mg/Tag bzw. Escitalopram beginnend mit 5 mg/Tag, Dosiserhöhung nach klinischer Symptomatik alle 8-14 Tage (bis maximal 40 mg/Tag bei Citalopram bzw. 20 mg/Tag bei Escitalopram)
- > Mirtazapin ist das Medikament der ersten Wahl bei Schlafstörungen. Dosierung: abends beginnend mit 15 mg, Erhöhung um 15 mg alle 8-14 Tage bis maximal 60 mg/Tag.

Die antidepressive Therapie sollte für mindestens 6 Wochen nach Therapieende fortgeführt und dann ausgeschlichen werden. Eine Nachbeobachtung des Patienten ist notwendig.

3. Kognitive Störungen / Gedächtnisstörungen

- > Während einer IFN-Therapie können vorübergehende leichte kognitive Störungen beobachtet werden. In Einzelfällen wurden lang anhaltende kognitive Störungen beobachtet.
- > Bei schweren kognitiven Störungen bzw. Gedächtnisstörungen ist fachärztliche psychiatrische Abklärung empfohlen (DD: Schilddrüsenfunktionsstörungen, Depressionen, Delir).

Nebenwirkungsmanagement: Psychiatrie

4. Reizbarkeit/Impulskontrollstörungen

- > Das Vorhandensein von Reizbarkeit und Störungen der Impulskontrolle sollten auch durch die Fremdanamnese (Vertrauensperson) regelmäßig erfragt werden.
- > Bei schwerer Reizbarkeit mit Aggressivität und Impulskontrollstörungen ist eine fachärztliche psychiatrische Abklärung empfohlen (DD: Schilddrüsenfunktionsstörungen, Manie).
- > Therapieoptionen sind neben der Schlafregulation auch die Gabe von Antidepressiva (z.B. Citalopram/Escitalopram).

5. Manie

- > Eine Manie stellt einen psychiatrischen Notfall dar und erfordert eine sofortige fachärztliche psychiatrische Behandlung.

6. Suizidalität

Eine Abklärung der Suizidalität erfolgt bei allen Patienten mit psychiatrischen Symptomen (aktiv erfragen).

Bei Verdacht auf Suizidalität ist die fachärztlich psychiatrische Abklärung umgehend erforderlich.

Wann ist eine sofortige psychiatrische Vorstellung notwendig?

- > Akute Suizidalität
- > Unklare oder schwere psychiatrische Syndrome bzw. Krankheitsbilder (Manie, Psychose, mittelschwere bis schwere Depression, Delir, Wesensänderung, Impulsivität, Aggressivität, etc.)

Therapieabbruch:

Bei schweren psychiatrischen Nebenwirkungen (Manie, Suizidalität, schwere nicht kontrollierbare Depression, etc.) sollte bei fehlenden Therapiemöglichkeiten und aufgrund einer Risiko-Nutzen Abwägung ein Abbruch der IFN-basierten antiviralen Therapie erwogen werden.

Nebenwirkungsmanagement: Dermatologie

Im Folgenden werden die dermatologischen Nebenwirkungen der IFN-/Ribavirin-Therapie der Hepatitis C besprochen, beginnend mit den am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen der Behandlung. Diese sind zumeist leichter Natur und in der Regel nicht dosisabhängig.

Tabelle 1: Leichte kutane Nebenwirkungen einer IFN alfa-2 Therapie: Bei schwerer Ausprägung Mitbehandlung durch Dermatologen.

Nebenwirkung	Häufigkeit	Maßnahmen	Zu beachten
Xerosis (Trockenheit)	Ca. 30%	Haut: rückfettende Maßnahmen durch handelsübliche Cremes oder Salben (keine Lotionen) (alternativ: Linola-Fett Creme®) Mund: Wrigley's® extra, Glandosane®-Spray Nase: Coldastop® Nasenöl Augen: Liquifilm®, Sicca® Protect Vagina: Linoladiol N®-Creme, Vaginalgel	Fetten der Haut wichtigste Prophylaxe
Pruritus	Ca. 30%	Wenn notwendig orale Antihistaminika: Fenistil®, Xusal® (nicht sedierend); Atarax® (leicht sedierend)	
Alopezie	Bis 50%	Keine. Ausschluss Schilddrüsenstörung, Fe-Stoffwechselstörung. Aufklärung des Patienten vor Therapie. Normales Haarkleid nach Beendigung der Therapie	Haarverlust von 5-15% der Haare. Keine totale Alopezie
Reaktion an der Injektionsstelle	häufig	Erythem: keine Behandlung Induration: feuchte Umschläge, bei Schmerzen Voltaren® Emulgel lokal Superinfektion: Antiseptikum (Linola Sept® Creme) Ulzeration/Nekrose: Konsil Dermatologie	–
Erythem generalisiert	selten	Keine	Auf Ungefährlichkeit hinweisen
Ödem	selten	Keine (wenn kardiale Ursachen ausgeschlossen)	

