

## Protokoll zum 8. interdisziplinären Qualitätszirkel Hepatitis B/C und Drogengebrauch vom 11.6.2008

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:

### Hepatitis C

#### Hepatitis B+C Screening bei Drogenpatienten:

Alle Substitutionspatienten bzw. Pat. mit Drogengebrauch sollten hinsichtlich Hepatitis B+C gescreent werden.

- **Hepatitis B:** anti-HBsAk, HBsAg\* (wegen chron. Hep.B!), anti-HBcAk.  
\*Wenn HBsAg pos. → auch **Hepatitis D** bestimmen (HDV-AK). HDV benötigt HBsAg zur Replikation. Wenn HDV-AK pos. → ad Leberambulanz in einem Schwerpunktspital zuweisen.
- **Hepatitis C:** HCV-AK bestimmen.  
Ist der **HCV-AK negativ**, liegt keine chronische Infektion vor.  
Ist der **HCV-AK positiv**, so ist die Person irgendwann mit Hepatitis C Viren in Kontakt gekommen.  
→ HCV-RNA bestimmen (mittels PCR).  
**HCV-RNA positiv** heißt: HC-Virus ist im Blut vorhanden.  
**HCV-RNA (wiederholt) negativ** heißt: Die Hepatitis-Infektion ist spontan ausgeheilt (oder wurde erfolgreich behandelt).  
**25% - 50% der akuten HCV-Infektionen heilen spontan aus.**

Zwei weitere Interpretationen der **Befundkonstellation HCV-AK pos. und HCV-RNA (PCR) neg** sind möglich wenn auch selten:

1. Unspezifische Mitreaktion („falsch positiv“). Kommt vor bei anti-HBcAK pos Patienten oder z.B. im Rahmen von Kollagenosen.  
Die Gegenprobe mittels RIBA-Test (AK-Bestätigungstest) wäre möglich, die Krankenkasse übernimmt aber keine Kosten.
2. Es besteht eine HCV-Infektion aber dzt. keine Virämie bzw. eine Virämie unter der Nachweisgrenze.  
Hier wäre in 3-Monatsabständen die PCR zu kontrollieren. Ist diese 3x neg., kann die HCV-Infektion als ausgeheilt beurteilt werden. Diese Gruppe schwindet mit der verbesserten Sensitivität der Tests.

## **HCV-Genotypen:**

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.

Zu den einzelnen Genotypen existieren noch Untergruppen. Z.B.: Genotyp 1b.

Pro Tag werden ca.  $10^{12}$  (1 Billion) neue Viren gebildet. Dabei entstehen viele Mutationen (Quasispezies Mutationen).

Je länger die Infektion besteht, desto mehr Virusvarianten entstehen. Das erklärt das schlechtere Therapieansprechen bei längerer Krankheitsdauer.

Die Therapiedauer bei Genotyp 1 beträgt 48 Wochen, bei einer Heilungsrate von 50%.

Das bedeutet im Umkehrschluss eine NICHT-Heilungsrate von 50%!

Die Heilungsrate bezieht sich nur auf jene, die eine Behandlung beginnen. Viele Patienten sind aber für eine Behandlung gar nicht geeignet.

Es liegt also auf der Hand, dass nach einer Erweiterung der Behandlungsmöglichkeiten geforscht wird.

## **STAT-C Konzept (Specifically Targeted Antiviral Therapy for HCV):**

Bestimmte Moleküle aus dem Labor (Protease-, Polymerase-Inhibitoren) hemmen bestimmte Enzyme des Virus.

Neue Konzepte gehen von einer Kombination von Polymerase- und Protease-Hemmern aus.

Eines dieser Medikamente ist der Protease-Inhibitor Telaprevir.

## **Neues vom EASL-Kongress in Mailand:**

### **• Prove 2 Studie (GT 1 Patienten, 4 Gruppen)**

Interimsanalyse nach 36 Wochen:

#### Kontroll-Gruppe:

Pegasys® (PEG-IFN-2a) / Copegus® (Ribavirin) über 48 Wo. →SVR 48%

#### 24 Wochen-Arm:

Telaprevir + Pegasys®/Copegus® 12 Wo. + Pegasys/Copegus über 12 Wo. →**SVR 68%**

#### 12 Wochen-Arm:

Telaprevir + Pegasys®/Copegus® 12 Wo. →SVR 62%

#### Ohne Ribavirin-Arm:

Telaprevir + Pegasys® 12 Wo. →SVR 36%

Conclusio: Plus 20% SVR durch Zugabe von Telaprevir zur Standardtherapie.

