



ÖSTERREICHISCHE
AKADEMIE DER
WISSENSCHAFTEN

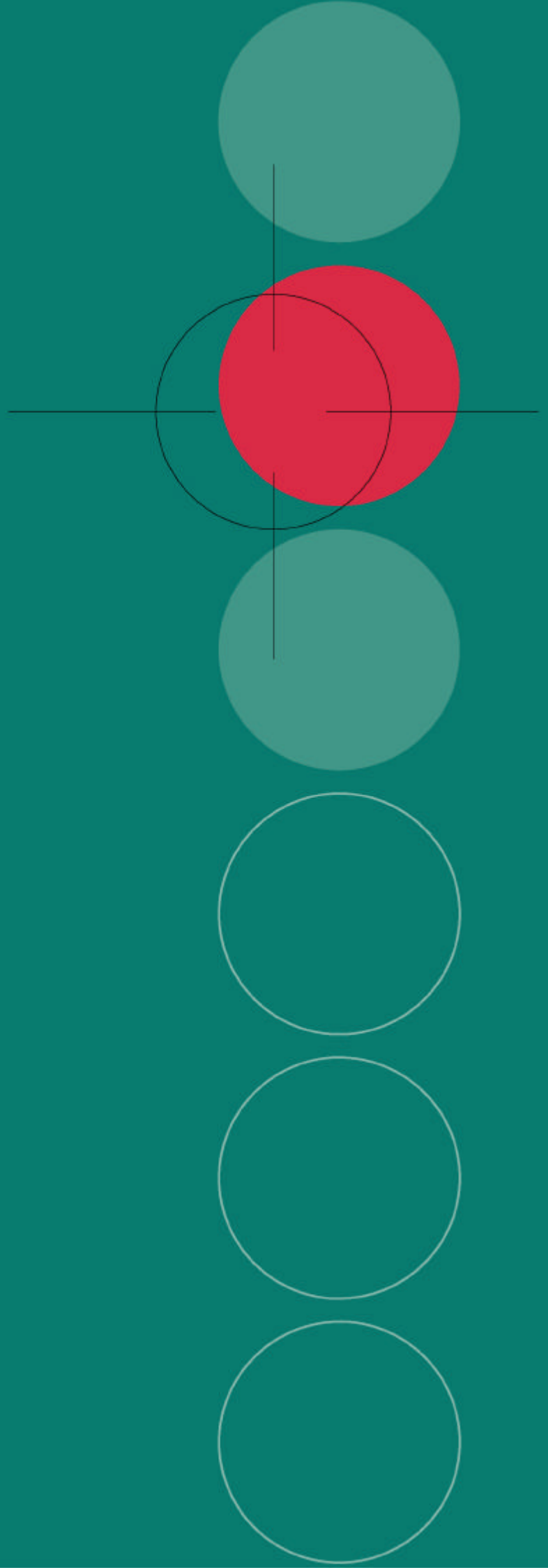


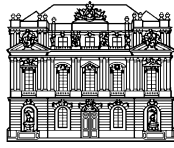
INSTITUT FÜR
TECHNIKFOLGEN-
ABSCHÄTZUNG

CHRONISCHE HEPATITIS C

**IMPLIKATIONEN
FÜR THERAPIE UND
ÖKONOMISCHEN
RESSOURCENEINSATZ
IN ÖSTERREICH**

**HEALTH TECHNOLOGY
ASSESSMENT**





CHRONISCHE HEPATITIS C

IMPLIKATIONEN FÜR THERAPIE UND ÖKONOMISCHEN RESSOURCENEINSATZ IN ÖSTERREICH

HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

INSTITUT FÜR TECHNIKFOLGEN-ABSCHÄTZUNG
DER ÖSTERREICHISCHEN AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN

Projektteam: Dr. med. Susanna Jonas (Projektleitung)

Dr. med. Wolfgang Jessner

Dr. med. Otto Rafetseder, MPH

Dr. phil. Claudia Wild

WIEN, 30. JUNI 2004

Inhalt

Vorwort	I
Zusammenfassung	III
1 Einleitung	1
2 Hepatitis C: Einführung	3
2.1 Hepatitis C Virus (HCV)	3
2.2 Übertragung	4
2.3 Krankheitsverlauf	6
2.4 Epidemiologie	8
2.4.1 Österreich	9
2.4.2 Meldewesen	11
2.5 Prävention	12
3 Diagnose im Überblick	15
3.1 Labordiagnostik	15
3.1.1 Transaminasen	16
3.1.2 Anti-HCV	17
3.1.3 HCV-Core-Protein	18
3.1.4 HCV-RNA	19
3.1.5 α -Fetoprotein	21
3.2 Sonographie, Leberbiopsie und histologische Diagnose	21
3.3 Routineabklärung und -kontrollen	23
4 Therapie im Überblick	25
4.1 Medikamentöse Therapie	25
4.1.1 Präparate	26
4.1.2 International anerkannte Therapieempfehlungen	28
4.1.3 Ergebnisse systematischer Übersichtsarbeiten	29
4.2 Lebertransplantation	32
5 Therapie im Detail	35
5.1 Physiologische Wirkungen von Interferon und Ribavirin	35
5.2 Derzeitige Standardtherapie	36
5.2.1 Therapieindikationen	36
5.2.2 Interferonstudien	38
5.2.3 Nebenwirkungen	43
5.3 Hepatitis C-Virusdynamik	47
5.3.1 Grundlagen der Virusdynamik	47
5.3.2 Prädiktion des virologischen Ansprechens (Abbruchregeln)	48
5.4 Induktionstherapie	50
5.4.1 Prinzip von Induktion und Erhaltungstherapie	50
5.4.2 Induktionstherapiestudien	50
5.4.3 Interpretation und Aspekte für zukünftige Therapieprotokolle	51
5.5 Spezielle Patientenpopulationen	52
5.5.1 Lebertransplantierte	52
5.5.2 HIV-Koinfizierte	53
5.5.3 Virologische Nonresponder	55
5.5.4 Kinder	57
5.5.5 Nierenpatienten	58
5.6 Alternative Therapieansätze	59

6	Ökonomische Aspekte	61
6.1	Kosteneffektivität: Literaturübersicht	61
6.2	Datenanalyse Österreich 2003	68
6.2.1	Analyse der LKF Daten aus dem Jahr 2003	68
6.2.2	Spitalsambulanter und niedergelassener Bereich	72
6.2.3	Schlussfolgerungen	75
7	Hepatitis C Management	77
7.1	Screening	77
7.2	Internationale Strategiekonzepte	79
7.2.1	Australien	79
7.2.2	Deutschland	80
7.2.3	Schweiz	80
7.3	Chronische Hepatitis C in Österreich	80
7.3.1	ExpertInneninterviews: Synthese	81
7.3.2	Analyse und Diskussion	83
8	Handlungsoptionen	87
8.1	Ausgangslage	87
8.2	Strategie auf nationaler Ebene	88
8.3	Hindernisse	88
8.4	Management HCV-Infektion	89
8.5	Politischer Entscheidungsbedarf	91
9	Glossar und Abkürzungen	93
10	Literatur	95
	Anhang	107
	Zusammenarbeit	107
	Methoden	107
	Literaturrecherche und Analyse	107
	ExpertInneninterviews	108
	Weltkarte: Prävalenz von HCV-Infektionen	110
	Algorithmen	110
	Medikamentenkosten	111
	Häufig eingesetzte Tests zur virologischen Diagnose einer HCV-Infektion in Österreich	113
	Screening-Szenario	114

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.1-1: Genomorganisation	3
Abbildung A-1: Weltkarte – Prävalenz von HCV-Infektionen	110
Abbildung A-2: Natürlicher Verlauf der Hepatitis C	110
Abbildung A-3: Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf eine HCV Infektion	111

Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.3-1: Differentialdiagnose chronischer Hepatopathien (Auswahl).....	7
Tabelle 2.4-1: Weltweite Verteilung der HCV-Genotypen	9
Tabelle 2.4-2: Häufigkeit der HCV-Genotypen in Österreich	10
Tabelle 2.4-3: Krebserkrankung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge im Jahr 2000 in Österreich	10
Tabelle 2.4-4: Todesursachen betreffend ausgewählte Lebererkrankungen im Jahr 2000 in Österreich	10
Tabelle 2.4-5: Anzeigte Fälle infektiöser Hepatitiden in Österreich 2002.....	11
Tabelle 2.4-6: Anzeigte infektiöse Hepatitiden im zeitlichen Verlauf.....	11
Tabelle 3.1-1: Ergebnisse von Screening Tests für HCV-Infektion und deren Interpretation.....	18
Tabelle 3.2-1: Fibroseinteilung (staging).....	22
Tabelle 4.1-1: Dosierung – pegylierte Interferone.....	27
Tabelle 4.1-2: Ribavirin/Rebetol®.....	28
Tabelle 4.1-3: Ribavirin/Copegus®	28
Tabelle 4.2-1: Übersicht Transplantationen 2003 in Österreich.....	33
Tabelle 5.2-1: SVR-Raten in Abhängigkeit vom Genotyp	41
Tabelle 5.2-2: Pegylierte Interferone: Pegintron® und Pegasys®.....	42
Tabelle 5.2-3: Ribavirin/Rebetol®.....	42
Tabelle 5.2-4: Ribavirin/Copegus®	42
Tabelle 5.2-5: Nebenwirkungen	44
Tabelle 5.2-6: Therapieabbrüche.....	44
Tabelle 5.3-1: Negativ prädiktive Werte	48
Tabelle 5.3-2: Abbruchkriterien	49
Tabelle 5.5-1: Responseverhalten bei Retherapie von Nonrespondern	56
Tabelle 6.2-1: Diagnosen – ICD 10 Codes – Hauptdiagnosegruppen	68
Tabelle 6.2-2: LKF Punkte 2003	71
Tabelle 6.2-3: Modellberechnungen.....	72
Tabelle 6.2-4: Pegylierte Interferone – Dosierung und Krankenkassenpreise.....	73
Tabelle 6.2-5: Ribavirin/Rebetol® – Dosierung und Krankenkassenpreis.....	74
Tabelle 6.2-6: Ribavirin/Copegus® – Dosierung und Krankenkassenpreis	74
Tabelle 6.2-7: Tarife der Wiener Gebietskrankenkasse für HCV-Diagnostik	74
Tabelle 7.1-1: Zu erwartende Patientenzahl bei Screening der Allgemeinbevölkerung mit durchschnittlichem Risiko über 19 Jahre auf Hepatitis C in Österreich	78
Tabelle A-1: Pegylierte Interferone – Dosierung und Krankenkassenpreise (siehe auch Tabelle 6.2-4).....	111
Tabelle A-2: Ribavirin/Rebetol® – Dosierung und Krankenkassenpreis (siehe auch Tabelle 6.2-5)	112
Tabelle A-3: Ribavirin/Copegus® – Dosierung und Krankenkassenpreis (siehe auch Tabelle 6.2-6).....	112
Tabelle A-4: PEG-IFN α 2a (Pegasys®).....	112
Tabelle A-5: Standard-Interferone	112
Tabelle A-6: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (GCSF).....	113
Tabelle A-7: Erythropoietin	113
Tabelle A-8: Erythropoietin	113
Tabelle A-9: Tarife der Wiener Gebietskrankenkasse für HCV-Diagnostik (siehe auch Tabelle 6.2-7).....	113
Tabelle A-10: Estimated Yield of Screening for Hepatitis C Virus in 2 Hypothetical Cohorts	114

Übersichtsverzeichnis

Übersicht 2.2-1: Infektionswege der Hepatitisviren.....	5
Übersicht 2.5-1: Allgemeine präventive Maßnahmen zur Vermeidung der HCV-Übertragung	12
Übersicht 2.5-2: Expositionsprophylaxe im Detail	13
Übersicht 3.1-1: HCV-Infektion – Labordiagnostik	15
Übersicht 3.1-2: Qualitative und quantitative HCV-Diagnostik – häufig eingesetzte Tests in Österreich.....	19
Übersicht 3.3-1: Befunde einmalig vor Therapiebeginn	23
Übersicht 3.3-2: Verlaufskontrolle während der Therapie – 2 und 4 Wochen nach Therapiebeginn sowie anschließend monatlich.....	23
Übersicht 3.3-3: Verlaufskontrolle der virologischen Parameter bei z. B. HCV-Genotyp-1-Infektion.....	23
Übersicht 4.1-1: Positive Faktoren für einen Therapieerfolg.....	25
Übersicht 4.1-2: Definitionen zur Beurteilung eines Therapieerfolges.....	26
Übersicht 4.1-3: Systematische Übersichtsarbeiten	29
Übersicht 6.1-1: Konsensus-Statements und Kosteneffektivitätsstudien	61
Übersicht 7.3-1: Empfehlungen zur Versorgung von Patienten mit chronischer HCV-Infektion.....	83
Übersicht 8.4-1: Handlungsoptionen	89
Übersicht A-1: Qualitative und quantitative HCV-Diagnostik – häufig eingesetzte Tests in Österreich.....	113

Vorwort

Health Technology Assessment (HTA) ist eine wissenschaftliche, kontextbezogene Methode, die evidenzbasierende Entscheidungen im Gesundheitswesen ermöglicht. Assessments haben das Ziel, Interventionen auf ihren angemessenen Einsatz zu prüfen und jene, die ohne oder mit fraglichem Nutzen erbracht werden, zu benennen. Sie sollen nicht zum Vorenthalten wirksamer medizinischer Maßnahmen führen.

Die Hepatitis C Virus (HCV) Infektion stellt aufgrund ihrer Häufigkeit und vor allem wegen der hohen Wahrscheinlichkeit chronischer und zum Teil progredienter Krankheitsverläufe weltweit und auch in Österreich ein medizinisches und gesundheitspolitisches Problem dar. Eine frühzeitig einsetzende Diagnostik und Therapie hilft, die Inzidenz der schwerwiegenden Komplikationen, wie dekompensierte Leberzirrhose und Leberzellkarzinom, zu senken. Dadurch wird ein medizinischer sowie volkswirtschaftlicher Nutzen erwartet.

Die Ergebnisse dieses Assessments, basierend auf der Analyse systematischer Übersichtsarbeiten, aktueller wissenschaftlicher Primärliteratur und Experteninterviews zum Thema Hepatitis C, mit dem Schwerpunkt Therapie der chronischen Hepatitis C in Österreich, sollen eine Informations- und Entscheidungsgrundlage für Interessierte, Betroffene, medizinisches Personal und Entscheidungsträger darstellen.

Die Beantwortung unter anderem folgender Fragen soll helfen einen Ein- und Überblick zum komplexen Thema Hepatitis C zu gewinnen:

- Werden die Erwartungen, die mit der besseren Wirksamkeit der Kombinationstherapie pegylierte Interferone/Ribavirin verknüpft sind, auch im klinischen Alltag und unter besonderen Voraussetzungen erfüllt?
- Tritt durch die Verhinderung von Folgeerkrankungen im Vergleich zu Langzeittherapiekosten (z. B. Lebertransplantation) auch ein volkswirtschaftlicher Nutzen ein?
- Sind in Österreich im Hinblick auf eine forcierte HCV-Diagnostik genügend Spezialambulanzen bzw. -ordinationen von entsprechender Versorgungsqualität vorhanden?
- Ist ein Screening auf eine HCV-Infektion in der Allgemeinbevölkerung bzw. in Risikogruppen sinnvoll?

Grundsätzliche Aufgabe eines Assessments ist es auch zu benennen was man nicht weiß, wo Unklarheiten bestehen und worüber keine endgültigen Aussagen gemacht werden können.

Dieses Assessment wurde von AESCA Pharma Ges.m.b.H. und der Österreichischen Akademie der Wissenschaften je zur Hälfte finanziert. Ansprechpartnerin bei AESCA Pharma Ges.m.b.H. aus dem Bereich Gesundheits- und Pharmakoökonomie war Frau Dr. Barbara Möller, MPH.

Entscheidungsunterstützung im Gesundheitswesen

Hepatitis C – ein medizinisches und gesundheitspolitisches Problem

Informations- und Entscheidungsgrundlage

Ein- und Überblick in komplexe Thematik

Darstellung von Ungewissheiten

Finanzierung

Dank an ExpertInnen

Das Projektteam bedankt sich bei all jenen ExpertInnen, die für ausführliche Interviews ihre Expertise und Zeit zur Verfügung gestellt haben. Besonderer Dank gilt jenen ExpertInnen, die dieses Assessment vor Drucklegung gelesen haben und mit Anregungen zur Seite gestanden sind:

Frau Dr. Dagmar Lühmann, Institut für Sozialmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Lübeck

Herr Univ. Prof. Dr. Christian Müller, Universitätsklinik für Innere Medizin IV, Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Wien

Herr Dr. Uwe Siebert, MPH, MSc, Institute for Technology Assessment, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, USA

Zusammenfassung

Hepatitis C ist eine variabel fortschreitende entzündliche Erkrankung der Leber, hervorgerufen durch das Hepatitis C Virus (HCV). Die akute Erkrankung verläuft meist ohne schwerwiegende Symptome, und beim häufigen chronischen Verlauf treten erst nach 10 bis 20 Jahren Beschwerden auf. Es sind weltweit schätzungsweise 170 Millionen Menschen (ca. 3 % der Weltbevölkerung) chronisch mit HCV infiziert. In Österreich sind etwa 0,5 bis 1 % der Bevölkerung mit HCV infiziert, dies entspricht einer Zahl von bis zu 80.000 potenziell infizierten Personen.

Die HCV-Infektion stellt weltweit und auch in Österreich ein medizinisches und gesundheitspolitisches Problem dar. Eine frühzeitig einsetzende Diagnostik und Therapie hilft, die Inzidenz der schwerwiegenden Folgeerkrankungen, wie dekompensierte Leberzirrhose und Leberzellkarzinom, zu senken. Dadurch wird ein medizinischer sowie volkswirtschaftlicher Nutzen erwartet.

Bei einer Infektion mit HCV beträgt die Inkubationszeit durchschnittlich 7 Wochen. Etwa 75 % der HCV-Infektionen verlaufen im akuten Stadium ohne schwerwiegende klinische Symptome. 50–80 % aller HCV-Infektionen nehmen einen chronischen Verlauf. Basierend auf Daten aus Kohortenstudien entwickeln 10–20 % der chronisch mit HCV infizierten Patienten innerhalb von 20–30 Jahren eine Leberzirrhose.

Der Verlauf der chronischen Hepatitis C wird möglicherweise durch das Alter zum Zeitpunkt der Infektion, die Dauer der Infektion, eine zusätzliche Immunsuppression und insbesondere durch gleichzeitig bestehende weitere Lebererkrankungen sowie einen erhöhten Alkoholkonsum negativ beeinflusst. Eine chronische HCV-Infektion ist verantwortlich für 40 % der dekompensierten Zirrhosen, bis zu 60 % der hepatozellulären Karzinome und für mindestens 30 % der Lebertransplantationen.

HCV wird vor allem parenteral, d. h. durch direkten Kontakt mit kontaminiertem Blut übertragen. Eine Hepatitis C Infektion wird entweder indirekt durch den Nachweis von spezifischen Antikörpern und/oder direkt durch den Nachweis von HCV-RNA im Serum des Patienten diagnostiziert.

Eine antivirale Therapie der chronischen Hepatitis C ist prinzipiell bei Virämie und erhöhten Leberwerten – unter Abwägung infektiologischer, psychologischer sowie hepatologischer Parameter – indiziert. Zurzeit sind in Österreich zwei pegylierte Interferone in Kombination mit Ribavirin von AESCA Pharma Ges.m.b.H. und Roche Austria Ges.m.b.H. erhältlich. Das dauerhafte Ansprechen auf die Therapiekombination mit pegyliertem Interferon und Ribavirin wird in der wissenschaftlichen Literatur mit 50–80 % in Abhängigkeit vom Genotyp angegeben. Die Frage, inwieweit Patienten mit chronischer HCV-Infektion und normalen Transaminasen von einer Therapie profitieren, kann zurzeit nicht endgültig beantwortet werden.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die Kombinationstherapie mit beiden pegylierten Interferonen (PEG-IFN) sich in großen, randomisierten Studien als effektiver im Vergleich zur Kombinationstherapie mit konventionellem Interferon herausgestellt hat. Eine Kombinationstherapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin kann sowohl in Bezug auf Art als auch Schwere vielfältige Nebenwirkungen (grippeähnliche Symptome, Anämie, Neutropenie, Depressio, ...) auslösen. Diese können sowohl über notwendige Dosisreduktionen als auch Therapieabbrüche den Therapieerfolg entscheidend beeinflussen. Der Therapiebeginn ist somit fast immer mit einer Verschlechterung der Lebensqualität assoziiert. Zur Erhaltung der Compliance ist

Infektionskrankheit mit häufig chronischem Verlauf

bis zu 80.000 potenziell HCV-Infizierte in Österreich

medizinisches als auch gesundheitspolitisches Problem

akute Infektion oft asymptomatisch

chronischer Verlauf in 50–80 % aller HCV-Infektionen

Leberzirrhose und Leberzellkarzinome zu ~40 % HCV-assoziiert

Übertragung vor allem durch Blutkontakt

Therapieindikation bei Virämie und erhöhten Leberwerten

Therapieerfolge in 50–80 % in Abhängigkeit vom HCV-Genotyp

Kombinationstherapie PEG-IFN/Ribavirin wirksamer

	<p>daher eine umfassende und einfühlbare Aufklärung des Patienten vor Therapiebeginn von besonderer Bedeutung.</p> <p>Fortschritte in der Erhöhung der Effektivität der Therapien bei chronischer Hepatitis C können das Progressionsrisiko zu fortgeschrittenen Stadien der Lebererkrankung und die Inzidenz des Leberzellkarzinoms reduzieren und somit auch zu einer Reduktion der krankheitsbedingten Mortalität führen. Die Folgekrankheiten – Leberzirrhose und Leberzellkarzinom – von HCV-Infektionen stellen die häufigste Indikation für eine Lebertransplantation dar.</p> <p>Studien zeigen, dass eine Therapie der Hepatitis C bei Lebertransplantatempfängern möglich und wegen der Heilungsrate unter PEG-IFN/Ribavirin auch sinnvoll erscheint. Aufgrund der Schwere und hohen Inzidenz von unter anderem hämatologischen Nebenwirkungen ist jedoch häufig die Gabe von Wachstumsfaktoren notwendig. Neben einer Steigerung der Therapieeffektivität ist vor allem die Etablierung von prädiktiven Faktoren für virologisches Langzeitansprechen sowie für IFN-induzierte Transplantatabstoßung in weiterer Zukunft wünschenswert.</p> <p>Bei HIV-Koinfizierten, eine auch die Compliance betreffend hochproblematische Patientengruppe, ist das Ansprechen insgesamt auf antivirale Therapie wesentlich schlechter als bei den nicht HIV-infizierten HCV-Patienten. Es ist zu hoffen, dass für PEG-IFN/Ribavirin-Kombinationstherapien wesentlich höhere Heilungsraten erzielt werden können. Diesbezüglich werden Resultate von 3 großen, kontrollierten, randomisierten Studien erwartet.</p> <p>Nach Retherapie ist die Verbesserung der SVR-Rate insgesamt durch die Kombinationstherapie mit pegylierten Interferonen mit kaum mehr als 10 % einzuschätzen. Eine Retherapie scheint nur für Patienten, die aufgrund der klinischen Konstellation eine dringende Indikation aufweisen oder bei denen trotz „Nonresponse“ ein Abfall der HCV-RNA um mindestens 2 dekadische Logarithmen dokumentiert wurde, sinnvoll.</p> <p>Bei Kindern liegen im Vergleich zu Erwachsenen noch zu wenige Daten, die eine allgemeine Therapieempfehlung mit pegylierten Interferonen rechtfertigen, vor. Die bisherigen Studien zeigen aber eine insgesamt mindestens so gute Ansprechrate wie bei Erwachsenen, sodass weitere, große Studien unter pegylierten Interferonen und Ribavirin wünschenswert erscheinen. Bis zum Vorliegen der Ergebnisse sollten Kinder generell möglichst nicht außerhalb von klinischen Studien behandelt werden.</p> <p>Die Behandlung von HCV-positiven Dialysepatienten mit Interferon-Monotherapie stellt vor allem vor einer geplanten Nierentransplantation eine wichtige Therapieindikation dar. Es ist bekannt, dass die Langzeitprognose von Nierentransplantatempfängern durch eine HCV-Infektion verschlechtert wird. Aufgrund der hohen Abstoßungsgefahr kann eine IFN-basierende Therapie nur vor Transplantation durchgeführt werden.</p> <p>Die Kombinationstherapie (bei therapienaiven Patienten) mit Peginterferon und Ribavirin ist in ihrer Effektivität anderen Strategien überlegen und im Vergleich zu akzeptierten Maßnahmen aus anderen medizinischen Bereichen als kosteneffektiv zu bewerten. Diese Kombinationstherapie wird als die teuerste Therapieform bewertet, das betrifft sowohl die Kosten der antiviralen Medikamente als auch die Lebenszeitkosten. Aus internationalen ökonomischen Analysen geht hervor, dass die Kombinationstherapie PEG-IFN/Ribavirin im Kontext unterschiedlicher nationaler Gesundheitssysteme (z. B. in Deutschland, Großbritannien, Italien und Spanien) als kosteneffektiv bewertet wurde.</p> <p>Die vorliegenden systematischen Übersichtsarbeiten unterliegen gewissen Limitationen: Die Wirksamkeit der antiviralen Therapien wird vorwiegend in kli-</p>
Senkung des Progressionsrisikos erwartet	
Folgekrankheiten indizieren Lebertransplantation	
prädiktive Faktoren für Therapieansprechen bei Lebertransplantierten notwendig	
HCV-Therapieansprechrate bei HIV-Koinfizierten geringer	
Retherapie nur bei dringender Indikation	
HCV-Therapie bei Kindern möglichst in klinischen Studien	
HCV-Therapie unbedingt vor Nierentransplantation	
Kombinationstherapie Peg-IFN/Ribavirin kosteneffektiver, allerdings teuerste Therapieform	
Studienlimitationen	

nischen Studien mit kurzem Zeithorizont und dem Surrogatendpunkt SVR untersucht. Von wesentlicher Bedeutung für die Patienten sind aber Langzeitmorbidity, Langzeitlebensqualität und Langzeitmortalität. Die ökonomischen Evaluationen können nur begrenzt auf andere Länder und Gesundheitssysteme übertragen werden

Für die nächsten Jahre stellt die chronische Hepatitis C in Österreich ein relevantes gesundheitspolitisches Problem dar. Die zahlenmäßige Bedeutung wird nach einem erwarteten Gipfel um das Jahr 2010 in Österreich abnehmen, da eine der früheren Hauptinfektionsquellen durch die Verbesserung der Blutproduktesicherheit beseitigt wurde. In den Ländern mit nicht standardgemäßer Herstellung von Blutprodukten ist dies noch immer einer der Hauptübertragungswege. Ein Screening wird für die Allgemeinbevölkerung nicht empfohlen.

Bei der fehlenden Möglichkeit einer aktiven oder passiven Immunisierung kommt der Expositionsprophylaxe durch geeignete Verhaltensweisen die entscheidende Bedeutung zu. Abgesehen von der Versorgung der Erkrankten sind die Akteure der Gesundheitspolitik stark gefordert, die Anstrengungen in der Prävention der HCV-Übertragung zu verstärken. Dabei muss das Hauptaugenmerk sicherlich auf der Prävention in Risikogruppen liegen.

In Österreich werden Patienten mit einer HCV-Infektion an speziellen Zentren, meist Spitalsambulanzen, betreut. Das Vorgehen betreffend Diagnose, Therapie und Kontrolluntersuchungen erscheint an den österreichischen Kompetenzzentren einheitlich zu erfolgen und richtet sich nach nationalen und internationalen Empfehlungen zur Behandlung der Hepatitis C.

Auf Grund der Zunahme der behandlungsbedürftigen Patienten in den nächsten Jahren werden auch die Behandlungskosten steigen. Es wäre daher wünschenswert, schon früh in der Behandlung prädiktive Parameter anzuwenden, um besser als bisher abschätzen zu können, ob die Therapie letztendlich erfolgreich verlaufen wird. Fraglich erscheint, ob die Therapie unter Routinebedingungen zu ähnlichen Therapieerfolgen wie in Studien führt. In diesem Zusammenhang spielt sicher die Compliance eine Schlüsselrolle.

Identifizierter Handlungsbedarf:

- Anderen Ländern folgend sollte auch in Österreich ein längerfristiges Konzept zum Management der Hepatitis C auf nationaler Ebene erstellt werden. Die notwendigen Public Health Maßnahmen sollen als Beispiel und Grundlage, sozusagen als Prototyp, für den Umgang mit anderen Fragestellungen, die Infektionskrankheiten bzw. chronische Erkrankungen betreffen, im Gesundheitssystem dienen:
- Die Behandlung einer oft chronisch verlaufenden Infektionskrankheit erfordert die Koordination von individualmedizinischen und bevölkerungsmedizinischen Ansätzen unter besonderer Berücksichtigung von sozialen Schichtungen, multiprofessioneller Zusammenarbeit und ergebnisorientierter Vergütung. Wichtig erscheint, ein systematisches transparentes Vorgehen auf der Grundlage von wissenschaftlichen Konzepten unter Einbeziehung aller involvierten Gruppen zu wählen.
- Aus der Konstellation – Infektionskrankheit verbunden mit häufig chronischem Verlauf – leiten sich die folgenden, wesentlichen Handlungsoptionen ab:
 - als übergeordnetes Element: „Information für alle“,
 - Prävention zur Vermeidung einer Übertragung von HCV sowie
 - Ausbau eines sozialen und medizinischen Netzwerkes zur optimalen Versorgung der erkrankten Personen.

Aussagen zu Langzeitmorbidity, -qualität und -mortality fehlen

relevantes gesundheitspolitisches Problem

entscheidende Bedeutung der Expositionsprophylaxe

einheitliche Versorgung an Spezialambulanzen

frühe prädiktive Parameter für Voraussage des Therapieerfolges aus ökonomischer Sicht wünschenswert

Handlungsbedarf:

langfristiges Konzept als Prototyp für Umgang mit Infektionskrankheiten und chronischen Erkrankungen

Koordination von individual- und bevölkerungsmedizinischen Ansätzen

Schwerpunkte auf:

Information für alle,

Prävention,

Ausbau sozialer und medizinischer Netzwerke

I Einleitung

Infektionskrankheiten sind weltweit nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) die führende Ursache vermeidbarer Morbidität und Mortalität. In den Ländern der „Ersten Welt“ spielten Infektionskrankheiten nach dem 2. Weltkrieg eine immer geringer werdende Rolle. Erst mit dem Auftreten von AIDS (1981) endete eine Periode der scheinbaren Sicherheit (Rosenbrock et al. 2004).

In Österreich lebt eine unbekannte Zahl nicht diagnostizierter Hepatitis C Virus-träger. Betroffene erfahren oft erst Jahre nach einer Infektion durch HCV von ihrer chronischen Erkrankung. Im Frühjahr 2003 wurde eine Aufklärungskampagne von der „Aktion Hepatitis C“¹ in Österreich gestartet. Diese bildete somit auch zeitlich gesehen einen aktuellen Ausgangspunkt für dieses Assessment. Dieser Aktion liegt die Annahme zu Grunde, dass eine Früherkennung einer HCV-Infektion und Einleitung einer Therapie auch volkswirtschaftlich sinnvoll ist, im Vergleich zur Langzeittherapie der Folgeerkrankungen (Leberzirrhose, Leberzellkarzinom). In Zusammenarbeit mit AESCA Pharma Ges.m.b.H. wurden wichtige Forschungsfragen für dieses Assessment identifiziert.

Die Früherkennung, die zur Vorverlegung des individuellen Interventions- bzw. Therapiebeginns führt, wird im Allgemeinen kontrovers diskutiert, da sie nicht immer nur von Vorteilen begleitet ist (Rosenbrock 2003).

Diese Arbeit soll zusammenfassend einen Überblick zu wesentlichen Punkten der Therapie der chronischen Hepatitis C, die auch bei der Konzeption eines auf nationaler Ebene organisierten Versorgungsprogramms berücksichtigt werden sollten, bieten.

Gerade das Management der Infektionskrankheit Hepatitis C stellt in einer Zeit verstärkter medizinischer Spezialisierung eine gewisse Herausforderung an die Gesellschaft dar. Gefordert ist interdisziplinäre Zusammenarbeit. Es ist notwendig, individual- und bevölkerungsmedizinische Ansätze zu koordinieren. Einfache epidemiologisch wichtige Maßnahmen (Information, Prävention) und effiziente therapeutische Entwicklungen, wie der Einsatz von pegylierten Interferonen, liegen eng neben einander und erfordern ein gemeinsames Vorgehen. Somit liegen die Schwerpunkte auf präventiven sowie gezielten therapeutischen Maßnahmen.

In jedem Health Technology Assessment bestehen innere Spannungen: Es gilt die Balance zwischen Komplexität und Verständlichkeit, zwischen politischer Relevanz und wissenschaftlicher Strenge zu wahren. Ebenso soll ein Weg zwischen Unabhängigkeit und Wechselbeziehungen nach außen beschritten werden. Immer wieder stellt sich die Frage nach Duplikation gegenüber lokaler Relevanz. Auch unter Berücksichtigung dieser Aspekte sollte dieses Assessment gelesen und perzipiert werden.

Das Projektteam war bemüht, so objektiv wie möglich das wissenschaftliche Material zu sichten und zu analysieren. Vor allem ein interner und externer Reviewprozess sollen Garant für eine objektive wissenschaftliche Arbeit sein.

weltweite Bedeutung von Infektionskrankheiten

unbekannte Anzahl HCV-Infizierter in Österreich

durch Aufklärungskampagne langfristig ...

... volkswirtschaftlicher Nutzen erwartet

kontroverielle Diskussion um Früherkennung

gesellschaftliche und gesundheitspolitische Herausforderung

Koordinierung epidemiologischer und therapeutischer Maßnahmen

Wahrung der Balance zwischen unterschiedlichen Ansprüchen

evidence b(i)ased medicine

¹ Public-Private-Partnership zwischen Bundesministerium für Gesundheit und Frauen, AESCA Pharma Ges.m.b.H., medizinischen Experten und Selbsthilfegruppe.

2 Hepatitis C: Einführung

Hepatitis C ist eine variabel fortschreitende, entzündliche Erkrankung der Leber, hervorgerufen durch das Hepatitis C Virus (HCV). Die akute Erkrankung verläuft meist ohne schwerwiegende Symptome, sodass bei dem häufigen chronischen Verlauf erst nach 10 bis 20 Jahren Beschwerden auftreten.

Gesundheitspolitisch gesehen kommt der Infektionskrankheit Hepatitis C eine besondere Bedeutung zu, denn vor der Identifizierung von HCV im Jahre 1989 und dessen routinemäßiger Diagnostizierbarkeit sind Patienten in Folge von medizinischen Interventionen wie z. B. Verabreichung von Blutkonserven und Hämodialyseverfahren, an infektiösen Hepatitiden, bedingt auch durch HCV, erkrankt. In allen Ländern mit nicht standardgemäßer Herstellung von Blutprodukten ist dies noch immer einer der Hauptübertragungswege.

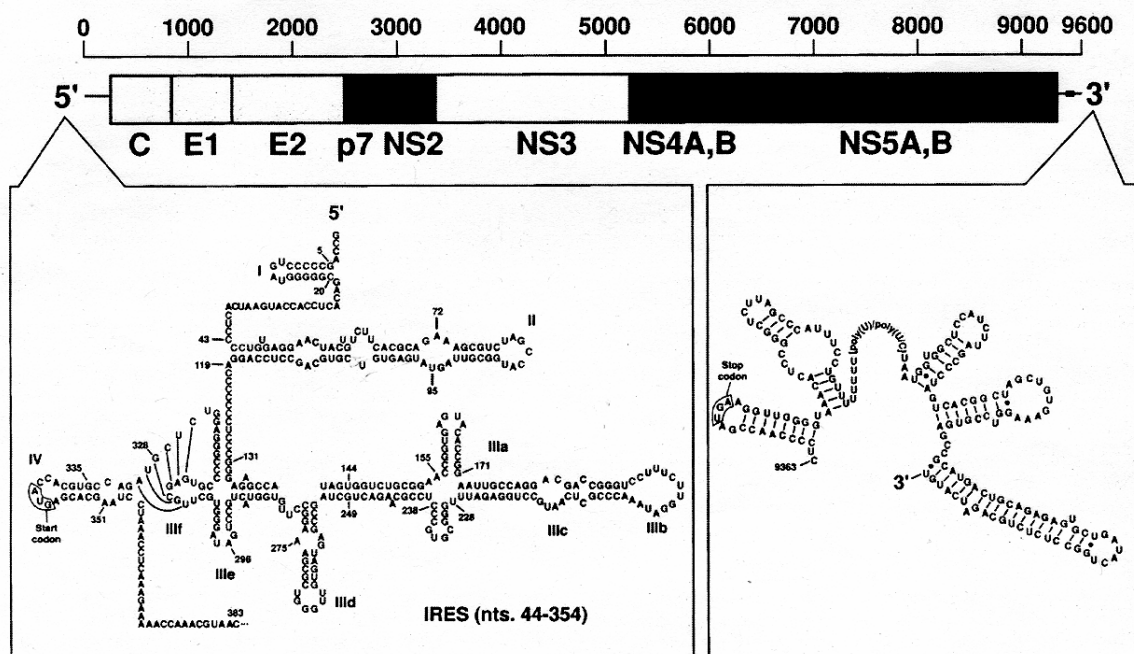
Hepatitis C:
Infektionskrankheit mit häufig chronischem Verlauf

verursacht auch durch medizinische Interventionen

2.1 Hepatitis C Virus (HCV)

Das Hepatitis C Virus (HCV) ist ein einsträngiges, membran-umhülltes RNA-Virus. Es wurde in die Familie Flaviviridae eingeordnet und weist ein sehr enges Wirtsspektrum (Mensch und Schimpanse) auf. HCV wurde im Jahr 1989 entdeckt.