Aufgrund der Schwere des Krankheitsbildes gehören die folgenden Erkrankungen zu den Kontraindikationen für eine IFN-Therapie: Pemphigus vulgaris, Lupus erythematodes.

Nebenwirkungsmanagement: Dermatologie

Tabelle 2: Schwere kutane Nebenwirkungen einer IFN alfa-2 Therapie: Prinzipiell immer Mitbehandlung durch Dermatologen

Nebenwirkung	Häufigkeit	Maßnahmen	Zu beachten
Psoriasis	Selten	Psorcutan®, Daivobet®, Psoralon® 0.5-3.0 %, Berniter® Gel (Kopf).	Bei ausgeprägter Gelenkbeteiligung Therapieabbruch
Vaskulitis	Selten	Lokale oder systemische Immunsuppression	Immer genaue Diagnostik erforderlich! Nur bei schweren Formen Therapieabbruch
Urtikaria-Vaskulitis	Selten	NSAIDs, Cyclophosphamid	Urtikae ortsständig
Pemphigus vulgaris	Selten	systemische Immunsuppression	Therapieabbruch
Bullöses Pemphigoid	Selten	systemische Immunsuppression	Abbruch nur bei schwerer Verlaufsform
Porphyria cutanea tarda	Selten	Aderlässe, Chloroquin 125 mg/d , Lichtschutz	Zusätzliche Auslöser: Alkohol, Östrogene, Barbiturate
SLE	Selten	systemische Immunsuppression	ANA nur bei 75% der Patienten; Therapieabbruch
Raynaud-Symptomatik	Selten	Steroide, Cyclophosphamid, Nifedipin (oral und topisch möglich), Pentoxifyllin	Bei schweren Formen Therapieabbruch
Lichen ruber	Bis 30%	Topische Klasse IV Corticosteroide, UV-Strahlung Retinoide (Neotigason 30 mg/d), Antihistaminika	Zusätzliche Assoziation: Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Hyperurikämie, Colitis ulcerosa, Pemphigus vulgaris, Lupus E.
Pyoderma gangraenosum	Selten	Lokalbehandlung (z.B. Hydrokolloidverbände) systemische Immunsuppression oftmals notwendig	Zusätzliche Assoziation: M. Crohn, Colitis ulzerosa, Lymphome, Leukämien

Diese Hauterkrankungen können unter einer IFN-Behandlung neu auftreten oder sich verschlechtern, bedingen aber nicht notwendigerweise einen Behandlungsabbruch. Sollte eine immunsuppressive Therapie der Hauterkrankung nötig sein, kann in der Regel die antivirale Therapie fortgesetzt werden.

Nicht jede dieser dermatologischen Erkrankungen ist eine Nebenwirkung der IFN-Therapie. Die folgenden Erkrankungen können durch die Hepatitis C selbst ausgelöst werden: Lichen ruber planus, Vaskulitiden (z.B. Kryoglobulin-assoziierte Vaskulitis, Immunkomplexvaskulitis, Urtikaria-Vaskulitis).

Kutane Nebenwirkungen einer **Ribavirin-Therapie** sind: Pruritus, Alopezie, Psoriasis, Xerostomie, Urtikaria. Da diese Nebenwirkungen auch unter einer IFN-Therapie auftreten können, sollte dies bei der Frage nach den Auslösern berücksichtigt werden.



