

Protokoll zum 11. interdisziplinären Qualitätszirkel Hepatitis B/C und Drogengebrauch vom 11.3.2009 „ HCV-Therapie der Nonresponder“

Experte: Prim. Univ.-Doz. Dr. Michael Gschwantler*
Moderation: Dr. Hans Joachim Fuchs
Leitung: Dr. Hans Haltmayer

* Wilheminspital
4. Medizinische Abteilung, Pavillon 29
1160 Wien, Montleartstr. 37

Folgende Themen wurden besprochen:

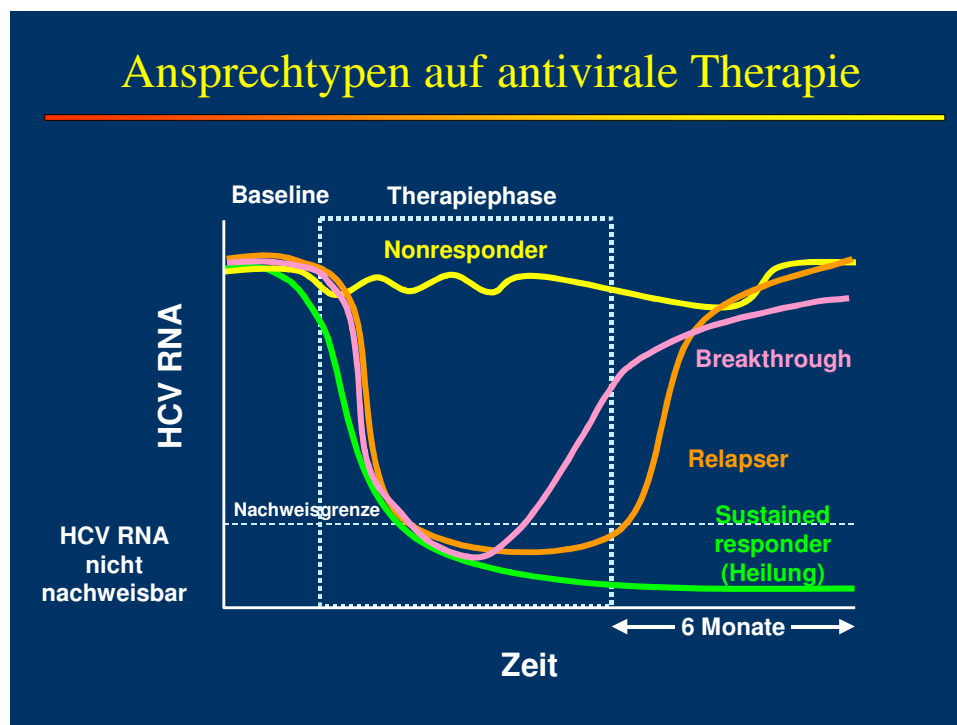
Thema „Ansprechtypen auf antivirale Therapie der Hepatitis C“:

Sustained Responder: Absinken der Viruslast (unter die Nachweisbarkeitsgrenze) in der Therapiephase und 6 Monate nach Therapieende. (=Heilung).

Relapser: Absinken der Viruslast (unter die Nachweisgrenze) in der Therapiephase und Wiederanstieg nach Therapieende.

Breakthrough: Absinken der Viruslast (unter die Nachweisgrenze) in der Therapiephase und Wiederanstieg noch während der Therapie.

Nonresponder: Kein Absinken der Viruslast (unter die Nachweisgrenze) während der Therapiephase.



Quelle: Präsentation M. Gschwantler

Thema „Nachweisbarkeit von HCV-RNA nach vorangegangener Therapie – welche Therapieoptionen kommen in Frage?“

→ Es muss eine genaue Analyse der Therapieresistenz durchgeführt werden:

Welche Medikation hat der Patient in der Ersttherapie erhalten?

- IFN
- IFN+RBV
- PegIFN+RBV

Dauer der Vortherapie?

Gab es Dosisreduktion wegen Nebenwirkungen bzw. Unverträglichkeiten?

Wurden Wachstumsfaktoren verabreicht?

War die Compliance ausreichend?

Wie war die Viruskinetik während der Vortherapie?

- Komplette Nonresponse?
- Partielle Nonresponse?
- Relapse?
- Breakthrough?

Aktuelle Therapieoptionen nach exakter Analyse der Vortherapie:

- Nochmalige Standardtherapie mit PegIFN+RBV
- Erhaltungstherapie mit niedrigdosierter IFN-Monotherapie
- Therapie mit neuen Substanzen im Rahmen klinischer Studien

Patienten, die nach der Standardtherapie (IFN+RBV) einen Relapse hatten, haben mit einer um 6 Monate längeren Zweittherapie (IFN+RBV) eine 50%ige Heilungschance.

Patienten, die nach der Standardtherapie (IFN+RBV) eine Nonresponse hatten, haben mit einer Zweittherapie (IFN+RBV) eine ~ 7 – 16 %ige Heilungschance. Hier hat eine Zweittherapie wenig Erfolgsaussichten.