RNA-Virus



Quelle: Bukh 2000

Abbildung 2.1-1: Genomorganisation

keine Integrierung in Wirtsgenom – im Gegensatz zu HIV und HBV	Das HCV-Genom, bestehend aus etwa 9.400 Nukleotiden, kodiert für ein Polyprotein mit einer Länge von etwa 3.000 Aminosäuren. Zu den strukturellen Genen zählen die Kapsidregion und die Regionen für die Hüllproteine E1 und E2, wobei letzteres eine hypervariable Region enthält. Im weiteren Genomabschnitt sind sechs nicht strukturelle Gene lokalisiert. Eine Integrierung des HCV-Genoms in das Wirtsgenom ist aufgrund des Fehlens einer reversen Transkriptase im Gegensatz zu HIV (human immunodeficiency virus) und HBV (Hepatitis B Virus) nicht möglich.
unterschiedliche HCV-Genotypen	Bei HCV werden klassischerweise unterschiedliche Genotypen von 1 bis 6 differenziert. Die Genotypen werden aufgrund weiterer genetischer Merkmale in Subtypen a, b, usw. unterteilt. Bisher sind sechs Genotypen mit etwa 50 Subtypen beschrieben worden. Zwischen den Genotypen bestehen Unterschiede in der Aminosäurefrequenz von über 30 %. Bei einem Individuum kommen innerhalb des gleichen HCV-Genotyps oder Subtyps unterschiedliche HCV-Isolate vor, die sich aber in weniger als 10 % der Aminosäurefrequenz unterscheiden. Die Summe dieser unterschiedlichen Isolate in einem infizierten Patienten wird Quasispezies genannt. Die Genotypen zeigen eine unterschiedliche geographische Verteilung sowie ein unterschiedliches Ansprechen auf Therapie.
Replikation in Leberzellen	HCV repliziert bevorzugt in Hepatozyten und auch in Lymphozyten, reife Viren gelangen in den Blutkreislauf. HCV wirkt nicht direkt zytopathisch. Die zelluläre Immunität ist mit für die Elimination von virusinfizierten Leberzellen verantwortlich, führt jedoch zur Entwicklung von Leberzellnekrosen, diese werden als Erhöhung der GPT-Werte (Glutamat-Pyruvat-Transaminase) bei der Labordiagnostik sichtbar.
ausgeprägte Variabilität des Virusgenoms	Das Virusgenom weist eine ausgeprägte Variabilität auf. Diese genetische Wandlungsfähigkeit ist wahrscheinlich neben der fehlenden adäquaten T-Lymphozyten-Immunität mitverantwortlich für die hohe Chronifizierungsrate (bis zu 80 %).
häufigster Erreger der Posttransfusionshepatitis	HCV war vor der Identifizierung und molekularen Charakterisierung der häufigste Erreger einer Posttransfusionshepatitis bzw. non A, non B Hepatitis (Sarrazin et al. 2003; Siebert et al. 2003; National Institutes of Health 2002a; Schreier et al. 2001; World Health Organization 2000).

2.2 Übertragung

Übertragung vor allem parenteral	HCV wird vor allem parenteral, d. h. meistens durch direkten Kontakt mit kontaminiertem Blut übertragen. HCV ist im Blut Infizierter direkt nachweisbar. Obwohl in einigen Studien HCV auch in anderen Körperflüssigkeiten (Speichel, Schweiß, Tränen, Sperma, Muttermilch) mit PCR-Methoden (polymerase chain reaction) nachgewiesen werden konnte, bleibt das Übertragungsrisiko auf diesen Wegen weitgehend ungewiss (Robert Koch Institut 2002).
---	---

Übersicht 2.2-1: Infektionswege der Hepatitisviren

- **Hepatitis A:** Schmierinfektion direkt von Mensch zu Mensch oder über die Nahrung (fäkal/oral),
- **Hepatitis B:** Übertragung sexuell und durch Blut, auch eine Infektion von der Mutter auf das Kind ist möglich,
- **Hepatitis C:** in erster Linie über Blut, eine sexuelle Übertragung ist sehr selten, eine Übertragung von der Mutter auf das Kind seltener als bei Hepatitis B, aber abhängig von der Viruskonzentration
- **Hepatitis D:** immer mit einer Hepatitis B Infektion verbunden, Infektionswege wie bei Hepatitis B,
- **Hepatitis E:** fäkal/oral (z. B. Trinkwasser).

Quelle: Kompetenznetz Hepatitis 2002; Robert Koch Institut 2002

Weltweit sind die Hauptursachen für die Übertragung von HCV-Infektionen die Verabreichung ungeprüfter Blutkonserven und die Wiederverwendung von nicht adäquat sterilisierten Spritzen und Nadeln (Taylor et al. 2004; Kompetenznetz Hepatitis 2002; Robert Koch Institut 2002; World Health Organization 2000).

**weltweite
Hauptübertragungswege**

Der nach 1991 (HCV-Entdeckung, routinemäßiges Screening von Blutspenden) wichtigste Übertragungsweg des HCV – der besondere Bedeutung in den so genannten westlichen Ländern für Neuinfektionen hat – ist der gemeinsame Gebrauch von Spritzen und Nadeln (needle sharing/Nadel- bzw. Spritzen-tausch) unter intravenös Drogenabhängigen. Gehäuft treten bei intravenös Drogenabhängigen Doppelinfectionen von HCV mit HIV (human immunodeficiency virus) bzw. mit HBV (Hepatitis B Virus) auf. Bei Strafgefangenen stellt die HCV-Infektion aufgrund des hohen Prozentsatzes an i. v. Drogenabhängigen ein ernstzunehmendes Problem dar (Schreier und Höhne 2001).

**wichtiger
Übertragungsweg:**

needle sharing

Das Risiko einer sexuellen Übertragung ist gering. Bei Partnern von HCV-positiven Patienten liegt es bei geschätzten 2–3 % (langzeit-monogam). Bei Personen mit häufig wechselnden Geschlechtspartnern wird es mit 4–6 % angegeben.

**geringes sexuelles
Übertragungsrisiko**

Eine Übertragung von der Mutter auf das Kind ist seltener als bei Hepatitis B (dort bis zu 30 %) und ist von der Viruskonzentration (virus load) im mütterlichen Blut abhängig. Es kann zwischen 2–7 % liegen. Das Stillen scheint kein signifikanter Übertragungsweg zu sein. Als Präventionsmaßnahme können Stillhütchen verwendet werden, die Notwendigkeit und Effektivität dieser Maßnahme ist jedoch nicht erwiesen.

**Mutter-Kind-Übertragung
möglich**

Hauptübertragungswege (Siebert et al. 2003):

- Kontaminierte Blutprodukte, Organspenden
- Kontaminiertes Spritzenbesteck (i. v. Drogenkonsumenten)
- Nosokomiale Infektionen (z. B. Hämodialyse, Operationen)
- Vertikale Mutter-Kind-Transmission.

Hauptübertragungswege

Auch Erwachsene, die als Kinder während einer Therapie gegen Krebserkrankungen (nicht geprüfte) Blutkonserven erhalten haben, zählen zu einer Risikogruppe (Castellino et al. 2004).

Grundsätzlich kann überall dort – auch im gewerblichen Bereich – wo potenziell Blut übertragen werden kann, eine Infektion mit HCV stattfinden wie z. B. bei Friseur, Hand- und Fußpflege sowie beim Tätowieren und Piercen. Auch über gemeinsam verwendete Rasierapparate und Zahnbürsten ist eine Übertragung denkbar.

**potenzielle
HCV-Übertragung im
Gewerbebereich**

**oft Übertragungsweg
unklar**

Bei einem Großteil der HCV-Infizierten – abhängig von der geographischen Region etwa 10–45 % – ist zum Zeitpunkt der Diagnosestellung nicht mehr nachvollziehbar, über welchen Übertragungsweg die HCV-Infektion entstanden ist (Schreier und Höhne 2001). Dies wird als sporadische Infektion bezeichnet.

**vor 1992 keine
HCV-Diagnosemöglichkeit**

Österreich

Wie bereits erwähnt, konnten auch in Österreich vor dem Jahr 1992 Blut und Organspender sowie Blutkonserven und andere Blutprodukte (z. B. Anti-D-Immunglobuline, Blutgerinnungsfaktorenkonzentrate) noch nicht auf eine HCV-Infektion getestet werden. Die Übertragung von HCV führte auf diesen Wegen zu den Posttransfusionshepatitiden.

**Unterstützungsfond
2001 gegründet**

Im Jahr 2001 wurde auf Initiative des damaligen Bundesministeriums für soziale Sicherheit und Generationen der Unterstützungsfonds für Personen, die durch die Spende von Blut oder Blutbestandteilen mit HCV infiziert worden sind, konstituiert. Betroffene können sich an diesen Fonds wenden (Bundesministerium für Gesundheit und Frauen 2001).

2.3 Krankheitsverlauf

**Inkubationszeit von
durchschnittlich
7 Wochen**

Bei einer Infektion mit HCV beträgt die Zeit von der Infektion bis zum Auftreten von klinischen Symptomen (Inkubationszeit) etwa 15 bis 160 Tage (durchschnittlich 7 Wochen). Etwa 75 % der HCV-Infektionen verlaufen asymptomatisch, nur bei etwa 25 % der HCV-Infizierten treten klinische Symptome auf (Kompetenznetz Hepatitis 2002).

**zumeist keine
Gelbsucht ...**

**... daher bleibt Infektion
oft unbemerkt**

Gelbsucht, Dunkelfärbung des Urins und Hellfärbung des Stuhls sind die typischen klinischen Zeichen einer Hepatitis. Die akute Hepatitis C verläuft meist ohne diese typischen Hinweise. Grippeartige Symptome, Müdigkeit, Übelkeit, Völlegefühl, Appetitlosigkeit können auftreten. Auf Grund dieser unspezifischen Symptome bleibt die Infektion in den meisten Fällen unbemerkt. Eine spontane Ausheilung einer akuten Hepatitis C ist möglich (siehe Algorithmus Krankheitsverlauf im Anhang).

**spontane Ausheilung
möglich**

Ein akute Hepatitis C kann auch schwer verlaufen, aber nur in seltenen Fällen fulminant. Es gibt Hinweise, dass bei klinisch symptomatischer akuter Hepatitis C es häufiger zu einer spontanen Ausheilung kommt (Sarrazin et al. 2003). Bis 6 Monate nach Infektion mit HCV wird von einem akuten Stadium gesprochen.

**Diagnose Hepatitis C
oft zufällig gestellt**

Besteht eine HCV-Infektion länger als sechs Monate, spricht man definitionsgemäß von einer chronischen Hepatitis C. Die Diagnose einer chronischen Hepatitis C ist oft ein Zufallsbefund. Alkoholkonsum und Übergewicht begünstigen das Fortschreiten der Fibrosierung. Es fehlen verlässliche prognostische Faktoren, mit denen individuell der natürliche Verlauf einer Hepatitis C vorhergesagt werden kann. Die Angaben zu Progressions- und Komplikationsraten variieren abhängig von Studientyp und Studienpopulation zwischen verschiedenen Autoren stark (Siebert et al. 2003; Freeman et al. 2001).

**in 50–80 %
chronischer Verlauf**

50–80 % aller HCV-Infektionen nehmen einen chronischen Verlauf. Es können 20 bis 40 Jahre vergehen bis eine Leberzirrhose entsteht. Nicht jeder Pa-

tient entwickelt eine Zirrhose. Basierend auf Daten aus Kohortenstudien (Seeff 2002) entwickeln ca. 20 % der Patienten mit HCV Infektion innerhalb von 20–30 Jahren eine Leberzirrhose (dies entspricht 1–2 % der Patienten jährlich). Sogar im Stadium der Leberzirrhose sind die meisten Patienten asymptomatisch. Bei dieser Patientengruppe besteht ein hohes Risiko ein Leberzellkarzinom (HCC) zu entwickeln. Eine Dekompensation tritt bei 3–5 % der Zirrhotiker jährlich auf (Ferenzi 2004; Sarrazin et al. 2003).

Entwicklung einer Leberzirrhose in ca. 20 %

Tabelle 2.3-1: Differentialdiagnose chronischer Hepatopathien (Auswahl)

Virushepatitiden	chronische Hepatitis B chronische Hepatitis C
Alkohol-induzierte Hepatopathien	alkoholische Steatose alkoholische Hepatitis alkoholische Leberzirrhose
Hepatopathien bei Adipositas	nicht-alkoholische Steatosis hepatis nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH)
Medikamentös-toxische Hepatopathien	
Metabolische Hepatopathien	Hämochromatose α 1-Anitrypsin-Mangel M. Wilson
Immunologische Hepatopathien	Autoimmunhepatitis primär-biliäre Zirrhose (PBC) primär-sklerosierende Cholangitis (PSC)

Differentialdiagnosen

Quelle: Stauber 2003

Die Rate chronischer Verläufe liegt bei einer HCV-Infektion mit geringen Mengen Blut (z. B. Nadelstichverletzung) vermutlich niedriger und wird auf 50 % geschätzt (Sarrazin et al. 2003).

Infektionsdosis wichtig

Die antivirale Immunantwort, und hier besonders die zelluläre, bestimmt wesentlich den klinischen Verlauf einer HCV- und HBV-Infektion. Die Schlüsselfrage nach der Ursache der unterschiedlichen Immunantworten ist offen.

Bedeutung der zellulären Immunantwort

Die chronischen Virushepatitiden C und auch B können zu einer dauerhaften Schädigung der Leber führen: Leberzellen werden durch Bindegewebe ersetzt (Leberfibrose, Leberzirrhose). Folglich können Giftstoffe nicht mehr optimal abgebaut und Eiweißstoffe nicht mehr in ausreichender Menge produziert werden. Vor der Entwicklung einer Leberzirrhose ist die Morbidität und Mortalität gering (Kompetenznetz Hepatitis 2002).

oft milder Verlauf

Entwicklung einer Leberfibrose/-zirrhose möglich

Als Komplikation der Leberzirrhose, hervorgerufen durch den Pfortaderhochdruck, können Aszites, Splenomegalie, Enzephalopathie und Blutungen aus Ösophagusvarizen auftreten. Zu den weiteren schwerwiegenden Folgen zählen das hepatorenale Syndrom und die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) (Lochs et al. 2003).

Komplikationen bei Leberzirrhose

Der Verlauf der chronischen Hepatitis C wird möglicherweise durch (i) das Alter zum Zeitpunkt der Infektion, (ii) die Dauer der Infektion, (iii) eine zusätzliche Immunsuppression und insbesondere durch (iv) gleichzeitig bestehende weitere Lebererkrankungen sowie (v) einen erhöhten Alkoholkonsum negativ beeinflusst (National Institutes of Health 2002a). Erhöhter Alkoholkonsum führt einerseits zum Fortschreiten der Erkrankung und beeinflusst auch das Therapieergebnis indirekt durch eine herabgesetzte Compliance.

Beeinflussung des Krankheitsverlaufs durch Lebensalter, Infektionsdauer, andere Lebererkrankungen und Alkoholkonsum sowie ...

**... Ko-Infektionen mit
HBV und/oder HIV**

**HCC-Entstehung auch
ohne Leberzirrhose
möglich**

**keine
Immunitätsinduzierung**

**extrahepatische
Manifestationen**

Beschleunigend auf den langsam fortschreitenden Schädigungsprozess wirken auch andere virale Infektionen (HBV, HIV). Eine chronische Lebererkrankung im zirrhotischen Stadium stellt einen Risikofaktor dar und prädisponiert zur Entwicklung eines HCC. Das Risiko ist je nach Grunderkrankung unterschiedlich. Bei HBV-Infektion kann sich ein HCC auch ohne vorbestehende Zirrhose entwickeln. Der Hauptgrund für die hohe Inzidenz von HCC in Asien und Afrika (500/100.000 Bevölkerung/Jahr) ist die Häufigkeit chronischer Infektionen mit HBV und HCV (Schmidt et al. 2003). Die Stadieneinteilung I-III nach Okuda berücksichtigt die Tumorgröße, Vorhandensein von Aszites, Bilirubinwerte und Albuminwerte (Allgaier et al. 2002). Patienten mit einer chronischen HCV-Infektion und normalen Alanin-Aminotransferase (ALT) Werten zeigen eine niedrigere Inzidenzrate für HCC nach fünf Jahren Beobachtungszeit (Gebo et al. 2002).

Eine abgelaufene Hepatitis C Infektion induziert keine Immunität (Sarrazin et al. 2003). Zusammenfassend gesagt ist eine chronische HCV-Infektion verantwortlich für 40 % der dekompensierten Zirrhosen, bis zu 60 % der hepatozellulären Karzinome und für 30 % der Lebertransplantationen (Stauber 2003). Fortschritte in der Erhöhung der Effektivität der Therapien bei chronischer Hepatitis C können das Progressionsrisiko zu fortgeschrittenen Stadien der Lebererkrankung und die Inzidenz des Leberzellkarzinoms reduzieren und somit auch zu einer Reduktion der krankheitsbedingten Mortalität führen (Siebert et al. 2003).

Zu den extrahepatischen Manifestationen, die mit einer HCV-Infektion assoziiert und immunologischen Ursprungs sind, zählen (National Institutes of Health 2002a):

- rheumatoide Symptome
- Keratokonjunktivitis sicca
- Lichen planus
- Glomerulonephritis
- Lymphom
- Gemischte Kryoglobulinämie
- Porphyria cutanea tarda
- Psychologische Funktionsstörungen, Depression.

2.4 Epidemiologie

**mindestens
170 Millionen Menschen
weltweit mit HCV infiziert**

HCV ist weltweit verbreitet mit regional beträchtlich unterschiedlichen Prävalenzen. Schätzungsweise sind weltweit 170 Millionen Menschen (dies entspricht ca. 3 % der Weltbevölkerung) chronisch mit HCV infiziert. 3 bis 4 Millionen Menschen infizieren sich jährlich weltweit neu mit HCV (World Health Organization 2000). Schätzungen der Inzidenz- und Prävalenzraten zu HCV-Infektionen sind schwer zu erstellen, da die Krankheit über lange Zeit asymptomatisch verlaufen kann (Shepherd et al. 2003).

**weltweite Verbreitung mit
lokal unterschiedlichen
Prävalenzen:**

in Ägypten mehr als 15 %

Die Prävalenz der chronischen HCV-Infektion ist in den Staaten Afrikas, dem östlichen Mittelmeerraum und der Westpazifik-Region signifikant höher (z. B. in Ägypten mehr als 15 %) als in Nordamerika und Europa. Aus molekular-epidemiologischer Sicht zeigt sich eine gewisse Dominanz bestimmter HCV-Genotypen/Subtypen in unterschiedlichen Weltregionen. Doppelinfektion mit HCV und HIV bzw. HBV treten häufig auf (Schreier und Höhne 2001; Frank et al. 2000).

Tabelle 2.4-1: Weltweite Verteilung der HCV-Genotypen

Genotyp	Verbreitung
1 a und b	Europa, Nordamerika, Japan
2	hauptsächlich in Italien, mediterrane Länder
3a	i. v. Drogenabhängige (Europa, USA), Indien, Pakistan
4	Ägypten, vorderer Orient
5	Südafrika
6	Südostasien

Quelle: Simmonds 2001

Im Vergleich dazu haben nach Schätzungen der WHO etwa 2 Milliarden Menschen eine Hepatitis B Virus-Infektion durchgemacht, schätzungsweise 350 Millionen Menschen sind chronisch mit HBV infiziert. Bei Chronifizierung kommt es zu einem drastisch erhöhten Risiko für die Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC). Jährlich versterben weltweit etwa 0,8 Millionen Menschen an einem HBV-assoziierten HCC.

Das hepatozelluläre Karzinom – auch eine mögliche Folgerkrankung der chronischen HCV-Infektion – ist mit 5 % aller Tumoren weltweit einer der häufigsten. Es kommt bei Männern bis zu viermal häufiger vor als bei Frauen und tritt gewöhnlich im Zusammenhang mit einer Leberzirrhose auf. Bei einer HBV-Infektion wird das HCC auch gelegentlich in nicht zirrhotisch veränderten Lebern beobachtet.

The National Health and Nutrition Epidemiologic Survey III (1988–1994) fand in den USA eine Prävalenzrate für HCV-Infektionen von 2,3 % bei Erwachsenen, die älter als 20 Jahre waren. Schätzungsweise werden in den USA 8.000 bis 10.000 Todesfälle jährlich mit HCV-Infektionen in Zusammenhang gebracht. Ein Drittel der HCC sind mit einer HCV-Infektion assoziiert. Etwa 30–40 % der Lebertransplantationen bei Erwachsenen sind auf eine HCV-induzierte schwere Lebererkrankung (end stage liver disease) zurückzuführen (National Institutes of Health 2002a). Ein zwei bis dreifaches Ansteigen der Todesfälle bedingt durch Folgerkrankungen einer HCV-Infektion wird in den nächsten 15–20 Jahren erwartet (Centers for Disease Control and Prevention/CDC 2004).

Schätzungen für Europa gehen von 1,2 bis zu 5 Millionen HCV-Infizierten Personen aus. In Deutschland liegt die Prävalenz in der Bevölkerung bei mindestens 0,4 %, dies entspricht in etwa 330.000 HCV-positiven Personen. Das Robert-Koch-Institut schätzt auf Grund der vorliegenden Daten, dass zurzeit pro Jahr in Deutschland ca. 5.000 Neuinfektionen auftreten (Robert Koch Institut 2002).

2.4.1 Österreich

Schätzungsweise sind etwa 0,5 bis 1 % der Bevölkerung in Österreich mit HCV infiziert, dies entspricht bis zu 80.000 potenziell infizierten Personen. Von ihnen ist nur ein Teil diagnostiziert. Aktuell sind etwa 0,05 % der Blutspender in Österreich anti-HCV positiv. Im Jahr 2003 waren z. B. von 208.794 Blutspenden 116 anti-HCV positiv (Blutspendezentrale für Wien et al. 2004). Deutschen Schätzungen folgend, sind für Österreich etwa 500 Neuerkrankungen pro Jahr zu erwarten. Die Schätzungen österreichischer Experten für Neuerkrankungen liegen bei 500–1.000 jährlich (Kessler 2004; Müller 2004).

350 Millionen Menschen weltweit chronisch mit HBV infiziert

Folgerkrankung: hepatozelluläres Karzinom

USA: 2,3 % Prävalenzrate für HCV-Infektionen

**Europa: 1,2–5 Millionen HCV-Infizierte
Deutschland: etwa 330.000 (~ 0,4 %) HCV-Infizierte**

Österreich: bis zu 80.000 (~ 0,5–1 %) chronisch HCV-Infizierte

**signifikant höhere
Prävalenz bei Blut-
transfusionsempfängern
vor 1991**

Insbesondere Personen, die vor 1991 (vor der Entdeckung bzw. Diagnosemöglichkeit von HCV) viele Blutkonserven erhalten haben oder hämodialysepflichtig waren, weisen eine signifikant höhere Prävalenz mit HCV als die Allgemeinbevölkerung auf.

Im Jahr 2002 wurden 582 Hepatitis-C-Fälle österreichweit gemeldet, dies entspricht einer Neuerfassungsrate von 7,2/100.000 Personen der Bevölkerung (Hackl et al. 2004).

Tabelle 2.4-2: Häufigkeit der HCV-Genotypen in Österreich

Genotyp	in Österreich
1 a und b	60–65 %
2	2–5 %
3a	25–30 %
4	3 %

Quelle: Ferenci 2004

**767 Leberkrebs-
neuerkrankungen
im Jahr 2000**

Im Jahr 2000 erkrankten 767 Personen neu an einer Krebserkrankung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge. Von diesen Krebserkrankungen waren 505 Männer und 262 Frauen betroffen. Nicht alle dieser gemeldeten Krebserkrankungen betreffen HCC.

*Tabelle 2.4-3: Krebserkrankung der Leber und der
intrahepatischen Gallengänge im Jahr 2000 in Österreich*

Erkrankung	Personen insgesamt	Männer	Frauen
Krebserkrankung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge	767	505	262

Quelle: Hackl und Bayer 2004

Im Jahr 2000 hatte Österreich 8.053.106 Einwohner (Hackl und Bayer 2004); etwa 37 % der HCC sind mit HCV-Infektionen assoziiert (Müller 2003/2004; Schöniger-Hekele et al. 2000).

**2.348 Todesfälle an
Lebererkrankungen
insgesamt im Jahr 2000**

Im Jahr 2000 wurden 1.157 Todesfälle bei Männern und 487 Todesfälle bei Frauen an einer chronischen Lebererkrankung und Leberzirrhose gemeldet. 459 Männer und 245 Frauen verstarben im Jahr 2000 an einer Krebserkrankung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge in Österreich (Hackl und Bayer 2004).

*Tabelle 2.4-4: Todesursachen betreffend ausgewählte
Lebererkrankungen im Jahr 2000 in Österreich*

Todesursache	Verstorbene insgesamt	verstorbene Männer	verstorbene Frauen
Chronische Lebererkrankung und Leberzirrhose	1.644	1.157	487
Krebserkrankung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge	704	459	245

Quelle: Hackl und Bayer 2004

Im Jahr 2000 hatte Österreich 8.053.106 Einwohner (Hackl und Bayer 2004); etwa 37 % der HCC sind mit HCV-Infektionen assoziiert (Müller 2003/2004). (Schöniger-Hekele et al. 2000).

2.4.2 Meldewesen

Die Anzeigepflicht der wichtigsten Infektionskrankheiten ist in Österreich in einer Novelle zum Epidemiegesetz aus dem Jahr 1961 geregelt. Hepatitis C zählt zu den meldepflichtigen Erkrankungen. Die Meldung erfolgt im Gegensatz zu HIV-Infektionen nicht anonym.

Seit 1993 ist im speziellen Hepatitis C in Österreich meldepflichtig. Die Meldedaten spiegeln nicht die tatsächlichen Verhältnisse wieder, sondern sind durch generelles underreporting und durch verstärkte Meldetätigkeit in einzelnen Bundesländern (z. B. Tirol) verzerrt. Es liegt eine Diskrepanz zwischen den gemeldeten Fällen und den Krankenhausentlassungsstatistiken in Bezug auf Hepatitis C vor (Strauss et al. 2003).

Die Erfassung von 3.214 chronischen sowie 2.393 akuten Hepatitis C Fällen in der Krankenhausentlassungsstatistik im Jahr 2003 weist in diesem Zusammenhang auf einen Prävalenz/Inzidenz-Bias, hin. Das bedeutet, dass die prävalenten HCV-Träger zum Diagnosezeitpunkt erst neu bekannt (inzident) werden (Sackett 1979).

Die virusbedingten Leberentzündungen (Hepatitis A bis E) zählen weiterhin zu den wichtigsten Infektionskrankheiten in Österreich. 2002 wurden 1.087 Fälle von infektiöser Hepatitis gemeldet, davon waren 582 HCV-Infektionen. (Hackl und Bayer 2004).

**meldepflichtige
Erkrankung**

**generelles
underreporting**

diskrepante Statistiken

Prävalenz/Inzidenz-Bias

**2002:
582 HCV-Infektionen
gemeldet**

Tabelle 2.4-5: Angezeigte Fälle infektiöser Hepatitiden in Österreich 2002

Infektiöse Hepatitis/Jahr	2002	
	absolute Zahlen	pro 100.000 der Bevölkerung
virusbedingte Hepatitiden gesamt	1.087 (100 %)	13,5
Hepatitis A	166 (15,3 %)	2,1
Hepatitis B	337 (31,0 %)	4,2
Hepatitis C	582 (53,5 %)	7,2

Quelle: Hackl und Bayer 2004

Die konkrete Bezeichnung Hepatitis C gibt es in etwa seit Beginn des letzten Jahrzehnts, davor wurden die nicht zuordenbaren Hepatitiden non A non B genannt. Außerdem haben präventive Maßnahmen wie Verbesserungen im hygienischen Bereich sowie Impfkampagnen (v. a. in Bezug auf Hepatitis B) zu einer relativen Zunahme der Hepatitis C im Vergleich zu allen anderen Hepatitisformen geführt.

In Österreich hat die Zahl der Fälle – auf Basis der gemeldeten Fälle – an infektiöser Hepatitis seit 1965 (6.617 angezeigte Fälle) abgenommen. Seit dem Jahr 1990 ist ein wellenförmiger Verlauf erkennbar. 53,5 % der im Jahr 2002 angezeigten Fälle waren auf HCV-Infektionen zurückzuführen (Hackl und Bayer 2004).

**relative Zunahme an
HCV-Infektionen**

**2002: 53,3 % der
angezeigten Hepatitiden
HCV assoziiert**

Tabelle 2.4-6: Angezeigte infektiöse Hepatitiden im zeitlichen Verlauf

Erkrankung/Jahr	1965	1990	2000	2001	2002
Infektiöse Hepatitis	6.617	736	905	697	1.087

Quelle: Hackl und Bayer 2004

Schätzungen	Nochmals ist kritisch anzumerken, dass die Meldetätigkeit bezüglich Hepatitis C in Österreich nicht ausreichend funktioniert und deshalb Schätzungen auf Basis von z. B. Prävalenzerfassung von HCV-Infektionen bei Blutspendern, bei i. v. Drogenabhängigen, herangezogen werden müssen. In Experteninterviews wurde auf mögliche Ursachen, wie die namentliche Meldung, Verletzung des Amtsgeheimnisses, hingewiesen.
Harmonisierungsbestrebungen des Meldewesens auf EU-Ebene	Im Dezember 2002 trat eine Entscheidung der Europäischen Kommission bezüglich zu meldender Erkrankungen für das Europäische Surveillance Netzwerk in Kraft: Eine HCV-Infektion ist demnach bei Laborbestätigung und klinischen Symptomen zu melden. In einigen Ländern der Europäischen Union (EU) z. B. in Schweden, den Niederlanden und Deutschland wurde das Meldewesen elektronisiert (Strauss et al. 2003). Aktuell erfolgt die Meldung auch in der EU unterschiedlich: In Italien erfolgt die Meldung von akuten Erkrankungen, in Frankreich werden positive Labor-tests gemeldet (Desenclos 2003). In Tirol werden z. B. Patienten mit Hepatitis anonym gemeldet, verbunden mit der Verpflichtung, Patienten und wenn gefordert auch ihre Angehörigen zu informieren und zu versorgen (Vogel 2004a; Strauss et al. 2002).
Forschungsprogramm zur Verbesserung des Meldewesens und der Patientendokumentation	Im Rahmen der <i>Action Hepatitis C</i> läuft ein Forschungsprogramm am Joanneum Research Graz zur Entwicklung eines Computerprogrammes, das zu einer benutzerfreundlichen Patientendokumentation und zur Vereinfachung der Meldung einer Hepatitis C Erkrankung führen soll. Die Daten werden pseudonymisiert, ein recall system ist integriert. Langfristig soll dieses System einen realistischen Überblick zur epidemiologischen Situation und zum Therapieverlauf (Nebenwirkungen, Therapieabbruch) in Österreich bieten (Gfrerer 2004).

2.5 Prävention

Expositionsprophylaxe wesentlich	Bei der fehlenden Möglichkeit einer aktiven oder passiven Immunisierung kommt der Expositionsprophylaxe durch geeignete Verhaltensweisen zur Vermeidung einer HCV-Infektion eine entscheidende Bedeutung zu (Sarrazin, Zeuzem et al. 2003).
---	---

Übersicht 2.5-1: Allgemeine präventive Maßnahmen zur Vermeidung der HCV-Übertragung

-
- Screening aller Blut- und Organspender
 - Virusinaktivierung aller aus Blutplasma hergestellter Produkte
 - Implementierung und Aufrechterhaltung von Infektionskontrollmaßnahmen (inklusive korrekte Sterilisierung von Instrumenten)
 - Beeinflussung von Risikoverhalten
-

Quelle: World Health Organization 2000

keine Schutzimpfung möglich	Eine Schutzimpfung gegen Hepatitis C ist bisher nicht verfügbar. Die Einhaltung allgemein üblicher Hygieneregeln wird empfohlen: Patienten mit bestehender Hepatitis C sollen Rasiermesser, Zahnbürsten und Nagelscheren nicht mit anderen teilen (Sarrazin et al. 2003).
------------------------------------	---

Die wichtigste präventive Maßnahme ist die Untersuchung von Blutspenden und Blutprodukten auf anti-HCV und HCV-RNA. Dennoch sollen Blutprodukte nur nach strenger Indikationsstellung verabreicht werden.

Untersuchung von Blutspenden und Blutprodukten auf HCV-RNA wichtig

Übersicht 2.5-2: Expositionsprophylaxe im Detail

Identifizierung von HCV-infizierten Personen:	<ul style="list-style-type: none"> • bei Blut-, Organ- und Gewebespenden, • bei Patienten vor großen chirurgischen Eingriffen, • bei medizinischem Personal, das übertragungsträchtige Eingriffe durchführt, • bei Therapie mit bekannt hohem Übertragungsrisiko (z. B. Hämodialyse), • bei i. v. Drogenabhängigen, • nach Eingriffen mit eventuell HCV-kontaminierten Instrumenten (z. B. Tätowierung, Piercing).
Strikte Hygiene bei allen invasiven, auch geringfügig invasiven Eingriffen:	<ul style="list-style-type: none"> • in der Schulmedizin, • der Alternativmedizin (z. B. Ozon-Eigenblut-Therapie, Akupunktur), • außerhalb der Medizin (z. B. Tätowierung, Hand- und Fußpflege), • insbesondere bei i. v. Drogengebrauch.
Verstärkte Aufklärungsarbeit über mögliche Übertragungswege, speziell bei Hochrisikogruppen:	<ul style="list-style-type: none"> • besonders bei i. v. Drogenabhängigen.

Quelle: Arbeitskreis Blut des Bundesministeriums für Gesundheit und soziale Sicherung 2003

In Österreich konnten bei 1.612.264 getesteten Blutspenden in 4 Fällen eine HCV-Infektion im direkten Nachweis (PCR) festgestellt werden (Mayr et al. 2003). HCV-RNA-negative Spenden, die dennoch infektiös sind, sind extrem selten. Die diagnostische Lücke beträgt höchstens wenige Tage. Das Restrisiko wird zurzeit in Deutschland auf ca. 1:1.000.000 (95 %-Konfidenzintervall 1:500.000 bis 1:2.000.000) für nicht inaktivierte Blutprodukte geschätzt. Plasmoderivate gelten auf Grund spezieller Virusinaktivierungsverfahren als virus-sicher (Arbeitskreis Blut des Bundesministeriums für Gesundheit und soziale Sicherung 2003).

sehr geringes Restrisiko der HCV-Übertragung durch Blutkonserven

HCV ist instabil gegen Hitze, es kann durch Pasteurisierung sowie feuchte Hitzebehandlung inaktiviert werden. Die Inaktivierung von HCV ist im Allgemeinen nur mit Modellviren belegt. HCV besitzt eine lipidhaltige Virushülle und kann somit durch Verfahren, die die Virushülle angreifen (z. B. Solvent-Detergens-Verfahren) zerstört werden (Arbeitskreis Blut des Bundesministeriums für Gesundheit und soziale Sicherung 2003).

HCV-Inaktivierung durch Pasteurisierung, ...

Aus globaler Perspektive ist die Verhinderung der Transmission von HCV durch nosokomiale Exposition (z. B. Blutkonserven, Gerinnungsfaktorkonzentraten, Instrumente) und die Verhinderung riskanten Verhaltens viel versprechend, da aktuell kein Impfstoff vorhanden ist und die Therapie der chronischen Hepatitis C in so genannten Ländern der 3. Welt für die betroffenen Personen nicht erschwinglich ist (World Health Organization 2000).

Expositionsprophylaxe aus globaler Perspektive wesentlich

Die wichtigsten Maßnahmen zur HCV Infektionskontrolle zusammengefasst sind: Blutproduktesicherheit, Vermeidung von needle sharing, strikte Implementierung von standardisierten Maßnahmen im Gesundheitsbereich, und mit Vorbehalt (U.S. Preventive Services Task Force 2004) ein Screening bei Risikogruppen erweitert durch die Therapie bei chronischen Hepatitis C.

wichtigste Maßnahmen zur Infektionskontrolle sind ...

**Verhaltensbeeinflussung
von i. v. Drogen-
abhängigen**

Der Schlüssel zu einer effektiven Prävention ist, die Anzahl neuer intravenös Drogensüchtiger zu senken und das Verhalten von neuen und jungen intravenös Drogensüchtigen zu beeinflussen. Um dies zu erreichen bedarf es eines zunehmenden Wissens zur Hepatitis C Infektion unter den Gesundheitsberufen, Drogenabhängigen und der gesamten Öffentlichkeit (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction 2004).

**Informationskampagnen
erfolgversprechend**

Eine französische Studie beschreibt eine auf Comics aufbauende Informationskampagne für Jugendliche und junge Erwachsene. Sie führte zu einem signifikanten Wissenszuwachs und lässt eine Reduktion von risikoreichem Verhalten erwarten (Ingrand et al. 2004).

**Review zu
verhaltensorientierten
Interventionen in
Bearbeitung**

In The Cochrane Library liegt ein Protokoll für einen geplanten Cochrane Review zu „*Behavioural Interventions for preventing hepatitis B and/or C*“ vor. Ziel ist es, die positiven und negativen Effekte von verhaltensorientierten Interventionen für die Prävention von Hepatitis B und C basierend auf RCTs zu analysieren (Oberdorfer et al. 2004).

3 Diagnose im Überblick

Die Diagnose der chronischen Hepatitis C ist oft ein Zufallsbefund. Aufmerksam geworden durch erhöhte Transaminasen (Leberwerte) oder ein identifizierbares Infektionsereignis erfolgt eine Hepatitisdiagnostik.

oft zufällige Diagnose

Transaminasen sind bei etwa 50–80 % der mit HCV infizierten Personen erhöht. Auch unspezifische Beschwerden wie Müdigkeit, Appetitlosigkeit und ein Druckgefühl im rechten Oberbauch können auf eine Lebererkrankung hinweisen.

**erhöhte Transaminasen
wegweisend**

3.1 Labordiagnostik

Die Labordiagnostik der HCV-Infektion setzt sich aus dem indirekten Nachweis spezifischer Antikörper (anti-HCV) gegen HCV-Proteine sowie aus einem direkten HCV-Genomnachweis zusammen. HCV kann im Rahmen der Labordiagnostik entdeckt, charakterisiert (Genotyp) und quantifiziert (virus load) werden. Die diagnostischen Tests spielen eine Schlüsselrolle bei der Diagnosestellung, bei therapeutischen Entscheidungen und beim Nachweis eines möglichen Therapieerfolges.