Abb. 1: Porphyria cutanea tarda



Abb. 2: Vaskulitis



Abb. 3: Psoriasis vulgaris



Abb. 4: Lichen ruber

Nebenwirkungsmanagement: Hämatologie

Peg-IFN induzierte Neutro- und Thrombopenie

- > Reversibel nach Therapieabbruch/Pause
- > Im Gegensatz zur Zytostase ist die Peg-IFN induzierte Blutbild-Veränderung nicht Folge einer Blutbildungsstörung, sondern Folge einer verminderten Zellzirkulation und Sequestration und nicht mit erhöhter Infektanfälligkeit assoziiert

Ribavirin-induzierte Anämie

- > Dosisabhängige, hämolytische, reversible Anämie
- > Depletion von ATP, vermehrte Anfälligkeit der Erythrozyten für oxidativen Stress
- > Risikofaktoren: Alter des Patienten, Nierenfunktion, Geschlecht

Monitoring von Neutro-, Thrombopenie und Anämie unter Therapie

- > Woche 2 und 4, dann alle 4 Wochen Kontrolle des Blutbildes (BB)
- > Bei stabilem Verlauf nach Woche 12: Kontrolle alle 8 Wochen möglich

Management der Leukopenie

- > falls Leukozyten $<1500/\mu\text{l}$: 1x/Woche BB,
- > falls neutrophile Granulozyten $<500/\mu\text{l}$: Dosisanpassung des Peg-IFN und 1x/Woche BB und Therapiefortsetzung nach Risikoabwägung
- > Cave: Compliance des Patienten ist Voraussetzung für die Fortsetzung der Therapie
- > falls neutrophile Granulozyten $<300/\mu\text{l}$: Therapieabbruch

Derzeit besteht keine Empfehlung für G-CSF Wachstumsfaktoren

Management der Thrombopenie

- > falls Thrombozyten $<50.000/\mu\text{l}$: Dosisanpassung des Peg-IFN und 1x/Woche BB, Therapiefortsetzung nach Risikoabwägung
- > Cave: Compliance des Patienten ist Voraussetzung für Therapiefortsetzung
- > falls Thrombozyten $<30.000/\mu\text{l}$: Therapieabbruch

Derzeit bestehen keine Empfehlungen für Interleukine oder Wachstumsfaktoren

Management der Anämie

- > falls Hb-Wert $>10\text{g/dl}$: keine Ribavirinanpassung
- > falls Hb-Wert 8-10 g/dl: wöchentlich BB
- > falls Hb-Abfall $>3\text{g/dl}$ absolut vom Ausgangswert und/oder Hb $<10\text{g/dl}$ Ribavirin-Dosisanpassung, bei ansteigendem Hb-Wert: Ribavirin wieder erhöhen
- > falls Hb $<8\text{g/dl}$ und klinische Symptomatik: Ribavirin absetzen
- > Cave: bei KHK-/pAVK Patienten Hb-Wert $>10\text{g/dl}$ halten
- > Ribavirindosis hoch halten ($>800\text{mg/Tag}$), um eine SVR nicht zu gefährden

Derzeit besteht keine generelle Empfehlung zum Einsatz von Erythropoetin oder Darbepoetin

Nebenwirkungsmanagement: Endokrinologie

Schilddrüsenfunktionsstörungen infolge Autoimmunthyreopathien sind mit etwa 15 % die häufigsten endokrinen Nebenwirkungen der IFN-Therapie. Alle übrigen unter IFN-Therapie vorkommenden endokrinen Nebenwirkungen sind extrem selten. Die Schilddrüsenfunktionsstörungen sind meist reversibel und der Verlauf blande.

Risikofaktoren für die Entwicklung einer Schilddrüsenfunktionsstörung sind die Hepatitis C selbst, weibliches Geschlecht, Alter, vorbestehende Autoimmunthyreopathien, begleitende Tumorerkrankungen, Dauer der Therapie und Dosis des IFN.

Basisdiagnostik vor Beginn der Therapie

Anamnese, klinischer Befund, Schilddrüsensonografie, sowie die Bestimmung von TSH, TRAK und Anti-TPO (MAK).

Monitoring während der Therapie

Im Rahmen des Therapiemonitorings sind regelmäßige TSH-Kontrollen zur Woche 0, 12, 24, 36, 48, 72 oder bei schilddrüsenassoziierten Symptomen zu bestimmen. Bei TSH $>2,5$ mU/ml (Hypothyreose) sollte zusätzlich fT4 bestimmt werden, bei TSH $<0,3$ mU/ml (Hyperthyreose) fT4 und fT3 sowie TRAK.