Neue Substanzen in Entwicklung:

- Protease- und Polymerase –Inhibitoren
- STAT-C Specifically Targeted Antiviral Therapy for Hepatitis C

Es handelt sich um bestimmte Moleküle, die im Labor konstruiert werden und bestimmte Enzyme des Virus hemmen.

2 Protease-Inhibitoren befinden sich in Phase III-Studien (=Zulassungsstudien)

- a.) Boceprevir
- b.) Telaprevir

Studien-Ergebnisse sind bisher vielversprechend.

Nach 24 Wo. Therapie bei Nonrespondern → 41% Sustained Virological Response. Bei Relapsen → 73% SVR.

Daten beziehen sich eigentlich alle auf GT 1.

Thema „Re-Infektion“:

Wenn ein Patient schlechte Compliance hinsichtlich eines kontrollierten, hygienisch einwandfreien i.v.-Drogenkonsum hat, ist er zum gegebenen Zeitpunkt kein

Therapiekandidat. Die antivirale Therapie erzeugt keine Immunität, eine Re-Infektion ist möglich.

Durch Bestimmung des Genotyps kann eine Neu-Infektion evtl. nachgewiesen werden.

Thema „Viruslast“:

Die Höhe der Viruslast (VL) hat keinen Einfluss auf den Verlauf der Hepatitis C.

Viruslast spielt aber Rolle bei der Therapieplanung. Das Absinken der VL bei Therapiebeginn ist prognostisch wichtig.

Tendenziell sind die Heilungsaussichten bei hoher VL vor Therapiebeginn auch geringer als bei niedriger VL.

Thema „individualisiertes Therapiekonzept“:

Es gibt HCV-Genotyp 1 bis HCV-Genotyp 6.

Die Bestimmung des Genotyps ist nur im Kontext einer Behandlungsoption sinnvoll. Der Genotyp hat keinen Einfluss auf den natürlichen Verlauf der Hepatitis C Infektion, wohl aber auf die Behandlungsdauer, die Dosierung von Ribavirin und letztlich auf die Heilungsrate.

Bei Genotyp 1:

PCR bei Woche 4 negativ*:

→ bei guter Verträglichkeit Therapie durch **48 Wochen**

→ bei schlechter Verträglichkeit Therapieende nach **24 Wochen erwägen**

PCR bei Woche 4 positiv:

→ nochmals PCR bei Woche 12:

→ PCR positiv und mehr als 1% der Ausgangsviruslast → **Therapieende**

→ PCR positiv und weniger als 1% der Ausgangs-VL → **72 Wo. erwägen**

→ PCR negativ → Therapie durch **48 Wochen**

Genotyp 1 ist in Österreich der häufigste Subtypus. Die Heilungsrate liegt bei 50%.

* Bei Super-Respondern (= PCR nach Woche 4 negativ) liegt die Heilungschance bei etwa 80%.

Bei Genotyp 4:

Wie bei Genotyp 1. Ansprechrate auf Therapie ist etwas besser.

Unsere GT 4 Patienten kommen fast alle aus Ägypten. (HCV-Infektion iatrogen durch Bilharziose-Impfung)

Bei Genotyp 2,3:

PCR bei Woche 4 negativ:

→ bei guter Verträglichkeit Therapie durch **24 Wochen**

→ bei schlechter Verträglichkeit Therapieende nach **12-16 Wochen erwägen**

PCR bei Woche 4 positiv:

→ Therapie durch **24 Wochen**. Therapieverlängerung auf **48 Wochen erwägen**.

Die Heilungsrate bei Genotyp 2,3 liegt bei etwa 80%.

Thema „Impfung gegen Hepatitis C“:

Bisher haben Hepatitis C Impfungen nicht funktioniert. Virus ändert seine Oberfläche (wie HI-Virus). Versuche einer Therapeutischen Impfung haben sich leider auch nicht bewährt.

Thema „Hepatitis C und AIDS“:

Durch die HAART Therapie kann man die CD4-Zahl und somit das Immunsystem gut erhalten. Durch die Ko-Infektion verläuft die Hepatitis C progredient, die Leberzirrhose ist eine häufige Todesursache. Daher sollte die Hepatitis C jedenfalls behandelt werden. HIV-Zentren (AKH-Wien, Pulmologie-Otto Wagner Spital) bieten sich hier als erste Wahl an.

Thema „Prognose der Hepatitis C“:

Nach 20 Jahren haben 20% der Patienten eine Leberzirrhose entwickelt, 80% (noch) nicht. Alkoholkonsum beschleunigt die Entwicklung einer Leberzirrhose.

Thema „Heilung der Hepatitis C“:

Ist das Virus nach Therapieende 6 Monate im Blut nicht mehr nachweisbar, spricht man von Heilung. In Leberbiopsien fanden sich dennoch nach 10 Jahren HC-Viren. Das Immunsystem hält die Viren offenbar unter Kontrolle.