**qualitative und
quantitative Testung
möglich**

Übersicht 3.1-1: HCV-Infektion – Labordiagnostik

-
- Indirekter Nachweis spezifischer Antikörper: anti-HCV
 - Direkter Nachweis von HCV-Genom: HCV-RNA
 - qualitativ
 - quantitativ (Viruslast)
 - Genotypisierung
-

In der Inkubationszeit und teilweise in der Akutphase können HCV-Infektionen mit Antikörper-Bestimmungsmethoden noch nicht erfasst werden. Dieser Zeitraum wird als „diagnostisches Fenster“ bezeichnet und beträgt etwa drei Monate. Dies erklärt vor Einsatz des Screenings der Blutkonserven mittels PCR das vergleichsweise höhere Restrisiko beim Erhalt von Bluttransfusionen.

**„diagnostisches Fenster“
erklärt Restrisiko bei
Blutkonserven**

Fällt der Antikörpertest negativ aus, so ist ein direkter Virusnachweis nur bei weiter bestehendem begründetem Verdacht auf eine Infektion indiziert. Bei positivem Antikörpertest soll eine PCR (polymerase chain reaction) durchgeführt werden. Eine einmalige negative PCR-Testung schließt eine Infektion nicht aus, deshalb werden PCR-Wiederholungen empfohlen.

**auf positiven
Antikörpertest folgt
direkter Virusnachweis**

Die direkten Nachweismethoden sind zum Ausschluss einer aktiven Hepatitis C bzw. zur Viruspersistenz-Feststellung wichtig, zudem sich daraus therapeutische bzw. prophylaktische Konsequenzen ergeben (Kompetenznetz Hepatitis 2002).

**direkter Nachweis
wichtig für ...**

Bei nachgewiesener aktiver HCV-Infektion folgen biochemische Untersuchungen, Sonographie, Bestimmung des Genotyps und der Viruslast. Eine Leberbiopsie kann unter bestimmten Umständen vor Therapiebeginn angestrebt werden.

**... notwendige
Folgeuntersuchungen**

**unbedingte Beachtung
der diagnostischen Tests
betreffend Aussagekraft
und Genauigkeit**

Bei Beurteilung und Vergleich von Therapiestudienergebnissen sind unbedingt die eingesetzten diagnostischen Tests bezüglich deren Aussagekraft und Genauigkeit zu berücksichtigen. Um im Falle eines Therapieerfolges definitiv von einer Ausheilung sprechen zu können, muss der Nachweis der HCV-RNA mittels PCR mindestens zweimal negativ ausfallen. Danach sollen regelmäßige Kontrollen durchgeführt werden (Kompetenznetz Hepatitis 2002).

Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf eine HCV-Infektion siehe Anhang.

3.1.1 Transaminasen

**erhöhte Transaminasen
hinweisend auf
HCV-Infektion**

Häufig verläuft die HCV-Infektion inapparent, so dass die Erkrankung weitgehend unbemerkt bis zur Zirrhose fortschreiten kann. Erhöhte Transaminasen GPT (oder Alanin-Aminotransferase/ALT) und GOT (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase oder Aspartat-Aminotransferase/AST) weisen auf eine hepatozelluläre Schädigung hin. Persistent erhöhte Werte können durch eine HCV-Infektion verursacht sein (Manns et al. 2003). Der Normbereich für die GPT, welche in Bezug auf Leberzellnekrose spezifischer als die GOT ist, liegt nach internationalen Standards unter 34 IU/ml bei Frauen und unter 45 IU/ml bei Männern.

Charakteristisch ist im zeitlichen Ablauf einer chronischen Hepatitis C, dass das Ausmaß der Enzymerhöhung nicht konstant bleibt, sondern wellenförmig verläuft. ALT steht nicht immer in einem vergleichbaren Verhältnis/Zusammenhang zum histologischen Befund (Bonis et al. 1997).

**differentialdiagnostische
Abwägung**

Differentialdiagnostisch sind bei erhöhten Transaminasen folgende Ursachen auszuschließen:

- Infektion mit HCV, HBV, CMV, EBV
- Medikamente
- Alkoholabusus
- Hämochromatose
- Morbus Wilson
- α -1-Antitrypsin-Mangel
- Zöliakie
- Skelett- und Herzmuskelerkrankungen
- Schilddrüsenerkrankungen
- Nebenniereninsuffizienz
- Fettleber, nicht durch Alkohol bedingt
- Autoimmunhepatitis.

**Stellenwert der
Transaminasen im
diagnostischen
Algorithmus**

Stellenwert der Transaminasen im diagnostischen Algorithmus: Erhöhte Transaminasen können ein Hinweis auf eine HCV-Infektion sein (Differentialdiagnose). Transaminasenwerte haben einen Einfluss auf die Therapieentscheidung (Therapieindikation). Transaminasen werden zur Verlaufsbeobachtung eingesetzt (HCV-Infektionsmonitoring).

3.1.2 Anti-HCV

Spezifische Antikörper (anti-HCV) gegen HCV-Proteine treten vier bis zehn Wochen nach der Infektion auf. Das diagnostische Fenster ist variabel. Bei Beginn der klinischen Symptomatik sind die Antikörper nahezu in 100 % im Blut der Patienten nachweisbar. Das Vorliegen von anti-HCV gibt keine Auskunft, ob die HCV-Infektion akut, chronisch oder ausgeheilt ist.

Bei begründetem Verdacht auf eine HCV-Infektion wird zunächst eine anti-HCV-Bestimmung durchgeführt. Ist das Ergebnis positiv, folgt eine PCR. Bei positivem PCR-Ergebnis liegt eine aktive HCV-Infektion vor. Ist das PCR-Ergebnis negativ, sollte zur Spezifitätskontrolle des positiven Anti-HCV-Antikörpernachweises ein RIBA (recombinant immunoblot assay) erfolgen.

Ein persistent negatives EIA-Testergebnis (enzyme immuno assay) schließt eine HCV-Infektion bei einer immunkompetenten Person aus. Selten treten bei hämodialysepflichtigen Patienten und bei Immunsupprimierten falsch-negative Testergebnisse auf (National Institutes of Health 2002a).

Anti-HCV-ELISA-Tests (enzyme-linked immuno-sorbent assays) der dritten Generation – dies bedeutet die Integrierung eines zusätzlichen Antigens – weisen im Vergleich zu PCR eine Sensitivität von 99 % (94–100 %) auf. Falsch positive Ergebnisse (um 7 %) werden vor allem bei asymptomatischen Personen beobachtet.

Die Spezifität liegt bei 97 % und der positive Voraussagewert (PPV) liegt bei einer Prävalenz von 10 % bei 78 %. In einer Studie betrug der positive Voraussagewert bei einer Prävalenz von 2 % nur 42 % (U.S. Preventive Services Task Force 2004).

EIAs sind im Allgemeinen einfach im Gebrauch, teil- bzw. vollautomatisiert und ermöglichen eine Testung von vielen Proben (Pawlotsky 2002b). ELISA-Tests sind die billigsten diagnostischen Tests zur Bestimmung einer HCV-Infektion (Chou et al. 2004; National Institutes of Health 2002a).

Screening

EIA wird als initialer Screeningtest zur Entdeckung einer HCV-Infektion eingesetzt: In einer Population mit einer niedrigen Prävalenz (z. B. 2 %) von HCV-Infektionen würden ca. 59 % aller positiven anti-HCV-Testergebnisse, durchgeführt mit einem EIA der dritten Generation, falsch positiv sein. Bestätigungstests mittels RIBA werden nachdrücklich empfohlen (Chou 2004; U.S. Preventive Services Task Force 2004).

Ein Screening der Allgemeinbevölkerung auf HCV-Infektionen wird derzeit auf Grund fehlender wissenschaftlicher Studien nicht empfohlen (U.S. Preventive Services Task Force 2004).

anti-HCV ab 4–10 Wochen nach Infektion nachweisbar

anti-HCV-Bestimmung bei Verdacht auf HCV-Infektion

falsch negative Testergebnisse bei Immunsupprimierten möglich

anti-HCV-ELISA: Sensitivität von 99 %, um 7 % falsch positive Ergebnisse bei symptomlosen Personen

anti-HCV-ELISA: Spezifität von etwa 97 %

einfache und billige diagnostische Testmethoden

EIA als Screeningtest eingesetzt

keine Screeningempfehlung für Allgemeinbevölkerung

Tabelle 3.1-1: Ergebnisse von Screening Tests für HCV-Infektion und deren Interpretation

ELISA Results	RIBA Results	PCR Results	Interpretation
Positive	positive or indeterminate	positive	active or chronic HCV infection
Positive	positive	negative	cleared HCV infection if PCR persistently negative
Positive	negative, intermediate, or not performed	negative	cleared HCV infection or false-positive results on ELISA
Positive	negative	not usually done if RIBA results are negative	false-positive results on ELISA
Negative	not performed if ELISA results are negative	not usually done if ELISA results are negative (unless suspicion for acute infection is high)	no evidence of past exposure to HCV
Negative	not performed if ELISA results are negative	positive (test is not usually done in clinical settings unless suspicion for infection is high)	early (<7–8 wk) HCV infection or false-negative results

Quelle: Chou 2004

ELISA = enzyme-linked immunoassay;

HCV = hepatitis C virus;

PCR = polymerase chain reaction;

RIBA = recombinant immunoblot assay.

Recombinant Immunoblot Assay (RIBA)

RIBA als Bestätigungstest kaum in Verwendung

Der RIBA wird als ergänzender Test (Bestätigungstest) eingesetzt, der ebenfalls Antikörper gegen HCV-Antigen nachweist. Im Vergleich zum ELISA weist der RIBA eine höhere Spezifität auf. Er wird zur Bestätigung eines ELISA in einer Bevölkerungsgruppe mit niedriger Prävalenz eingesetzt. Die Sensitivität liegt bei 80 % oder 100 % verglichen mit einer PCR-Methode (Chou 2004).

Aufdeckung falsch positiver ELISA-Testergebnisse

Es können einzelne vorhandene Antikörper gegen nicht strukturelle und strukturelle HCV-Proteine nachgewiesen werden und eventuell falsch positive Reaktionen im ELISA-Test aufgedeckt werden. Die Kosten belaufen sich in USA auf etwa \$ 140. Somit ist RIBA zwei- bis dreimal teurer als ein ELISA-Test (Chou et al. 2004).

3.1.3 HCV-Core-Protein

Einsatzmöglichkeit bei Immunsupprimierten und während „diagnostischem Fenster“

Als neue serologische Methode wird zurzeit der direkte Nachweis von core protein diskutiert. Der Nachweis korreliert eng mit der Viruslast und zeigt eine Sensitivität und Spezifität von 97 %. Der Einsatz kann bei immunsupprimierten Patienten und während des „diagnostischen Fensters“ (noch keine Antikörper nachweisbar) von Vorteil sein. Welchen Stellenwert dieser Test im diagnostischen Algorithmus in Zukunft einnehmen wird, ist noch nicht endgültig geklärt (Chou et al. 2004; Manns und Wedemeyer 2003).

3.1.4 HCV-RNA

HCV-Ribonukleinsäure-Spiegel (HCV-RNA) liegen größenordnungsmäßig bei 500.000–800.000 IU/ml (range von ca. 10.000–2.000.000) beim „unkomplizierten“ Patienten. Bei Immunsuppression (z. B. bei Transplantierten, HIV-Koinfizierten) treten höhere Titer auf. Auf Grund der vergleichsweise geringen HCV-Konzentration im Serum ist die Amplifikation der Nukleinsäure (Nukleinsäure-Amplifikationstechnologie/NAT) mittels einer Polymeraseketten-Reaktion (PCR) oder durch Signalverstärkung (branched DNA signal amplification/bDNA-assay) notwendig. Die HCV-RNA kann qualitativ und quantitativ bestimmt werden (Manns und Wedemeyer 2003; National Institutes of Health 2002a).

**qualitative
und quantitative
HCV-RNA-Bestimmung**

Polymerase Chain Reaction (PCR)

PCR oder RT-PCR (reverse transcription polymerase chain reaction) stellen den Goldstandard zur Bestätigung einer HCV-Infektion sowie zum Nachweis eines Therapieerfolges dar. Mittels PCR ist eine qualitative und quantitative Bestimmung von HCV möglich. Die Empfindlichkeit der zur Verfügung stehenden kommerziellen Systeme liegt bei unter 100 IU/ml (International Units pro Milliliter).

Goldstandard

Das Vorkommen von HCV-RNA in peripherem Blut ist ein Marker für eine aktive HCV-Replikation. HCV-RNA kann im Serum 1–2 Wochen nach der Infektion und noch vor dem Ansteigen der Transaminasen und dem Auftreten von Antikörpern nachgewiesen werden (Alter et al. 2003).

**Marker für aktive
HCV-Replikation,
1–2 Wochen nach
Infektion nachweisbar**

Übersicht 3.1-2: *Qualitative und quantitative HCV-Diagnostik – häufig eingesetzte Tests in Österreich*

Handelsname	Nachweismethode	Testart	Nachweisgrenze/Testbereich
Cobas AmpliCor® HCV v2.0	qualitativ	PCR	50 IU/ml
Cobas AmpliCor HCV Monitor® Test v2.0	quantitativ (Viruslast)	RT-PCR	600–500.000 IU/ml
Versant® HCV RNA 3.0 Assay (bDNA) Test	quantitativ	bDNA	615–8.000.000 IU/ml

Zur qualitativen Testung wird in Österreich hauptsächlich der Cobas AmpliCor® HCV v2.0 von Roche Molecular Diagnostics mit einer nahezu 100 % Sensitivität bei einer Nachweisgrenze von 50 IU/ml eingesetzt (Aberle 2004; Sarrazin et al. 2003).

qualitative Testung

Quantitative Tests messen die Konzentration von HCV-RNA im Serum oder Plasma mit unterschiedlichen Methoden. In Österreich sind zur Quantifizierung der Cobas AmpliCor HCV Monitor® Test v2.0, eine RT-PCR von Roche Molecular Diagnostics (Messbereich 600 IU–500.000 IU/ml) und neuerdings auch der Versant® HCV RNA 3,0 Assay (bDNA) Test von Bayer im Einsatz. Die bDNA-Technologie erlaubt die quantitative Messung von Zielmolekülen mittels Signalverstärkung. Der Messbereich liegt zwischen 615 IU–8.000.000 IU/ml (Aberle 2004; Sarrazin et al. 2003).

**quantitative Testung
mittels RT-PCR oder
bDNA Assay**

Beim derzeit gebräuchlichsten quantitativen Assay, Cobas AmpliCor HCV Monitor® Test v2.0, treten Linearitätsprobleme ab 200.000–300.000 IU/ml auf. Die offizielle Empfehlung beinhaltet eine Verdünnungsanweisung: Bei Werten über 500.000 eine 1:100 Verdünnung. Dadurch treten artifiziell hohe Werte (Vergrößerung durch Verdünnung um Faktor mindestens 2) auf. Auch

**Ergebnisvergleich durch
Linearitätsprobleme
erschwert**

bei anderen quantitativen Assays treten Linearitätsprobleme auf. Der wesentliche Punkt ist, dass bei quantitativer Messung zum Monitoring des Therapieverlaufes die Ergebnisse – mit verschiedenen Methoden durchgeführte Bestimmungen – (Verdünnung versus Nichtverdünnung) schwer interpretierbar sind (Pawlotsky 2002b).

Sensitivität der HCV-PCR	Der HCV-RNA-Spiegel wird nicht durch die Schwere der Lebererkrankung bestimmt, mit Ausnahme bei Patienten mit end stage liver disease. Sehr geringe Viruskonzentrationen können unter Umständen auch mit einer PCR-Methode nicht erfasst werden. Häufig reicht auch die Untersuchung nur einer Serumprobe nicht aus, um eine HCV-Infektion mit Sicherheit auszuschließen (National Institutes of Health 2002a; Pawlotsky 2002b).
striktes Qualitätskontrollmanagement gefordert	Ein striktes Qualitätskontrollmanagement ist notwendig, um glaubhafte Ergebnisse zu erhalten. Die adäquate Probenvorbereitung ist wichtig, bei der Interpretation von Ergebnissen soll die Nachweisgrenze sowie die methodische Fehlerbreite der jeweils verwendeten Tests unbedingt berücksichtigt werden (Manns und Wedemeyer 2003). Anforderungen, die Nukleinsäuretests (NATs) erfüllen sollen, sind in europäischen Richtlinien festgehalten.
zukünftiger Einsatz von TMA	Die neue Methode TMA (transkriptionsmedierte Amplifikation) basiert auf einer isothermischen Zielamplifikation, bei der die Amplifikate durch Sondenhybridisierungen anhand eines Chemilumineszenzsignals nachgewiesen werden können. Erstmals bei molekularbiologischen Direktnachweisverfahren wird die gesamte Reaktion von der Probenvorbereitung bis hin zur Detektion in einem einzigen Reaktionsgefäß durchgeführt. Ein TMA-Test Versant® HCV RNA Qualitative Assay (TMA) wird zukünftig in Österreich von Bayer Diagnostics vertrieben werden und hat eine Nachweisgrenze von 5–6 IU/ml (Prechtl 2004; Sarrazin et al. 2003).
Quantifizierungsprobleme	Der Cobas Taqman® HCV Test von Roche Molecular Diagnostics ist eine kinetische PCR mit einer Nachweisgrenze von 10 IU/ml und bereits kommerziell erhältlich. Problematisch stellt sich in der Praxis die Quantifizierung der Genotypen 4 und 3a dar (Aberle 2004).
Genotyp-Bestimmung wichtig	Der Genotyp ist ein Charakteristikum des übertragenen HCV Stammes und wechselt nicht im Krankheitsverlauf. Relevanz hat die Bestimmung der Genotypen vor allem für die Therapie der chronischen Hepatitis C und für epidemiologische Fragestellungen. Zur Genotypisierung stehen verschiedene NATs zur Verfügung.
detaillierte Beurteilung durch Sequenzanalyse möglich	Die Sequenzanalyse erlaubt auch die spezielle Beachtung verschiedener Regionen wie z. B. Interferon sensitivity determining region und die Region für Hüllproteine. Die HCV-Genotypen lassen sich auch serologisch identifizieren. Der Nachweis der entsprechenden Antikörper erlaubt das Aufklären von Infektionsketten, auch wenn HCV bereits eliminiert oder in Serumproben zerstört wurde (Manns und Wedemeyer 2003). Serologisch ist aber keine Subtypisierung möglich.
Einschätzung des Ansprechverhaltens	Die Bestimmung von HCV-Genotyp und ein Monitoring der virus load (quantitative Bestimmung von HCV-RNA) ermöglichen somit eine Einschätzung des Ansprechverhaltens und damit eine Individualisierung der Therapie (dies ist im Detail in Kapitel 5 beschrieben).

3.1.5 α -Fetoprotein

α -Fetoprotein (AFP) wird häufig bei Kontrolluntersuchungen von Patienten mit chronischer Hepatitis C zum Screening auf ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) eingesetzt. Denn Patienten mit einer chronischen HCV-Zirrhose haben ein 2 % Einjahresrisiko und ein 7–14 % Fünfjahresrisiko ein HCC zu entwickeln.

Die Autoren einer systematischen Übersichtsarbeit zum Stellenwert der AFP-Bestimmung gelangten zu folgenden Ergebnissen (Gupta et al. 2003; Peltenburg 2003): Ein normaler AFP-Wert (cutoff-Wert 20 $\mu\text{g/l}$) erlaubt bei einem asymptomatischen Patienten mit chronischer HCV-Infektion nicht, ein HCC ohne weitere Analysen (Sonographie, CT, MRI) auszuschließen. Bei Hochrisikopatienten mit Leberknoten bzw. Leberversagen erlauben AFP-Werte $< 200 \mu\text{g/l}$ keine Aussage, AFP-Werte $> 200 \mu\text{g/l}$ geben einen starken Hinweis auf ein HCC.

**AFP-Screening in
Bezug auf HCC**

nur 60 % Sensitivität

3.2 Sonographie, Leberbiopsie und histologische Diagnose

Die Standard-Sonographie gibt wichtige Hinweise für Komplikationen einer Lebererkrankung im Sinne einer portalen Hypertension oder eines hepatozellulären Karzinoms und soll obligat bei jeder Erstdiagnose einer Hepatitis C durchgeführt werden. Kontrastmittelsonographie, Computertomographie und Kernspintomographie spielen vor allem zur Abklärung unklarer Raumforderungen bei vorliegender Zirrhose eine Rolle.

Regelmäßige Ultraschalluntersuchungen werden bei Leberzirrhose im Abstand von drei bis sechs Monaten durchgeführt, um frühzeitig ein HCC zu entdecken. Die Leberultraschalluntersuchung ist sensitiver als die Bestimmung von AFP, allerdings auch teurer. Sie kann vor allem in der Gruppe ohne Leberzirrhose zu invasiven und auch unnötigen Eingriffen führen, z. B. bei Regenerationsknoten, Hämangiomen und Zysten (National Institutes of Health 2002a). Die sensitivste Methode ist die Kontrastmittelsonographie.

Die Leberbiopsie ist die Goldstandard-Methode zur Beurteilung des Stadiums und der entzündlichen Aktivität einer Lebererkrankung. Sie ist zur Diagnosestellung einer chronischen Hepatitis C nicht unbedingt notwendig, bietet allerdings Betroffenen und Ärzten mehr Information im Entscheidungsprozess für oder gegen eine Therapie.

Die Biopsie dient der Beantwortung folgender Fragestellungen:

- Diagnose einer Hepatitis und deren Chronizität
- Bestimmung der entzündlichen Aktivität (grading)
- Bestimmung des Fibroseausmaßes (staging)
- Aussagen zur Ätiologie.

Die Beurteilung des Ausmaßes der Fibrose dient als Definition für das Stadium der Erkrankung. Wenn die normale Läppchenarchitektur der Leber aufgehoben ist und Parenchymknoten von fibrösen Septen umgeben sind, spricht man von einer Zirrhose.

**Sonographie bei
Erstdiagnose indiziert**

**regelmäßige
Sonographie bei
Leberzirrhose vorgesehen**

**Leberbiopsie
routinemäßig nicht
notwendig**

Tabelle 3.2-1: Fibroseinteilung (staging)

0	keine Fibrose
1 und 2	geringe/mäßige Fibrose: begrenzt auf portale und periportale Felder
3	schwere Fibrose mit Brückenbildung
4	Zirrhose

Quelle: Huber et al. 2003

**histologische Beurteilung
in Referenzlabor**

Der Knodell-Score (histology activity index) stellt überwiegend ein Maß der entzündlichen Aktivität dar, schließt aber auch die Beurteilung des Fibroseausmaßes mit ein (Huber et al. 2003). Biopsiepräparate können vor Ort beurteilt werden, sollten aber in jedem Fall einem in Leberdiagnostik erfahrenen Referenzlabor zugeführt werden, da das staging und grading und mögliche histologische Differentialdiagnosen Routine und Erfahrung bedürfen (National Institute for Clinical Excellence 2004).

**schwerwiegende
Komplikationen bei
Leberbiopsie selten: ...**

Bei der perkutanen Leberbiopsie können auch Komplikationen auftreten. Am häufigsten treten Schmerzen auf. Zu den schwerwiegenden, aber selten auftretenden, Komplikationen zählen: Blutung, Gallengangsruptur, intestinale Perforation, vasovagale Hypotension sowie Infektionen (Chou 2004).

**... Blutung,
Gallengangsruptur,
intestinale Perforation,
Infektion**

In einer Studie aus Großbritannien traten bei 1.500 perkutanen Leberbiopsien 26 Blutungen (1,7 %) auf. 11 Patienten (0,7 %) erhielten infolge dessen Bluttransfusionen. Der Tod stand eindeutig bei zwei Patienten mit der Leberbiopsie in Zusammenhang, möglicherweise assoziiert in drei weiteren Fällen. So liegt in dieser Studie die Mortalitätsrate zwischen 0,13–0,33 % (Gilmore et al. 1995). Zwei kleine Studien mit 126 bzw. 166 Patienten mit einer HCV-assoziierten bekannten oder vermuteten Zirrhose berichteten von keinen schweren Komplikationen.

**Biopsiematerial fast
immer zu Diagnose-
zwecken verwertbar**

Ergebnisse kleiner Studien weisen darauf hin, dass bei Ultraschall geführten Biopsien weniger Komplikationen auftreten. Das gewonnene Biopsiematerial war in großen Serienuntersuchungen in 1,5 bis 5 % der Fälle nicht zur diagnostischen Auswertung geeignet (Chou 2004).

3.3 Routineabklärung und -kontrollen

Folgende Befunde werden im Rahmen einer differentialdiagnostischen Routineabklärung der Hepatitis C in Österreich eingeholt:

**Befunde zur
Differentialdiagnose**

Übersicht 3.3-1: Befunde einmalig vor Therapiebeginn

- Klinische Untersuchung einschließlich Sonographie,
- Blutbild, inkl. Differentialblutbild, Thrombozyten,
- GPT, GOT, Gamma-GT, Pseudo-Cholinesterase, alkalische Phosphatase, Quick-Wert,
- Eisen, Ferritin,
- Elektrophorese, Immunglobuline, α -Fetoprotein,
- Anti-HIV, HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBc, Anti-HCV, Anti-Delta (bei Hepatitis B)
- Autoantikörper (ANA, ASMA, evtl. Anti-LKM)
- Schilddrüsenhormone, mikrosomale Schilddrüsen-Antikörper

Quelle: Ferenci et al. 1999

Eine monatliche Kontrolle während der Therapie ist unbedingt notwendig, um klinische Anzeichen einer Depression, eines Haarausfalls etc. zu erkennen, Laborwerte, wie z. B. KBB, Retikulozyten, PCR, etc., zu kontrollieren und um auch eine eventuell indizierte Dosisreduktion vorzunehmen (Dragosics 2004; Ferenci et al. 1999).

**monatliche Kontrollen
notwendig**

Übersicht 3.3-2: Verlaufskontrolle während der Therapie – 2 und 4 Wochen nach Therapiebeginn sowie anschließend monatlich

- Klinische Untersuchung,
- Blutbild, Thrombozyten,
- GPT

Quelle: Ferenci et al. 1999

Im Rahmen der Diagnosestellung wird anschließend an einen positiven HCV-Antiköpertest eine qualitative PCR durchgeführt. Vor einem Therapiebeginn sind die Genotypisierung und eine quantitative HCV-RNA Bestimmung essenziell. Virologische Verlaufskontrollen finden im Abstand von jeweils 12 Wochen statt. An Hand dieser können Aussagen zum Therapieerfolg (EVR, ETR, SVR – siehe Kapitel 4.1) vorgenommen werden.

**routinemäßige
HCV-Labordiagnostik**

Übersicht 3.3-3: Verlaufskontrolle der virologischen Parameter bei z. B. HCV-Genotyp-1-Infektion

Testmethode	bei Diagnose	vor Therapie	zu Therapiebeginn	W* 12	W 24	W 36	W 48	W 60	W 72
HCV-Genotyping lab		x							
Quantitative PCR		x	x	x					
Qualitative PCR	x			x	x	x	x	x	x

* W = Woche

4 Therapie im Überblick

Das angestrebte primäre Ziel der Therapie der chronischen Hepatitis C ist die Elimination von HCV und damit die Verhinderung assoziierter Folgeerkrankungen wie Leberzirrhose und hepatozelluläres Karzinom.

**primäres Ziel:
HCV-Eliminierung**

Der Schwerpunkt in diesem Assessment liegt auf dem Thema chronische Hepatitis C und der Analyse und Bewertung von Therapiestudien, in denen vor allem pegylierte Interferone in Kombination mit Ribavirin eingesetzt wurden.

**PEG-IFN/Ribavirin-
Therapie der chronischen
Hepatitis C im Focus**

Kapitel 4 gibt einen Überblick zur Therapie der chronischen Hepatitis C. In Kapitel 5 „Therapie im Detail“ werden ausführlich die physiologische Wirkung von Interferonen erläutert, die Therapieindikationen differenziert sowie die Registrierungsstudien für die pegylierten Interferone dargestellt und analysiert. Unerwünschte Medikamentenwirkungen und deren Folgen auf die Compliance der Patienten und den Therapieerfolg per se werden aufgezeigt. Eine Einführung in die HCV-Virusdynamik ermöglicht einen Einblick in die Grundlagen der Prädiktion des Therapieansprechens. Abschließend werden die Therapieoptionen bei Patientengruppen mit besonderen Voraussetzungen (z. B. Kinder, Nierenpatienten, Nonresponder, HIV-Koinfizierte, Lebertransplantierte) diskutiert und ein Ausblick auf zukünftige Therapieoptionen gegeben.

Überblick in Kapitel 4

Details in Kapitel 5

4.1 Medikamentöse Therapie

Obwohl in den letzten Jahren große Fortschritte zum besseren Verständnis von Virusinfektionen und auch bei deren Therapie gemacht wurden, kann zum aktuellen Zeitpunkt nur etwa die Hälfte aller Patienten mit chronischer Hepatitis C und nur etwa ein Viertel der Patienten mit chronischer Hepatitis B erfolgreich behandelt werden (Kompetenznetz Hepatitis 2002).

**erfolgreiche Behandlung
bei etwa 50 % der
Patienten möglich**

Einen der Meilensteine in der Therapie der chronischen Hepatitis C stellte der Einsatz von Ribavirin dar.

Die wichtigsten Faktoren, die über den Therapieerfolg entscheiden, sind der HCV-Genotyp und die Viruslast vor Therapiebeginn. Außerdem ist die Compliance, das bedeutet die konsequente und regelmäßige Einnahme der Medikamente, von besonderer Bedeutung.

**Genotyp und Viruslast
für Therapieerfolg
entscheidend**

Übersicht 4.1-1: Positive Faktoren für einen Therapieerfolg

- HCV Genotyp 2 oder 3
- niedrige Viruslast vor Therapiebeginn
- gering ausgeprägte Fibrose
- weibliches Geschlecht
- Alter < 40 Jahre

Quelle: Huber et al. 2003

Bei akuter Hepatitis C kann durch eine sofort nach Diagnosestellung begonnene Interferon-Monotherapie (IFN) ein chronischer Verlauf einer HCV-Infektion in nahezu 100 % verhindert werden (Huber et al. 2003).

**Verhinderung eines
chronischen Verlaufs**

Standardtherapie: Kombinationstherapie PEG-IFN/Ribavirin	Wenn eine HCV-Infektion einen <i>chronischen</i> Verlauf – mehr als 6 Monate sind seit der Ansteckung vergangen – nimmt, gilt die Behandlung mit pegyliertem Interferon α (PEG-IFN α) in Kombination mit Ribavirin über 24 bzw. 48 Wochen (abhängig vom Genotyp) als aktuell international anerkannte Standardtherapie (National Institutes of Health 2002a).
verlängerte Wirksamkeit durch pegylierte Interferone	Durch die verlängerte Wirksamkeit der pegylierten Interferone im Gegensatz zu Standardinterferonen ist die Verabreichung nur noch einmal wöchentlich notwendig. Die Mehrheit der Patienten erleidet aber – auch wie bei der Therapie mit Standard-IFN und Ribavirin – Nebenwirkungen. Grippeähnliche Symptome, Müdigkeit, Konzentrationsstörungen, neurologische Störungen können zu Dosisreduzierung bzw. Therapieabbruch (bis zu 20 %) führen.
Therapieerfolg gemessen an SVR (sustained virologic response)	Der Therapieerfolg kann durch verschiedene klinische, biochemische und/oder virologische Indikatoren bestimmt werden (National Institutes of Health 2002a). Der kurzfristige Therapieerfolg wird zunächst an dem fehlenden Nachweis von HCV-RNA (early response, end of treatment response) im Serum gemessen. Als dauerhaftes Ansprechen (sustained virologic response) wird ein negatives HCV-RNA Testergebnis sowie normale ALT-Werte im Serum mehr als sechs Monate nach Ende der Behandlung definiert.

Übersicht 4.1-2: Definitionen zur Beurteilung eines Therapieerfolges

Early virologic response	EVR	Abfall der HCV-RNA um mindestens 2 log-Stufen oder Negativierung der PCR innerhalb von 12 Wochen
End of treatment response	ETR	Therapieerfolg bei Beendigung der Therapie: PCR ist negativ
Sustained virologic response	SVR	anhaltender Therapieerfolg, in den meisten Studien 6 Monate nach Therapieende bestimmt: PCR ist negativ, ALT im Normbereich
Nonresponse	NR	keine auch nur vorübergehende Negativierung der PCR auf eine Therapie
Breakthrough		Negativierung der PCR unter Therapie, noch während Therapie HCV-RNA Nachweis wieder positiv
Relapse		neuerliches Auftreten von HCV-RNA nach Therapiebeendigung

SVR nur Surrogatparameter	Prospektive Studien über mehr als zehn Jahre zeigten, dass bei über 95 % der Patienten mit SVR kein Wiederauftreten von HCV-RNA erfolgte, hier ist allerdings unbedingt die Nachweisgrenze der eingesetzten diagnostischen Tests zu beachten (Huber et al. 2003). Die bisherigen Studien beruhen auf der Annahme, dass der Surrogatendpunkt „sustained virologic response“ als Indikator für eine langdauernde Reduktion der zukünftigen Morbidität und Langzeitmortalität gelten kann. Zum Nachweis dieser Annahme sind noch weitere prospektive Studien notwendig.
--------------------------------------	--

4.1.1 Präparate

von zwei pharmazeutischen Firmen vertrieben	In Österreich werden derzeit zwei pegylierte Interferone in Kombination mit Ribavirin zur Therapie der chronischen Hepatitis C angeboten. PEG-IFN α 2b ist seit 2000/2001 mit Ribavirin (Rebetol®) als Kombinationstherapie zur Behandlung der chronischen Hepatitis C zugelassen. Es wird in Österreich unter dem Namen Pegintron® von AESCA Pharma Ges.m.b.H. vertrieben. PEG-IFN α 2a ist als Einzel- und als Kombinationstherapie mit Ribavirin seit 2002 in Europa und den USA zugelassen. Es wird als Pegasys® gemeinsam mit Copegus® (Ribavirin) von Roche Austria Ges.m.b.H. auf dem österreichischen Markt zur Verfügung gestellt.
--	---

Pegylierte Interferone

Interferone sind Zytokine, die von körpereigenen Leukozyten und Fibroblasten als Reaktion auf eine Virusinfektion produziert werden. Sie haben einen antiviralen, einen antiproliferativen und einen immunmodulatorischen Effekt. Interferone können auch gentechnologisch synthetisiert werden. Sie zählen zur Wirkstoffgruppe der Immunstimulantien.

Pegylierte Interferone zeichnen sich durch eine verlängerte Plasmahalbwertszeit aus. Dies ermöglicht eine einmal wöchentliche Verabreichung. Die Therapiesteuerbarkeit (z. B. Dosismodifikation) ist jedoch dadurch limitiert. An therapiefreien Tagen kommt es zum Wiederanstieg der virus load (Zeuzem et al. 1998).

Zwei pegylierte Interferone wurden bisher in klinischen Studien geprüft. Peginterferon $\alpha 2a$ ist ein modifiziertes Interferon mit einer 40.000 Dalton großen verzweigten Methoxy-Polyethylenglycol-Seitenkette (PEG). Peginterferon $\alpha 2b$ enthält ein 12.000 Dalton nicht verzweigtes PEG-Molekül. Sie unterscheiden sich in ihrer Pharmakokinetik und weisen eine ähnliche Wirksamkeit auf (Hadziyannis et al. 2004; Hadziyannis et al. 2003; Glue et al. 2000).

Die Ausscheidung erfolgt unterschiedlich: Peginterferon $\alpha 2b$ wird wie unkonjugiertes Interferon α in der Niere metabolisiert und renal ausgeschieden. Peginterferon $\alpha 2a$ wird vorwiegend in der Leber metabolisiert und biliär und auch renal ausgeschieden (Details siehe Kapitel 5).

Peginterferon $\alpha 2a$ wird in einer fixen Dosierung (flat dose) mit einer Fertigspritze verabreicht, Peginterferon $\alpha 2b$ adaptiert an das Körpergewicht mittels eines Injektors. Die Therapiedauer ist jeweils abhängig vom Genotyp. Nebenwirkungen können zu Dosisreduzierung bzw. zu Therapieabbruch führen.

**einmal wöchentliche
subcutane Verabreichung**

**Unterschiede in
Molekulargewicht und
Pharmakokinetik**

**Elimination renal bzw.
hepatisch**

**Dosierung: flat dose
versus
körpergewichtadaptiert**

Tabelle 4.1-1: Dosierung – pegylierte Interferone

Körpergewicht (kg)	PEG-IFN $\alpha 2b$ (Pegintron®)	PEG-IFN $\alpha 2a$ (Pegasys®)
< 40	50 $\mu\text{g}/\text{Woche}$	
40–65	80 $\mu\text{g}/\text{Woche}$	flat dose
66–75	100 $\mu\text{g}/\text{Woche}$	180 $\mu\text{g}/\text{Woche}$
76–85	120 $\mu\text{g}/\text{Woche}$	
> 85	150 $\mu\text{g}/\text{Woche}$	

Quelle: PR-data Datenverarbeitung GesmbH 2004

Die Nebenwirkungen betreffen fast alle Therapierten. Am häufigsten treten Kopfschmerzen, Müdigkeit, Muskelschmerzen, Fieber und Rigor auf. Im Rahmen der Therapie kann es auch zu Reaktionen an der Injektionsstelle, Übelkeit, Gelenkschmerzen, Schlaflosigkeit oder Haarausfall kommen. Schilddrüsenfunktionsstörungen, Hypo- bzw. Hyperglykämie und Diabetes mellitus wurden beobachtet (Fried 2002). In Kapitel 5.2.3 werden die Nebenwirkungen ausführlich beschrieben.

Zu den schwerwiegenden unerwünschten Nebenwirkungen zählen Depressionen, Suizidalität und Neutropenien. In Einzelfällen auch Infektionen der unteren Atemwege, Arrhythmien sowie Darmblutungen. In Kombination mit Ribavirin nimmt die Häufigkeit der Nebenwirkungen zu, bei mehr als 10 % der Patienten treten Anämien auf (Arznei-Telegramm 2002).

Zu den spezifischen Kontraindikationen gegen eine Therapie mit Interferon α zählen eine dekompensierte Leberzirrhose (Child C), die Anamnese einer Psychose bzw. Depressio sowie höhergradige Thrombopenien (National Institutes of Health 2002a).

häufige und ...