Die Bestimmung von Anti-TPO und TRAK im Verlauf ist nur bei unklaren Befunden erforderlich, eine erneute Sonografie der Schilddrüse kann sinnvoll sein, ist aber nicht unbedingt erforderlich.

Eine Therapie der Schilddrüsenfunktionsstörungen erfolgt nur bei entsprechender Klinik, bei Hypothyreose mit L-Thyroxin, bei Hyperthyreose mit Thiamazol oder Carbimazol (ggf. in Kombination mit einem Betablocker).

Bildung von Netzwerken der Behandlung: Kooperation mit dem Hausarzt bzw. der Hausärztin

Hausärzte sind wichtiger Bestandteil des Netzwerkes zur Behandlung von Patienten mit Hepatitis C. Der Hausarzt verfügt über Kenntnisse der Biografie, der aktuellen Lebenszusammenhänge und der derzeitigen familiären Situation des Patienten sowie über seine Vor- und Begleiterkrankungen. Er kennt damit Kontraindikationen und Risiken, die die Entscheidung über einen Therapiebeginn beeinflussen. Der Patient selbst wird sich häufig an den Hausarzt wenden, um das Für und Wider seiner Therapie auch mit ihm zu beraten.

Damit ist vor der Entscheidung über Therapie eine persönliche Kontaktaufnahme mit dem Hausarzt empfehlenswert.

Bei einem solchen Vorgehen wird ein Partner gewonnen, der den weiteren Verlauf der Behandlung auch unterstützen wird, weil er sich darin eingebunden fühlt.

In Regionen mit größerer Entfernung der Patienten zum Hepatologen ist eine intensivere Einbindung des Hausarztes bei der Therapiekontrolle notwendig.

Auch im weiteren Verlauf der Betreuung der Therapie des Patienten mit Hepatitis C hat der Hausarzt Bedeutung.

- Der Hausarzt ist wichtiger Partner zur Förderung der Mitarbeit des Patienten und Motivation des Patienten zur Therapie.
- Er ist wichtig für die Koordination der Zusammenarbeit mit anderen Fachärzten, die nicht unmittelbar in die Behandlung der Hepatitis C mit eingebunden sind (Zahnärzte, Gynäkologen...).
- Er ist wichtig für die Koordination mit den sozialmedizinischen Institutionen auf regionaler Ebene.
- Im Verlauf der Behandlung soll bei unerwünschten Nebenwirkungen und bei Entscheidung über Therapieabbruch zum Hausarzt Kontakt aufgenommen werden. Die persönliche Kontaktaufnahme über Informationsaustausch ist bedeutsamer als der fachärztliche Bericht.

Unter www.bng-gastro.de finden Sie den Fragebogen „Verbale Interventionen beim Umgang mit Hepatitis C-Patienten“.

Literatur

Afdhal N, Dieterich D, Pockros PJ et al. Epoetin alfa maintains ribavirin dose in HCV-infected patients: A prospective double-blind, randomized controlled study. *Gastroenterology* 2004;126:1302-1311

Aspinall R, Pockros P. Review article: the management of side-effects during therapy for hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:917-929

Backmund M, Hinrichsen H, Rossol S, Schütz Ch, Soyka M, Wedemeyer H, Reimer R. Therapie der chronischen Hepatitis C bei intravenös Drogengebrauchern. *Suchtmed* 2006;8:129-133

Beck AT, Ward CH, Mendelson M et al.: An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4:561–571

Berg T, von Wagner M, Nasser S, Sarrazin C, Heintges T, Gerlach T, Buggisch P, Goeser T, Rasenack J, Pape GR, Schmidt WE, Kallinowski B, Klinker H, Spengler U, Martus P, Alshuth U, Zeuzem S. Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology* 2006;130(4):1086-97

Gözl J. DGS-Leitlinien für die Basisdiagnostik, das Monitoring und die Behandlung der Hepatitis C bei Drogenkonsumenten mit intravenösem Konsum. *Suchttherapie* 2002;3:1-6