Was passiert bei Chemotherapie oder Knochenmark-Transplantation?

Ein Hepatitis C-Rezidiv wurde unter Immunsuppression noch nie beobachtet.

Anders ist dies z.B. bei geheilten Hepatitis B-Patienten: diese benötigen bei Chemotherapie oder Knochenmarks-Transplantationen eine Nukleotid-/Nukleosid-Therapie.

Bei der Hepatitis C und B ist das Virus selbst nicht zytotoxisch. Der Organschaden entsteht durch die Reaktion des Immunsystems.

Bei der akuten Hepatitis C-Infektion finden wir bis zu 50% Spontan-Ausheilung. Zeigt der Patient eine starke Symptomatik, spricht das für eine starke Immunreaktion mit guten Chancen für eine Ausheilung.

Thema „Infektiosität bei Hepatitis B“:

Ab wann sind die Patienten infektiös? – ab Ende der Inkubationszeit. Das Virus ist bereits vor der Antikörperbildung im Blut nachweisbar.

Die Infektiosität korreliert mit der Zahl der Viren im Blut.

Arbeit in einer Küche ist möglich. Blutspenden nicht mehr.

Bei Hepatitis-B – Carrier: Im Zweifel Sexualpartner aktiv immunisieren.

Eine durchgemachte Hepatitis B-Infektion vermittelt Immunität.

Thema „Hepatitis C und Substitutionsbehandlung“

Die Opioid-Substitution ist ein ideales Setting für die Behandlung der chron. Hepatitis C. Richtlinien von hepatologischen Fachgesellschaften haben die Substitutionspatienten früher von der antiviralen Therapie ausgeschlossen. Das hat sich geändert. Mittlerweile klares „Bekenntnis“ zur Behandlung stabil Substituierter. Stabil substituierte Patienten sind sehr gut geeignet für die Behandlung der chron. Hepatitis C. Sie sind es gewohnt, Medikamente regelmäßig einzunehmen. Studien haben nachgewiesen, dass sie die selben Erfolgsraten wie nicht-abhängige Patienten aufweisen. Die Behandlungsergebnisse sind sehr gut.

Die Dosis des Substitutionsmedikamentes sollte während der Behandlung nicht reduziert werden!

Es ist ratsam eine Problemhierarchie zu erstellen: bei manchen Patienten ist die Hepatitis C das geringste Problem.

Eine Interfreontherapie während einer Entzugsbehandlung ist als nicht sinnvoll anzusehen.

Thema „Zuweisung von Patienten an die Hepatitis-Ambulanz, Wilhelminenspital“:

- Primär ist viel geholfen, wenn Patienten die (noch) nicht geeignet sind nicht zugewiesen werden. Die Vorentscheidung für die Therapiefähigkeit sollte schon von der zuweisenden Stelle getroffen sein.
- **Terminvereinbarungen** können unter der **Tel.nummer 49150 – 2410** mit der Ambulanzschwester getroffen werden. Falls die Begutachtung durch Prim. Gschwantler selbst erwünscht ist, Terminvereinbarung mit dem Sekretariat unter der Klappe 2401.
- Die PatientInnen sollen alle Vorbefunde mitbringen.
- Es ist sehr wichtig, dass die Partner der Patienten von Anfang an in die Aufklärungsgespräche und die Entscheidungsfindung eingebunden werden.
- Wenn es sich um problematische Patienten handelt ist eine Information zum Betreuungssetting erwünscht (kurzer Begleitbrief oder kurzes Telefonat).
- Eine routinemäßige psychiatrische Begutachtung/Freigabe ist nicht notwendig.
- Kopien der erhobenen Befunde für die Zuweiser stellen kein Problem dar (werden dem Patienten auf Wunsch mitgeben). Die Ausfertigung eines kurzen Arztbriefes ist auf **ausdrücklichen** Wunsch der Zuweiser möglich (am besten dem Patienten mitteilen, er möge darum ersuchen). Aufgrund fehlender personeller Ressourcen ist es nicht möglich allen ambulanten Patienten eine Arztbrief auszufertigen.

Prozedere vor Therapiebeginn nach Zuweisung an die Leberambulanz:

1. Abklärung einer (anderen) chronischen Lebererkrankung
2. Blutabnahme
3. Befundbesprechung
4. Abklärung von Begleiterkrankungen
5. Bestimmung von HCV-PCR, Genotyp
6. Ultraschall

7. Einschätzung von Compliance, Motivation
8. evtl. Leberbiopsie bei Zweifel über Therapieindikation

In der Hepatitis-Ambulanz des Wilheminspitals sehen die Ärzte die Patienten bis zu vier mal, bevor sie die erste IFN-Spritze erhalten. So lässt sich die Compliance gut einschätzen und die Drop-out-Rate ist entsprechend gering.

Für das Protokoll:

Dr. Hans Haltmayer

Dr. Hans-Joachim Fuchs