**... schwerwiegende
Nebenwirkungen**

Kontraindikationen

Ribavirin

immunmodulatorische Wirkung

Ribavirin ist ein Nukleosidanalogen und zeigt synergistische Effekte bei einer Interferontherapie. Ribavirin hemmt die RNA-Polymerase und damit indirekt die Proteinbiosynthese. Die Wirkung im Rahmen der Hepatitis-C-Virus-Infektion dürfte aber eher eine immunmodulatorische als eine direkt antivirale sein. Ribavirin wirkt virustatisch auf Influenza-, Herpes- und HI-Viren. Ribavirin wird renal ausgeschieden (Lau et al. 2002).

Hauptnebenwirkung: reversible dosisabhängige Hämolyse

Eine Ribavirin-Monotherapie führt zur Normalisierung der Lebertransaminasen ohne jedoch einen signifikanten Abfall der HCV-Viruslast zu bewirken. Ribavirin wird je nach Genotyp gewichtsadaptiert dosiert. Die Hauptnebenwirkung von Ribavirin ist eine reversible dosisabhängige Hämolyse. Ribavirin zeigt im Tierversuch eine terato- und mutagene Wirkung.

Tabelle 4.1-2: Ribavirin/Rebetol®

Genotyp	Körpergewicht (kg)	Dosis (mg täglich)
1,2,3,4	< 65	800
1,2,3,4	65–85	1.000
1,2,3,4	> 85	1.200

Quelle: PR-data Datenverarbeitung Ges.m.b.H. 2004

Tabelle 4.1-3: Ribavirin/Copegus®

Genotyp	Körpergewicht (kg)	Dosis (mg täglich)
2 und 3	unabhängig	800
1 und 4	< 75	1.000
1 und 4	> 75	1.200

Quelle: PR-data Datenverarbeitung Ges.m.b.H. 2004

wichtige Kontraindikationen

Die wichtigsten Kontraindikationen gegen eine Therapie mit Ribavirin sind eine koronare Herzkrankheit, Anämie, terminale Niereninsuffizienz sowie fehlende kontrazeptive Maßnahmen. Eine Schwangerschaft soll bei den therapierten Patientinnen selbst, unbedingt auch bei Partnerinnen von Männern, die Ribavirin einnehmen, vermieden werden, während der Therapie und bis sechs Monate nach Therapieende (National Institutes of Health 2002a).

4.1.2 International anerkannte Therapieempfehlungen

Im Juni 2002 wurde vom National Institutes of Health (NIH) nochmals eine öffentliche Konferenz zum Thema „Hepatitis C Management“ mit Präsentationen aktueller Forschungsergebnisse, Diskussionen und anschließender Beratung eines unabhängigen Gremiums, dem evidenzbasierte Unterlagen zur Verfügung standen, veranstaltet. Der enorm rasche Wissenszuwachs über Hepatitis C erforderte auch schon zum damaligen Zeitpunkt das neuerliche Überdenken der bis dahin etablierten Konzepte für Krankheitsmanagement und Therapie.

Therapieempfehlung: Kombinationstherapie von unterschiedlicher Dauer

Das Consensus Development Conference Statement hat zu folgenden allgemeinen Therapieempfehlungen geführt (National Institutes of Health 2002a): Therapienaive Patienten mit einer chronischen HCV-Infektion vom Genotyp 1 sollen 48 Wochen mit einer Kombinationstherapie bestehend aus pegylier-

tem Interferon und Ribavirin (wenn keine Kontraindikation vorliegt) therapiert werden. Die Viruslast soll regelmäßig bestimmt und bei nicht Ansprechen in einem Zeitraum von 12 Wochen (early virologic response/EVR) soll die Therapie beendet werden. Patienten mit Genotyp 2 und 3 sollen 24 Wochen eine Kombinationstherapie mit pegyliertem oder nicht-pegyliertem Interferon und Ribavirin (wenn keine Kontraindikation vorliegt) erhalten.

Das praktische therapeutische Vorgehen auch bei Patientengruppen mit anderen Voraussetzungen wird in Kapitel 5 „Therapie im Detail“ ausführlich beschrieben.

**therapeutische Details
siehe Kapitel 5**

Österreich

Ein österreichisches Konsensusstatement zur Therapie der chronischen Hepatitis C liegt aus dem Jahr 1998 vor, allerdings finden in diesem pegylierte Interferone noch keine Berücksichtigung (Ferenci et al. 1999). Ebenfalls liegt ein Konsensusstatement zur Behandlung der chronischen Hepatitis C bei DrogenkonsumentInnen in Österreich aus suchtmmedizinischer Sicht vor (Haltmayer et al. 2001).

**österreichische
Konsensusstatements**

4.1.3 Ergebnisse systematischer Übersichtsarbeiten

Als Grundlage für die allgemeinen Aussagen zur medizinischen Effektivität und Kosteneffektivität betreffend die Therapie (und auch das Screening) der chronischen Hepatitis C wurden die folgenden aktuellen systematischen Übersichtsarbeiten herangezogen:

**aktuelle
Übersichtsarbeiten**

Übersicht 4.1-3: Systematische Übersichtsarbeiten

Übersichtsarbeit	Studientyp	Auftraggeber
Siebert, U., Sroczynski, G., German Hepatitis C Model (GEHMO) Group, et al., 2003, Antivirale Therapie bei Patienten mit chronischer Hepatitis C in Deutschland. Medizinische und ökonomische Evaluation der initialen Kombinationstherapie Interferon/Peginterferon und Ribavirin; in Reihe: Health Technology Assessment, Bd. 8, hg. v. DIMDI, Köln: DAHTA@DIMDI. (Siebert et al. 2003)	HTA, systematischer Review inkludiert	DIMDI (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information)
Shepherd, J., Brodin, H., Cave, C., et al., 2003, <i>Pegylated interferon alpha 2a and 2b in combination with ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C: A systematic review</i> , Wessex: Southampton Health Technology Assessment Centre, Wessex Institute for Health Research and Development. (National Institute for Clinical Excellence 2004; Shepherd et al. 2003)	Review	NICE (National Institute for Clinical Excellence)
Chou, R., Clancy, E., Helfand, M., 2004, Screening for hepatitis C virus infection: A review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force, <i>Annals of Internal Medicine</i> 140, 465–479. (Chou 2004)	Review	AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality), für USPSTF (U.S. Preventive Services Task Force)
Husereau, D., Bassett, K., Koretz, R., 2004, <i>Interferon-based therapies for chronic hepatitis C virus infection: An assessment of clinical outcomes</i> , Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. (Husereau et al. 2004) – basierend auf einem systematischen Review der AHRQ (Gebo et al. 2002).	HTA	CCOHTA (Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment)

Therapie mit pegylierten Interferonen effektiver	Randomisiert kontrollierte Studien mit dem primären Endpunkt sustained virologic response (SVR) zeigen, dass die Therapie mit pegylierten Interferonen als Einzeltherapie sowie in Kombination mit Ribavirin zu höheren SVR-Raten führt als die Standard-Interferontherapie. Patienten mit Genotyp 2 und 3 zeigen ein deutlich besseres Ansprechen (SVR 82 %) auf eine Kombinationstherapie PEG-IFN/Ribavirin, bei Genotyp 1 zeigen bis zu 46 % der Patienten eine SVR. Der Einsatz von pegylierten Interferonen erscheint in allen Gruppen kosteneffektiv zu sein (Shepherd et al. 2003) .
NNT/number needed to treat	Die number needed to treat (NNT) gibt die Zahl von Patienten an, die über einen bestimmten Zeitraum behandelt werden müssen, um ein zusätzliches unerwünschtes Ereignis zu vermeiden. Bei der Behandlung von 14 Patienten mit der Kombinationstherapie Peginterferon/Ribavirin im Vergleich zu Standard-Interferon/Ribavirin kann bei einem zusätzlichen Patienten das Voranschreiten der Chronifizierung einer HCV-Infektion verhindert werden (Husereau et al. 2004).
höhere Rate an severe adverse events (SAEs)	Eine signifikant höhere Rate von Nebenwirkungen (non-fatal SEAs) fanden sich in der Gruppe mit einer Kombinationstherapie Peginterferon/Ribavirin verglichen mit einer Kontrollgruppe (Interferon α 2b und Ribavirin). Eine signifikant höhere Rate von severe adverse events (SAE) fanden sich in der Gruppe mit der Kombinationstherapie Peginterferon/Ribavirin im Vergleich zur Therapiegruppe Standard-Interferon/Ribavirin. Allerdings konnte keine signifikante Studienausschlussrate bedingt durch SAEs festgestellt werden. Dies dürfte auf unterschiedliche stopping rules (detaillierte Erklärung in Kapitel 5.3.2) und auch auf die zeitliche Entwicklung (zunehmende klinische Erfahrung in der Interferontherapie) zurück zu führen sein (Husereau et al. 2004).
diskrepante Aussagen bezüglich Nebenwirkungen in Reviews	Im Gegensatz dazu finden Shepherd et al. keinen wesentlichen Unterschied im Spektrum und der Schwere von Nebenwirkungen beim Einsatz von pegylierten Interferonen im Vergleich zu einer Standard-Interferon-Therapie. Eventuell ist die Kombinationstherapie Peginterferone/Ribavirin mit mehr SEA verbunden (Shepherd et al. 2003). Für die Beurteilung von Nebenwirkungen sind weitere Studien notwendig, um Therapiestrategien besser modifizieren zu können.
Kombinationstherapie mit Peginterferon/ Ribavirin überlegen	Alle untersuchten antiviralen Therapien für therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis C und erhöhten Transaminasen sind im Vergleich zur Unterlassung einer Therapie basierend auf der internationalen medizinischen und gesundheitsökonomischen Evidenz sowie einer auf den deutschen Versorgungskontext abgestimmten Entscheidungsanalyse als medizinisch effektiv und kosteneffektiv einzustufen. Die Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin ist in ihrer medizinischen Effektivität anderen Strategien überlegen und im Vergleich zu akzeptierten Maßnahmen aus anderen medizinischen Bereichen als kosteneffektiv zu bewerten. Diese Kombinationstherapie wird als die teuerste Therapieform bewertet, das betrifft sowohl die Kosten der antiviralen Medikamente als auch die Lebenszeitkosten (Siebert et al. 2003).
Limitationen	Die zitierten Übersichtsarbeiten unterliegen gewissen Limitationen. Die Wirksamkeit der antiviralen Therapien wird vorwiegend in klinischen Studien mit kurzem Zeithorizont und dem Surrogatendpunkt SVR untersucht. Von wesentlicher Bedeutung für die Patienten sind aber Langzeitmorbidity, Langzeitlebensqualität und Langzeitmortalität. Die ökonomischen Evaluationen können nur begrenzt auf andere Länder und Gesundheitssysteme übertragen werden (Siebert et al. 2003).
Inzidenzenkung von ESLD oder HCC nicht belegt	Bisher konnte nicht bewiesen werden, dass eine höhere SVR-Rate die Inzidenz einer end stage liver disease (ESLD) oder von HCC reduziert (Husereau et al. 2004).

Nahezu alle Therapiestudien zu Hepatitis C sind von der Industrie gänzlich oder teilweise gesponsert und somit fließen in das Design von Studienprotokollen neben wissenschaftlichen Fragestellungen wohl auch Marketing-Interessen mit ein. Auch bei Sekundärstudien, wie z. B. systematischen Reviews und Metaanalysen, können systematische Fehler auf Grund der Studiauswahl und der nur selektiven Veröffentlichung (z. B. positive Ergebnisse, englische Sprache) auftreten. So können unter anderem die Ergebnisse für die jeweiligen Firmenpräparate günstiger ausfallen (Arznei-Telegramm 2003; Kunz et al. 2000).

Porzolt sowie Kajnar et al. (Kajnar et al. 2004; Porzolt et al. 2004) haben gemeinsam die beiden Originalarbeiten von Manns (Manns et al. 2001) und Fried (Fried et al. 2002), die den Analysen und Bewertungen von Shepherd et al. 2003 sowie Siebert et al. 2003 zu Grunde liegen, nach Beurteilungskriterien für RCTs von David Sackett analysiert und auch mit den Validitätsanalysen der Autoren der systematischen Reviews verglichen. Es wurden divergierende Beurteilungen unter anderem in folgenden Punkten festgestellt: Randomisierung, Verblindung, intention to treat analysis. Die Autoren fordern, aufgrund der von ihnen identifizierten teilweisen Nichterfüllung bzw. Nichtbeschreibung der herangezogenen EBM-Kriterien in den zwei Originalarbeiten, dass auch in der Zusammenfassung von systematischen Reviews, die Ergebnisse gemeinsam mit den Limitationen des jeweiligen Studiendesigns präsentiert werden sollen (Kajnar et al. 2004). Diese Analysen sowie die darauf aufbauenden Folgerungen und Forderungen liegen bis dato nur in Abstractform vor.

Es liegt außerdem keine ausreichende Evidenz vor, um Abschätzungen über die Vorteile von Hepatitis-A- und -B-Impfungen, Beratungen bezüglich Alkoholkonsum und high risk Verhalten im Rahmen einer chronischen Hepatitis C-Infektion durchführen zu können (Chou 2004; U.S. Preventive Services Task Force 2004).

Forschungsbedarf besteht auch bezüglich folgender Problemstellungen, deren Beantwortung zum Zeitpunkt der Fertigstellung der zitierten Übersichtsarbeiten noch ausständig war (Siebert et al. 2003; National Institutes of Health 2002a):

- Effektivität der Therapie mit pegylierten Interferonen bei akuter Hepatitis C,
- Effektivität der Therapie bei Patienten ohne erhöhte Transaminasen bzw. mit mild disease,
- Langzeitprognosen der HCV-Infektion mit und ohne antivirale Therapie in Abhängigkeit individueller Prognosefaktoren sowie von Compliance, medizinischer Effektivität und dem Risiko schwerer unerwünschter Nebenwirkungen unter Routinebedingungen,
- Erfassung von Depressionen durch ein kontrolliertes Monitoring nach validierten Systemen bei der Kombinationstherapie (PEG-IFN/Ribavirin),
- medizinische Effektivität und Kosteneffektivität mit pegylierten Interferonen bei besonderen Patientengruppen (Ko-Infektionen mit HIV, HBV; Hä-mophilie),
- Effektivität der Re-Therapie (Nonresponder, Relapser) mit pegylierten Interferonen,
- medizinische Effektivität einer antiviralen Therapie bei durch systematisches Screening entdeckten Personen und
- Alternativen zur Leberbiopsie.

Biases

divergierende Studienbeurteilung in Reviews festgestellt

Darstellung der Ergebnisse mit korrespondierenden Studienlimitationen gefordert

fehlende Evidenz für präventive Empfehlungen

Forschungsbedarf

keine Aussagen möglich zu ...	Zum momentanen Zeitpunkt sind keine gültigen Aussagen zu folgenden Punkten möglich: <ul style="list-style-type: none"> • Einfluss der Therapie auf die Lebensqualität (z. B. Depressio) und Lebensdauer, • Abschätzung der Morbidität und Mortalität nach einer Standard-Interferontherapie aus den vorliegenden Studien.
wenig Wissen zu in Studien unterrepräsentierten Gruppen	Wenig Wissen besteht über die Therapieeffektivität bei Patientengruppen, die typischerweise von Studien ausgeschlossen werden oder in diesen unterrepräsentiert sind, wie z. B. fortlaufender Drogenkonsum, Komorbidität, ältere Personen, Personen mit nicht weißer Hautfarbe (Chou 2004). Fatalerweise zählen gerade einige dieser nicht gut untersuchten Gruppen zu den Risiko- bzw. Hochrisikogruppen. Ebenso ist wenig bekannt über die Therapie von Kindern und Jugendlichen sowie zum natürlichen Verlauf einer HCV-Infektion, die bereits länger als 20 Jahre besteht (National Institutes of Health 2002a).

4.2 Lebertransplantation

Prognoseverbesserung durch Lebertransplantation/LTX bei ...	Zu den therapeutischen Verfahren im Verlauf einer chronischen HCV-Infektion zählt auch die Lebertransplantation (LTX). In fortgeschrittenen Stadien wird die Prognose und Lebensqualität nur durch eine Lebertransplantation entscheidend verbessert, da die schweren Leberkomplikationen nicht mehr antiviral therapiert werden können (Stauber 2003).
... dekomensierter Leberzirrhose und HCC	Die Folgekrankheiten von HCV-Infektionen stellen die häufigste Indikation für eine Lebertransplantation dar. Schätzungen lassen einen deutlichen Anstieg des Bedarfs an Lebertransplantationen betreffend die Indikation dekomensierte Zirrhose infolge einer chronischen HCV-Infektion erwarten. Immer häufiger wird die rechtzeitige Lebertransplantation durch die begrenzte Verfügbarkeit von Spenderorganen limitiert (Stauber 2003).
Evaluation für LTX	Obwohl Patienten mit einer kompensierten Leberzirrhose eine geschätzte 10-Jahresüberlebensrate von über 80 % haben, kann beim Auftreten von Komplikationen (Dekompensation) die 5-Jahresüberlebensrate auf unter 50 % sinken (Carithers 2000). Patienten mit einer dekomensierten Leberzirrhose kommen für eine antivirale Therapie der chronischen Hepatitis C (im Gegensatz zur Hepatitis B) nicht in Betracht, sie sollten für eine Lebertransplantation evaluiert werden (Huber et al. 2003).
strenge Indikationsstellung	Die Lebertransplantation ist in vielen Fällen die einzige kurative Therapieoption beim Leberzellkarzinom (HCC). Der Nutzen wird jedoch durch Tumorrezidive und Metastasen eingeschränkt. Patienten mit einer unifokalen Läsion <5 cm oder bis zu drei Läsionen <3 cm Größe (modifizierte Mazzaferro-Kriterien) weisen nach der Lebertransplantation die gleiche Überlebensrate auf wie Patienten, die aufgrund einer gutartigen Erkrankung transplantiert wurden (Oettle et al. 2003).
Wartelisten-Kriterien für LTX	Die Wartelisten-Kriterien für eine Lebertransplantation in Europa umfassen (i) fulminantes Leberversagen, (ii) chronische Lebererkrankung mit akuter Dekompensation, (iii) chronische Lebererkrankung mit Komplikation, (iv) unkomplizierte chronische Lebererkrankung und (v) derzeit nicht transplantabel (Schmidt und Dienstag 2003).

Die Knappheit der Ressourcen erfordert eine strikte Triagierung bei der Positionierung der Patienten auf der Warteliste für eine Lebertransplantation. Folgende wichtige Fragen treten auf:

- Unter welchen Umständen soll eine Transplantation in Erwägung gezogen werden?
- Zu welchem Zeitpunkt soll ein Patient auf die Warteliste gesetzt werden?
- In welchem Krankheitsstadium ist eine Transplantation nicht mehr zielführend?

Der Child-Turcotte-Pugh-Score ermöglicht eine Einschätzung der Gesamtsituation unter Berücksichtigung von Enzephalopathie, Aszites, Bilirubin, Albumin und Prothrombin. Blutgruppen-Kompatibilität (ABO), Körpergröße, medizinische Dringlichkeit und Wartezeit sind wichtige Zuteilungskriterien. Für Patienten mit akutem Leberausfall ist der internationale Organaustausch besonders wichtig (Carithers 2000).

Die Mortalität während der Wartezeit auf eine LTX beträgt 10–20 %: Das Mortalitätsrisiko – bewertet durch den model-of-end-stage-liver-disease-Score (MELD) – wird zur Reihung auf der Warteliste herangezogen. Eine entscheidende Frage ist auch: Wer wird nicht transplantiert?

Die orthotope Lebertransplantation ist heute eine chirurgische Standardtherapie. Zu den neuen Techniken zählen Split- und Lebendspende. Jährlich werden in Österreich an drei Zentren (Graz, Innsbruck und Wien) etwa 150 Lebertransplantationen durchgeführt. Dies entspricht ~120 LTX/1 Million Einwohner im Jahr 2001. Etwa ein Drittel der Patienten ist aufgrund einer chronischen HCV-Infektion auf der Lebertransplantations-Warteliste.

2001 wurden in Europa 4.240 LTX durchgeführt (European Liver Transplant Registry 2004). Im März 2004 wurde im Allgemeinen Krankenhaus (AKH) Wien die tausendste Lebertransplantation durchgeführt. Aktuell war im April 2004 etwa ¼ der Patienten auf der Lebertransplantationsliste im Wiener AKH mit einer HCV-Infektion assoziiert (Soliman 2004; Stauber 2003).

Knappheit der Ressourcen

Child-Turcotte-Pugh-Score

Zuteilungskriterien

MELD-Score

150 LTX jährlich in Österreich

¼ der Patienten auf LTX-Warteliste mit HCV assoziiert

Tabelle 4.2-1: Übersicht Transplantationen 2003 in Österreich

Leber (davon 4 Lebendleberspenden)	146
Niere (davon 37 Lebendnierenspenden)	377
Pankreas	36
Inselzellen	3
Darm	1
Herz	62
Lunge	88
Hand	2

Quelle: AKH Wien 2004

Entscheidend für den Erfolg einer Lebertransplantation ist auch die fächerübergreifende Zusammenarbeit der Bereiche Chirurgie, Gastroenterologie, Anästhesie und Psychologie.

Nach einer Lebertransplantation kommt es in den meisten Fällen (fast zu 100 %) wieder zu einer Infektion des Transplantats. Das Wiederauftreten einer HCV-Infektion nach einer Lebertransplantation ist meist mit hohen HCV-RNA Spiegeln verbunden, beeinflusst durch die notwendige immunsuppressive Therapie (Pawlotsky 2002b). Die rezidivierende Hepatitis C zeigt einen sehr variab-

nahezu 100 % HCV-Reinfektion nach LTX

len Verlauf, der von einer fulminanten Hepatitis bis zu einem steady state reichen kann. Je nach klinischem Verlauf wird eine Rezidivtherapie bzw. eine Retransplantation durchgeführt (Soliman 2004). Besonders intensiv wird die Rolle der Immunsuppression für den Verlauf der Hepatitis C diskutiert.

**langfristig schlechte
Prognose**

Im Allgemeinen ist die Langzeitprognose schlecht. Die Prognose innerhalb der ersten zehn Jahre nach Transplantation ist jedoch für die Mehrheit der Patienten gut. In 10–30 % der Fälle kommt es innerhalb von 5 bis 7 Jahren zur Ausbildung einer Transplantatzirrhose. Die 7-Jahresüberlebensrate liegt bei 60 % (Manns und Wedemeyer 2003; Carithers 2000).

5 Therapie im Detail

5.1 Physiologische Wirkungen von Interferon und Ribavirin

Interferone (IFN) sind Eiweißmoleküle, die von bestimmten Zellen in den Extrazellulärraum sezerniert werden, dort frei diffundieren oder intravasal befördert werden und durch Binden an spezifische Rezeptoren in der Zellmembran der Zielzelle ihre biologische Wirkung entfalten. Nach dem Bildungsort werden grob α -IFN (Leukozyten), β -IFN (Fibroblasten) und γ -IFN (aktivierte T-Lymphozyten) unterschieden. α -IFN und β -IFN binden an den gleichen Rezeptor (im weiteren kurz IFN-Rezeptor genannt) während γ -IFN an einen eigenen Rezeptor bindet. Nur ersterer ist für die Hepatitis C-Therapie von Bedeutung. In der Klinik werden derzeit fast ausschließlich α -Interferone eingesetzt.

Drei IFN-Rezeptor-medierte Signaltransduktionswege sind beschrieben. Die am besten untersuchten IFN-aktivierten Genprodukte mit starker antiviraler Aktivität sind die 2'-5'-Oligoadenylat-Synthase (OAS) (Yan et al. 1989) und die IFN-induzierbare Proteinkinase (PKR) (Taylor et al. 1998), dagegen gibt es über Mx-Proteine vergleichsweise wenig Daten. Ebenfalls 3 HCV-Proteine (envelope (E)2, non-structural (NS) Protein 3/4A und das NS5A Protein) wurden mit Interferonresistenzmechanismen in Zusammenhang gebracht, indem sie an verschiedenen Stellen die Funktion der IFN-Rezeptor-Signaltransduktionsmechanismen und Effektormoleküle hemmen können (Heim et al. 1999; Paterson et al. 1999; Taylor et al. 1999; Gale et al. 1998). HCV dürfte daher zumindest teilweise die antiviralen Wirkmechanismen von IFN blockieren und damit zum klinischen Phänomen der Interferonresistenz beitragen. Hierbei dürften genetische Faktoren des Wirts eine entscheidende Rolle spielen, da die Zuordnung von viralen RNA-Sequenzen zu klinischen Resistenzmustern geographisch unterschiedlich ist.

Ribavirin ist ein Nukleosidanalogue, das bereits vor Jahrzehnten z. B. in der Therapie von RSV-Infektionen (respiratory syncytial virus) bei Kindern in einer inhalativen Form in Verwendung war. Die Wirkung im Rahmen der Hepatitis-C-Virus-Infektion dürfte aber eher eine immunmodulatorische als eine direkt antivirale sein (Lau et al. 2002). Unter Ribavirin-Monotherapie kommt es zu einem vorübergehenden Transaminasenabfall und in Bezug auf die Viruskonzentration konnten die meisten Studien keine Wirkung nachweisen, obwohl in einer neulich erschienenen Arbeit (Pawlotsky et al. 2004) zumindest in der Hälfte der untersuchten Patienten eine mäßige und vorübergehende Reduktion der Viruslast nachgewiesen werden konnte.

Wirkmechanismus der Interferone

Mechanismen der Interferonresistenz

Ribavirin ...

... eher immunmodulatorisch wirksam

5.2 Derzeitige Standardtherapie

5.2.1 Therapieindikationen

**keine
Therapieindikation bei
negativem HCV-RNA-Test**

Wie bereits in Kapitel 3 erwähnt wird die chronische Hepatitis C über den positiven HCV-RNA-Nachweis diagnostiziert. Im Falle eines negativen HCV-RNA-Nachweises besteht unabhängig vom HCV-Antikörperstatus grundsätzlich keine Therapieindikation. Hepatitis C stellt eine epidemiologisch bedeutende Infektionskrankheit sowie eine progrediente, potenziell lebensbedrohliche Lebererkrankung dar. Aus beiden Aspekten leiten sich Therapieindikationen ab.

Infektiologische Indikation

**überdurchschnittlich
aktives Übertragungs-
risiko bei ...**

Patientengruppen mit überdurchschnittlichem, aktivem Übertragungsrisiko sind im medizinischen Bereich Tätige (speziell in invasiven Fächern), Personen mit häufigem Sexualpartnerwechsel (z. B. Prostituierte) sowie HCV-infizierte gebärende Frauen.

**präkonzeptionelle
Therapie anstrebbbar**

Das Risiko der HCV-Übertragung bei der Geburt beträgt 3–5 %, ist abhängig von der Serum-Viruskonzentration und ist bei HIV-Koinfektion deutlich erhöht (Yeung et al. 2001). Die Datenlage in Bezug auf eine mögliche Verringerung des Übertragungsrisikos durch Kaiserschnitt ist uneindeutig. Obwohl eine HCV-Infektion abgesehen von einer möglicherweise bereits vorliegenden Leberfunktionseinschränkung keine Kontraindikation gegen eine Schwangerschaft darstellt, ist eine präkonzeptionelle Viruseradikation grundsätzlich anzustreben. Das Übertragungsrisiko für Personen im gleichen Haushalt ist bei Einhaltung üblicher Sicherheitsvorkehrungen gering. Das sexuelle Übertragungsrisiko für monogame Paare ist so gering, dass die dauerhafte Verwendung von Präservativen nicht empfohlen wird (European Association of the Study of the Liver 1999).

irrationale Angst

Trotzdem besteht oftmals eine massiv übersteigerte Angst vor Weitergabe der Erkrankung. Diese kann neben der Angst vor eigenen gesundheitlichen Konsequenzen bei weitem überwiegen und, obwohl durch bisherige Literaturdaten kaum belegbar, die eigentliche Ursache der Einschränkung der Lebensqualität darstellen. Damit im Zusammenhang steht die soziale Stigmatisierung der Erkrankung, welche in den letzten Jahren jene von AIDS übertroffen haben dürfte. Daher sollte ein dringender Therapiewunsch des Patienten in der Indikationsstellung („psychologische Indikation“) berücksichtigt werden.

soziale Stigmatisierung

**„psychologische
Indikation“**

Hepatologische Indikation

**erhöhtes Risiko der
Progredienz zur
Leberzirrhose**

Die Indikation zur antiviralen Therapie wird nach Abwägen von mehreren klinischen Variablen gestellt. Der wichtigste Aspekt ist, dass Patienten mit erhöhtem Risiko der Progredienz zur Leberzirrhose behandelt werden sollen.

**Leberbiopsie
grundsätzlich sinnvoll**

Daher ist die Gewinnung einer Histologie (Leberbiopsie) vor Therapiebeginn grundsätzlich sinnvoll. Dabei werden der Grad der Hepatitis im Sinne der Schwere der Entzündung (Nekroinflammation) sowie das Stadium im Sinne der bereits erfolgten Bindegewebsvermehrung (Fibrose => Zirrhose) definiert. Diese Information erlaubt zusammen mit einer wahrscheinlichen Erkrankungsdauer ein Abschätzen der Progressionsgeschwindigkeit. Generell sollen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Nekroinflammation und/oder Fibrose/Zirrhose behandelt werden (National Institutes of Health 2002b; European Association of the Study of the Liver 1999).

**Abschätzung der
Progressions-
geschwindigkeit**

Patienten mit Alaninaminotransferase-Werten (ALT), die dauerhaft im Normbereich liegen, machen 20–30 % des Krankengutes aus (Ahmed et al. 2004; National Institutes of Health 2002b). Deren Lebererkrankung ist im Allgemeinen mild und der Verlauf ist für die folgenden 10–20 Jahre höchstwahrscheinlich gutartig. Preliminäre Daten suggerieren ein ähnliches Ansprechen auf PEG-IFN/Ribavirin wie in Patienten mit erhöhter ALT. In Bezug auf Therapieindikation bei normaler ALT müssen Entscheidungen auf individueller Basis getroffen werden.

Der HCV-Genotyp ist ein potenter Prädiktor für das Ansprechen auf antivirale Therapie. Genotyp 1 ist bei einjähriger Behandlung durch eine Dauerheilungsrate von höchstens 50 % gekennzeichnet. Im Gegensatz dazu können Infektionen mit den Genotypen 2 und 3 wegen der hohen Langzeitansprechrate bis zu 90 % als „heilbare“ Erkrankungen angesehen werden. Genotyp 4 ist bei voller Therapiedauer mit einem exzellenten Ansprechverhalten von ungefähr 75 % assoziiert (Hadziyannis et al. 2004). Da Patienten mit HCV-Genotyp 1 ein weites Spektrum an virologischem Ansprechverhalten aufweisen, stellt die Infektion mit Genotyp 1 prinzipiell keinen Grund für das Vorenthalten einer antiviralen Therapie dar.

Das (physiologische) Alter im Sinne des allgemeinen- und kardiovaskulären Gesundheitszustandes ist von Bedeutung wegen einer möglichen Intoleranz gegenüber der Ribavirin-induzierten hämolytischen Anämie. Diese kann wie neuerdings in Studien gezeigt durch Erythropoetin weitgehend kupiert werden (Afdhal et al. 2004). Ferner sinkt mit Abnahme der Lebenserwartung, die Wahrscheinlichkeit das Stadium der Dekompensation und/oder Komplikation zu erreichen und somit die Notwendigkeit der antiviralen Therapie.

Neben kardiovaskulären Erkrankungen müssen im Rahmen der Therapieevaluation weitere mögliche Kontraindikationen gegen IFN berücksichtigt werden. Dazu zählen neben sonstigen schweren Allgemeinerkrankungen im Speziellen eine

- hepatische Dekompensation im Sinne eines Child-Pugh-Stadium B oder C
- hepatische Enzephalopathie
- Ösophagusvarizenblutung
- Autoimmunerkrankung (en)
- ausgeprägte Thrombo- oder Leukopenie
- schwere psychiatrische Erkrankung (insbesondere therapieresistente Depressionen)
- Schwangerschaft oder eine unzureichende Methode der Empfängnisverhütung
- Epilepsie
- Retinopathie.

Diesbezüglich sollen Therapieentscheidungen individuell und bei Bedarf auch interdisziplinär erfolgen.

**fragliche
Therapieindikation bei
ALT im Normbereich**

**Prädiktion für
Ansprechverhalten
abhängig vom
HCV-Genotyp**

**physiologisches Alter
wesentlich**

**Berücksichtigung von
Kontraindikationen für
Therapie**

5.2.2 Interferonstudien

Wie bereits beschrieben stehen derzeit in Österreich neben Standardinterferonen (IFN) zwei unterschiedliche pegylierte Interferone (PEG-IFN) zur Verfügung:

PEG-IFN α 2b:
gewichtsabhängige
Dosierung,

renale Elimination

PEG-IFN α 2b (AESCA Pharma Ges.m.b.H.) ist ein Molekül mit einer unverzweigten 12 kDa-Polyethylenglykol-Seitenkette. Das Verteilungsvolumen entspricht dem Extrazellulärraum und daher erfolgt eine gewichtsabhängige Dosierung. Die Elimination erfolgt primär über die Niere mit einer Halbwertszeit von ca. zwei Tagen. Pharmakokinetikstudien zeigten bei wöchentlicher Gabe einen Abfall der Plasmakonzentration bis an die Nachweisgrenze der verwendeten Testmethoden (Assays) (Glue et al. 2000).

PEG-IFN α 2a:
gewichtsunabhängige
Dosierung,

hepatische Elimination

PEG-IFN α 2a (Roche Austria Ges.m.b.H.) ist ein Molekül mit einer verzweigten 40 kDa-Polyethylenglykol-Seitenkette. Da das Molekül aufgrund der Größe weder kapillär noch glomerulär filtriert wird, erfolgt die Verteilung primär im Intravaskulärraum und in Gefäßgebieten mit fenestrierten Kapillaren wie der Leber. Dies ist die Rationale für eine gewichtsunabhängige Dosierung. Die Absorption nach Subkutangabe erfolgt lymphatisch und dadurch verzögert mit einem Wirkmaximum nach 3–4 Tagen. Die Elimination erfolgt primär hepatisch mit einer Halbwertszeit von mehr als 7 Tagen (Hadziyannis und Papatheodoridis 2003).

Therapiestudien mit PEG-IFN α 2b

Dosisfindungsstudie

1,0 μ g/kg PEG-IFN α 2b
als effektivste Dosis für
Langzeitansprechen
ermittelt

In einer Doppelblindstudie (Lindsay et al. 2001) wurden zum Ermitteln der optimalen PEG-IFN α 2b-Dosis 1.219 nicht vorbehandelte Patienten in 4 Monotherapiearme randomisiert: PEG-IFN α 2b (1): 0,5 μ g/kg wöchentlich, (2): 1,0 μ g/kg wöchentlich, (3): 1,5 μ g/kg wöchentlich und (4): IFN α 2b 3 MIU 3x/Woche, jeweils 48 Wochen für alle Genotypen. Die Genotypenverteilung war homogen über die Therapiegruppen mit 70 % Genotyp-1-Infizierten. In der „intend to treat“-Analyse fand sich ein virologischer Response am Ende der Therapie (ETR) in 33/41/49/24 % der Patienten, ein virologischer Response 24 Wochen nach Beendigung der Therapie (SVR) in 18/25/23/12 %, wobei jeweils alle PEG-IFN-Gruppen signifikant höher lagen als die Standard-IFN-Gruppe. Nach Genotypen aufgetrennt ergab sich ein analoges Bild. Für Genotyp 1 war die ETR 25/25/39/15 %, die SVR 10/14/14/6 %, für die Genotypen 2/3 war die ETR 53/76/77/51 % und die SVR 35/47/49/28 %. Somit war die effektivste Dosis für das Langzeitansprechen 1,0 μ g/kg PEG-IFN α 2b wöchentlich.

Aussagen zu
ETR abhängig von
Testsensitivität

Nur für die ETR war ein Vorteil der 1,5 μ g/kg-Dosis erkennbar, und zwar für Genotyp 1 und da vor allem für Patienten mit hoher Viruslast (> 2.000.000 copies/ml). Es soll nochmals betont werden, dass die ETR mit der Sensitivität des verwendeten qualitativen Assays sinkt: Je sensitiver der Test ist, desto mehr Relapser werden als Nonresponder klassifiziert (Sarrazin et al. 2000).

keine neuen
Nebenwirkungen

Weiters traten in den PEG-IFN-Gruppen keine neuen Nebenwirkungen (NW) auf. Akute, grippeähnliche NW waren in den PEG-IFN-Gruppen häufiger und hier dosisabhängig, während psychiatrische NW nicht häufiger als in der Standard-IFN-Gruppe waren. Therapieabbrüche erfolgten in 9/11/9/6 %, Dosisreduktionen in 9/14/19/6 % der Patienten.

durch Kombination mit
Ribavirin hochsignifikante
Steigerung der SVR-Raten

Nachdem in mehreren Standard-IFN-Studien eindrucksvoll gezeigt worden war, dass die zusätzliche Gabe von Ribavirin eine hochsignifikante Steigerung der SVR-Raten brachte (McHutchinson et al. 1998; Poynard et al. 1998), war die Kombination mit Standard-IFN und Ribavirin als Therapie der Wahl definiert

worden (European Association of the Study of the Liver 1999). Da die Effektivität der PEG-IFN α 2b-Monotherapie höher als jene der Standard-IFN-Monotherapie ist, war der nächste logische Schritt die Evaluierung der Kombinationstherapie mit pegyliertem IFN und Ribavirin.

In der Registrierungsstudie für die PEG-IFN α 2b-Kombinationstherapie mit Ribavirin (Manns et al. 2001) wurden 1.530 nicht vorbehandelte Patienten in 3 Therapiearme mit jeweils 48 Wochen randomisiert: (1): 1,5 μ g/kg PEG-IFN α 2b wöchentlich plus 800 mg Ribavirin täglich, (2): 1,5 μ g/kg PEG-IFN α 2b wöchentlich für 4 Wochen gefolgt von 0,5 μ g/kg wöchentlich für die restlichen 44 Wochen plus 1–1,2 g Ribavirin täglich, (3): IFN α 2b 3 MIU 3x/Woche plus 1–1,2 g Ribavirin täglich (= der Rebetrone®-Standardtherapiearm). Der Grund für die niedrige Ribavirin-Dosis in Arm 1 waren Bedenken in Bezug auf therapiebedingte Anämien durch Ribavirin-induzierte Hämolyse bei gleichzeitiger Myelosuppression durch die hohe PEG-IFN-Dosis. Die Genotypenverteilung war wiederum homogen über die Therapiegruppen mit 68 % Genotyp-1-, 29 % Genotyp-2- und Genotyp-3- und den restlichen 2 % Genotyp-4- bzw. Genotyp-5- oder 6-Infizierten.