Interferon ist aber weiterhin nicht aus der Behandlung der Hepatitis C wegzudenken.

Kontraindikationen gegen Interferon bedeuten demnach weiterhin den Ausschluss von der antiviralen Therapie.

## Nebenwirkungen von Interferon und Ribavirin

Prinzipiell einteilbar in

a.) Nebenwirkungen, die nur **am Beginn** der Behandlung bestehen

b.) Nebenwirkungen, die über den **gesamten Behandlungsverlauf** bestehen.

### **a.) Zu Beginn:**

- „Grippeartige“ Symptome.
  - Fieber, Müdigkeit
  - Kopfschmerzen
  - Gelenks- und Muskelschmerzen
  - Übelkeit

Treten nach den ersten IFN-Injektionen auf. Machen in der Regel keine Probleme. Dauern meist 2-3 Wochen und sind medikamentös gut behandelbar (z.B. mit Paracetamol).

### **b.) Gesamte Therapiedauer:**

- Depressive und aggressive Verstimmung, Schlafstörungen.  
Eine leichte reaktive Depression ist kein Grund eine Therapie zu unterlassen. Die Information an die Patienten, dass IFN-bedingt eine Verschlechterung eintreten kann, ist wichtig und hat an sich bereits einen stabilisierenden Effekt. Antidepressiva (AD) können prophylaktisch gegeben werden (Akzeptanz ist eher schlecht) oder erst beim Auftreten von Symptomen. Studien mit AD vom SSRI-Typ brachten gute Ergebnisse.
- Müdigkeit, Leistungsabfall
- Inappetenz, Gewichtsverlust (v.a. bei geringem Ausgangsgewicht)
- Übelkeit, Diarrhoe
- Thrombozytopenie, Leukozytopenie, Anämie
- Anstieg von Blutfetten und Harnsäure
- Hauttrockenheit, Exantheme, Juckreiz.  
Unter einer IFN-Therapie kann sich generell fast jede Hautkrankheit verschlechtern. Eine massive Verschlechterung kann den Abbruch der Therapie notwendig machen. Eine bestehende Psoriasis ist eine relative Kontraindikation.  
Bei **trockener Haut** Fettsalbe verschreiben. Nicht wässrig! (entzieht der Haut zusätzlich Feuchtigkeit).
- Austrocknen von Schleimhäuten, chronischer Reizhusten.  
Luftbefeuchtung, Coldistop® Nasentropfen.  
**Trockene Augen:** künstliche Tränenflüssigkeit (z.B. Oculotect® fluid)
- Haarausfall (nicht komplett, reversibel)
- Karies.  
Klinisch sind im Rahmen der Therapie verstärkt Karies und Parodontose zu beobachten. Es gibt dazu die nicht publizierte Theorie (M.Gschwantler), dass sich eine bestehende Parodontose durch die Therapie (verminderte Speichelproduktion, Immunmodulation, etc.) verschlechtert.  
Conclusio: Patienten sollten **VOR** Behandlungsbeginn zum Zahnarzt zur Mundhygiene geschickt werden.
- Schilddrüsenfunktionsstörungen

- Induktion von Autoimmunerkrankungen
  - Teratogenität
- Während der gesamten Therapie und 6 Monate danach müssen beide Partner verlässlich verhüten.

Die Angst der Patienten vor Nebenwirkungen ist einerseits berechtigt, andererseits treten auch nicht alle Nebenwirkungen auf, die im Beipacktext stehen.

### **Im allgemeinen wird die Therapie gut vertragen.**

- 7-10% der Patienten brechen die Behandlung vorzeitig ab.
- 30% haben keine Probleme während der Therapie (max. einen leichten Leistungsknick).
- 60% leiden unter Nebenwirkungen, beenden die Therapie letztlich aber ohne größere Probleme.

Es ist wichtig die Patienten auf das, was sie hinsichtlich der Nebenwirkungen erwartet vorzubereiten.