Jensen DM, Morgan TR, Marcellin P, Pockros PJ, Reddy KR, Hadziyannis SJ, Ferenci P, Ackrill AM, Willems B. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alpha-2a (40 kd)/ribavirin therapy. *Hepatology* 2006;43(5):954-60

Kwodley K. Hematologic side effects of interferon and ribavirin therapy. *J Clin Gastroenterol* 2005,39: S3- S9

Radloff, L.S. The CES-D Scale: A self-report depression-scale for research in the general population. *Applied Psychological Measurement* 1977;1:385-401

Raison CL, Demetrasvili M, Capuron L, Miller AH. Neuropsychiatric adverse effects of interferon-alpha: recognition and management. *CNS Drugs* 2005;19(2):105-23

Roche Data on file

Schäfer M. Hepatitis C Therapie: Management psychiatrischer Nebenwirkungen von Interferon alfa, Thieme Verlag 2004

Schirmacher P, Fleig WE, Dienes HP; Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP), Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), Kompetenznetz Hepatitis (HepNet). Biopsische Diagnostik der chronischen Hepatitis C- Ergebnisse einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Pathologie (DGP), der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) und des Kompetenznetzes Hepatitis (HepNet). *Z Gastroenterol* 2004;42(2):175-85

Sherman M, Cohen L, Cooper M, Elkashab M, Feinman V, Fletcher D, Girgrah N, Heathcote J, Vevstik M, McNaull WB, Wong D, Wong F, Yim C. Clinical recommendations for the use of recombinant human erythropoietin in patients with hepatitis C virus being treated with ribavirin. *Can J Gastroenterol* 2006;20:479–485

Snoeck E, Wade JR, Duff F, Lamb M, Jorga K. Predicting sustained virological response and anaemia in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin. *Br J Clin Pharmacol* 2006;62(6):699-709

Younossi ZM, Ong JP, Collantes R. Darbepoetin alfa (DA) für ribavirin-induced anemia in patients with chronic hepatitis C (CH-C) treated with pegylated interferon and ribavirin (PEG-IFN/RBV): a preliminary analysis. *Gastroenterology* 2004;126(Suppl1):83 A

Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, Sperl J, Horsmans Y, Cianciara J, Ibranyi E, Weiland O, Noviello S, Brass C, Albrecht J. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. *J Hepatol* 2006;44(1):97-103

Zung WW. A Self-Rating Depression Scale. *Arch Gen Psychiatry* 1965;12:63-70

Teilnehmer des bng-Workshops am 4./5. Mai 2007 in Berlin, die den Inhalt dieser Empfehlungen diskutiert haben:

Prof. Dr. med. Thomas Berg, Charité, Campus Virchow Klinikum, Medizinische Klinik,
m. S. Hepatologie und Gastroenterologie, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin

Dr. med. Bernd Bokemeyer, Uferstr. 3, 32423 Minden

PD Dr. med. Peter Buggisch, Uni-Klinikum Hamburg-Eppendorf, Zentrum für Innere Medizin,
Medizinische Klinik I, Martinistr. 52, 20251 Hamburg

Dr. med. Markus Cornberg, Kliniken der Medizinischen Hochschule, Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover

Dr. med. Jörg Gözl, Kaiserdamm 24, 14057 Berlin

PD Dr. med. Kurt Grüngreiff, Heydeckstr. 9, 39104 Magdeburg

Prof. Dr. med. Heinz Hartmann, Wiescherstr. 20, 44623 Herne

PD Dr. med. Holger Hinrichsen, Preetzer Chaussee 134, 24146 Kiel

Dr. med. Dietrich Hüppe, Wiescherstr. 20, 44623 Herne

Dr. med. Christine John, Leipzigerstr. 43/44, 10117 Berlin

Prof. Dr. med. Birgit Kallinowski, Scheffelstr. 63, 68723 Schwetzingen

Dr. med. Heribert Knechten, Blondelstr. 9, 52062 Aachen

Dr. med. Maria Leuschner, Klaus-Groth-Str. 10, 60320 Frankfurt

Dr. med. Ulrike Meyer, Bismarkstr. 68, 10627 Berlin

Dr. med. Dr. rer. nat. Bernd Möller, Charlottenstr. 81, 10696 Berlin

Dr. med. Christoph Roggel, Uferstr. 3, 32423 Minden

PD Dr. med. Martin Schäfer, Evangelische Huysens-Stiftung, Abteilung Psychiatrie, Henricistr. 92, 45136 Essen