Die ETR für die Gesamtgruppe war 65/56/54 %, die SVR 54/47/47 %, wobei jeweils nur die Hochdosis-Peginterferon-Gruppe signifikant besser als die Rebetrone®-Gruppe abgeschnitten hatte. Für Genotyp 1 war die SVR 42/34/33 %, wobei wieder nur Gruppe 1 signifikant besser war. Die SVR für Genotype 2/3 war mit 82/80/79 % für alle Therapiegruppen ähnlich. Bei Auftrennung nach Baseline-Viruslast ergaben sich für die Gruppe $>2 \times 10^6$ copies/ml idente SVR-Raten (42/42/42 %) und für die Gruppe $\leq 2 \times 10^6$ copies/ml SVR-Raten von 78/59/56 % und damit wieder ein signifikant besseres Abschneiden für Gruppe 1. Dies galt leider auch für Genotyp-1-Patienten, sodass sich für die eigentliche Problemgruppe, nämlich Genotyp 1 und hohe Viruslast kein Benefit durch die Hochdosis PEG-IFN/Ribavirin-Therapie zeigen ließ.

In den 1.034 Patienten mit Leberbiopsien vor und nach der Behandlung fand sich eine Besserung der Entzündung (= Grad der Hepatitis), definiert als Abfall um 2 oder mehr im Knodell-Score für Entzündung in 90 % der sustained responder (mittlerer Abfall = 5,3). In non-sustained responder fand sich hingegen nur in 40–50 % eine Besserung mit einem mittleren Abfall um 0,8–1,3. Diese Daten waren ähnlich in allen 3 Therapiegruppen. Eine Rückbildung der Fibrose im Sinne eines Abfalls von 1 oder mehr im Knodell-Score für Fibrose fand sich in ca. 20 % der untersuchten Patienten und diese war wiederum ähnlich in allen 3 Behandlungsgruppen.

In einer logistischen Regressionsanalyse zeigte sich nicht nur für die PEG-IFN-Dosis, sondern auch für die Ribavirin-Dosis eine signifikante Prädiktion der SVR. Die Ansprechraten stiegen mit der Ribavirin-Dosis bis zu ca. 13 mg/kg, zwischen 13 und 15 mg/kg zeigte sich kaum und über 15 mg/kg kein Anstieg der SVR.

Das Nebenwirkungsprofil war in den 3 Behandlungsgruppen ähnlich, insbesondere traten mit der PEG-IFN/Ribavirin-Kombination keine neuen Nebenwirkungen auf. Grippe-ähnliche Nebenwirkungen waren wieder PEG-IFN-dosisabhängig. Der mittlere Hämoglobin-Abfall von 2,5 mg/dl in Bezug auf die Therapiewochen 4–8 war in allen drei Gruppen ähnlich. Insbesondere erwiesen sich die Bedenken in Bezug auf die Hochdosis-PEG-IFN-Gruppe als unbegründet.

Registrierungsstudie für PEG-IFN α 2b/Ribavirin Kombinationstherapie

bei Genotyp 1 und hoher Viruslast kein Benefit durch Hochdosis PEG-IFN/Ribavirin-Therapie

Leberbiopsie: histologische Besserung der Leberentzündung

signifikante Prädiktion der SVR durch Dosis von PEG-IFN und Ribavirin

ähnliches Nebenwirkungsprofil wie bei Standard-IFN

Therapiestudien mit PEG-IFN α 2a

Ermittlung der effektivsten Dosis von PEG-IFN α 2a

In einer randomisierten, dosiseskalierenden Phase-II-Studie wurde zunächst die effektivste Dosis von PEG-IFN α 2a ermittelt. Es wurden 159 Patienten mit geringer bis mittelgradiger Fibrose (Patienten mit höhergradiger Fibrose oder Zirrhose wurden ausgeschlossen) in 5 Therapiearme randomisiert, in denen sie für 48 Wochen (1): 45, (2): 90, (3): 180 oder (4): 270 μ g PEG-IFN α 2a einmal wöchentlich oder (5): 3 MU Standard IFN α 2a dreimal wöchentlich erhielten. Eine SVR wurde in 10/30/36/29/3 % der Patienten beobachtet, wobei der Unterschied zur Standard-IFN-Gruppe für 90, 180 und 270 μ g signifikant war. Die Definition der SVR wurde mit dem Amplicor HCV Monitor v1.0 mit einer Sensitivität von 2.000 cp/ml durchgeführt. Die Art und Häufigkeit der Nebenwirkungen waren ähnlich in allen Therapiegruppen. Aufgrund dieser Daten wurden die nachfolgenden Phase-III-Studien mit der als am effektivsten angesehenen 180 μ g-Dosis durchgeführt.

180 μ g als effektivste wöchentliche Dosis angesehen

Vergleich mit Standard-IFN

In einer nicht geblindeten, randomisierten Studie (Zeuzem et al. 2000) an 531 Patienten mit chronischer Hepatitis C wurde (1): PEG-IFN α 2a 180 μ g einmal wöchentlich für 48 Wochen oder (2) 6 MU IFN α 2a dreimal wöchentlich für 12 Wochen gefolgt von 3 MU IFN α 2a dreimal wöchentlich für die restlichen 36 Wochen gegeben. Eine SVR wurde in 39/19 % der Patienten und damit mit einem hochsignifikanten Unterschied ($p = 0,001$) gefunden. Ein wesentlicher Kritikpunkt in dieser „intend to treat“-Analyse ist aber eine wesentlich höhere Ausfallsquoten in Gruppe 2: Von 267 in Gruppe 1 randomisierten Patienten gab es von 206 Follow-up-Daten, während von 264 in Gruppe 2 randomisierten Patienten nur 154 das Follow-up komplettierten.

Evaluierung der Effektivität und Verträglichkeit

Die Effektivität und Verträglichkeit der PEG-IFN α 2a-Monotherapie in Patienten mit fortgeschrittener (brückenbildender) Fibrose oder (klinisch voll kompensierter) Leberzirrhose wurde in einer eigenen Studie evaluiert (Heathcote et al. 2000). Diese Patientengruppe gilt als schwierig behandelbar, da, wie in zahlreichen Therapiestudien mit Standard-IFN gezeigt, eine Tendenz zu schwerwiegenderen Nebenwirkungen und schlechterem virologischen Ansprechen besteht. 271 Patienten wurden in 3 nichtgeblindete Therapiearme randomisiert: (1): 180 μ g oder (2): 90 μ g PEG-IFN α 2a jeweils einmal wöchentlich oder 3 MU IFN α 2a dreimal wöchentlich für jeweils 48 Wochen. 53/60/55 % der Patienten hatten eine Genotyp-1-Infektion.

unterschiedliche Ansprechraten auch bei Genotyp 1a und 1b

Eine SVR (definiert durch den Cobas Amplicor HCV Assay v2.0) wurde in 30/15/8 % der Patienten beobachtet, wobei der Unterschied zwischen Gruppe 1 und 3 hochsignifikant war ($p = 0,001$). Die SVR war 12/5/2 % für Genotyp 1 im Gegensatz zu 51/29/15 % für alle anderen Genotypen. Interessanterweise fand sich in der 180 μ g-Gruppe eine wesentlich höhere prozentuelle SVR für Genotyp 1b im Vergleich zu 1a: 20 % versus 9 %. Patienten mit einer Kombination von schlechten Prognosefaktoren (Genotyp 1 und Viruslast größer als 2.000.000 cp/ml) hatten eine SVR von 10 % in der 180 μ g-Gruppe, während in den anderen beiden Gruppen kein einziger Patient eine SVR aufwies.

unterschiedliche histologische Ansprechraten

In 184 der 271 Patienten waren Leberhistologien vor Therapiebeginn und 24 Wochen nach Therapieende vorhanden. Ein histologisches Ansprechen, definiert als Abnahme um mindestens 2 Punkte im histological activity index (Is-hak et al. 1995) wurde von 54/44/31 % der Patienten erreicht, wobei dieses für die Gruppen 1 und 3 wiederum signifikant unterschiedlich war ($p = 0,02$).

günstiges Nebenwirkungsprofil

Wie im Kapitel Nebenwirkungen detailliert beschrieben zeichnete sich PEG-IFN α 2a durch ein günstiges Nebenwirkungsprofil aus, sodass die Studie für diese problematische Patientengruppe einen wesentlichen Fortschritt in der Therapie zeigte.

In einer großen, multizentrischen teilweise geblindeten Registrierungsstudie (Fried et al. 2002) wurde die Effektivität und Verträglichkeit der PEG-IFN α 2a/Ribavirin-Kombinationstherapie untersucht. 1.121 Patienten wurden in 3 Arme randomisiert: (1): 180 μ g PEG-IFN α 2a wöchentlich plus 1.000–1.200 mg Ribavirin täglich (abhängig vom Körpergewicht), (2): 180 μ g PEG-IFN α 2a wöchentlich plus Placebo und (3): 3 MU IFN α 2b dreimal wöchentlich plus 1.000–1.200 mg Ribavirin täglich (in analoger Weise abhängig vom Körpergewicht). Ungefähr 65 % der Patienten waren genotyp-1-infiziert, ca. 12 % wiesen eine brückenbildende Fibrose oder Zirrhose auf.

Eine ETR wurde in 69/59/52 %, eine SVR in 56/29/44 % der Patienten beobachtet wobei wieder der Cobas Amplicor HCV Assay v2.0 zur Testung herangezogen wurde. Die Relapse-Raten bezogen auf den jeweiligen ETR errechnen sich daher mit 18,8/50,8/15,4 % im Einklang mit der primären Ribavirin-Wirkung im Sinne der Senkung der Relapse-Wahrscheinlichkeit. Bezüglich der SVR waren die Unterschiede zwischen allen Gruppen hochsignifikant ($p < 0,001$). Weiters war der Vorteil der PEG-IFN α 2a/Ribavirin-Kombination gegenüber Standard-IFN/Ribavirin sowohl für Patienten mit Genotyp 1 als auch den übrigen Genotypen (v. a. 2 und 3) evident, und das jeweils unabhängig von der Viruslast zu Therapiebeginn. Obwohl dies in dieser Studie nur an einer kleinen Gruppe ($n = 33$) untersucht wurde, zeigte sich für Genotyp 4 eine um mehr als das Doppelte höhere SVR der PEG-IFN/Ribavirin- im Vergleich zur Standard-IFN/Ribavirin-Gruppe.

In den bisher beschriebenen Studien war die Therapiedauer für alle Randomisierungsarme 48 Wochen. In Bezug auf Standard-IFN/Ribavirin war dies für Genotyp 1 die empfohlene Dauer während für die Genotypen 2 und 3 eine 24-wöchige Therapiedauer als ausreichend ermittelt wurde (European Association of the Study of the Liver 1999; McHutchinson et al. 1998). Die Frage nach optimaler Therapiedauer und Ribavirindosis in Abhängigkeit des HCV Genotyps für PEG-IFN α 2a/Ribavirin-Kombinationstherapie wurde in einer neulich publizierten, randomisierten, doppelblinden Phase III-Studie an 1284 Patienten untersucht (Hadziyannis et al. 2004). Die Studie hatte 4 Therapiearme: 180 μ g PEG-IFN α 2a wöchentlich plus (1): 800 mg Ribavirin täglich oder (2) 1.000 mg (bei Körpergewicht < 75 kg) oder 1.200 mg (bei Körpergewicht ≥ 75 kg) für 24 Wochen, sowie (3) und (4) die jeweils gleichen Dosierungen für 48 Wochen. Die Anzahlen der in die „intend to treat“-Analyse eingegangenen Patienten für die 4 Arme waren 207/280/361/436. Der Prozentanteil der Genotyp-1-Patienten war 49/42/69/62 %. Folgende SVR-Raten wurden für die 4 Arme ermittelt:

Tabelle 5.2-1: SVR-Raten in Abhängigkeit vom Genotyp

	SVR Raten in Patienten mit		
	Genotyp I		Andere als Genotyp I
	$\geq 2.000.000$ cp/ml	$< 2.000.000$ cp/ml	
Stratum 1	8/50 (16 %)	21/51 (41 %)	83/106 (78 %)
Stratum 2	12/47 (26 %)	36/71 (51 %)	126/162 (78 %)
Stratum 3	67/190 (35 %)	32/60 (53 %)	81/111 (73 %)
Stratum 4	86/168 (46 %)	52/85 (61 %)	127/165 (77 %)

Quelle: Hadziyannis et al. 2004

Registrierungsstudie der PEG-IFN α 2a/Ribavirin-Kombinationstherapie

deutliche Überlegenheit der PEG-IFN α 2a/Ribavirin-Kombinationstherapie

Ermittlung der optimalen Therapiedauer in Abhängigkeit vom HCV-Genotyp

**zur Erzielung maximaler
Ansprechraten bei
Genotyp 1 ...**

Somit ist für Genotyp 1 die volle Ribavirin-Dosis und Therapiedauer für das Erlangen von maximalen Ansprechraten notwendig, wobei die Unterschiede für hohe Viruslasten zu Therapiebeginn noch deutlicher als für niedrige waren. Für die Genotypen 2 und 3 war eine 24-wöchige Therapiedauer mit 800 mg Ribavirin ausreichend.

**beide PEG-IFN als in
etwa gleichwertig
einzuschätzen**

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die Kombinationstherapie mit beiden pegylierten Interferonen sich in großen, randomisierten Studien als effektiver im Vergleich zur Kombinationstherapie mit konventionellem Interferon herausgestellt hat. Für andere Genotypen als 1 konnte die Steigerung der Effektivität bisher allerdings nur für die PEG-IFN α 2a-Kombinationstherapie gezeigt werden. Für die beiden pegylierten Interferone gibt es derzeit keine unterschiedlichen Indikationen (National Institutes of Health 2002b).

Tabelle 5.2-2: Pegylierte Interferone: Pegintron® und Pegasys®

Körpergewicht (kg)	PEG IFN α 2b (Pegintron®)	PEG-IFN α 2a (Pegasys®)
< 40	50 µg/Woche	
40–65	80 µg/Woche	flat dose
66–75	100 µg/Woche	180 µg/Woche
76–85	120 µg/Woche	
> 85	150 µg/Woche	

Quelle: PR-data Datenverarbeitung Ges.m.b.H. 2004

Tabelle 5.2-3: Ribavirin/Rebetol®

Genotyp	Körpergewicht (kg)	Dosis (mg täglich)
1,2,3,4	< 65	800
1,2,3,4	65–85	1.000
1,2,3,4	> 85	1.200

Quelle: PR-data Datenverarbeitung Ges.m.b.H. 2004

Tabelle 5.2-4: Ribavirin/Copegus®

Genotyp	Körpergewicht (kg)	Dosis (mg täglich)
2 und 3	unabhängig	800
1 und 4	< 75	1.000
1 und 4	> 75	1.200

Quelle: PR-data Datenverarbeitung Ges.m.b.H. 2004

**head to head-Vergleich/
IDEAL-Studie**

Wie einer Presseaussendung der Firma Schering-Plough, Kenilworth, N. J., vom 23.9.2003 zu entnehmen war, ist eine Studie in Planung, in der an 2.880 Patienten ein „head to head“-Vergleich der gewichtsbezogen dosierten PEG-IFN α 2b-Kombinationstherapie und der konstant dosierten (flat dose) PEG-IFN α 2a-Kombinationstherapie vorgenommen werden soll. Diese als IDEAL-Trial (Individualized dosing efficacy versus flat dosing to assess optimal pegylated interferon therapy) bezeichnete Studie wird mit einer gewichtsabhängigen Ribavirin-Dosierung (1.000–1.200 mg täglich) ausschließlich an Genotyp-1-Patienten durchgeführt. Nach Angaben von AESCA Pharma Ges.m.b.H. hat diese Studie schon begonnen.

5.2.3 Nebenwirkungen

Eine Kombinationstherapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin kann sowohl in Bezug auf Art als auch Schwere vielfältige Nebenwirkungen auslösen. Diese können sowohl über notwendige Dosisreduktionen als auch Therapieabbrüche den Therapieerfolg statistisch als auch im Einzelfall entscheidend beeinflussen. Die Therapieindikation wird häufig aufgrund von objektiven Parametern beim subjektiv beschwerdefreien Patienten gestellt. Der Therapiebeginn ist daher fast immer mit einer Verschlechterung der Lebensqualität assoziiert. Zur Erhaltung der Compliance ist daher eine umfassende und einfühlsame Aufklärung des Patienten zu Therapiebeginn sowohl über die Prognose der Erkrankung und deren Beeinflussbarkeit durch eine antivirale Therapie, als auch über die möglichen Nebenwirkungen von besonderer Bedeutung. Dabei muss die vom Bildungsniveau abhängige und in Qualität und Quantität unterschiedliche Vorinformation des Patienten berücksichtigt werden.

Die häufigsten Nebenwirkungen sind (Fried 2002):

- *Grippe-ähnliche Symptome:* Fieber, Kopfschmerzen, Glieder- und Muskelschmerzen usw. Diese treten meistens akut nach Therapiebeginn auf und bilden sich fast immer innerhalb von Tagen bis wenigen Wochen zurück, können aber in seltenen Fällen zu einem späteren Zeitpunkt während der Therapie wieder- oder auch erstmals auftreten.
- *Hämatologische Nebenwirkungen:* Hier stehen die Ribavirin-induzierte, hämolytische Anämie und die IFN-induzierte Leuko- sowie seltener Thrombopenie im Vordergrund.
- *Müdigkeit* kann akut nach Therapiebeginn einsetzen und sich über die gesamte Therapiedauer erstrecken. Sie kann multikausal bedingt sein durch zentralnervöse Effekte von IFN, durch die Ribavirin- (und Interferon)-induzierte Anämie, sowie durch eine möglicherweise ebenfalls zentralnervös bedingte Beeinflussung des Durstmechanismus und dadurch ausgelöste relative Hypovolämie und Hypotonie. Obwohl kaum durch Literaturdaten belegbar, ist eine IFN-induzierte Hypotonie klinisch v. a. bei Patienten unter antihypertensiver Medikation eindrucksvoll feststellbar.
- *Neuropsychiatrische Symptome:* Häufig sind Exazerbationen migräniformer Kopfschmerzen, ein- und Durchschlafstörungen, Übelkeit, Appetitlosigkeit und damit verbundene Gewichtsabnahme (gelegentlich Amenorrhoe), erhöhte Reizbarkeit sowie Konzentrationsstörungen. Nicht selten treten manche dieser Symptome im Rahmen einer leichten bis mittelgradigen IFN-induzierten Depression auf.
- *Dermatologische Nebenwirkungen* wie Hauttrockenheit, generalisierter Juckreiz, Ausschläge, Haarausfall, Mundwinkelrhagaden sowie juckend entzündliche Lokalreaktionen an der Einstichstelle.
- *Gastrointestinale Symptome* wie z. B. epigastrische Schmerzen oder auch weniger häufig akut einsetzende Durchfälle.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Häufigkeit von Nebenwirkungen der beiden pegylierten Interferone jeweils im Vergleich zur Standard-IFN-Kombination. Die Daten entstammen den oben beschriebenen Registrierungsstudien, ein direkter Vergleich der beiden Präparate in Bezug auf Verträglichkeit ist derzeit nicht möglich und wird durch die IDEAL-Studie (siehe oben) erfolgen.

Verschlechterung der Lebensqualität unter Therapie

umfassende Aufklärung zur Erhaltung der Compliance essenziell

häufigste Nebenwirkungen: Grippe-ähnliche Symptome,

Anämie,

Müdigkeit,

Depression, ...

Tabelle 5.2-5: Nebenwirkungen

	Fried et al. ¹		Manns et al. ²	
	PEG-IFN α 2a/ RBV	IFN α 2b/ RBV	IFN α 2b/ RBV	PEG-IFN α 2b/ RBV
Müdigkeit	54 (0,98)*	55	60	64 (1,07)*
Kopfschmerz	47 (0,90)	52	58	62 (1,07)
Fieber	43 (0,77)	56	33	46 (1,39)
Muskelschmerz	42 (0,84)	50	50	56 (1,12)
Rigor	24 (0,69)	35	41	48 (1,17)
Insomnie	37 (0,95)	39	41	40 (0,98)
Übelkeit	29 (0,88)	33	33	43 (1,30)
Haarausfall	28 (0,82)	34	32	36 (1,13)
Reizbarkeit	24 (0,86)	28	34	35 (1,03)
Gelenkschmerz	27 (1,08)	25	28	34 (1,21)
Appetitlosigkeit	21 (0,95)	22	27	32 (1,19)
Gewichtsverlust			20	29 (1,45)
Depression	22 (0,73)	30	34	31 (0,91)
Dermatitis	21 (1,17)	18		
Einstichreaktion	keine Angabe	keine Angabe	36	58 (1,61)
Entzündung an der Einstichstelle	keine Angabe	keine Angabe	18	25 (1,39)

* In Klammern der entsprechende Faktor für die Inzidenz unter pegyliertem – im Vergleich zu Standard-IFN.

Quellen: ¹ Fried et al. 2002, ² Manns et al. 2001

Dosisreduktion und Therapieabbrüche durch Nebenwirkungen

Über die Häufigkeit der durch diese Nebenwirkungen verursachten Dosisreduktionen und Therapieabbrüchen in Prozent informiert die folgende Tabelle:

Tabelle 5.2-6: Therapieabbrüche

	Fried et al. ¹		Manns et al. ²	
	PEG-IFN α 2a/RBV	IFN α 2b/RBV	IFN α 2b/RBV	PEG-IFN α 2b/RBV
Therapieabbrüche gesamt (%)	10	11	13	14
Wegen unerwünschtem Ereignis	7	10	12	12
Wegen pathologischem Laborwert	3	1	1	2
Dosisreduktionen (%)				
Wegen unerwünschtem Ereignis	33	32	34	42
Wegen Anämie	23	22	13	9
Wegen Neutropenie	21	5	8	18
Wegen Thrombopenie	4	< 1	–	–

Quellen: ¹ Fried et al. 2002, ² Manns et al. 2001

Darüber hinaus gibt es zahlreiche seltenere Nebenwirkungen, die aufgrund ihrer Schwere die Tolerabilität der antiviralen Therapie entscheidend beeinflussen können:

- Akute Psychosen, Persönlichkeitsveränderungen, schwere Depressionen mit Suizidalität bis zum Suizidversuch,
- Verwirrheitszustände, Vigilanzstörungen bis hin zum Koma, Gedächtnisstörungen, zerebrale Krampfanfälle, periphere Polyneuropathien,
- Rückfälle in Bezug auf Alkohol- und Drogenkrankheit,
- Tinnitus und Hörsturz (manchmal irreversibel),
- Retinopathien, Retinablutungen bis hin zum Verlust des Augenlichtes,
- schwere Hautausschläge bei Hypersensitivitätsreaktionen vom verzögerten Typ (Typ IV nach Pirquet) auf pegylierte Interferone, erhöhte Photosensitivität, Exazerbation einer Psoriasis vulgaris sowie einer atopischen Dermatitis,
- Spritzenabszesse,
- akutes Nierenversagen,
- interstitielle Pneumonitiden, IFN-induzierte Sarkoidose,
- Neuauftreten von oder Exazerbation von bestehenden Autoimmunerkrankungen wie Thyreoiden (sowohl monophasisch hypothyreot als auch biphasisch hyper- und nachfolgend hypothyreot, kann mitunter lebenslange Schilddrüsenhormonsubstitution erforderlich machen), Morbus Addison, Diabetes mellitus Typ I, hämolytische Anämien, thrombozytopenische Purpura, glutensensitive Enteropathie, Myasthenia gravis, Autoimmunhepatitis, systemischer Lupus erythematosus,
- Angina pectoris, Myokardinfarkt, Arrhythmien, akutes kongestives Herzversagen,
- transiente ischämische Attacken (einschließlich Amaurosis fugax), Insulte.

Dosisreduktionen stellen eine Möglichkeit zur Behandlung von Nebenwirkungen dar. Diese ist hochwirksam, da die meisten Nebenwirkungen dosisabhängig sind. Die Datenlage ist aber eindeutig, dass durch Dosisreduktionen die SVR-Raten negativ beeinflusst werden (McHutchinson et al. 2002; Ferenci et al. 2001b). Somit ist grundsätzlich eine zusätzliche therapeutische Intervention zur Erhaltung der vollen antiviralen Dosis zu überlegen.

Anämie

Die Ribavirin-induzierte hämolytische Anämie tritt praktisch immer auf, es gibt jedoch eine beträchtliche interindividuelle Schwankungsbreite. Innerhalb der ersten 2 bis 4 Therapiewochen kommt es unter Kombinationstherapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin zu einem mittleren maximalen Hämoglobinabfall von 3,6 g/dl. In den Therapiestudien wurde bisher eine Dosisreduktion bei einem Hämoglobin unter 10 g/dl, unter 8 g/dl ein Abbruch der Ribavirintherapie durchgeführt.

Die Effektivität von Erythropoetin als zusätzliche Therapie in Bezug auf die Milderung der Anämie und Aufrechterhalten der Ribavirin-Dosis wurde in einer neulich publizierten, prospektiven, randomisierten, doppelblinden Studie (Afdhal et al. 2004) untersucht. 185 Patienten unter Kombinationstherapie, die noch eine Mindesttherapiedauer von 16 Wochen zu absolvieren hatten, und die einen unter 12 g/dl Hämoglobinabfall nach einer mittleren Therapiedauer von 12–14 Wochen aufgewiesen hatten, wurden in 2 Arme randomisiert: (1): Epoetin- α 40.000 IE s. c. wöchentlich zusätzlich zur antiviralen Kombinationstherapie für 8 Wochen, sowie (2): Placebo s. c. für 8 Wochen (DBP, „double-

seltene, aber schwerwiegende Nebenwirkungen

optional Dosisreduktion zur Therapie der Nebenwirkungen

Ribavirin-induzierte hämolytische Anämie

Balance zwischen Ribavirin-Dosierung und zusätzlicher Gabe von Erythropoietin

	<p>blind phase“), gefolgt in beiden Armen von Epoetin-α 40.000 IE s. c. wöchentlich für weitere 8 Wochen (OLP, „open-label phase“). Die Ribavirin-Dosen waren innerhalb der beiden Gruppen sowohl zu Beginn der antiviralen Kombinationstherapie als auch zum Zeitpunkt der Randomisierung ähnlich. Der primäre Endpunkt war die Erhaltung der Ribavirin-Dosis am Ende der 8-wöchigen DBP. Es konnten 88 % der Patienten in der Epoetin-Gruppe und 60 % in der Placebo-Gruppe ihre Ribavirin-Dosis halten ($p < 0,001$). Am Ende der DBP war der mittlere Hämoglobinwert in allen Gewichtsquartilen hochsignifikant ($p < 0,001$) größer als in der Placebogruppe.</p>
<p>Evaluierung einer kosteneffektiven Strategie notwendig</p>	<p>Die Effektivität von Epoetin wurde durch entsprechende Hämoglobinanstiege und Ribavirin-Dosiserhöhungen der Placebo-Gruppe nach dem crossover bestätigt. Weiters kam es zu keinen nennenswerten epoetin-assoziierten unerwünschten Ereignissen, zu keiner nachweisbaren Beeinträchtigung der HCV-Clearance sowie zu einer deutlichen Verbesserung der „quality of life“-Scores.</p>
<p>Patientensubgruppen mit besonderem Nutzen identifiziert</p>	<p>Diese und andere Studien suggerieren den Einsatz von Erythropoetin in der HCV-Kombinationstherapie, die Kosteneffektivität dieser Strategie bedarf allerdings erst einer genauen Evaluierung. Diesbezüglich ist die Definition von Patientensubgruppen (v. a. in Bezug auf den kardiovaskulären Erkrankungsstatus) die von dieser therapeutischen Maßnahme besonders profitieren wünschenswert.</p>
	<p>Neutropenie</p> <p>Pegylierte Interferone verursachen schwerere Neutropenien als Standardinterferone. Die in den Studien verwendete Empfehlung der Dosisreduktion bei Neutrophilen-Zahlen unter 750 Zellen/mm³ wurde aus der Onkologie übernommen. Bei Patienten unter Chemotherapie besteht ein erhöhtes Infektionsrisiko bei Neutrophilen-Zahlen unter 500 Zellen/mm³ und ein maximales Risiko unter 100 Zellen/mm³. Bei Verwendung der 750 Zellen/mm³-Grenze ist die Neutropenie allerdings die häufigste Ursache für IFN-Dosisreduktionen obwohl bei HCV-Patienten auch unter 500 Zellen/mm³ kaum eine erhöhte Infektionsneigung beobachtet wird.</p>
<p>weitere Studien bezüglich G-CSF-Indikation notwendig</p>	<p>Es gibt bisher nur wenige kleine Studien, die vermuten lassen, dass durch die Gabe von G-CSF höhere Neutrophilen-Zahlen während der Therapie aufrechterhalten werden können. Diesbezüglich sind weitere Untersuchungen notwendig. Ein anderer Aspekt ist der Zeitpunkt einer Blutbildkontrolle relativ zur Interferongabe, da Neutrophile mit ungefähr 6 Stunden eine sehr kurze Halbwertszeit besitzen. Unter PEG-IFNα2b-Therapie fand sich bei täglicher Bestimmung ein Anstieg der Neutrophilenzahl zur nächsten wöchentlichen Gabe hin vereinbar mit dem Abfall des Medikamentenspiegels in den Bereich der Nachweisgrenze des verwendeten Tests (Formann et al. 2003).</p>
<p>20–30 % der Patienten betroffen</p> <p>häufiger Grund für Dosisreduktion oder Therapieabbruch</p>	<p>Depressionen</p> <p>Interferon-induzierte Depressionen treten mit einer Inzidenz von ungefähr 20–30 % in Patienten unter Kombinationstherapie mit pegylierten Interferonen auf und sind ein häufiger Grund für Dosisreduktionen oder Therapieabbrüche. Spezifische Studien existieren derzeit nur für Standard-Interferone (Zdilar et al. 2000). Klinisch wichtig ist die möglichst frühzeitige Erkennung einer IFN-induzierten Depression im Therapieverlauf und der gleichzeitige Beginn mit einer antidepressiven Begleitmedikation wobei in Bezug auf SSRIs (selective serotonin reuptake inhibitor) die größte Erfahrung vorhanden ist.</p>

Die wenigen vorhandenen Daten sprechen dafür, dass bei Patienten mit einer anamnestisch bekannten Depression, die unter antidepressiver Therapie dauerhaft beschwerdefrei sind, eine Reaktivierung unter antiviraler Hepatitis C-Therapie unwahrscheinlich ist. Trotzdem muss betont werden, dass die Depression eine potenziell lebensbedrohende Erkrankung darstellt und für Erkennung und Behandlung vom Arzt besondere Aufmerksamkeit aufgebracht werden muss.

**besondere ärztliche
Aufmerksamkeit
erforderlich**

5.3 Hepatitis C-Virusdynamik

5.3.1 Grundlagen der Virusdynamik

Als Viruskinetik werden Änderungen der Viruslast im Blut unter antiviraler Therapie bezeichnet. Unter Virusdynamik versteht man ein mathematisches Konzept, in dem aus der Viruskinetik pathophysiologische Vorgänge abgeleitet werden, d. h. wo, wann und wie im lebenden Organismus Viruspartikel produziert oder eliminiert werden.

Viruskinetik/-dynamik

Bei einer chronischen HCV-Infektion, darunter versteht man einen positiven Virusnachweis für mindestens 6 Monate, zeigt die HCV-Viruslast nur unwesentliche Schwankungen beim unbehandelten Patienten. Dies entspricht einem Gleichgewichtszustand in dem Virusproduktion und -elimination gleich groß sind. Unter antiviraler Therapie werden charakteristische, aber interindividuell unterschiedliche Änderungen der Viruslast beobachtet, die grundsätzlich vom Dosierungsschema abhängig sind. Unter täglicher Standard-IFN-Gabe zeigen die meisten Genotyp-1-Patienten einen biphasischen, dosisabhängigen Abfall der Viruslast nach einer Verzögerung von ca. 8 Stunden nach der ersten Gabe. Der erste rasche Abfall geht nach 24 bis 48 Stunden in einen zweiten, langsameren Abfall über (Neumann et al. 1998). Diese Viruskinetik-Phasen können durch ein komplexes mathematisches Modell simuliert und analysiert werden. Dadurch lassen sich zwei wichtige biologische Parameter ableiten:

**gleichbleibende Viruslast
beim unbehandelten
Patienten**

**bei Therapie
charakteristische
Änderung der Viruslast**

- „ ε “ gibt die Effektivität an, mit der durch die antivirale Therapie die Virusproduktion gehemmt wird. Ein $\varepsilon = 1$ repräsentiert eine vollständige Hemmung während ein $\varepsilon = 0$ komplette Wirkungslosigkeit angibt.
- „ δ “ gibt die Rate, mit der infizierte Zellen durch spezifische Immunmechanismen oder Apoptose eliminiert werden, an (cell death rate).

Wichtig ist, dass die beiden unterschiedlich raschen Phasen des Virusabfalls mit diesen Parametern in folgender Weise korrelieren: Der erste rasche Abfall wird fast ausschließlich durch ε determiniert, d. h. dass ein logarithmischer Virusabfall über 24 h im Prinzip die gleiche quantitative Aussage wie ε selbst beinhaltet. Der zweite, langsamere Abfall wird vor allem durch δ bis zu einem gewissen Grad aber auch durch ε bestimmt. Durch fitten der Lösungsfunktionen des Modells zu den beobachteten Viruselinationsverläufen ist eine Bestimmung dieser Parameter möglich. Dabei zeigte sich eine interindividuelle Schwankungsbreite für ε zwischen 0 und fast 1, also im gesamten theoretisch möglichen Bereich von 0 bis fast 100 %-iger Hemmung der Virusreplikation. Für die Genotypen 2 und 3 wurde, obwohl auch hier Unterschiede bestehen, immer eine gewisse IFN-Effektivität beobachtet. Es soll betont werden, dass das statistisch schlechtere Therapieansprechen des Genotyp 1 durch die Ausweitung des Spektrums bis hin zur kompletten Interferonresistenz zustande kommt und dass es aber auch bei Genotyp 1 eine Untergruppe mit extrem gutem Ansprechen gibt.

**zuerst schneller
und darauf folgend
langsamer Abfall der
Viruslast**

5.3.2 Prädiktion des virologischen Ansprechens (Abbruchregeln)

Wahrscheinlichkeit des Therapieerfolges für Indikationsstellung relevant

Eine Prädiktion des virologischen Ansprechens ist aus mehreren Gründen wichtig. Wie in Kapitel 6 dieses Assessments detailliert beschrieben, ist die antivirale Therapie der chronischen Hepatitis C einerseits äußerst teuer und ihre Nebenwirkungen bedeuten für den Patienten eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität. Deshalb kann die Wahrscheinlichkeit eines Therapieerfolges einen für die Indikationsstellung relevanten Aspekt darstellen. Dies gilt für Patienten mit wenig fortgeschrittener Lebererkrankung und einem milden Krankheitsverlauf, bei denen die Eradikation der Virusinfektion den eigentlichen Zweck der Therapie darstellt (siehe 5.2.1).

auch Entzündungs- und Fibrosehemmung durch Interferontherapie

Es muss aber betont werden, dass bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung, die Wahrscheinlichkeit des virologischen Ansprechens kein Grund sein darf, von einer Therapie Abstand zu nehmen, da andere Interferonwirkungen wie Entzündungs- und Fibrosehemmung sowie eventuell die Verhinderung der Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms (diesbezüglich ist die Datenlage uneindeutig) für den Patienten entscheidend sein können.

quantitativer Abfall der Viruslast ermöglicht Voraussage

Prädiktive Aussagen über virologisches Ansprechen können entweder durch die Viruskinetik im Sinne des quantitativen Virusabfalls oder durch den Zeitpunkt des Negativwerdens eines qualitativen Tests abgeleitet werden. Es bestehen grundsätzliche Unterschiede, bedingt durch die unterschiedliche Pharmakokinetik der Standard- und pegylierten Interferone.

negativ prädiktive Faktoren

In Bezug auf den Zeitpunkt der Negativierung des qualitativen Tests lassen sich negativ prädiktive Faktoren (NPV) aus der folgenden Tabelle entnehmen:

Tabelle 5.3-1: Negativ prädiktive Werte

Therapieschema	Zeitpunkt der Evaluierung	Negativ prädiktiver Wert für SVR
IFN α 2b/RBV für 48 Wochen ¹	4/12/24 Wochen	72/89/99 % (McHutchinson et al. 2001)
PEG-IFN α 2a-Monotherapie ¹	4/12 Wochen	91/98 % (Lee et al. 2002)
PEG-IFN α 2a/RBV für 48 Wochen ²	12 Wochen: alle Genotypen/Gen I	97/98 % (Glue et al. 2000)
PEG-IFN α 2b/RBV für 48 Wochen ²	4/12 Wochen	87/100 % (Davis et al. 2003)

¹ Negativierung der qualitativen HCV-PCR,

² Negativierung der qualitativen HCV-PCR und/oder Abfall um mindestens 2 log der quantitativen HCV-PCR

Kriterien für virologisches Ansprechen nicht erfüllt: Abbruch der Therapie nach 12 Wochen

Aufgrund dieser Daten ist die derzeitige Empfehlung in den meisten Consensus-Statements (einschließlich NIH (National Institutes of Health 2002b) der Abbruch der Therapie nach 12 Wochen, wenn die entsprechenden Kriterien für das virologische Ansprechen nicht erfüllt sind und nicht aus anderen Gründen eine dringende Indikation zum Fortführen der Therapie besteht.

Korrelation: 2. Phase des Viruslastabfalls/SVR

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass die zweite Phase des Virusabfalls mit der SVR korreliert (Zeuzem et al. 2001). Es wurden 3 verschiedene Typen des Abfalls definiert:

- Der flat initial responder mit einer Zerfallskonstante der 2 Eliminationsphase zuordenbaren Exponentialfunktion λ_2 zwischen 0 und 0,05,
- Der slow initial responder mit einem λ_2 zwischen 0,05 und 0,35, sowie
- Der rapid initial responder mit einem λ_2 größer als 0,35.