1. Aufklärungsgespräch:  
z.B. Leichter Haarausfall ist relativ häufig, aber nicht total und reversibel. Psychische Probleme im Sinne von depressiven Verstimmungen und erhöhter Reizbarkeit sind häufig.
2. Hinweis auf die wesentlichen Nebenwirkungen bereits im Vorfeld. Z.B. Gewichtsabnahme (v.a. bei geringem Ausgangsgewicht) und Inappetenz.
3. Es ist wichtig, dass der Patient ein (funktionierendes) soziales Umfeld hat. Eltern/Partner sollen in das Aufklärungsgespräch mit einbezogen werden. Partnerschaftsprobleme bis hin zu Trennungen können auftreten. Verheimlichen der Infektion und Behandlung vor den Angehörigen unbedingt vermeiden.

### **Wie stabil muss ein Drogenkonsument für die Behandlung der chronischen Hepatitis C sein?**

Zur Klärung dieser Frage stehen uns keine objektiven Parameter zur Verfügung. Letztlich ist es eine Sache des Fingerspitzengefühls, aber es gibt natürlich Kriterien die eine Einschätzung der Stabilität möglich machen.

In der Hepatitis-Ambulanz des Wilhelminenspitals 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.

Im Vorfeld ist es wichtig, dass die Patienten mit realistischen Erwartungen an der Hepatitis-Ambulanz vorstellig werden. Patienten, bei denen z.B. wegen mangelnder Stabilität nicht sofort mit einer Behandlung begonnen wird, empfinden den Behandlungsaufschub oftmals als persönliche Ablehnung. Solche Missinterpretationen können durch eine gute Vorbereitung vermieden werden.

### Warum ist Stabilität wichtig?

- 1) Die Therapie dauert lange.
- 2) Für den Therapieerfolg ist es wichtig, dass die Medikamente regelmäßig eingenommen werden.  
Faustregel: 80% der Medikamente müssen über 80% der Zeit verabreicht werden.
- 3) Die Therapie hat Nebenwirkungen und ist belastend. → Die Behandlung soll nicht mehr schaden als nützen.

### Kriterien für Stabilität:

- 1) Verlässlichkeit **Termine einzuhalten**. Hier zeigt sich schon im Vorfeld, ob eine gewisse Konstanz gegeben ist, da im Rahmen der Voruntersuchungen (LFP, etc.) mehrere Termine notwendig sind.  
Geringe Verlässlichkeit ist deswegen ein Problem, weil die Behandlung mit Nebenwirkungen verbunden ist und Kontrolluntersuchungen (BB, etc.) für die Patientensicherheit unabdingbar sind.
- 2) Ein gewisse **Frustrationstoleranz** sollte vorhanden sein, da im Rahmen der Behandlung mit depressiven Episoden zu rechnen ist.
- 3) **Stabile Substitutionsbehandlung** bzw. **stabiler Drogengebrauch** (d.h. keine unkontrollierten Rückfälle wie z.B. Intoxikationen).  
Gelegentliche „Kontrollierte Rückfälle“ stellen keine Kontraindikation für die Therapie dar.
- 4) Keine „Problemkumulation“. Wenn auch in anderen Lebensbereichen Probleme bestehen (Wohnen, Arbeitsplatz, wenig soziale Kontakte, Partnerschaft, etc.) ist die Behandlungsindikation zurückhaltend zu stellen. Es gilt zu klären, ob der Zeitpunkt für die Therapie richtig ist.  
Eine **Problemhierarchisierung** ist in solchen Fällen sinnvoll. Welches Problem ist als dringlichstes zuerst zu lösen, welches als nächstes, etc.

### Substitutionsbehandlung und Therapie der chron. Hepatitis C

Es gibt keine Einschränkung hinsichtlich der antiviralen Behandlung. Stabil substituierte Patienten sind 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 Dosis des Substitutionsmedikamentes sollte während der Behandlung nicht reduziert werden!

### Alkohol und Behandlung der Hepatitis C:

Fortgesetzter Alkoholkonsum beschleunigt die Progredienz der Hepatitis C.  
Patienten mit chron. Alkoholabusus sind einerseits sehr gefährdet und würden eine Behandlung benötigen, andererseits ist chron. Alkoholabusus  
-- eher ein Hinweis auf mangelnde Compliance,  
-- sprechen diese Patienten schlechter auf die Therapie an  
-- und verstärkt der Alkohol die IFN-/RBV-Nebenwirkungen.