Dr. med. Bernhard Schenck, Hölkeskamp 40, 44525 Herne

Prof. Dr. med. Andrea Tannapfel, Kliniken Bergmannsheil, Institut für Pathologie,
Bürkle de la Camp-Platz 1, 44789 Bochum

Dr. med. Uwe Trefzer, Campus Charite Mitte, Tagesklinik für Dermatologie, Chariteplatz 1, 10117 Berlin

Dr. med. Iris Veit, Bahnhofsstr. 204, 44629 Herne

Dr. med. Johannes Wiegand, Universitätsklinikum Leipzig, Philipp-Rosenthal-Str. 27, 04103 Leipzig

Prof. Dr. med. Manfred Wiese, Städt.Klinikum St.Georg, Delitzscher Str. 141, 04129 Leipzig

Dr. med. Bernd Wigglinghaus, Meller Str. 2 – 6, 49074 Osnabrück

Prof. Dr. med. Reinhart Zchoval, Klinikum der Universität München, Medizinische Klinik II,
Klinikum Großhadern, Marchioninstr. 15, 81377 München

Dr. med. Elmar Zehnter, Am Oelpfad 12, 44263 Dortmund

Das Zustandekommen des Workshops wurde von der Firma
Roche Pharma AG, 79630 Grenzach-Wyhlen unterstützt.
Es erfolgte keine Einflussnahme auf die Inhalte dieses Leitfadens.

Fragen zur Lernkontrolle

Ärztliche Fortbildung – zertifiziert durch die bayerische Landesärztekammer. Zum Erhalt der CME-Punkte faxen Sie bitte die beiden beigelegten Seiten ausgefüllt an 0180 3001783.

1. Welche Antwort ist falsch?

Das Therapieziel bei chronischer Hepatitis C ist...

- a) ...die Elimination des Virus.
- b) ...die Unterstützung des Immunsystems.
- c) ...die Ausheilung der Infektion.
- d) ...die Vermeidung von Komplikationen.
- e) ...die Hemmung der Progression.

2. Welche Antwort zur Therapieindikation bei chronischer Hepatitis C ist richtig?

- a) Erhöhte Transaminasen sind Voraussetzung für eine Therapie.
- b) Der Nachweis einer Fibrose ist Voraussetzung für eine Therapie.
- c) Eine dekompensierte Zirrhose ist unabhängig vom Stadium eine Kontraindikation.
- d) Während der Schwangerschaft ist die Therapie kontraindiziert.
- e) Kinder können altersunabhängig therapiert werden.

3. Welche Antwort ist richtig? Zur Basisdiagnostik bei chronischer Hepatitis C gehört:

- a) HCV-RNA qualitativ
- b) HCV-Genotypisierung
- c) Serotonin
- d) Leberbiopsie
- e) Helicobacter-Test

4. Welche Antwort zu den Respondertypen ist richtig?

- a) Rasche virologische Responder (RVR): HCV-RNA negativ innerhalb von 8 Wochen
- b) Frühe virologische Responder (EVR): HCV-RNA negativ zur Woche 24
- c) Langsame virologische Responder: erstmals HCV-RNA negativ zur Woche 12 aber Abfall der Viruslast zur Woche 12 >2 log Stufen bzw. HCV-RNA < 30.000 IU/ml
- d) Nonresponder: HCV-RNA > 30.000 IU/ml zur Woche 24 oder HCV-RNA negativ zur Woche 72.
- e) 5% der Patienten mit Genotyp 1 haben zur Woche 4 <50 IU/ml

5. Welche Antwort zur Dosierung ist falsch?

- a) Bei einem Körpergewicht von 60 kg sollte ein Patient mit Genotyp 1 initial 1200 mg Ribavirin erhalten.
- b) Bei einem Körpergewicht von 60 kg sollte ein Patient mit Genotyp 2/3 initial 800 mg Ribavirin erhalten.
- c) Bei einem Körpergewicht von 80 kg sollte ein Patient mit Genotyp 1 initial 1200 mg Ribavirin erhalten.
- d) Bei einem Körpergewicht von 100 kg sollte ein Patient mit Genotyp 2/3 initial 1200 mg Ribavirin erhalten.
- e) Bei einem Körpergewicht von 90 kg sollte ein Patient mit Genotyp 2/3 initial 1200 mg Ribavirin erhalten.