Dies gilt primär für Standard-Interferone in täglicher Dosierung als auch pegylierte Interferone obwohl hier deutliche Unterschiede bestehen. Bei PEG-IFN α 2b kommt es am 3.–4. Tag nach der 1. Dosis zu einem deutlichen Wiederanstieg der HCV-Konzentration (Buti et al. 2002), wobei hierfür einerseits die kurze Halbwertszeit der Substanz (Formann et al. 2003), andererseits ein bisher nicht geklärt und auch unter zweimal täglicher Standardinterferongabe beobachteter Wiederanstieg (hump) beitragen könnten. Es konnte gezeigt werden, dass das Ausmaß dieses Wiederanstiegs negativ mit der SVR korreliert (Neumann et al. 2002). Unter PEG-IFN α 2a ist der Virusabfall wegen des langsamen Anflutens der Substanz verzögert, sodass zumindest in einer Pilotstudie auch in Patienten mit späterer SVR kein signifikanter Abfall der Viruskonzentration beobachtet wurde (Jessner et al. 2003). Dies ist jedoch höchstwahrscheinlich durch die geringe Anzahl von nur 22 Patienten in dieser Studie bedingt.

**negative Korrelation:
Wiederanstieg nach
1. Dosis/SVR**

Die DITTO-Studie ist bisher die größte Kinetik-Studie unter Therapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin. Wie neulich berichtet (Neumann et al. 2003) erhielten darin 134 Patienten PEG-IFN α 2a/Ribavirin in Standarddosierung (Fried et al. 2002). Die Verteilung für die Genotypen 1/2+3/4/5 war 67/28/4/1 %. Viruslastbestimmungen wurden an den Tagen 0, 1, 4, 7, 8, 15, 22 und 29 durchgeführt. Ziel der Studie war neben dem derzeit empfohlenen und weiter unten beschriebenen Abbruchkriterium zur Woche 12 die Etablierung von Kriterien in Bezug auf einen früheren Zeitpunkt aber mit gleich hohem negativ-prädiktivem Wert von annähernd 100 %. Da keines der Woche-1- oder Woche-4-Kriterien diese Anforderung erfüllte, wurden 2 kombinierte Kriterien berechnet:

Kinetikstudie DITTO

Tabelle 5.3-2: Abbruchkriterien

	Negativ prädiktiver Wert	Spezifität	Positiv prädiktiver Wert
„DITTO-1st-week“: Viruslast kleiner als 5,5 dekadische Logarithmen am Tag 4 und/oder ein Abfall größer als 0,5 Logarithmen	100 %	28 %	70 %
„DITTO-2nd slope“: Virusabfall Tag 8–29 und/oder Tag 15–29 größer als 0,3 logs/Woche	100 %	34 %	72 %
Woche 12 (Standardkriterium): HCV-RNA negativ und/oder Abfall größer als 2 logs	100 %	21 %	68 %

Quelle: Neumann et al. 2003

Aufgrund dieser vorerst lediglich in Abstractform publizierten Daten scheint es möglich auch unter PEG-IFN α 2a/Ribavirin-Kombinationstherapie bereits wesentlich früher als zur Woche 12 ein Nichtansprechen vorherzusagen. Bemerkenswert bei diesen Kriterien sind auch die vergleichbaren positiv prädiktiven Werte.

**Voraussage über
Therapieansprechen
wahrscheinlich schon
vor Woche 12 möglich**

5.4 Induktionstherapie

5.4.1 Prinzip von Induktion und Erhaltungstherapie

experimentelles Konzept	Ein bisher noch immer experimentelles Konzept teilt die Behandlung in eine Induktionsphase und eine Erhaltungsphase auf (Pawlotsky 2000; Ferenci 1999).
Induktionsphase: Hemmung der Neuproduktion von HCV	Während der ersteren werden zirkulierende Viruspartikel vor allem durch Hemmung der Neuproduktion bis zum Negativwerden der qualitativen PCR reduziert. Die Einteilung in jene beiden Therapiephasen ist daher grundsätzlich artifiziell, da abhängig von der Sensitivität des qualitativen Assays. In der Erhaltungsphase kommt es primär zur Elimination virusinfizierter Zellen durch zelluläre Immunmechanismen und Apoptose (Bertoletti et al. 2003). Somit lässt bei fixer Therapiedauer ein frühes virologisches Ansprechen mehr Zeit für die Erhaltungsphase.
Erhaltungsphase: Elimination virusinfizierter Zellen	
initialer Virusabfall dosisabhängig	Wie bereits weiter oben erwähnt, ist der initiale Virusabfall dosisabhängig, und zwar sowohl in SVR als auch in Nonrespondern (Jessner et al. 2001). Daher ist die Zeitspanne bis zum Negativwerden der HCV-PCR kürzer für höhere Interferondosen (Bekkering et al. 2001). Somit erhebt sich die wichtige Frage, ob durch eine Hochdosis-Induktionstherapie bessere Therapieresultate erzielt werden können, was vor allem für die Genotyp-1-Infektion wünschenswert wäre.

5.4.2 Induktionstherapiestudien

fast 2-fach erhöhte SVR-Rate für Hochdosis- Induktionstherapie bei Genotyp 1	<p>Die meisten Induktionstherapiestudien mit IFN-Monotherapie brachten enttäuschende Resultate, obwohl sporadisch Vorteile bei anderen Genotypen als 1 berichtet wurden.</p> <p>In einer österreichischen Multizentrumstudie (Ferenci et al. 2001a) wurden 373 IFN-naive Patienten in 3 während der ersten 14 Therapiewochen unterschiedliche Therapiearme randomisiert: (1): 10 MU IFNα2b täglich für 14 Tage, gefolgt von 10 MU IFNα2b jeden 2. Tag für 12 Wochen; (2): 5 MU IFNα2b täglich für 14 Wochen; (3): 5 MU IFNα2b jeden 2. Tag für 14 Wochen. Alle Gruppen erhielten 5 MU IFNα2b jeden 2. Tag für weitere 24 Wochen. Während der gesamten Therapiedauer von 38 Wochen erhielten die Patienten 1.000–1.200 mg Ribavirin täglich abhängig vom Körpergewicht. Obwohl die ETR sowie die SVR keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen zeigten, erbrachte eine Analyse der Genotyp-1-Gruppe eine fast 2-fach erhöhte SVR-Rate für die Hochdosis-Induktionstherapie-Gruppe (44,2/28,6/27,0). Eine Studie mit dem identen Protokoll an Nonrespondern und Relapsern auf vorangegangene IFN-Monotherapie zeigte allerdings keinen analogen Benefit (Steindl-Munda et al. 2003).</p> <p>In einer belgischen Multizentrumstudie (Van Vlierberghe et al. 2004) wurden 454 Patienten in zwei Arme randomisiert: 5 MU IFNα2b (1): täglich oder (2): dreimal wöchentlich für jeweils 8 Wochen gefolgt von 3 MU IFNα2b dreimal wöchentlich für weitere 10 Monate in jedem Arm. Ab der 5. Woche erhielten beide Arme Ribavirin in Standarddosierung. Der Anteil der Genotyp-1-Patienten war 69 %. Das virologische Ansprechen zur Woche 8 für die beiden Arme war 66/67 % ($p < 0,01$). Die ETR- und SVR-Raten waren aber nicht signifikant unterschiedlich: 53/50 % und 41/33 %.</p> <p>In einer weiteren Studie, die bisher nur in Abstractform vorliegt (Carithers et al. 2000) erhielten 625 Patienten entweder (1): 10 MU IFNα2b täglich für 2 Wochen + 5 MU IFNα2b täglich für 6 Wochen + 3 MU IFNα2b täglich für 16 Wochen, gefolgt von 3 MU IFNα2b dreimal wöchentlich für weitere 24</p>
---	--

Wochen oder (2): die damalige Standardtherapie mit 3 MU IFN α 2b dreimal wöchentlich für 48 Wochen. Auch hier wurde Ribavirin in Standarddosierung gegeben. Wieder war das frühe virologische Ansprechen (definiert durch einen qualitativen Test) höher in der Gruppe 1 und dieser Unterschied war besonders groß für Genotyp-1-Patienten: 46 versus 21 %. Die ETR und SVR-Raten waren abermals ähnlich obwohl ein Trend für höhere SVR in der Induktionstherapiegruppe für Patienten mit Genotyp 1 und hoher Viruslast beobachtet wurde (34 versus 28 %).

Einige kleinere Studien mit IFN-Induktionstherapie plus Ribavirin und auch Amantadin (siehe 5.6) erbrachten ebenfalls durchwegs negative Resultate.

5.4.3 Interpretation und Aspekte für zukünftige Therapieprotokolle

Die oben beschriebenen Induktionstherapiestudien erbrachten für virologisches Langzeitansprechen (SVR) durchwegs enttäuschende Resultate. Nur in der österreichischen Studie (Ferenci et al. 2001a) konnte ein signifikanter Vorteil für Genotyp-1-Patienten beobachtet werden. In diesem Zusammenhang scheint von Interesse, dass gerade hier mit 5 MU IFN α jeden 2. Tag eine höhere Erhaltungsdosis als in den anderen beiden großen Studien gegeben wurde. Es ist explizit gezeigt worden, dass für Genotyp-1-Patienten die Kombination mit Ribavirin 5 MU IFN α dreimal in der Woche wesentlich effektiver als 3 MU IFN α dreimal in der Woche ist (Mangia et al. 2002). Obwohl aufgrund der in Kinetik-Studien beobachteten großen interindividuellen Bandbreite der Elimination infizierter Zellen davon ausgegangen werden kann, dass in der Erhaltungsphase die Therapiedauer eine wesentlich Rolle spielt, dürfte dies auch für die Dosis der Fall sein. Die Dosisabhängigkeit ist aber wegen des Fehlens eines direkten Response-Parameters bei definitionsgemäß negativem HCV-PCR-Nachweis im Gegensatz zur Induktionsphase nicht direkt nachvollziehbar. Somit besteht theoretisch die Möglichkeit, dass eine hocheffektive Viruselimination während der Induktionsphase durch eine insuffiziente Dosierung während der Erhaltungsphase wieder zunichte gemacht wird.

Ein weiteres Problem der bisherigen Studien besteht in einer offensichtlich inadäquaten Patientenselektion. Wie in Kapitel 5.3.2 diskutiert besteht für Genotyp 1 eine extrem große Bandbreite an Interferonsensitivität. Obwohl auch beim flat initial responder zumindest in der 1. Phase der Viruselimination innerhalb von 24–48 Stunden eine gewisse Dosisabhängigkeit beobachtet werden kann (Jessner et al. 2001), ist es unwahrscheinlich dass jeder Nonresponder durch eine Erhöhung der Dosis zu einem responder werden kann. Die bisherigen Daten zeigen, wenn auch nur in Bezug auf Standard-IFN, zwar eine deutliche Erhöhung des virologischen Ansprechens während der Therapie, doch bleibt unter Induktionstherapie ein wesentlicher Anteil der Patienten Nonresponder. Andererseits erreichen je nach Interferon 30–40 % der Genotyp-1-Patienten unter Kombinationstherapie ein virologisches Langzeitansprechen. Damit existieren bereits 2 Untergruppen, die gemeinsam mehr als 50 % aller Genotyp-1-Patienten ausmachen, bei denen a priori kein Unterschied im Ansprechen unter Induktionstherapie zu erwarten ist. Dies könnte der Grund für die nichtsignifikanten Unterschiede in den beschriebenen Induktionstherapiestudien sein. Die richtige Fragestellung wäre, ob es eine Subgruppe von Patienten mit intermediärem Ansprechverhalten gibt, die von einer Induktionstherapie profitieren könnte. Entsprechende Protokolle müssen daher eine adäquate Patientenselektion auf Basis der frühen Viruskinetik berücksichtigen.

durchwegs enttäuschende Resultate SVR betreffend

Therapiedauer und Dosierung wesentlich

inadäquate Patientenselektion

extrem große Bandbreite an Interferonsensitivität bei Genotyp 1

5.5 Spezielle Patientenpopulationen

5.5.1 Lebertransplantierte

**Weiterbestehen der
HCV-Infektion auch nach
Lebertransplantation**

Derzeit werden ca. 40 % der Lebertransplantationen wegen einer chronischen Hepatitis C durchgeführt. Praktisch ausnahmslos besteht die HCV-Infektion nach der Transplantation weiter (Neuberger 2003). Der Krankheitsverlauf der dadurch wiederkehrenden Hepatitis ist zwar interindividuell höchst unterschiedlich, doch ist er im Durchschnitt wesentlich rascher als im Nichttransplantierten. In ca. 20 % der Patienten entwickelt sich innerhalb von 5 Jahren erneut eine Leberzirrhose mit einem besonders hohen Dekompensationsrisiko. Die Progressionsgeschwindigkeit korreliert mit dem Grad der Immunsuppression in der Posttransplantationsphase. Bis zu 5 % der Patienten entwickeln ein frühes Transplantatversagen wegen einer schweren cholestatischen Hepatitis ohne Transplantatzirrhose. Mehr als 10 % aller Transplantatempfänger, deren Indikation für eine Lebertransplantation eine Hepatitis C-Zirrhose war, benötigen eine Retransplantation aufgrund eines HCV-assoziierten Transplantatversagens. Diesbezüglich gibt es verschiedene, mehr oder weniger abgesicherte Risikofaktoren. Diese betreffen einerseits das Spenderorgan selbst (Spenderalter, Ischämiezeiten, split liver), andererseits den Transplantatempfänger (Adipositas, Alkoholabusus, Hyperglykämien).

**Progression
abhängig vom Grad der
Immunsuppression**

**in 10 %
Retransplantation
erforderlich**

**nur begrenzter
Therapieerfolg bei
Hepatitis C nach
Transplantation**

Die Therapie der rekurrenten Hepatitis C nach Lebertransplantation ist derzeit noch im experimentellen Stadium und sollte innerhalb von klinischen Studien stattfinden. Die Behandlung dieser Erkrankung mit Interferon oder Interferon/Ribavirin-Kombinationstherapie hat nur beschränkten Erfolg gezeigt (Gane 2002). Unter IFN-Monotherapie wurden trotz ETR-Raten von 25–50 % nur sporadisch Patienten mit Langzeitansprechen beschrieben (0–2,5 %). Eine Ribavirin-Monotherapie führte in 50–70 % der Leber- und/oder Nierentransplantierten zu einer Normalisierung der Transaminasen im Vergleich von 30–40 % im Immunkompetenten. Dieses biochemische Ansprechen hat aber keinen Einfluss auf die Fibroseprogression. Wie im Immunkompetenten wurde eine Steigerung der Effektivität durch IFN/Ribavirin-Kombinationstherapie mit SVR-Raten von 17–27 % erreicht. Der Prozentsatz der Therapieabbrüche wegen schweren Medikamentennebenwirkungen war aber mit 20–50 % sehr hoch.

**neue
Studienergebnisse**

In einer kürzlich publizierten Pilotstudie (Dumortier et al. 2004) wurde eine 12-monatige Kombinationstherapie mit PEG-IFN α 2b und Ribavirin in 20 Patienten, wovon 80 % mit Genotyp 1 infiziert waren, verabreicht. Es wurden ansteigende Dosierungen von 0,5 bis 1 μ g/kg/Woche für PEG-IFN und 400 bis 1.000–1.200 mg für Ribavirin gegeben. Es gab 4 Therapieabbrüche wegen Nebenwirkungen. In 6 Patienten musste die PEG-IFN-Dosis auf 0,5 μ g/kg/Woche reduziert werden. In 13 von den 16 die Therapie fortführenden Patienten musste die Ribavirin-Dosis wegen Anämie reduziert werden. In 5 von 20 Patienten musste eine Steigerung der Immunsuppression wegen einer milden akuten Transplantatabstoßung in Kauf genommen werden. Es wurde ein biochemisches Ansprechen in 75 %, eine ETR in 55 % und eine SVR in 45 % beobachtet. Dies ist eine niedrige Relapse-Rate. Weiters zeigte sich eine signifikante Besserung im Metavir-Aktivitäts- und Fibrosescore.

In einer weiteren rezenten Studie (Rodriguez-Luna et al. 2004) wurden 37 Patienten mit einem zunächst analogen Therapieschema behandelt, mit dem Unterschied, dass die Therapie für ein volles Jahr nach Negativwerden der HCV-PCR fortgeführt wurde und erst in Woche 48-Nonrespondern abgebrochen wurde. Die Therapie wurde in 37 % der Patienten abgebrochen, von den restlichen 63 % erreichten 37 % eine ETR. Von diesem hatten 5 (26 %) eine

SVR. Es fand sich ebenfalls eine Verringerung im Fibrosescore sowie wie erwartet ein statistisch schlechteres Ansprechen der Genotyp-1-Infizierten. In 14 Patienten (73,7 %) war wegen Anämie eine Erythropoetin-Gabe erforderlich. In 9 Patienten (47 %) wegen Neutropenie eine G-CSF-Gabe (*granulocyte colony stimulating factor*). Neun Patienten (47 %) entwickelten eine Thrombopenie. Trotz Dosisreduktionen musste kein Patient wegen hämatologischen Nebenwirkungen abgebrochen werden. Vierzehn Patienten erlitten eine IFN-induzierte Depression, welche mit SSRIs behandelt wurde. In einem Patienten wurde die Therapie wegen Abstoßung abgebrochen.

Die beschriebenen Studien zeigen, dass eine Therapie der Hepatitis C im Lebertransplantatempfänger möglich und wegen der Heilungsraten unter PEG-IFN/Ribavirin auch sinnvoll ist. Aufgrund der Schwere und hohen Inzidenz von unter anderem hämatologischen Nebenwirkungen ist jedoch häufig die Gabe von Wachstumsfaktoren notwendig. Neben einer Steigerung der Therapieeffektivität ist vor allem die Etablierung von prädiktiven Faktoren für virologisches Langzeitansprechen sowie für IFN-induzierte Transplantatabstoßung in weiterer Zukunft wünschenswert.

Gabe von Wachstumsfaktoren zur Therapie der Nebenwirkungen

Etablierung prädiktiver Faktoren essenziell

5.5.2 HIV-Koinfizierte

In den industrialisierten Ländern liegt in ca. 25 % bis 30 % der HIV-Patienten eine HCV-Koinfektion vor. Mit der Einführung der HAART („Highly Active Antiretroviral Therapy“) hat sich die Prognose der HIV-Erkrankung seit 1996 drastisch verbessert. Da aber die Hepatitis C in Koinfizierten rascher progredient ist, erleben immer mehr Patienten mit gut kontrollierter HIV-Infektion (negative HIV-PCR unter HAART) die Folgen der Lebererkrankung. Dadurch ist eine neue, therapeutisch problematische Patientengruppe entstanden.

rasch progredienter Hepatitis C-Verlauf bei HIV-Koinfektion

Die Prävalenz der HIV/HCV-Koinfektion ist abhängig von der HIV-Risikogruppe. Sie ist mit unter 20 % niedrig bei hetero- und homosexuellen Personen, da das Risiko einer sexuellen HCV-Übertragung wesentlich niedriger als jenes der sexuellen HIV-Übertragung ist. Dies gilt auch für das vertikale Übertragungsrisiko von Mutter zu Kind während der Geburt, das für HIV 20–30 %, für HCV 2–5 % beträgt, wobei das HCV-Übertragungsrisiko durch HIV-Koinfektion wahrscheinlich aufgrund höherer Virämien ansteigt. Bei über intravenösen Drogenabusus akquirierter HIV-Infektion wird hingegen über HCV-Prävalenzen von 50–90 % berichtet. Anders betrachtet ist in der HCV-infizierten Population die Prävalenz einer HIV-Koinfektion wegen des weit geringeren parenteralen Übertragungsrisikos niedrig.

HCV-Prävalenz abhängig von HIV-Risikogruppe

50–90 % HCV-Prävalenz bei i. v. Drogenabhängigen

Eine HIV-Koinfektion hat auf viele Aspekte der Hepatitis C negative Einflüsse. Die Spontanheilungsrate nach akuter Infektion von 15–30 % sinkt durch HIV-Koinfektion auf 5–10 %, abhängig von der CD4+T-Lymphozytenzellzahl. Bei chronischer Hepatitis C führt HIV zu höheren Virusspiegeln und einem mindestens doppelt so raschen Fortschreiten zur Zirrhose, sowie zu einer höheren Inzidenz von Leberversagen und hepatozellulärem Karzinom. Weiters ist gut belegt, dass durch HIV-assoziierte Immunsuppression der Prozentanteil der seronegativen Infektionen ansteigt, wodurch die Sensitivität des HCV-ELISA für das oft empfohlene HCV-Screening im HIV-Kranken abnimmt. Bei ungeklärter Transaminasenerhöhung sollte daher beim HIV-Patienten immer eine HCV-PCR durchgeführt werden.

HCV-PCR mandatorisch bei ungeklärter Transaminasenerhöhung beim HIV-Infizierten

Andererseits kann die HCV-bedingte Lebererkrankung negative Einflüsse auf den Verlauf der HIV-Erkrankung z. B. im Sinne einer herabgesetzten Verträglichkeit von HAART, haben. Da die Hepatotoxizität von HAART fast immer reversibel ist, stellt die Hepatitis C aber keine Kontraindikation dagegen

HCV-Infektion beeinflusst HIV-Therapie

	<p>dar, solange es nicht zu Transaminasenerhöhungen von über dem Fünffachen des Normalwertes kommt. Zur Frage ob die Präsenz von HCV per se einen ungünstigen Verlauf auf die HIV-Erkrankung hat gibt es widersprüchliche Daten.</p>
<p>vorbeugende Maßnahmen empfehlenswert</p>	<p>In Bezug auf die Behandlung von HCV/HIV-Koinfizierten ist das Ausschalten von Faktoren die die Progression der Lebererkrankung beschleunigen wichtig. Falls keine Immunität besteht sollte gegen Hepatitis A und B geimpft, sowie dem Patienten eine strikte Alkoholabstinenz dringend empfohlen werden. Wegen der rascheren Progression und der verminderten Effektivität und Verträglichkeit von IFN-basierenden Therapien im Vergleich zu monoinfizierten HCV-Kranken wird in fast allen Patienten und auch bei normalen Transaminasen eine Leberbiopsie gerechtfertigt sein (Thomas 2002).</p>
<p>Leberbiopsie indiziert</p>	
<p>präliminäre Therapiestudienergebnisse</p>	<p>Über die Behandlung von HCV bei HIV-Koinfektion gibt es nur präliminäre Daten. Insbesondere gibt es noch keine randomisierten Studien in Bezug auf Kombinationstherapie mit pegylierten Interferonen und Ribavirin. In Bezug auf die Verträglichkeit von Ribavirin in dieser Patientengruppe ist besondere Vorsicht notwendig, da einerseits Ribavirin-induzierte Anämien häufiger und schwerer ausfallen und andererseits zumindest in-vitro-Daten eine Medikamenteninteraktion mit verschiedenen antiretroviralen Substanzen gezeigt haben, was allerdings in klinischen Studien nicht im Sinne einer verminderten Aktivität von HAART bestätigt wurde (Sulkowski 2004).</p>
<p>vorsichtiger Einsatz von Ribavirin</p>	
<p>RCT: Kombinationstherapie IFN-α2b/Ribavirin im Vergleich zu Plazebo</p>	<p>Eine vor kurzem publizierte, plazebo-kontrollierte randomisierte Studie (Bräu et al. 2004) an 107 Patienten mit HIV/HCV-Koinfektion hatte zwei Therapiearme: IFN-α2b 3 MU dreimal wöchentlich für 48 Wochen mit entweder 800 mg Ribavirin täglich für die gesamte Therapiedauer (1), oder (2): 16 Wochen Plazebo gefolgt von Ribavirin in gleicher Dosierung für den Rest des Therapiezyklus. Der primäre Endpunkt, nämlich die SVR-Rate war mit 11.3/5.6 % (P = 0.32) nicht verschieden zwischen den Armen. In Gruppe 1 war die SVR-Rate niedriger in Genotyp 1 (2.5 %) als in den Genotyp-2 bis 4-Patienten (41.7 %, P = 0.002). Eine hohe Zahl von 55 Patienten brach die Therapie vor allem wegen Nebenwirkungen frühzeitig ab. 22 % der zu Therapiebeginn HIV-virämischen Patienten war zur Woche 12 HIV-RNA negativ und innerhalb dieser Therapiephase kam es in der Gruppe 1 zu einem Anstieg der CD4+ Zellzahl. Somit besserte sich die HIV-Infektion tendenziell unter Therapie für die chronische Hepatitis C. Die Ribavirin-induzierte Anämie war mit einer Zidovudine-Therapie assoziiert. Es traten ähnliche Nebenwirkungen wie bei HCV-Monoinfektion aber mit höherer Frequenz auf.</p>
	<p>Eine weitere, rezente offene prospektive Studie (Moreno et al. 2004) evaluierte die Kombinationstherapie mit PEG-IFNα2b 50 μg/kg einmal wöchentlich plus 800 mg Ribavirin täglich für 48 Wochen. Es erreichten 11 von 35 Patienten eine SVR (31 %). Diese war wesentlich höher für die Genotypen 2 und 3 (54 %) als für Genotyp 1 (21 %, P < 0.05). Ein log change von 1,5 innerhalb der ersten 12 Wochen war ein guter Prädiktor für eine SVR. Auch in dieser Studie war die Anämie mit Zidovudine-Gabe assoziiert.</p>
<p>Auftreten von Medikamentenwechselwirkungen</p>	<p>Obwohl in beiden Studien keine fatalen HAART-Medikamenteninteraktionen beschrieben wurden gibt es z. B. schwere Laktatazidosen durch Wechselwirkung zwischen Didanosin und Ribavirin. Weiters erbrachten kleinere Induktionsstudien keinen wesentlichen Erfolg.</p>
<p>schlechteres Ansprechen auf HCV-Therapie bei HIV-Koinfektion</p>	<p>Insgesamt ist das Ansprechen auf antivirale Therapie in dieser auch von der Compliance hochproblematischen Patientengruppe wesentlich schlechter als in den nicht HIV-infizierten HCV-Patienten. Es ist zu hoffen, dass für PEG-IFN/Ribavirin-Kombinationstherapie wesentlich höhere Heilungsraten erzielt werden können. Diesbezüglich werden publizierte Resultate von 3 großen, kon-</p>

trollierten, randomisierten Studien erwartet, welche Effektivität und Verträglichkeit von PEG-IFN α 2a (APRICOT, 868 Patienten; AACTG 5.071, 134 Patienten) und PEG-IFN α 2b (RIBAVIC, 408 Patienten) jeweils plus Ribavirin, mit Standard IFN/Ribavirin-Kombinationstherapie vergleichen werden. In Abstractform publizierte Daten aus der APRICOT-Studie zeigten SVR-Raten von 40/20/12% für PEGIFN α 2a/Ribavirin-, PEGIFN α 2a-Mono-, und Standard-IFN/Ribavirin-Therapie (Torriani et al. 2004). Diese könnten eine breite Zulassung für die Therapie der HIV/HCV unter kontrollierten Indikationen nach sich ziehen. Bis dahin müssen Therapieentscheidungen wie im NIH-Census (National Institutes of Health 2002b) empfohlen auf individueller Basis erfolgen.

neue Ergebnisse aus großen RCTs erwartet

derzeit Therapieentscheidung auf individueller Basis

5.5.3 Virologische Nonresponder

Es gibt für Patienten, die auf eine IFN-basierende Therapie nicht mit einer SVR angesprochen haben, zwei mögliche Indikationen für eine Retherapie mit IFN. Einerseits kann mit einem neueren und effektiveren Therapieschema ein weiterer Versuch gestartet werden, eine SVR herbeizuführen. Andererseits kann versucht werden durch sekundär-therapeutische Wirkungen von IFN bei der chronischen Hepatitis C, wie Hemmung der Fibrosebildung und damit der Krankheitsprogression und Senkung der Inzidenz des hepatozellulären Karzinoms, eine Verbesserung des Krankheitsverlaufes zu bewirken.

mögliche Indikationen für eine Retherapie

Ein wichtiger Aspekt für die Indikationsstellung der Retherapie ist das virologische Ansprechverhalten auf die Vortherapie (Shiffman 2002). Wie weiter oben diskutiert besteht vor allem bei Genotyp 1 ein großes Spektrum an Interferonsensitivität. Diesbezüglich kann das Ansprechverhalten durch Bestimmung des quantitativen Virusabfalls sehr gut definiert werden. In den meisten Therapiestudien sowie auch in der Praxis liegen keine quantitativen virus load (Last) Verläufe vor, sodass die Interferonsensitivität nur an qualitativen Resultaten gemessen werden kann. Für Patienten mit ETR ist diese in einem hohen Maße gegeben, doch besteht in der Einschätzung von Relapsen eine Variabilität einerseits durch unterschiedliche Sensitivitätsschwellen qualitativer Assays (Pawlotsky 2002a), andererseits durch eine je nach Häufigkeit der qualitativen Virusbestimmungen während der Therapie nur grobe Definition des Zeitpunkts des Negativwerdens (HCV-RNA).

virologisches Ansprechverhalten bei Vortherapie entscheidend

In der Gruppe der sogenannten Nonresponder besteht ebenfalls eine beträchtliche Variabilität der Interferonsensitivität, da beim alleinigen Vorliegen von qualitativen Daten unklar ist, ob der Patient überhaupt keinen Virusabfall hatte, oder ob zu Therapieende gerade die Sensitivitätsschwelle des qualitativen Tests nicht erreicht wurde. Somit beinhaltet der Begriff Relapse ein gewisses Maß an Interferonsensitivität, Nonresponse schließt diese aber nicht aus.

variable Interferonsensitivität bei Nonrespondern

Die meisten Studien evaluierten die Retherapie von IFN-Nonrespondern mit Standard-IFN/Ribavirin-Kombinationstherapie. SVR-Raten variierten zwischen 0 % und 21 %, doch die meisten Studien zeigten Raten zwischen 12 % und 15 %. Wie zu erwarten waren positiv prädiktive Faktoren für SVR eine Therapiedauer von 48 statt 24 Wochen, niedrige HCV-RNA-Konzentrationen vor der Retherapie, keine Zirrhose, andere Genotypen als 1 sowie ein vorangegangenes partiell-quantitatives Ansprechen auf IFN-Monotherapie.

zumeist Studien mit Standard-IFN/Ribavirin-Retherapie

Von vordergründigem Interesse ist die Retherapie mit PEG-IFN/Ribavirin-Kombinationstherapie. In der größten publizierten Studie (Shiffman et al. 2004) aus dem HALT C-Trial (Hepatitis C Antiviral Long-term Treatment against Cirrhosis) wurden 604 Patienten, die Nonresponder auf Interferon-Monotherapie (n = 219) oder IFN/Ribavirin-Kombinationstherapie (n = 385) waren in-

Retherapie mit PEG-IFN/Ribavirin von Interesse

kludiert. Alle Patienten hatten eine fortgeschrittene Fibrose oder Zirrhose entsprechend einem Fibrorestadium nach Ishak von 3–6, 89 % waren mit Genotyp 1 infiziert. Die Therapie bestand aus PEG-IFN α 2a 180 μ g wöchentlich plus 1.000 mg (Körpergewicht \leq 75 kg) oder 1.200 mg (Körpergewicht $>$ 75 kg) Ribavirin täglich. Im Falle eines virologischen Ansprechens (definiert durch den Cobas Amplicor HCV $\text{\textcircled{R}}$ Assay v2.0) nach 20 Wochen wurde die Therapie bis zur Beendigung eines 48-Wochen-Zyklus fortgesetzt mit dem üblichen Follow-up von 24 Wochen zur Bestimmung der SVR. Nonresponder zur Woche 20 wurden in 2 Arme randomisiert: (1): PEG-IFN α 2a 90 μ g wöchentlich als Monotherapie oder (2): Plazebo, jeweils für weitere 3,5 Jahre.

360 Patienten (60 %) waren Woche-20-Nonresponder und wurden daher in die Erhaltungsphase der HALT-C-Studie randomisiert. Von den verbleibenden 210 erlitten 18 (3 %) einen Durchbruch (breakthrough) und 192 (32 %) erreichten eine ETR. Von diesen erlitten 78 (41 %) einen Relapse und 5 Patienten fielen aus der Studie. Eine SVR erreichten daher 109 (18 %) der Patienten. Die folgende Tabelle zeigt diese Daten einschließlich Subgruppenanalysen.

Tabelle 5.5-1: Responseverhalten bei Retherapie von Nonrespondern

		n	Wo20 Response	Wo48 Response	Wo72 Response
Gesamt		604	35 %	32 %	18 %
Vortherapie	Mono	219	47 %	44 %	28 %
	Kombi	385	28 %	25 %	12 %
Genotyp	1	539	30 %	27 %	14 %
	2	31	81 %	81 %	65 %
	3	26	81 %	77 %	54 %
Zirrhose	Ja	233	26 %	23 %	11 %
	nein	371	40 %	37 %	23 %

Quelle: Shiffman et al. 2004

**keine Retherapie bei
Genotyp 1 empfohlen,**

**bessere Ansprech-
wahrscheinlichkeit für
Genotyp 2**

**Retherapie bei Relapse
als sinnvoll erachtet**

**mangelhafte
Compliance beeinflusst
Therapieerfolg**

Die SVR-Rate für Genotyp 1 ist mit 12 % enttäuschend niedrig, somit kann diesbezüglich generell keine Retherapie empfohlen werden. Weiters fällt ein Trend einer besseren Ansprechwahrscheinlichkeit für Genotyp 2 im Vergleich zu Genotyp 3 auf. Dies wurde auch in einer gerade publizierten Studie (Zeuzem et al. 2004) für IFN-naive Patienten gezeigt und könnte mit dem genotyp-3-assoziierten höheren Steatosegrad in ursächlichem Zusammenhang stehen.

In Bezug auf Relapser auf IFN-Monotherapie wurde in einer bereits klassischen, randomisierten Studie (Davis et al. 1998) an 345 Patienten gezeigt, dass die Kombinationstherapie mit Ribavirin sinnvoll für eine Retherapie ist. 49 % der Patienten in der Ribavirin-Gruppe (bei 3 MU IFN α dreimal wöchentlich) erreichten eine SVR im Gegensatz von nur 5 % in der Plazebo-Gruppe. In einer weiteren Studie konnte ein Benefit einer 24-wöchigen Ribavirin-Monotherapie über die Kombinationstherapiephase hinaus ausgeschlossen werden. Für die Retherapie von Relapsen mit pegyliertem Interferon gibt es bisher keine publizierten Daten. In einer Studie, bisher nur in Abstractform publiziert, erreichten 60 % der Retherapierten eine SVR unter 1,5 μ g PEG-IFN α 2b plus 800 mg Ribavirin (Jacobsen 2002).

Einen extrem wichtigen Aspekt stellt die Frage dar, inwieweit eine mangelhafte Compliance auch aufgrund aufgetretener Nebenwirkungen die Ursache für einen mangelnden Erfolg der Vortherapie war. Diesbezüglich ist eine ausführliche Anamnese und Beratung des Patienten entscheidend. Bereits einmal auf-

getretene Nebenwirkungen sollten nach Möglichkeit bereits prophylaktisch behandelt werden. Dies gilt insbesondere für IFN-induzierte Depressionen. Weiters ist das Einhalten einer strikten Alkoholkarenz von großer Bedeutung.

Zusammenfassend ist die Verbesserung der SVR-Rate durch die Kombinationstherapie mit pegylierten Interferonen mit kaum mehr als 10 % einzuschätzen. Eine Retheraapie scheint nur für Patienten, die aufgrund der klinischen Konstellation eine dringende Indikation aufweisen oder bei denen trotz Nonresponse ein Abfall der HCV-RNA um mindestens 2 logs dokumentiert war, sinnvoll. Dringende Indikationen stellen fortgeschrittene Fibrosestadien sowie mögliche gravierende extrahepatische Manifestationen dar.

Verbesserung der SVR-Rate bei Retheraapie um 10 %, ...

... daher strikte Indikationsstellung bei Retheraapie erforderlich

5.5.4 Kinder

Auf Kinder kommt nur ein kleiner Anteil der HCV-Infizierten, doch dürfte die Dunkelziffer höher als bei Erwachsenen liegen, da im Rahmen von pädiatrischen Routineuntersuchungen eine Bestimmung der Transaminasen nicht üblich ist. In Kindern ohne einen identifizierbaren Risikofaktor wurden Seroprävalenzraten von 0 % in Japan, Taiwan und Ägypten, 0,4 % in Italien, 0,9 % in Saudi Arabien und bis zu 14,5 % in Kamerun beobachtet. In den USA lagen diese Werte bei 0,2 % im Alter unter 12 Jahren, sowie 0,4 % zwischen 12 und 19 Jahren (Jonas 2002).

regional unterschiedliche Prävalenzraten bei Kindern

Vor 1991 lag das größte HCV-Übertragungsrisiko der pädiatrischen Population in der Transfusion von Blut- und Blutprodukten im Rahmen von hämophilen Erkrankungen, Chemotherapien wegen maligner Erkrankungen, sowie sonstigen Erkrankungen mit häufigem Transfusionsbedarf wie z. B. Thalassämien. Weltweit liegt die Infektionsrate in multitransfunden Kindern bei 50–95 %.