Die Wahrscheinlichkeit, mit der antiviralen Therapie mehr zu schaden als zu nutzen ist also bei Alkoholkranken größer.

Die Indikation zur Behandlung muss individuell und mit Vorsicht gestellt werden.

Nach erfolgreicher Behandlung der Hepatitis C besteht **KEINE Immunität!** Eine Reinfektion ist demnach möglich.

Patienten, v.a. jene mit i.v.-Drogenkonsum, müssen über diesen Umstand und die HCV-Infektionswege aufgeklärt werden.

### **Stellenwert der Leberbiopsie**

Die Höhe der Transaminasen lässt keinen sicheren Rückschluss auf die Entwicklung einer Zirrhose zu. Die aussagekräftigste Diagnostik hierzu bietet die Leberbiopsie. Die Biopsie ermöglicht ein Staging der Fibrose (Stadium 1-4).

Sie stellt eine sinnvolle Entscheidungshilfe zwischen Zuwarten und Therapiebeginn dar, wenn die sonstigen Umstände instabil sind und eine klare Entscheidung nicht möglich ist. Auch bei der Entscheidung über einen Therapieabbruch kann das Biopsieergebnis (Cirrh.-Stadium) wichtig sein!

Im Falle einer eindeutigen Entscheidung für den Behandlungsbeginn ist eine Leberbiopsie eher nicht sinnvoll.

### **Fibrosestadium:**

- 0 – 1 -> Behandlungsindikation aus medizinischer Sicht nicht dringlich.
- 3 – 4 -> Behandlungsindikation aus medizinischer Sicht dringlich.

## **Hepatitis B**

### **Diagnostik der Hepatitis B**

#### Antigene:

HBsAg: Wenn positiv → Beweis für eine aktuelle Infektion.

HBeAg: Ist ein Teil des HBc-Ag, das bei starker Virusreplikation nachweisbar ist.

#### Antikörper:

Anti-HBs-Ak

Anti-HBe-Ak

Anti-HBc-Ak

#### Virus-DNA:

HBV-DNA

### **Wichtige Fragestellungen vor der Therapieentscheidung**

- Handelt es sich um eine Hoch-replikative oder um eine Niedrig-replikative chron. Hepatitis B?  
Der (neue) Grenzwert liegt bei **10<sup>4</sup> copies/ml**  
Darüber: **Hoch-replikativ** (eventuell Entscheidung für Therapie)  
Darunter: **Niedrig-replikativ** (evtl. keine Therapie)

- Um welchen HB-Virus-Typ handelt es sich?  
**Wild-Type:** ist bei hoher Replikation HBeAg positiv.  
**Precore Mutante:** ist bei hoher Replikation HBeAg negativ.  
 Z.B.:  $10^6$  cop./ml + HBeAg negativ → Precore Mutante
- Wie hoch ist das Ausmaß der **entzündlichen Aktivität** in der Leber?  
 (Transaminasen, Histologie)

## Spontanverlauf der chronischen Hepatitis B

### *Wild-type*

#### 1.) Immuntolerante Phase

HBV DNA >  $10^5$  cop/ml  
 HBsAg +, HBeAg +  
 Transaminasen normal

} Keine relevante chron.Hepatitis  
 → Keine Therapie

Am Beginn der Infektion kommt es zur sog. **immuntoleranten Phase**. Hier besteht keine wesentliche Leberentzündung und es ist keine Therapie erforderlich. Es besteht aber Infektiosität.

### *Wild-type*

#### 2.) Immunaktive (hochreplikative) Phase

HBV DNA >  $10^4$  cop/ml  
 HBsAg +, HBeAg +  
 Transaminasen deutlich erhöht

} HBeAg pos. chron. Hepatitis B  
 → **Therapie**, da Gefahr der Progression zu Zirrhose und Hepatom

Nach einer gewissen Zeit, die Jahre oder sogar Jahrzehnte dauern kann, geht die immuntolerante in die **immunaktive Phase** über. während welcher der Virustiter im Serum über  $10^4$  copies/ml liegt.