6. Welche Antwort zur Therapie des Genotyp 1 ist falsch?

- a) Bei initial niedriger Viruslast (<400.000 IU/ml) und negativer PCR zu Woche 4 und 12 wird eine Therapiedauer von 24 Wochen empfohlen.
- b) Bei initial hoher Viruslast (>400.000 IU/ml) und positiver PCR zu Woche 4 sollte mindestens 48 Wochen therapiert werden.
- c) Bei einer anhaltenden Viruslast von >30.000 IU/ml sollte die Therapie zu Woche 12 abgebrochen werden.
- d) Bei anhaltend positiver PCR mit niedriger Viruslast (<30.000 IU/ml) sollte die Therapie über 72 weiter geführt werden.
- e) Bei initial hoher Viruslast (>400.000 IU/ml) reicht eine Therapiedauer von 24 Wochen aus.

7. Welche Antwort zur Therapie des Genotyp 2/3 ist falsch?

- a) Bei initial niedriger Viruslast (<400.000 IU/ml) und ohne Zirrhose kann die Therapie auf 16 Wochen verkürzt werden.
- b) Bei positiver PCR mit einer Viruslast >30.000 IU/ml in Woche 12 sollte die Therapie abgebrochen werden.
- c) Bei positiver PCR auch mit niedriger Viruslast in Woche 24 sollte die Therapie abgebrochen werden.
- d) Bei anhaltend positiver PCR mit einer Viruslast >30.000 IU/ml in Woche 12 sollte die Therapie abgebrochen werden.
- e) Bei initial hoher Viruslast (>400.000 IU/ml) und Zirrhose sollte die Therapie mindestens 24 Wochen andauern.

8. Welche Antwort zur Therapie der chronischen Hepatitis C ist richtig?

- a) Bei Relapse und Genotyp 2/3 sollte unbedingt eine Leberbiopsie zur Therapieindikation durchgeführt werden.
- b) Patienten mit Relapse bei Genotyp 2/3 sollten nicht retherapiert werden.
- c) Non-Responder nach optimaler Standardtherapie sollten nicht retherapiert werden, außer es liegt eine Zirrhose vor.
- d) Bei HIV/HCV-Koinfektion sollten unabhängig vom Genotyp mindestens 72 Wochen therapiert werden.
- e) Substituierte Patienten sollten keiner Interferontherapie unterzogen werden.

9. Welche Antwort zu psychiatrischen Nebenwirkungen der Therapie ist falsch?

- a) Vor der Therapie sollte der Patient nach psychiatrischen und psychosomatischen Problemen gefragt werden.
- b) Bei vorliegenden Risikofaktoren ist eine fachärztliche psychiatrische Untersuchung wünschenswert.
- c) Unter der Therapie sollten alle 4 Wochen psychiatrischen Nebenwirkungen erfragt werden.
- d) IFN-assoziierte Schlafstörungen treten oft am Therapieende auf.
- e) Nur bei schweren psychiatrischen Störungen ohne Therapiemöglichkeiten sollte ein Therapieabbruch erwogen werden.

10. Welche Antwort zum Nebenwirkungsmanagement ist richtig?

- a) Bei Auftreten von Alopezie sollte sofort ein dermatologischer Facharzt konsultiert werden.
- b) Vaskulitiden können auch durch die chronische Hepatitis C ausgelöst werden.
- c) IFN-assoziierte Neutropenien sind meist irreversibel.
- d) Bei Thrombozytenzahlen $<100.000/\mu\text{l}$ sollte die Therapie abgebrochen werden.
- e) Schilddrüsenfunktionsstörungen sollten unabhängig von der klinischen Symptomatik immer therapiert werden.



Berufsverband Niedergelassener
Gastroenterologen Deutschlands e.V.

ISBN 978-3-9811019-0-4

Berufsverband Niedergelassener
Gastroenterologen Deutschlands e. V.
Insel 3 · 89231 Neu-Ulm
Telefon (0700) 264 264 26
Telefax (0731) 705 47 11
kontakt@bng-gastro.de

Besuchen Sie uns im Internet:
www.bng-gastro.de