HCV-Übertragung durch Blut und Blutprodukte häufig

Das Risiko einer perinatalen Übertragung ist wie bereits weiter oben erwähnt mit höchstens 5 % niedrig (Yeung et al. 2001), doch ist dieser Übertragungsweg bei der relativ hohen Prävalenz von 1,2 % (USA) in gebärfähigen Frauen für fast alle Neuinfektionen nach 1991 verantwortlich. Grundsätzlich korreliert das Infektionsrisiko auch in Kindern mit dem Alter und mit dem Aufnehmen von sexuellen Kontakten. Eine horizontale Übertragung unter Kindern ist selten. Gemäß den Empfehlungen der American Academy of Pediatrics besteht für HCV-positive Kinder keine Notwendigkeit, den Aufenthalt in Schulen und Horten mit normalen Tagesaktivitäten einschließlich Sport einzuschränken.

niedriges perinatales Übertragungsrisiko

Der natürliche Verlauf der Erkrankung ist in Kindern grundsätzlich mild und es kommt höchst selten zu einer schweren oder dekompensierten Lebererkrankung während der Kindheit. Da die Spontanheilungsrate weniger als 20 % beträgt, ist im Erwachsenenalter mit einer wesentlichen Morbidität und Mortalität zu rechnen.

milder natürlicher Krankheitsverlauf in der Kindheit

Die meisten bisher publizierten Studien in Bezug auf antivirale Therapie evaluierten IFN-Monotherapie. Es wurden in allen Arbeiten ähnliche SVR-Raten von 33 % bis 45 % angegeben. Diese Ansprechraten sind wesentlich höher als für Erwachsene und könnten mit günstigen prognostischen Faktoren in Kindern, wie früheres Erkrankungsstadium, höhere relative Interferondosis, sowie ein Fehlen von Begleiterkrankungen, in Zusammenhang stehen. In Bezug auf Interferon/Ribavirin-Kombinationstherapie gibt es bisher wenige Daten.

zumeist IFN-Monotherapie in Studien evaluiert

In einer unkontrollierten Pilotstudie (Wirth et al. 2002) wurden 41 Kinder und Jugendliche mit einem mittleren Alter von 10,8 Jahren (zwischen 3 und 16 Jahren, ausgeglichene Geschlechtsverteilung) eingeschlossen. Die Erkrankungsdauer lag zwischen 2 und 12 Jahren, 52,9 % waren mit Genotyp 1 infiziert,

deutlich bessere Therapieergebnisse als bei Erwachsenen

Ergebnisse einer unkontrollierten Pilotstudie

9 Patienten hatten bereits eine erfolglose Interferontherapie absolviert. Bis höchstens 6 Monate vor Therapiebeginn wurde eine Leberbiopsie durchgeführt, die in allen Patienten nur eine milde bis moderate chronische Entzündungsaktivität zeigte. Die Patienten erhielten IFN α in einer Dosis von 3 (n = 10) oder 5 (n = 30) MU/m² dreimal wöchentlich plus 15mg/kg/d Ribavirin für 12 Monate. Ein Bub brach die Therapie nach 2 Monaten wegen einer schweren Hämolyse und Fieber ab. Von den restlichen 40 wurden 12 (30 %) Monat-6-Nonresponder und beendeten die Therapie zu diesem Zeitpunkt. 6 von 10 Patienten (60 %) in der 3-MU-Gruppe und 19 von 31 in der 5-MU-Gruppe (61,3 %) erreichten eine SVR. Die Ansprechraten waren 52,8 % für Genotyp 1 und 100 % für die Genotypen 2 oder 3. Besonders bemerkenswert war, dass alle ETR auch eine SVR erzielten. Die Nebenwirkungen waren bezüglich Art und Häufigkeiten ähnlich wie bei Erwachsenen. Der mittlere Hämoglobin-Abfall war mit 1,3 mg/dl aber geringer. Es wurden keine Fieberkrämpfe beobachtet und bemerkenswerterweise auch keine psychiatrischen Nebenwirkungen.

keine Studienergebnisse mit PEG-IFN publiziert

In einer vor kurzem veröffentlichten Studie an 11 Patienten mit Hämophilie (Puetz et al. 2004) wurden geringere Ansprechraten berichtet, obwohl auch hier ETR keinen Relapse erlitten. Es gibt derzeit noch keine publizierten Studien mit pegylierten Interferonen. Zusammenfassend gibt es im Vergleich zu Erwachsenen bei Kindern noch zu wenige Daten die eine allgemeine Therapieempfehlung rechtfertigen. Die bisherigen Studien zeigen aber eine insgesamt mindestens so gute Ansprechraten wie bei Erwachsenen, so dass weitere, große Studien unter pegylierten Interferonen und Ribavirin wünschenswert erscheinen. Bis zum Vorliegen der Ergebnisse sollten Kinder generell möglichst nicht außerhalb von klinischen Studien behandelt werden.

Therapie von Kindern innerhalb von Studienprotokollen empfohlen

5.5.5 Nierenpatienten

Kryoglobulinämie bedingt durch chronische HCV-Infektion

In Bezug auf Hepatitis C und Nierenerkrankungen sind mehrere Aspekte von klinischer Wichtigkeit. Die chronische HCV-Infektion kann zu einer Hypersensitivitätsreaktion vom Typ III nach Pirquet im Sinne einer gemischten Kryoglobulinämie und einer membranproliferativen Glomerulonephritis führen und damit eine Nierenerkrankung verursachen, welche die Indikation für eine antivirale Therapie sein kann. Andererseits haben Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz eine in Bezug auf die geographische Region hochvariable aber generell gegenüber der Normalbevölkerung weit erhöhte Prävalenz der Infektion von 8 % bis 20 % (Fabrizi et al. 2003) durch nosokomiale Übertragung im Rahmen der chronischen Hämodialyse.

nosokomiale Übertragung im Rahmen der Hämodialyse möglich

häufige IFN-induzierte Transplantatabstoßung bei HCV-infizierten Nierentransplantierten

Die dritte Gruppe bilden HCV-infizierte Nierentransplantierte. Mehrere Studien haben gezeigt, dass es durch die immunmodulatorischen Wirkungen von Interferon wie z. B. einer Stimulation der HLA-Antigen-Präsentation sowie einer verstärkten Funktion von „natural killer cells“, zytotoxischen T-Zellen und Monozyten zu einer hohen Rate an steroidrefraktären Transplantatabstoßungen kommt. Deshalb wird ein Nierentransplantat im letzten NIH-Consensus (National Institutes of Health 2002b) als Kontraindikation gegen IFN-Therapien angeführt. Eine Ribavirin-Monotherapie wurde nur sporadisch studiert, doch ist durch die schwache antivirale Aktivität der Substanz bis auf einen leichten Abfall der HCV-RNA kein Effekt zu erwarten, obwohl keine negativen Nebenwirkungen auf das Transplantat beschrieben sind.

mögliche Kontraindikation für Ribavirin, daher häufig ...

Ribavirin wird renal eliminiert und daher ist dessen Clearance bei Nierenversagen eingeschränkt. Weder die Substanz noch ihre Metaboliten werden im Rahmen der Hämodialyse eliminiert. Ribavirin ist kontraindiziert für Patienten mit einer Clearance unter 50 ml/min.

Somit ist der wichtigste Aspekt die Behandlung von Dialysepatienten mit Interferon-Monotherapie. Eine rezente Metaanalyse untersuchte 14 Studien an insgesamt 269 Patienten. Das mittlere Alter der Patienten variierte zwischen 34 und 54 Jahren. Die Geschlechtsverteilung war unterschiedlich mit zwischen 31 % und 74 % Männern, die durchschnittliche Dialysezeit vor Therapiebeginn betrug zwischen 36 und 122 Monaten. Die meisten Patienten waren im nichtzirrhosischen Stadium und genotyp-1-infiziert. Insgesamt kam es in 71 (26.4 %) der Patienten zu einem Therapieabbruch, also weit häufiger als in der nichturämischen Population. Die Gründe dafür aber waren neben dem zu erwartenden Fehlen schwerer Anämien unterschiedlich verteilt. Die häufigsten Gründe für Therapieabbrüche waren neurologische Störungen (21 %), grippe-ähnliche Symptome (17 %) und gastrointestinale Beschwerden.

Die mittlere SVR-Rate lag bei 37 % (95 % CI 28-48), die mittlere SVR-Rate für Genotyp 1 30.6 % (95 % CI 20,9-48). Diese Ansprechraten sind wesentlich höher als jene in der nichturämischen Population. Dafür könnten verschiedene biologische Mechanismen wie Aufheben der urämischen Immunsuppression durch IFN, die niedrige Viruslast in Dialysepatienten, eine erhöhte endogene Interferonaktivität während der Dialyse, sowie die meistens wenig weit fortgeschrittene Lebererkrankung verantwortlich sein. Es dürfte auch die verminderte IFN-Clearance bei eingeschränkter oder fehlender Nierenfunktion eine Rolle spielen. Diese wurde auch bereits für PEG-IFN α 2b untersucht. Dabei kam es bei einer Creatinin-Clearance unter 30 ml/min zu einer Verlängerung der Halbwertszeit um 40 %.

Zusammenfassend stellt die Behandlung von HCV-positiven Dialysepatienten mit Interferon-Monotherapie vor allem vor einer geplanten Nierentransplantation eine wichtige Therapieindikation dar. Es ist bekannt, dass das Ergebnis (outcome) nach Transplantation durch die HCV-Infektion verschlechtert wird. Aufgrund der hohen Abstoßungsgefahr kann eine Therapie nur davor durchgeführt werden.

5.6 Alternative Therapieansätze

Die antivirale Substanz Amantadine wurde nach einer Studie (Brillanti et al. 2000) mit sensationellen Ansprechraten von IFN-Nonrespondern auf Triple-Therapie mit Interferon und Ribavirin von einigen Autoren untersucht. Eine Zweierkombination mit IFN und Amantadin erbrachte keine höheren Ansprechraten wie IFN-Monotherapie. Einige Studien konnten eine Steigerung der Effektivität für die Triple-Kombination zeigen, doch keine in dem ursprünglich berichteten Ausmaß. Ob Amantadin die Effektivität der Kombination mit PEG-IFN/Ribavirin steigern kann, ist noch keinen publizierten, randomisierten Studien zu entnehmen. Eine österreichische, multizentrische randomisierte Studie (TRIPEG, mit PEG-IFN α 2a) steht kurz vor der Auswertung.

Ein weiterer Ansatz ist der Versuch einer Immunstimulation mit Immunmodulatoren (Thymosin- α , Histamin, ...) sowie der Einsatz von therapeutischen Vakzinen. Diesbezüglich sind Phase-III-Studien im Gange.

Die neueste Entwicklung stellen spezifische Replikationshemmer, die an viralen Proteinen (Proteinase, Helikase) oder viraler RNA (Ribozyme) angreifen können. Diese Substanzen sind weit von einer allgemeinen klinischen Anwendung entfernt.

... Interferon-Monotherapie bei Dialysepatienten

SVR abhängig von ...

HCV-Therapie unbedingt vor geplanter Nierentransplantation

Amantadine wenn überhaupt geringer Benefit

therapeutische Vakzine in Phase-III-Studien in Erprobung

spezifische Replikationshemmer weit entfernt von routinemäßigem Einsatz

**Fibrosehemmung durch
Silymarin**

Ein unspezifischer Ansatz stellt die medikamentöse Hemmung der Fibrose dar. Diesbezüglich ist Silymarin die am besten studierte Substanz. Von zahlreichen neueren Substanzen ist in den kommenden Jahren eine klinische Anwendbarkeit zu erwarten.

6 Ökonomische Aspekte

Der Vergleich der Effektivität der konventionellen kombinierten Interferontherapie mit der kombinierten Therapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin wurde in der Vergangenheit vielfach angestellt und es scheint Konsensus zu herrschen, dass aus klinischer Sicht die Therapieoption mit pegyliertem Interferon vorzuziehen ist, wenn die üblichen Outcome-Parameter, vor allem die sustained viral response (SVR), zum Vergleich herangezogen werden.

ökonomischer Vergleich PEG-IFN versus Standard-IFN vielfach angestellt

6.1 Kosteneffektivität: Literaturübersicht

Die folgenden Arbeiten haben sich mit den Fragestellungen Hepatitis C Therapie/Konsens und Kosteneffektivität beschäftigt. Sie werden chronologisch besprochen, um historische Entwicklungen – PEG-IFN α 2b war vor PEG-IFN α 2a auf dem Markt – verfolgbare zu machen.

Kosteneffektivität: gemessen an Kosten, Lebenserwartung, QALY

Übersicht 6.1-1: Konsensus-Statements und Kosteneffektivitätsstudien

1. Ferenci, P., Renner, F., Müller, C., et al., 1999, Empfehlungen zur Behandlung der Virushepatitis, Konsensus-Konferenz der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie, Oktober 1998, Mautern, *Zeitschrift für Gastroenterologie* 37, XXI-XXVII.
2. National Institutes of Health, 2002b, Consensus Development Conference Statement: Management of Hepatitis C: June 10–12, 2002, *Hepatology* 36, 3–20.
3. Siebert, U., Sroczynski, G., Rossol, S., et al., 2003, Cost effectiveness of peginterferon alpha-2b plus ribavirin versus interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C, *Gut* 52, 425–432.
4. Buti, M., Sanchez-Avila, F., Lurie, Y., et al., 2002, Viral kinetics in genotype I chronic hepatitis C patients during therapy with 2 different doses of peginterferon alpha-2b plus ribavirin, *Hepatology* 35, 930–936.
5. Siebert, U., Sroczynski, G., German Hepatitis C Model (GEHMO) Group, et al., 2003, Antivirale Therapie bei Patienten mit chronischer Hepatitis C in Deutschland. Medizinische und ökonomische Evaluation der initialen Kombinationstherapie Interferon/Peginterferon und Ribavirin; in Reihe: Health Technology Assessment, Bd. 8, hg. v. DIMDI, Köln: DAHTA@DIMDI.
6. Siebert, U., Sroczynski, G., et al., 2003, Antiviral combination therapy with interferon/peginterferon plus ribavirin for patients with chronic hepatitis C in Germany: A health technology assessment commissioned by the German Agency for Health Technology Assessment, German Medical Science 1, <<http://www.egms.de/en/gms/2003-1/000007.shtml>>.
7. Shepherd, J., Brodin, H., Cave, C., et al., 2003, Pegylated interferon alpha 2a und 2b in combination with ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C: A systematic review, Wessex: Southampton Health Technology Assessment Centre, Wessex Institute for Health Research and Development.
8. Sullivan, S., Craxi, A., Alberti, A., et al., 2004, Cost effectiveness of peginterferon alpha-2a plus ribavirin versus interferon alpha-2b plus ribavirin as initial therapy for treatment-naive chronic hepatitis C, *Pharmacoeconomics* 22, 257–265.
9. Royal College of Physicians of Edinburgh, 2004, Consensus conference on hepatitis C: Final consensus statement; Letzte Aktualisierung: April 2004 <http://www.rcpe.ac.uk/esd/consensus/hep_c_04.html>.

**keine Stellungnahme zu
Kombinationstherapie
Peg-IFN/Ribavirin in
österreich. Konsensus
Statement von 1998**

1. Ferenci et al., 1999

Empfehlungen zur Behandlung der Virushepatitis der Konsensus-Konferenz der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie stammen in der derzeit auf der Homepage der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (<http://www.oeggh.at>) publizierten Fassung aus dem Jahr 1998, also vor der Einführung der pegylierten Interferone. Sie geben daher zurzeit keine Stellungnahme zu diesen (neuen) Medikamenten ab.

**Kombinationstherapie
PEG-IFN/Ribavirin
effektiver**

2. National Institutes of Health (USA), 2002

Das Consensus Development Conference Statement der National Institutes of Health bezieht Stellung zum Stand der therapeutischen Optionen. Demgemäß ist pegyliertes Interferon in Kombination mit Ribavirin insgesamt effektiver als konventionelles Interferon in Kombination mit Ribavirin. SVR Raten waren für beide Formen der kombinierten Therapie mit pegylierten Interferonen ($\alpha 2a$ und $\alpha 2b$) vergleichbar, wie bereits in Kapitel 5 genauer diskutiert.

**Vorhersage des
Behandlungserfolges
durch EVR**

Early viral response (EVR) während der ersten 12 bis 24 Behandlungsmonate kann eine Vorhersage über den Behandlungserfolg leisten und sollte daher routinemäßig angewandt werden. Patienten die keine EVR zeigen haben nur eine geringe Chance SVR zu erzielen und sollten daher nicht über die 12 bis 24 Wochen hinaus behandelt werden wenn nur eine infektiologische Indikation vorliegt. Die Abwesenheit von HCV-RNA zeigt einen Zusammenhang mit der Verbesserung des Leberschadens, Reduktion der Leberfibrose und eine geringe Wahrscheinlichkeit eines Rückfalls der HCV Infektion. Aus unkontrollierten Studien ist abzuleiten, dass SVR nach Interferontherapie einen Zusammenhang mit einem geringeren Risiko der Entwicklung des hepatozellulären Karzinoms zeigt.

**PEG-IFN-Studien
bei Kindern,
HIV-Koinfizierten,
i. v. Drogenabhängigen
ausständig**

Zusammenfassend sagt das Statement, dass grundsätzlich alle HCV-Patienten Kandidaten für die Interferontherapie sind. Kombinationstherapie ist effektiver als Monotherapie und Kombinationstherapie mit Peginterferon hat höhere SVR bei vergleichbarer Toxizität zur Folge als konventionelle Kombinationstherapie. Für spezielle Gruppen wie Patienten mit HIV-Koinfektion, Kinder und intravenöse Drogenkonsumenten scheinen ähnliche Ergebnisse erzielbar zu sein, der Nutzen der Behandlung muss allerdings durch klinische Prüfungen in diesen Populationen abgesichert werden.

3. Siebert et al., 2003

**Frage nach
gerechtfertigtem
Kostenaufwand**

**Projektion der
lebenslangen klinischen
outcomes,
Lebenserwartung und
Lebenszeitkosten in
Deutschland**

Die Autoren berichten über eine Projektion der lebenslangen klinischen outcomes, Lebenserwartung und Lebenszeitkosten bei deutschen chronischen HCV-Patienten, die mit Peginterferon $\alpha 2b$ und Ribavirin, im Vergleich zu chronischen Hepatitis C Patienten, die mit konventionellem Interferon und Ribavirin behandelt werden. Die klinischen Daten ihres entscheidungsanalytischen Modells entstammen einer Multizenterstudie (Manns et al. 2001): Die 1.530 Patienten waren unbehandelt, HCV-RNA positiv, hatten erhöhte Transaminasen und eine Leberbiopsie war durchgeführt worden. Im Durchschnitt waren die 66 % Männer und 33 % Frauen 44 Jahre alt, 32 % hatten Genotyp 2/3-Infektionen, 78 % hatten eine moderate Hepatitis oder Fibrose und 7 % hatten eine Leberzirrhose. Der Vergleich der Therapien wurde zwischen konventioneller Interferontherapie mit Ribavirin über 48 Wochen, Peginterferon $\alpha 2b$ 1,5 μg für 4 Wochen und dann 0,5 μg Peginterferon $\alpha 2b$ für die nächsten 44 Wochen, beides in Kombination mit Ribavirin, und 1,5 μg Peginterferon $\alpha 2b$ plus Ribavirin über 48 Wochen angestellt. Die Ribavirin-Gabe war in den ersten beiden Gruppen gewichtsabhängig dosiert, bei der letzten Gruppe wurde eine

fixe Dosis von Ribavirin (800 mg) verabreicht. Eine Subgruppenanalyse wurde für Patienten durchgeführt, die Peginterferon $\alpha 2b$ und $> 10,6$ mg Ribavirin/kg Körpergewicht erhielten.

Die beste SVR erzielte die Gruppe mit $1,5 \mu\text{g}$ Peginterferon $\alpha 2b$ und $10,6$ mg Ribavirin/kg Körpergewicht mit 61 %, gefolgt von der Gruppe $1,5 \mu\text{g}$ Peginterferon $\alpha 2b$ und 800 mg Ribavirin mit 54 %. Im Vergleich erzielten die Patienten, die mit konventionellem Interferon und Ribavirin behandelt wurden, eine SVR von 47 %.

In einer Entscheidungsanalyse mittels Markov-Modell, das den Krankheitsverlauf simuliert, wurden folgende Szenarien verglichen: 1. keine antivirale Behandlung, 2. Interferon plus Ribavirin, 3. Peginterferon $\alpha 2b$ plus Fixdosis Ribavirin, 4. Peginterferon $\alpha 2b$ plus gewichtsabhängiger Ribavirin-Gabe. Die Outcomes waren kompensierte Zirrhose, dekomensierte Zirrhose, hepatozelluläres Karzinom, Lebertransplantation, Tod durch Lebererkrankung, die Lebenserwartung und die qualitätskorrigierte Lebenserwartung sowie die Lebenszeitkosten. Die Patienten mit antiviraler Therapie hatten je nach Therapie eine um 3,6–4,7 Jahre höhere Lebenserwartung im Vergleich mit unbehandelten Patienten. Die Patienten, die mit Peginterferon $\alpha 2b$ und Fixdosis Ribavirin behandelt wurden, hatten einen Anstieg der Lebenserwartung um 0,5 Jahre und die Patienten mit Peginterferon $\alpha 2b$ und gewichtsabhängiger Ribavirin-Gabe hatten einen Anstieg der Lebenserwartung um 1,0 Jahr im Vergleich zur konventionellen Kombinationstherapie.

Auf der Kostenseite argumentieren die Autoren, dass die undiskontierten lebenslangen Lebenszeitkosten inklusive zukünftiger Kosten für die Therapie von Komplikationen für das Peginterferonregime im Vergleich zur konventionellen Kombinationstherapie zusätzliche 1.600 € betragen, dem ein undiskontierter Lebenszeitgewinn von 1 Jahr gegenübersteht.

Die Autoren zeigen, dass zwei Patienten behandelt werden müssen, um einen Fall von Zirrhose zu verhindern und vier Patienten behandelt werden müssen, um einen Fall einer dekomensierten Zirrhose oder Tod durch Leberkrankheit zu verhindern. Die Patienten müssen allerdings bereit sein, die Nebenwirkungen der Therapie und das teratogene Risiko in Kauf zu nehmen und auf ihr Hämolyserisiko überwacht werden. Die Therapie mit Peginterferon $\alpha 2b$ mit Fixdosierung oder gewichtsabhängiger Dosierung von Ribavirin verlängert das Leben, reduziert die Inzidenz von Leberkomplikationen, verbessert qualitätsadjustierte Lebenserwartung und ist kosteneffektiv.

4. Buti et al., 2003

Die Autoren versuchen die Kosteneffektivität der Therapie von unbehandelten chronischen HCV-Patienten aus der Sicht des spanischen Gesundheitswesens abzuschätzen. In einer Entscheidungsanalyse haben sie vier unterschiedliche therapeutische Strategien, basierend auf der Behandlung mit Interferon und Ribavirin oder Peginterferon $\alpha 2b$ und Ribavirin, verglichen. Die inkrementelle Kosten-Effektivitätsratio von Peginterferon $\alpha 2b$ und Ribavirin mit einer fixen Dosierung verglichen mit Interferon und Ribavirin war 8 478 € pro Lebensjahr und 3.737 € pro QALY. Bei Patienten mit guter Compliance und gewichtsabhängiger Dosierung von Ribavirin verringerte sich das diskontierte inkrementelle Kosten-Effektivitätsverhältnis auf 1.636 € pro Lebensjahr oder 721 € pro zusätzlichem QALY. Bei Patienten mit Genotyp1, die eine gute Compliance hatten, war das inkrementelle Kosten-Effektivitätsverhältnis 916 € pro zusätzlichem Lebensjahr und 404 € pro zusätzlichem QALY.

beste SVR bei $1,5 \mu\text{g}$ Peginterferon + $10,6$ mg Ribavirin/kg KG

Simulation des Krankheitsverlaufes im Markov-Modell

Lebenserwartung je nach Therapie um 3,6–4,7 Jahre erhöht

zusätzlich 1.600 € undiskontiert – undiskontierter Lebenszeitgewinn von 1 Jahr

verbesserte qualitätsadjustierte Lebenserwartung

als kosteneffektiv eingeschätzt

Kosten-Effektivitätsabschätzung im spanischen Gesundheitswesen

**kosteneffektivste
Therapie: Kombination
Peginterferon/gewichts-
abhängige Ribavirindosis**

Die Autoren schlussfolgern, dass aus der klinischen und pharmakoökonomischen Perspektive die kosteneffektivste Therapie der chronischen Hepatitis C Peginterferon α 2b in Kombination mit einer gewichtsabhängigen Ribavirindosis ist.

5. & 6. Siebert und Scroczynski, 2003 (DIMDI)

**Bewertung medizinischer
Effektivität und
Kosteneffektivität im
Kontext des deutschen
Gesundheitswesens.**

Ziel des Health Technology Assessments (HTA), das im Auftrag der Deutschen Agentur für HTA (DIMDI/Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung) unter Mitwirkung der German Hepatitis C Model (GEHMO) Group und des HTA Expertenpanels für Hepatitis C durchgeführt wurde, war die systematische Bewertung der medizinischen Effektivität und der Kosteneffektivität antiviraler Therapien bei therapienaiven Patienten mit chronischer Hepatitis C im Kontext des deutschen Gesundheitswesens.

**modifiziertes German
Hepatitis C Model
eingesetzt**

Es wurde eine systematische Literaturrecherche zur Identifikation von randomisierten klinischen Studien (RCT), Metaanalysen und HTAs zur initialen antiviralen Kombinations-Therapie bei chronischer Hepatitis C durchgeführt. Mit einer modifizierten Version des German Hepatitis C Model (GEHMO), einem entscheidungsanalytischen Markov-Modell (German Hepatitis C Model (GEHMO) Group 2002), wurden Langzeitmorbidität, Lebenserwartung, qualitätskorrigierte Lebensjahre (QALY), Lebenszeitkosten und das inkrementelle Kosten-Nutzwert-Verhältnis (IKNV) für verschiedene Therapiestrategien ermittelt. Die Modellparameter wurden deutschen Datenbanken, internationalen RCTs und einem Cochrane-Review entnommen.

**54–61 % SVR bei
Kombinationstherapie
PEG-IFN/Ribavirin**

Die Autoren fanden die höchsten SVR-Raten bei Patienten, die mit Peginterferon plus Ribavirin behandelt wurden mit 54–61 %, gefolgt von Interferon plus Ribavirin mit 38–54 % und der Interferon-Monotherapie mit 11–21 %. In internationalen Kosten-Effektivitäts-Studien wurde die Kombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin im Vergleich zur Interferon-Monotherapie als kosteneffektiv eingeschätzt. Die Ergebnisse dieses Reviews wurden in einer eigenen für den deutschen Kontext durchgeführten entscheidungsanalytischen Modellierung bestätigt.

**Kosteneffektivität der
Kombinationstherapie
Standard-IFN/Ribavirin
bestätigt**

Die Kombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin wurde durch die Kombination mit Peginterferon und Ribavirin dominiert (erweiterte Dominanz). Die Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin erzielte im Vergleich zur Interferon-Monotherapie ein Kosten-Nutzwert-Verhältnis von 9.800 €/QALY.

**Kombination von
PEG-IFN/Ribavirin
kosteneffektivste
Therapiestrategie**

Effektivität:

In Sensitivitätsanalysen zeigte sich die Robustheit der Ergebnisse, wenn die meisten relevanten Modellparameter verändert wurden. Sogar wenn die SVR auf 50 % reduziert oder das Körpergewicht um 20 % erhöht wurde, war Peginterferon und Ribavirin die effektivste Strategie. Die Kombination von Peginterferon und Ribavirin blieb auch dominant, wenn der Anteil der Patienten mit kompensierter Zirrhose von 0 % bis 52 % variiert wurde. Im worst case scenario, das errechnet wurde, um extreme konservative Schätzungen des Therapienutzens, (z. B. für SVR) und die damit verbundenen Kosten zu machen, blieb die Kombination von Peginterferon und Ribavirin die kosteneffektivste Therapiestrategie mit einer IKNV von 27.300 €/QALY verglichen mit der nächstbesten, nicht dominierten Strategie.

**gemessen an SVR
zugunsten PEG-IFN**

**IKNV 27.300 €/QALY im
worst case Scenario**

**als kosteneffektiv im
deutschen Gesundheits-
wesen bewertet**

Die Schlussfolgerung der Autoren war, dass davon auszugehen ist, dass antivirale Kombinationstherapien bei therapienaiven Patienten die Lebenserwartung erhöhen, die Langzeit-Lebensqualität verbessern und als kosteneffektiv einzustufen sind. Die Kombinationstherapie von Peginterferon und Ribavirin besitzt unter den untersuchten Therapien die höchste Effektivität und ist im Vergleich zu anderen im deutschen Gesundheitswesen akzeptierten medizinischen Verfahren als kosteneffektiv zu bewerten.

7. Shepherd et al., 2003 (NICE)

Das englische Institute for Clinical Excellence (NICE) beschäftigte sich intensiv mit den Fragestellungen rund um die HCV-Therapie. Laut NICE war die Standardtherapie für mittelschwere und schwere HCV-Infektionen die Kombinationstherapie mit Interferon α und Ribavirin außer für Patienten, die Ribavirin nicht tolerieren konnten und bei denen Interferon α Monotherapie verwendet wurde. Die Standardtherapie mit Interferonkombinationstherapie beträgt entweder 48 Wochen für Patienten mit Genotyp 1 oder 24 Wochen für Patienten mit Genotyp 2 und 3.

Folgende Faktoren beeinflussen den Therapieerfolg: (i) Genotyp des Virus: das ist der wichtigste Faktor für den Therapieerfolg, (ii) hohe Viruslast: je höher die Viruslast desto weniger Patienten zeigen günstige SVR, (iii) Alter, (iv) Zeit zwischen Infektion und Therapie: Lange Verzögerungen verschlechtern die therapeutischen Effekte, (v) Gewicht: Schwere Patienten haben eine geringere Ansprechrate als Patienten, die weniger als der Durchschnitt wiegen, (vi) Leberfibrose und -zirrhose: Je stärker der Leberschaden, desto weniger Chance das Virus zu klären, (vii) Transaminasen: Höhere Transaminasen vor der Behandlung verringern den Behandlungserfolg, (viii) Ethnizität: In den USA haben schwarze Patienten weniger Behandlungserfolg als weiße Patienten, dazu gibt es keine Evidenz in Großbritannien, (ix) Geschlecht: Frauen reagieren besser als Männer, wahrscheinlich durch das geringere Körpergewicht bedingt.

Die Effektivität der Kombinationstherapie mit Peginterferon verglichen mit der konventionellen Kombinationstherapie wurde in zwei randomisierten klinischen Studien untersucht. In einer Studie wurde Peginterferon $\alpha 2a$ in Kombination mit Ribavirin mit Interferon $\alpha 2b$ in Kombination getestet. Peginterferon erzielte eine SVR von 56 % gegenüber SVR von 44 % (95 % Konfidenzintervall (CI) für die Differenz von 12 Prozentpunkten sind 5 bis 19 Prozentpunkte). In der zweiten Studie war die SVR der Peginterferon $\alpha 2b$ mit Ribavirin 54 % gegenüber 47 % für Interferon $\alpha 2b$. (95 % CI für die Differenz von 7 Prozentpunkten ist 0.4 bis 12.7 Prozentpunkte).

Der Effekt der Anpassung der Ribavirin-Dosierung an das Körpergewicht wurde für 188 Patienten analysiert. Bei dieser Untergruppe war SVR 61 % für Peginterferon in Kombination gegenüber 47 % für Interferon $\alpha 2b$ in Kombination (95 % CI für die Differenz von 14 Prozentpunkten sind 5 bis 22 Prozentpunkte).

Der Assessment Report erkennt an, dass die Therapie mit Peginterferon $\alpha 2a$ und $\alpha 2b$ (beide in Kombination mit Ribavirin) unterschiedlich sein könnte und, dass es Unterschiede zwischen den Studienteilnehmern gibt. Jedoch ist eine gepoolte Betrachtung der Ergebnisse so, dass die Behandlung mit Peginterferon in Kombinationstherapie eine SVR von 56 % auf intention to treat Basis gegenüber einer SVR von 47 % für Interferon α auf derselben Basis ergibt.

Die SVR variiert mit der Viruslast und dem Genotyp. Mit mehr als 2 Millionen Kopien des Virus pro ml Blut war die SVR deutlich geringer als in Patienten mit weniger als 2 Millionen Kopien. SVR in Patienten mit Genotyp 1 ist deutlich geringer als für Patienten mit Genotyp 2 und 3 während Genotyp 4, 5 und 6 zwischen den beiden Extremen angesiedelt sind. Für Genotyp 1 war die SVR für die Kombinationstherapie mit Peginterferon $\alpha 2a$ 46 % verglichen mit Interferontherapie $\alpha 2a$ in Kombination. Für Peginterferon $\alpha 2b$ in Kombinationstherapie verglichen mit Interferon $\alpha 2b$ in Kombinationstherapie waren die SVR Werte 42 % und 33 %. Mit gewichtsangepasster Ribavirin-Gabe waren die SVR Werte bei diesen Patienten 48 % und 34 %.

**NICE,
Großbritannien**

**Beeinflussung
des Therapieerfolges**

**2 RCTs
PEG-IFN/Ribavirin im
Vergleich zu anderen
Therapien**

**SVR 56 % bei
PEG-IFN/Ribavirin
versus SVR 47 % bei
Standard-IFN/Ribavirin**

**SVR abhängig von
Genotyp und Viruslast**

**SVR bei
Genotyp-1-Infektion
46–48 %**

**SVR bei Genotyp-2
und 3-Infektion für PEG-
IFN/Ribavirin 76–88 %**

**24 Wochen
Therapiedauer bei
Genotyp 2 und 3**

**48 Wochen
Therapiedauer bei
Genotyp-1-Infektion**

**Kosteneffektivität jeweils
bei 24 bzw. 48 Wochen
Therapiedauer gegeben**

**Genotyp 1:
£ 3.600 – £ 11.000/QALY**

**Genotyp 2, 3:
£ 7.000 – £ 38.000/QALY**

**Einschränkung durch
Nebenwirkungen**

Für Genotyp 2 und 3 war die SVR für Peginterferon α 2a Kombinationstherapie 76 % verglichen mit 61 % für die Interferon α 2a Therapie. Im Vergleich der Peginterferon α 2b und Interferon α 2b Kombinationstherapien waren die SVR Werte 82 % und 79 % auf einer „intention to treat“-Basis.

95 % der Patienten, die mit Genotyp 2 oder 3 des HCV infiziert sind, reagieren auf die Kombinationsbehandlung mit Peginterferon α 2a und in 80 % der Fälle ist diese Reaktion 6 Monate nach Behandlungsende noch gegeben. Diese Raten werden nach 24-wöchiger Behandlung erzielt und durch längere Behandlung nicht verbessert. Für Genotyp 1 ist die SVR nach 48 Wochen viel höher als nach 24 Wochen. Unpublizierte Daten von Patienten mit Zirrhose und Genotyp 2 oder 3 Infektionen mit Peginterferon α 2a lassen daraus schließen, dass eine Therapie über 24 Wochen hinaus nicht zur Erhöhung der SVR führt.

Die Peginterferon α Kombinationstherapie ist eine sehr kosteneffektive Intervention im Vergleich zur Interferon α Kombinationstherapie. Für Genotyp-2- und -3-Patienten ist die Therapie bis zur 24. Woche kosteneffektiv, danach nicht. Für Genotyp 1 ist die 48-Wochen-Therapie kosteneffektiv im Vergleich zum Therapieabbruch bei 24 Wochen.

Abschätzungen des diskontierten inkrementellen Kosten-Effektivitätsverhältnisses für den Virusgenotyp unterscheiden sich nach dem Therapieschema. Für Genotyp 1 sind die geschätzten Kosten pro qualitätskorrigiertem Lebensjahr (QALY) für Peginterferon α in Kombinationstherapie verglichen mit Interferon α Kombinationstherapie über 48 Wochen zwischen £ 3.600 und £ 11.000. Für Genotyp 2 oder 3 sind die Werte von £ 7.000 bis £ 38.000. Die höheren Werte (auch im Vergleich mit anderen Analysen) werden damit erklärt, dass die Patienten nicht nach 12 oder 24 Wochen aus der Analyse entfernt wurden, also das intention to treat Prinzip Anwendung fand. Dadurch waren die Medikamentenkosten, die einer der wichtigsten Kostenfaktoren für die Kosten pro qualitätskorrigiertem Lebensjahr sind, höher als in anderen Analysen. Ausserdem ist die Analyse von einem Zeithorizont von 30 Jahren für die Krankheitsdauer angenommen, sodass vermutlich die Langzeitbenefits unterschätzt wurden. Die Kosteneffektivität der Peginterferon Kombinationstherapie von Patienten, die nicht auf Interferonmonotherapie angesprochen haben wurde auf £ 3.000 pro QALY gegenüber keiner Therapie geschätzt. klinische Vorteile und Verbesserungen der Kosteneffektivität durch PEG-IFN/Ribavirin

Das Review-Komitee fand in der Schlussfolgerung, dass Peginterferon α in der Kombinationstherapie sowohl klinisch Vorteile als auch Verbesserungen in der Kosteneffektivität gegenüber der konventionellen Kombinationstherapie mit Interferon hatte. Auch Peginterferon α Monotherapie war sowohl klinisch als auch von der Kosteneffektivität der Interferon α Monotherapie überlegen. Daher sollte einer Peginterferon α Therapie gegenüber Interferon α bei allen Patienten der Vorzug gegeben werden, außer Überlegungen zu speziellen Nebenwirkungen (Neutropenie und Thrombozytopenierisiko) erfordern eine Therapie mit Interferon α (ohne Pegylierung). Weiters sollte eine Kombinations-therapie angewandt werden, außer bei Patienten die Ribavirin nicht tolerieren oder bei denen Ribavirin kontraindiziert ist.

8. Sullivan et al., 2004

Die Arbeit der Autoren beschäftigt sich mit der sehr relevanten Fragestellung, ob der Gewinn an SVR, der durch den Einsatz von pegyliertem Interferon α 2a in der Hepatitis-therapie entsteht, im Kontext des italienischen National Health Service den höheren Kostenaufwand (incremental costs) rechtfertigt.

Die Autoren fanden im Vergleich der beiden Therapieschemen auf der Kostenbasis des Jahres 2002 in Euro (€) und einer Diskontierung der Benefits mit 3 % einen Gewinn von 0,78 Jahren und einen Gewinn von 0,67 qualitätskorrigierten Lebensjahren (QALYS) bei Patienten mit HCV Genotyp 1, die mit Peginterferon α 2a behandelt wurden. Die zusätzlichen Kosten waren 9.433 € pro Lebensjahr und 10.894 € pro QALY.

**Gewinn bei Genotyp 1:
0,78 Jahre und 0,67
QALYS**

Für Patienten mit HCV Infektion und einem anderen Genotyp als 1 (non-genotype1) war der Gewinn 1,17 Lebensjahre und 1,01 QALYS bei der Behandlung mit Peginterferon α 2a. Die inkrementellen Kosten waren 3.261 € pro Lebensjahr und 3.766 € pro QALY.

**Gewinn non-genotype 1:
1,17 Jahre und 1,01
QALYS**

In der Simulation der Situation der natürlichen Verteilung der unterschiedlichen Genotypen (gewichteter Durchschnitt) waren die Kosten pro gewonnenem Lebensjahr 6.811 € und pro gewonnenem QALY 7.865 €.