Hier besteht eine ausgeprägte Leberentzündung bei hohen Transaminasen. Es kann eine rasche Progression in Richtung Leberzirrhose und Hepatom vorliegen →

Therapieindikation!

Diese Patienten sind infektiös.

### *Wild-type*

#### 3.a) Niedrigreplikative Phase

HBV DNA <  $10^4$  cop/ml  
 HBsAg +, HBeAg -  
 Transaminasen normal od. gering erhöht

} Inaktiver Carrierstatus  
 Keine Therapie \*

Bei etwa 10% der Patienten kommt es spontan zu einer Eindämmung der Leberentzündung und zur **niedrigreplikativen Phase**. Sie wird auch als inaktiver Carrierstatus bezeichnet. Außer bei bestehender Leberzirrhose wird in dieser Phase nicht therapiert.

Die Patienten sind potentiell infektiös. Die Verwendung eines Kondoms und die aktive Immunisierung von Familienmitgliedern wird empfohlen.

Gelegentlich kommt es bei Patienten, die sich bereits im Stadium des „inaktiven Carrierstatus“ befinden zu einer Selektion von Precore-Mutanten und damit zum Auftreten einer sogenannten **HBeAg neg. chronischen Hepatitis B**.

#### ***Precore-Mutante***

#### **3.b) Immunaktive (hochreplikative) Phase**

HBV DNA >  $10^4$  cop/ml  
HBsAg +, **HBeAg -**  
Transaminasen deutlich erhöht

#### **HBeAg neg. chron. Hepatitis B**

→ **Therapie**, da Gefahr der Progression zu Zirrhose und Hepatom

Die Prävalenz der **HBeAg-negativen chron. Hepatitis B** ist regional sehr unterschiedlich und weltweit im Zunehmen. Sie kommt überwiegend im Mittelmeerraum vor.

Gelingt es Patienten, die sich im Stadium des „inaktiven Carrierstatus“ befinden, auch das HBs-Ag zu eliminieren, so entwickelt sich das Stadium der Immunität.

#### **4.) Immunität**

HBV DNA negativ  
HBsAg -, HBeAg -  
Transaminasen normal

Etwa 2% der Patienten, die sich im Stadium des inaktiven Carrierstatus befinden, entwickeln pro Jahr eine Immunität. Das HBsAg ist negativ (= unter der Nachweisgrenze) aber das Virus ist nicht vollständig eliminiert! Bei Immunsuppression kann es zu einer Reaktivierung kommen.

#### **Therapieindikation besteht also bei:**

- Patienten in Immunaktiver Phase (HBeAg pos und HBeAg neg)
- Neu: Carrier mit Leberzirrhose auch bei minimaler Viruslast.

„**Stille Feiung**“ bedeutet: Entwicklung von Immunität ohne relevante Erkrankungssymptome.

#### Erklärungsmöglichkeiten für die **Befundkonstellation**

Anti-HBc-Ak pos.  
Anti-HBs-Ak neg  
HBsAg neg

1. Lange zurückliegende Immunität (anti-HBs-Ak ist bereits wieder verschwunden)
2. Kreuzreaktion mit bestehender Hepatitis C (anti-HBc-Ak falsch-positiv)



### Aktive Immunisierung gegen Hepatitis A/B:

Bei entsprechender Indikation: → Hep.A/B – Kombinationsimpfung. Diese besteht aus 3 Teilimpfungen: 0-1-6 Monate. 6 Wochen nach der 3.TI muss der anti-HBs-AK-Titer bestimmt werden. Bei Drogenabhängigen Hinweise auf erhöhte Rate von Non-Respondern! Falls zu niedrig → Booster-Impfung.

Im **Ambulatorium Ganslwirt** gibt es für Drogengebraucher eine kostenlose Hep. A/B Grundimmunisierung, Auffrischung sowie anti-HBs-AK-Titer Bestimmung.

Serologische Unterscheidung von St.p. Aktive Immunisierung und St.p. Hepatitis B-Infektion:

- Impfung induziert nur Anti-HBs-AK.
- Infektion induziert Anti-HBs-AK, Anti-HBe-AK und Anti-HBc-AK.

### Zuweisung von Patienten an die Hepatitis-Ambulanz, Wilheminspital:

- 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 enorm 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.

Für das Protokoll:

Dr. Hans Haltmayer

Dr. Hans-Joachim Fuchs