**6.811 € pro gewonnenem
Lebensjahr und 7.865 €
pro gewonnenem QALY**

Die Autoren ziehen die Schlussfolgerung, dass die hohen Kosten für die Behandlung von HCV Patienten mit Peginterferon α 2a durch die klinischen Benefits gerechtfertigt seien. Die Weiterentwicklung der Krankheit wird verhindert und wichtige Erkrankungen werden durch die Therapie verhindert. Sie erläutern, dass durch die Annahmen, die sie in dem Modell getroffen habe ein eher konservatives Szenario entstanden ist. Die Progression zur kompensierten Leberzirrhose wurde mit 7,3 Prozent pro Jahr angenommen, bei der Sensitivitätsanalyse mit Progressionsraten von 0,3 bis 10 % pro Jahr ist jedoch der Vorteil der Peginterferonbehandlung immer erhalten geblieben. In der Studie wurde ein männlicher Modellpatient mit 45 Jahren als Referenzpatient angenommen. Da jedoch jüngere Patienten und Frauen eine höhere weiterführende Lebenserwartung haben, könnte es möglich sein, dass der positive Effekt eher unterschätzt wurde.

**hohe Kosten
gerechtfertigt**

**positiver Effekt eher
unterschätzt**

Zusammenfassend war unter diesen Bedingungen des italienischen Gesundheitswesens die Behandlung mit Peginterferon α 2a und Ribavirin kosteneffektiv im Vergleich zur Behandlung mit konventionellem Interferon für unbehandelte Patienten aller Genotypen. Die Kosteneffektivitätsratio ist vergleichbar mit anderen akzeptierten klinischen Interventionen.

**als kosteneffektiv im
italienischen Kontext
befunden**

9. Royal College of Physicians of Edinburgh, 2004

Im Konsensusstatement des Royal College wird zu den Fragen der Effektivität und der Kosteneffektivität der Behandlung der chronischen Hepatitis C Stellung genommen. Das primäre Ziel der Hepatitis C Behandlung: Clearance vom Virus. Für alle Patienten, die behandelt werden können, wird eine Kombinationstherapie von pegyliertem Interferon and Ribavirin empfohlen. Patienten mit Genotyp 1 und 4–6 sollten über 48 Wochen mit der Kombinationstherapie behandelt werden, Patienten mit Genotyp 2 und 3 über 24 Wochen. Bei Patienten mit Genotyp 1 sollte nach 12 Wochen mittels quantitativer PCR festgelegt werden, ob die Therapie weitergeführt werden soll. Insgesamt übersteigt der Therapieerfolg in den klinischen Prüfungen 50 % und wird durch die Verteilung des Genotyps, das Alter, Geschlecht und Komplikationen beeinflusst.

**Schottisches
Konsensusstatement**

Das Statement fordert dazu auf, mittels ökonomischer Analysen Entscheidungen über die Ressourcenverteilung innerhalb des Themengebietes der Leber- und Hepatitisbehandlung aber auch im weiteren Umfeld der Gesundheitsversorgung herbeizuführen. Ausgehend von der Aussage, dass viele präventive und therapeutische Interventionen klar kosteneffektiv sind, herrscht Unklarheit in Bezug auf die langfristigen Konsequenzen anderer Strategien.

**Ressourcenverteilung an
Hand ökonomischer
Analysen**

6.2 Datenanalyse Österreich 2003

Abschätzung direkter Krankheitskosten	Die Frage der ökonomischen Implikationen der chronischen Hepatitis C in der österreichischen Versorgungslandschaft ist insofern relevant, als der größte Teil der Infizierten Versorgungsleistungen im niedergelassenen Bereich, im spitalsambulanten Bereich und im stationären Bereich in Anspruch nimmt. Zum Teil sind sehr aufwendige Therapien erforderlich, um hinsichtlich der Lebensqualität und des Überlebens zufrieden stellende Ergebnisse zu erzielen. Daher wurde der Versuch unternommen, die direkten Krankheitskosten abzuschätzen. Die Datengrundlagen dazu sind durch die Dokumentation im Rahmen der Leistungsorientierten Krankenanstaltenfinanzierung (LKF) für den stationären Bereich vorhanden.
LKF Daten vorhanden	
uneinheitliche Dokumentation erschwert Analyse im ambulanten und niedergelassenen Bereich	Durch die uneinheitliche Dokumentation im spitalsambulanten Bereich entzieht sich das Versorgungsgeschehen in diesem Setting im Augenblick der Analysemöglichkeit. Für den niedergelassenen Bereich wurden Gespräche mit einer großen Gebietskrankenkasse bezüglich einer gemeinsamen Analyse der Krankheitskosten geführt, die jedoch erst mittelfristig in Aussicht gestellt wurde.

6.2.1 Analyse der LKF Daten aus dem Jahr 2003

Mengengerüst und LKF-Scores

**Dokumentation:
Hepatitis C in
Krankenanstalten**

Die folgenden Diagnosen beziehungsweise Leistungen wurden aus der LKF Dokumentation für das Jahr 2003 (Bundesministerium für soziale Sicherheit und Generationen 2003) analysiert, um eine Vorstellung über die Größe des Problems Hepatitis C für den Bereich der österreichischen Krankenanstalten zu bekommen:

Tabelle 6.2-1: Diagnosen – ICD 10 Codes – Hauptdiagnosegruppen

Diagnose und ICD10 Code	Hauptdiagnosegruppe
B18.2 chron. Virushepatitis C	HDG08.15
B18.8 chron. Virushepatitis, sonstige	HDG08.15
B18.9 chron. Virushepatitis, NNB	HDG08.15
B17.1 akute Virushepatitis C	HDG08.14
K74.-Fibrose, Zirrhose	HDG08.15
K76.7 Hepatorenales Syndrom	HDG08.16
B19.0 Nicht näher bezeichnete Virushepatitis mit Koma	HDG08.14
B19.9 Nicht näher bezeichnete Virushepatitis ohne Koma, Virushepatitis o. n. A.	HDG08.14
C22.0 Leberzellkarzinom, Carcinoma hepatocellulare	HDG08.02
K72.0 Akutes und subakutes Leberversagen	HDG08.16
K72.1 Chronisches Leberversagen	HDG08.15
K72.9 Leberversagen, nicht näher bezeichnet	HDG08.15
K76.6 Portale Hypertonie	HDG08.15

Quelle: Bundesministerium für soziale Sicherheit und Generationen 2003

Die Diagnosen wurden nicht danach getrennt, ob die Diagnose als Hauptdiagnose oder Zusatzdiagnose dokumentiert wurde.

Zu den Leistungen zählen: Lebertransplantation, Leberteileresektion (Segmentresektion), Hemihepatektomie.

**Leistungen bei
Hepatitis C**

Ergebnisse der deskriptiven Analyse

Diagnosen

Hepatitis C

Insgesamt wurden im Jahr 2003 bei 3.214 Patienten chronische Hepatitis C dokumentiert (ICD10 B 18.2). Diese Patienten haben 5.355 Entlassungen produziert, das heißt im Schnitt 1,6 Aufnahmen bzw. Entlassungen pro Patient.

**2003: 3.214 Patienten
mit chronischer
Hepatitis C**

Bei 2.393 Patienten war zurzeit der Entlassung die akute Hepatitis C dokumentiert (ICD 10 B17.1). Diese Patienten hatten gemeinsam 3.597 Entlassungen, das heißt 1,5 stationäre Aufenthalte pro Patient.

**2.393 Patienten mit
akuter Hepatitis C**

Sonstige chronische Virushepatitis (B 18.8) wurde bei 41 Patienten mit 42 Entlassungen dokumentiert.

Chronische Virushepatitis, nicht näher bezeichnet (B 18.9) wurde bei 99 Patienten und insgesamt 105 Entlassungen dokumentiert.

B19.0, nicht näher bezeichnete Virushepatitis mit Koma, wurde 20 Mal bei 16 Patienten dokumentiert.

**Virushepatitis mit
Koma: 16 Patienten**

B19.9, nicht näher bezeichnete Virushepatitis ohne Koma, Virushepatitis o. n. A., war 200 Mal im Jahr 2003 bei 170 Patienten eine Entlassungsdiagnose.

Fibrose/Zirrhose

Leberfibrose (K 74.0) wurde bei 166 Patienten dokumentiert, diese hatten auch 167 Entlassungen.

Sonstige und nicht näher bezeichnete Zirrhose der Leber (K 74.6) wurde bei 5.000 Patienten dokumentiert, die Zahl der Fälle war 9.053, das heißt, im Durchschnitt wurde jeder der Zirrhosepatienten 1,8 Mal aus einer österreichischen Fondskrankenanstalt entlassen.

**5.000 Patienten mit
Leberzirrhose**

Karzinom

C22.0 Leberzellkarzinom, Carcinoma hepatocellulare führte zu 2.388 Entlassungsdiagnosen (Haupt- und Zusatzdiagnose) bei 1.030 Patienten.

**1.030 Patienten mit
Leberzellkarzinom**

Andere

Hepatorenales Syndrom (K 76.7) war eine Entlassungsdiagnose bei 273 Patienten mit 275 Entlassungen.

**Hepatorenales Syndrom
bei 273 Patienten**

K72.0, akutes und subakutes Leberversagen, wurde 438 Mal kodiert, die Patientenzahl war 413.

**(sub)akutes Leberversagen
bei 413 Patienten**

K72.1, chronisches Leberversagen, wurde 164 Mal bei 142 Patienten als Entlassungsdiagnose kodiert.

K72.9, Leberversagen, nicht näher bezeichnet, war 1.305 Mal bei 1.003 Patienten die Entlassungsdiagnose.

K76.6, portale Hypertonie, war 1.318 Mal bei 866 Patienten die Entlassungsdiagnose.

**portale Hypertonie
bei 866 Patienten**

Leistungen

Transplantation der Leber

Dokumentation der Leistungen

etwa 45 Hepatitis C bedingte Lebertransplantationen

Die Gesamtzahl der Lebertransplantationen im Jahr 2003 war 137. Wie viele der Patienten der chronischen Hepatitis C zugeordnet werden können (Attribuierbarkeit) konnte aus den Daten nicht festgestellt werden. Aus Expertenbefragungen kann angenommen werden, dass etwa ein Drittel der Lebertransplantationen an Patienten mit Hepatitis C erfolgen – eine Schätzung wäre daher dass 45 Lebertransplantationen der Hepatitis C zuzuordnen sind.

Leberteilresektion & Hemihepatektomie

Leberteilresektion wurde 2003 bei 509 Patienten durchgeführt, wobei die Gesamtzahl der Leistung 513 war.

Hemihepatektomie wurde laut der Dokumentation bei 140 Patienten 141 Mal durchgeführt.

Leistungsorientierte

Krankenanstellenfinanzierung 2003: Analyse

Wert der Scores aus dem Jahr 2003

Die ausgewiesenen Fälle wurden zunächst ohne Berücksichtigung der Attribuierbarkeit zur Hepatitis C und ohne genauer bekannte Information über die genaue Verteilung der jeweiligen Fallpauschalen innerhalb der Hauptdiagnosegruppen und Medizinischen Einzelleistungsgruppen mit den jeweiligen Scores multipliziert. Der Wert der Scores entspricht in etwa einem €. Die ausgeführten Kosten beziehen sich auf die 2003 verwendeten Scores; die Grundlage der Scores ist das 1999 durchgeführte Projekt „Nachkalkulation“, bei dem die Punktwerte aller Hauptdiagnosegruppen und Leistungsgruppen einer Evaluierung durch die Arbeitsgruppe des Bundesministeriums für Gesundheit und Soziale Sicherheit in Kooperation mit 20 Spitälern unterzogen wurden (siehe Tabelle 6.2-2).

Tabelle 6.2-2: LKF Punkte 2003*

Diagnose/Leistung	Fälle	HGD/MEL	LKF score min (D)	LKF score max (E)	Score min (F)	Score max
Transplantation	137	MEL18.03	17.656		2.418.872	
Leberteileresektion	515	MEL05.07	8.273		4.260.595	
Hemihepatektomie	141	MEL05.10	10.930		1.541.130	
B18.2	5.355	HGD 08.15	1.338	4.506	7.164.990	24.129.630
B18.8	42	HGD 08.15	1.338	4.506	56.196	189.252
B18.9	99	HGD 08.15	1.338	4.506	132.462	446.094
K47.0	195	HGD 08.15	1.338	4.506	260.910	878.670
K76.7	275	HDG 08.16	2.996		823.900	
C22.0	2.388	HDG 08.02	950	5.498	2.268.600	13.129.224
K72.0	438	HDG 08.16	2.996		1.312.248	
K72.1	164	HGD 08.15	1.338	4.506	219.432	738.984
K72.9	1.305	HGD 08.15	1.338	4.506	1.746.090	5.880.330
B17.1	3.597	HDG 08.14	3.597		12.938.409	
B19.0	20	HGD 08.14	3.597		71.940	
B19.9	200	HGD 08.14	3.597		719.400	
K76.6	1.318	HGD 08.15	1.338	4.506	1.763.484	5.938.908
K74.6	9.053	HGD 08.15	1.338	4.506	12.112.914	40.792.818
Total					49.811.572	92.123.910

*entspricht den Zahlungen an die Krankenhäuser

LKF – Leistungsorientierte Krankenanstaltenfinanzierung

MEL – Medizinische Einzelleistungsgruppe

HDG – Hauptdiagnosegruppe

Ausgehend von der Annahme, dass sich die Fälle in der HGD 08.15 gleichmäßig auf die drei Fallpauschalen D (2.700 Scores), E (2.160 Scores) und F (1.338 Scores), das sind die Fallpauschalen ohne endoskopische Diagnostik und ohne endoskopische Therapie verteilen, errechnet sich ein Fallwert von 2.066 € für die Hauptdiagnosegruppe HDG08.15.

**Errechneter Fallwert
2.066 €**

Als weitere Annahme wird die Attribuierbarkeit der Diagnose K74.6 (Sonstige und nicht näher bezeichnete Zirrhose der Leber, Zirrhose (Leber): kryptogen, makronodulär, mikronodulär, Mischform, portal, postnekrotisch, o. n. A. zur Hepatitis C in Ermangelung harter Daten mit drei Szenarien modelliert (10, 25 und 40 % der Fälle durch Hepatitis C hervorgerufen). Die Häufigkeit wird wesentlich vom Dokumentationsverhalten der einzelnen Krankenanstalt mitbeeinflusst.

**Attribuierbarkeit in
3 Szenarien modelliert:**

**Leberzirrhose in
10, 25 und 40 % mit
HCV-Infektion assoziiert**

Die dritte Annahme besteht darin, dass von den gesamten Transplantationsfällen (LTX) nur ein Drittel der Hepatitis C zugerechnet wird. Weitere Annahmen: Hepatozelluläres Karzinom und hepatorenales Syndrom werden zu 40 % der chronischen Hepatitis C zugerechnet, Leberteileresektion und Hemihepatektomie werden zu je 10 % der dokumentierten Fälle der chronischen Hepatitis C zugerechnet. Die resultierenden Scores lassen sich so darstellen (siehe Tabelle 6.2-3):

**ein Drittel der LTX
HCV-assoziert**

Tabelle 6.2-3: Modellberechnungen

Diagnose	Fälle	HGD/MEL	LKF score/unit	Score
Transplant 1/3	45	MEL18.03	17.656	798.228
Leberteilresektion	52	MEL05.07	8.273	426.060
Hemihepatektomie	14	MEL05.10	10.930	154.113
B18.2	5.355	HGD 08.15	2.066	11.063.430
B18.8	42	HGD 08.15	2.066	86.772
B18.9	99	HGD 08.15	2.066	204.534
K47.0	195	HGD 08.15	2.066	402.870
K76.7	110	HDG 08.16	2.996	329.560
C22.0	955	HDG 08.02	3.224	3.079.565
K72.0	438	HDG 08.16	2.996	1.312.248
K72.1	164	HGD 08.15	2.066	338.824
K72.9	1.305	HGD 08.15	2.066	2.696.130
K76.6	1.318	HGD 08.15	2.066	2.722.988
B17.1	3.597	HDG 08.14	3.597	12.938.409
B19.0	20	HGD 08.14	3.597	71.940
B19.9	200	HGD 08.14	3.597	719.400
K74.6 10 %	905	HGD 08.15	2.066	1.870.350
K74.6 25 %	2.263	HGD 08.15	2.066	4.675.875
K74.6 40 %	3.621	HGD 08.15	2.066	7.481.399
Total 10 %				39.215.420
Total 25 %				42.020.945
Total 40 %				44.826.469
Ohne akute Hepatitis				
Total 10 %				25.485.671
Total 25 %				28.291.196
Total 40 %				31.096.720

**abrechnungsrelevante
Kosten von 25–31 Mio. €
im Modell**

Die Hauptdiagnosegruppe 08.14 – „akute Hepatitis“ wurde entfernt, da sie im Kostenmodell sehr wirksam erscheint und nicht Gegenstand der Betrachtung ist. Dadurch ergibt sich für die drei Szenarien folgendes Bild: Für das Szenario, in dem 10 % der Zirrhose der Hepatitis C zugerechnet werden, ergeben sich abrechnungsrelevante Kosten von 25 Millionen €, die Kosten steigen bis 31 Millionen bei der Annahme, dass 40 % der Zirrhosefälle, durch Hepatitis C verursacht werden.

6.2.2 Spitalsambulanter und niedergelassener Bereich

**keine einheitliche,
österreichweite
Dokumentation**

Durch die Abrechnungssystematik im österreichischen Gesundheitswesen bedingt, ist es grundsätzlich sehr schwierig, gültige Aussagen zur Situation im extramuralen Bereich und im spitalsambulanten Bereich zu treffen. Die Behandlungskosten für Patienten in der Spitalsambulanz trägt der Spitalsträger. Es gibt jedoch keine einheitliche Dokumentation der Behandlung, die österreichweit gültig wäre.

Im Rahmen der Recherche wurde der Ambulanzkatalog der niederösterreichischen Fondskrankenanstalten geprüft, ob für die Hepatitis C relevante Leistungen dokumentiert würden (Niederösterreichischer Gesundheits- und Sozialfonds 2004). Es werden in diesem Ambulanzkatalog keine Leistungen wie Chemoembolisation etc. aufgeführt, sodass keine relevanten Aussagen zur Behandlung der chronischen Hepatitis C in Spitalsambulanzen getroffen werden können. Das ist insofern wichtig, als die allgemeine Einschätzung besteht, dass die überwiegende Mehrzahl der Patienten mit chronischer Hepatitis C in „Leberzentren“ ambulant betreut wird.

Im Sinne der Optimierung der Versorgung und auch der Transparenz der Kostensituation ist zu fordern, dass eine einheitliche Ambulanzdokumentation eingeführt wird.

Vom niedergelassenen Bereich sind derzeit ebenfalls keine Patientendaten der Analyse zugänglich. Es wurden allerdings Schritte unternommen um mittelfristig mit einer großen Gebietskrankenkasse, die in der Lage ist, versichertenbezogene Patientendaten auszuwerten, eine Kooperation einzugehen um zu prüfen wie die Versorgung der Patienten mit chronischer Hepatitis C im niedergelassenen Bereich für die Versicherten dieser Krankenkasse ausgestaltet ist. Eine solche Betrachtung würde nicht nur zur besseren Information über die Kostenseite beitragen, sondern würde im Sinn des medizinischen Controllings auch Informationen über die Versorgungsqualität im niedergelassenen Bereich zur Verfügung stellen. Die vorläufige Einschätzung ist jedoch die, dass die meisten Patienten in der Diagnostik und Therapie weitgehend von den Leberzentren betreut werden und als wesentlicher Kostenfaktor nur die Kosten der Arzneimittel im niedergelassenen Bereich wirksam werden.

Die Kosten belaufen sich für eine Kombinationstherapie (PEG-IFN/Ribavirin) pro Monat auf etwa 1.500 € (Krankenkassenpreis). Die Therapiekosten variieren je nach Genotyp, potenziell notwendigen Dosisreduktionen und können durch die Kosten, die durch die Therapie von Nebenwirkungen entstehen, erweitert werden (siehe Kapitel 5.2.3 und Anhang). Kosteneinsparungen sind durch die Beachtung der stopping rules: Abfall der HCV-RNA um mindestens 2 log-Stufen oder Negativierung der PCR, innerhalb von 12 Wochen nach Therapiebeginn und einer vorzeitigen Beendigung der Therapie bei Nichterreichen einer EVR (early virologic response) möglich (siehe auch Kapitel 5.3.2).

keine relevanten Aussagen zu Hepatitis C im spitalsambulanten Bereich möglich

einheitliche Ambulanzdokumentation erforderlich

keine Daten aus dem niedergelassenen Bereich zugänglich

monatliche Therapiekosten etwa 1.500 €

Kosteneinsparung bei Beachtung der stopping rules

Tabelle 6.2-4: Pegylierte Interferone – Dosierung und Krankenkassenpreise

Körpergewicht (kg)	PEG-IFN α 2b (Pegintron®)	KKP* (€) 4x**	PEG-IFN α 2a (Pegasys®)	KKP* (€) 4x***
< 40	50 µg/Woche	447.30		
40–65	80 µg/Woche	696.65	flat dose:	für alle Gewichtsklassen
66–75	100 µg/Woche	862.90	180 µg/Woche	
76–85	120 µg/Woche	883.70		883.70
> 85	150 µg/Woche	1.209.95		

Quelle: PR-data Datenverarbeitung GesmbH 2004

* KKP/Krankenkassenpreis

** Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einem vorgefüllten Injektor

*** Injektionslösung in Fertigspritzen

**chefärztliche
Bewilligung notwendig**

**Indikationsvereinbarungen
in Regeldatenbank
festgehalten**

**PEG-IFN α 2b ist bis zu
einem Körpergewicht
von 75 kg preisgünstiger**

Zur Kostenübernahme der speziellen Medikamente im Rahmen einer Hepatitis C Therapie ist eine chefärztliche Bewilligung der jeweiligen Sozialversicherung notwendig. Vereinbarungen, betreffend die Indikation zu einer Therapie mit pegylierten Interferonen, sind in der Regeldatenbank des Hauptverbandes der österreichischen Sozialversicherungsträger festgehalten. Die gewichtsadaptierte Therapie mit PEG-IFN α 2b ist bis zu einem Körpergewicht von 75 kg preisgünstiger, bis zu einem Körpergewicht von 85 kg gleichpreisig und ab 85 kg teurer als PEG-IFN α 2a. Die Therapie darf nur von einem in der Hepatitis C Therapie erfahrenem Arzt eingeleitet werden. Präparate zur speziellen Therapie der chronischen Hepatitis C sind Rezeptgebühren befreit (Endel et al. 2004).

Tabelle 6.2-5: Ribavirin/Rebetol® – Dosierung und Krankenkassenpreis

Körpergewicht (kg)	Ribavirin/Rebetol® *	Therapiedauer/ 168 Stück Packung	KKP (€) Rebetol® 200 mg, 168 Hartkapseln
< 65	800 mg/Tag	41 Tage	
65–85	1.000 mg/Tag	34 Tage	817.25
> 85	1.200 mg/Tag	27 Tage	

Quelle: PR-data Datenverarbeitung GesmbH 2004

* Rebetol® wird gewichtsadaptiert, Genotypen-unabhängig dosiert

Tabelle 6.2-6: Ribavirin/Copegus® – Dosierung und Krankenkassenpreis

Genotyp	Körpergewicht (kg)	Ribavirin/Copegus® *	KKP (€) Copegus 200 mg, 168 Filmtabletten
2 und 3	unabhängig	800 mg/Tag	
1 und 4	< 75	1.000 mg/Tag	817.20
1 und 4	> 75	1.200 mg/Tag	

Quelle: PR-data Datenverarbeitung GesmbH 2004

* Copegus® wird abhängig vom Genotyp dosiert, bei Genotyp 1 und 4 auch gewichtsadaptiert

Testkosten

Die Kosten für die quantitative und qualitative Testung belaufen sich auf 123,54 € bzw. 50,87 € (Tarife Wiener Gebietskrankenkasse im Sommer 2004). Genotypisierung wird bei angestrebter Therapie und die virus load viermal im Therapieverlauf von z. B. der Wiener Gebietskrankenkasse bezahlt (Forster 2004). Bei den österreichischen Sozialversicherungen liegen unterschiedliche Tarifierungen vor.

Tabelle 6.2-7: Tarife der Wiener Gebietskrankenkasse für HCV-Diagnostik

Nachweismethode	Nachweis von	Tarif (€)
Antikörperbestimmung	anti-HCV	7,27
PCR qualitativ	HCV-RNA	50,87
PCR quantitativ	HCV-RNA	123,54*
Genotypisierung		127,18*

Quelle: Forster 2004; PR-data Datenverarbeitung GesmbH 2004

* Spezialvertrag mit Virologischem Institut der Medizinischen Universität Wien

6.2.3 Schlussfolgerungen

Chronische Hepatitis C ist eine häufige Erkrankung in Österreich. Die geschätzte Prävalenz von 1 % bedeutet dass es bis zu 80.000 Personen geben könnte, die potenziell behandlungsbedürftig sind. Es gibt mit der kombinierten Interferontherapie eine relativ gute Behandlungsmöglichkeit, wobei der derzeitige Stand der Literatur zum Thema Effektivität und Kosteneffektivität die pegylierten Interferone in Kombination mit Ribavirin als eine Verbesserung gegenüber der konventionellen Interferontherapie erscheinen lässt.

Die Zahl der behandlungsbedürftigen Patienten wird in den nächsten Jahren zunehmen, was natürlich auch die Behandlungskosten steigern wird. Es wäre daher wünschenswert schon früh in der Behandlung prädiktive Parameter anzuwenden, um besser als bisher abschätzen zu können, ob die Therapie letztendlich erfolgreich verlaufen wird.

Abgesehen von der Versorgung der Erkrankten sind die Akteure der Gesundheitspolitik sicherlich gefordert, die Anstrengungen in der Prävention der Übertragung des Hepatitis C Virus zu verstärken. Dabei muss das Hauptaugenmerk auf der Prävention in Risikogruppen liegen.

**bis zu 80.000 potenziell
chronisch HCV-Infizierte
in Österreich**

**Verbesserung
der Therapie durch
PEG-IFN/Ribavirin**

**durch Zunahme der
behandlungsbedürftigen
Patienten
Kostensteigerung
erwartet**

**Präventionsmaßnahmen
in Risikogruppen
dringend erforderlich**

7 Hepatitis C Management

Im Rahmen der Infektionskrankheit Hepatitis C tritt unweigerlich die Frage nach einem Screening auch in der gesunden Allgemeinbevölkerung auf und weist so auch auf die Dringlichkeit einer überlegten und koordinierten Vorgehensweise betreffend Hepatitis C Diagnostik und Therapie hin. Strategien im Umgang mit Hepatitis C finden sich auf nationalen gesundheitspolitischen Ebenen sowie in Forschungsprogrammen wieder.

Koordination von Diagnostik und Therapie wichtig

7.1 Screening

Eine aktuelle Untersuchung zu „Screening for hepatitis C in adults of the U.S. Preventive Services Task Force“ (USPSTF) findet keine wissenschaftlichen Anhaltspunkte, ein Routine-Screening bei asymptomatischen Erwachsenen, die kein erhöhtes Risiko für eine Hepatitis C Infektion tragen, zu befürworten. USPSTF spricht sich auf Grund fehlender wissenschaftlicher Evidenz in dieser Bevölkerungsgruppe gegen ein Screening aus (D Recommendation²) (U.S. Preventive Services Task Force 2004).

keine Evidenz für Screening der Allgemeinbevölkerung

Ein Screening mit den im Handel erhältlichen Tests kann eine HCV-Infektion entdecken. Die Prävalenz von HCV-Infektionen in der Allgemeinbevölkerung ist niedrig und viele, die mit HCV infiziert sind, bekommen keine Leberzirrhose oder andere schwerwiegende Erkrankungen. Die Effektivität der Therapie mit pegylierten Interferonen und Ribavirin ist belegt, allerdings fehlen Studien, die Auskunft über Langzeitprognosen geben. Der aktuelle Behandlungsplan ist lange, kostenintensiv und mit einer hohen drop out Rate, bedingt durch Nebenwirkungen, verbunden.

geringe Prävalenz

hohe Therapiekosten

hohe drop-out Rate

Außerdem soll beachtet werden, dass die Früherkennung, die zur Vorverlegung des individuellen Interventions- bzw. Therapiebeginns führt, kontrovers diskutiert wird und nicht immer nur von Vorteilen begleitet ist (Rosenbrock 2003). Zu möglichen Interventionen und Nebenwirkungen, die durch ein Screening hervorgerufen werden können, zählen: unnötige Leberbiopsien, Medikamentennebenwirkungen und Stigmatisierung.

Früherkennung hat nicht nur Vorteile

USPSTF gibt keine Empfehlungen für oder gegen ein Screening auf eine HCV-Infektion bei Erwachsenen mit einem hohen Risiko – aufgrund der unzureichenden wissenschaftlichen Evidenz – ab (I Recommendation³) U.S. Preventive Services Task Force 2004). Zu den anerkannten Risikogruppen zählen: i. v. Drogenabhängige, Bluttransfusionsempfänger vor 1990, Dialysepflichtige Patienten, Kind einer HCV-infizierten Mutter. Surrogatparameter wie z. B. hochriskantes Sexualverhalten und illegaler Drogengebrauch (Kokain, Marihuana) sind ebenfalls mit einem erhöhten HCV-Infektionsrisiko assoziiert.

Hochrisikogruppen-Screening in Diskussion

² The USPSTF recommends against routinely providing (the service) to asymptomatic patients. The USPSTF found at least fair evidence that (the service) is ineffective or that harms outweigh benefits.

³ The USPSTF concludes that the evidence is insufficient to recommend for or against routinely providing (the service). Evidence that the (service) is effective is lacking, of poor quality, or conflicting and the balance of benefits and harms cannot be determined.

Screening-Empfehlungen von NIH und CDC

Empfehlungen bezüglich Screening liegen noch vom NIH Consensus Panel (National Institutes of Health 2002a) und von CDC (Centers for Disease Control and Prevention/CDC 2004) vor: Beide Arbeiten empfehlen weitgehend ein Screening von Hochrisikogruppen. In Österreich liegen keine Empfehlungen für ein generelles Screening vor.

Screening Scenario

Screening Scenario jeweils bei 1.000 Personen mit durchschnittlichem bzw. hohem Infektionsrisiko

Im einem Screening Scenario (siehe Anhang) werden die zu erwartenden Patientenzahlen betreffend chronische Hepatitis C Infektion, Entwicklung einer Leberzirrhose, Komplikationen bei Leberbiopsie, Therapieindikationsstellung, SVR bei 1.000 Personen aus einer Bevölkerungsgruppe mit durchschnittlichem Infektionsrisiko sowie bei 1.000 Personen mit angegebenen i. v. Drogenkonsum dargestellt. In diesem Scenario wurde eine Prävalenzrate von 2 % für die Allgemeinbevölkerung in den USA sowie eine Prävalenzrate zwischen 50 % und 90 % bei i. v. Drogenabhängigen angenommen (Chou 2004).

modifiziertes Screening Scenario für Österreich

In Österreich liegt die angenommene Prävalenzrate in der Allgemeinbevölkerung zwischen 0,5–1 %. In der folgenden Tabelle sind die zu erwartenden Ergebnisse bei einem Screening für die österreichische Allgemeinbevölkerung an Hand der verwendeten aus Studien resultierenden Daten im Scenario (hier Durchschnittsprozentsätze) hochgerechnet. Die Daten für i. v. Drogenabhängige sind für Österreich ähnlich wie im Scenario für die USA einzuschätzen.

Tabelle 7.1-1: Zu erwartende Patientenzahl bei Screening der Allgemeinbevölkerung* mit durchschnittlichem Risiko über 19 Jahre auf Hepatitis C in Österreich

Variable	Average value	Adults with HCV infection among average risk adults screened	Adults with HCV infection among average risk adults screened
Prevalence of anti-HCV antibodies in population	0.5–1 %	37.866 (0.5 %)	75.732 (1 %)
Proportion of anti-HCV antibody positive patients (positive results on ELISA followed by confirmatory RIBA) with viremia	79,5 %	30.103	60.206
Proportion of patients with viremia who will develop cirrhosis after 10–20 y	0–10 %	0–3.010	0–6.020
Proportion of patients with viremia who have abnormal aminotransferase levels	60 %	18.062	36.124
Proportion of patients (all with positive viremia) undergoing liver biopsy who have major complications	1,5 %	452	904
Proportion of patients (all with abnormal aminotransferase levels) referred for evaluation of HCV infection who received therapy	30 %	5.419	10.838
Proportion of patients who received interferon-based therapy who completed treatment course	85 %	4.606	9.212
Proportion of patients who received interferon-based therapy who had a serious or life-threatening adverse event	1,5 %	81	162
Proportion of patients who receive treatment that have a sustained virologic response to best available therapy (pegylated interferon and ribavirin) (all patients who received therapy)	57 %	3.089	6.178

Quelle: modifiziert (durchschnittliche Prozentsätze) nach Chou 2004

Bevölkerung in Österreich im Jahr 2002 älter als 19 Jahre: 7.573.253 Personen

*Annahme: 100 %-ige Teilnahme

In Österreich wären demnach in diesem Szenario bei einem Screening mit 100 %-iger Teilnahme der Bevölkerung über 19 Jahre alt je nach Prävalenzrate 37.866 (0,5 %) bis 75.732 (1 %) anti-HCV positive Personen zu erwarten. Davon wären 30.103 bzw. 60.206 im RIBA als richtig positiv bestätigt (hier auch „with viremia“ bezeichnet).

3.010 bis 6.020 Patienten würden in 10–20 Jahren eine Leberzirrhose entwickeln. 18.062 bis 36.124 zeigten erhöhte Leberwerte auf. Schwere Komplikationen bei der Leberbiopsie (in diesem Fall bei allen Patienten „with viremia“) würden bei 452–904 Personen auftreten.

5.419 bis 10.838 Personen würden mit einer Therapie beginnen, davon würden 4.606 bis 9.212 die Therapie auch beenden. Schwere Therapie bedingte Nebenwirkungen wären bei 81–162 Personen zu erwarten. 3.089 bis 6.178 Patienten würden einen SVR erreichen.

Das bedeutet, etwa 17 % der in diesem Szenario „with viremia“ and „abnormal aminotransferase levels“ bezeichneten Personen, die zu einer Therapie zugewiesen wurden, würden „geheilt“ werden. Dies entspricht etwa 10 % aller anti-HCV positiven Personen „with viremia“.

Screening Szenario:

**37.866–75.732 Personen
anti-HCV positiv**

**erhöhte Leberwerte bei
18.062–36.124 Personen**

**Entwicklung einer
Leberzirrhose bei 3.010
bis 6.020 Personen**

**SVR bei 17 % mit
„viremia+abnormal
aminotransferase“**

7.2 Internationale Strategiekonzepte

In diesem Kapitel werden Beispiele zu Strategien, die in anderen Ländern zur Verbesserung der Koordination im Management der Hepatitis C auf unterschiedlichen Ebenen angewendet werden, vorgestellt.

Ansätze anderswo

7.2.1 Australien

The Australian Health Minister's Advisory Council entwickelte 1994 einen Hepatitis-C-Aktionsplan, gleichzeitig wurden Informationsstrategien geplant. 1999 wurden in „Hepatitis C: A review of Australian's response“ fünf Aktionsschwerpunkte identifiziert:

- Reduktion neuer HCV-Infektionen,
- Verbesserung der Therapie und Betreuung von HCV-Infizierten,
- „getting the research right“,
- Ausbau von Partnerschaften,
- klare Strukturen- und Rollenverteilung sowie Verantwortlichkeiten.

Der nun aktuelle Hepatitis C Strategieplan hat zwei primäre Ziele: (i) Reduzierung der Übertragung von HCV in Australien, (ii) Minimierung des persönlichen und sozialen Stellenwerts von HCV-Infektionen. Zur Verfolgung dieser Ziele wurden vier Aktionsfelder für Public Health Activities identifiziert: (i) Reduzierung der Übertragung von HCV in der Bevölkerung, (ii) Verbesserung der Therapie von HCV-Infektionen, (iii) Unterstützung der HCV-Infizierten und (iv) Vorbeugung betreffend Diskriminierung sowie Reduzierung der Stigmatisierung und Isolation von HCV-Infizierten (Australian Government 2003). Als Umsetzungsbeispiele auf innerstaatlicher Ebene seien die Hepatitis C Strategien von Victoria und New South Wales erwähnt (State Government of Victoria 2004; New South Wales Health Department 2000).

**5 nationale
Aktionsschwerpunkte**

Ziele:

**Reduzierung
der Neuinfektionen**

und

**Minimierung
der individuellen und
sozialen Belastung**

7.2.2 Deutschland

**Hep-Net:
koordiniert klinische und
Versorgungsforschung**

Das Kompetenznetz Hepatitis (Hep-Net), das 2002 gegründet wurde, ist ein deutschlandweit vernetztes Forschungsprojekt. Hep-Net koordiniert die bundesweite Erforschung von viralen Hepatitiden und entwickelt einheitliche Diagnose- und Therapiestandards. Hep-Net wird vom Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert.

Zentrale Strukturen sind die so genannten Modellregionen, in denen flächendeckend niedergelassene Ärzte mit Universitätskliniken und Krankenhäusern zusammenarbeiten. Viele namhafte Experten sowie niedergelassene Ärzte und Selbsthilfegruppen und auch die Industrie sind mit eingebunden. Dies ermöglicht die notwendige fächer- und sektorenübergreifende Hepatitisforschung.

fächerübergreifend

Forschungsfragen nach z. B. der Epidemiologie in Deutschland, dem natürlichen Verlauf in verschiedenen Risikogruppen, dem „Wieso ist bei einigen Personen eine Ausheilung der Hepatitis C möglich?“ sollen in den aktuell 40 laufenden Forschungsprojekten, die Grundlagenforschung, Klinik, Epidemiologie und Public Health umfassen, beantwortet werden. Weiters soll so das erworbene Wissen aus Forschung und Klinik gebündelt den Teilnehmern in den jeweiligen Modellregionen zur Verfügung gestellt werden. Dies soll zukünftig die bundesweite Versorgung effektiver und effizienter gestalten (Dintsios 2004; Kompetenznetz Hepatitis 2002).

7.2.3 Schweiz

**Koordination von
Information, Prävention
und Therapie**

Auch die Schweiz hat die Koordination von Information, Prävention und Therapie organisiert. Zu den engagierten Gruppen zählen The Swiss Association for the Study of the Liver und die Schweizerische Expertengruppe für virale Hepatitis, die auch in Verbindung mit dem Bundesamt für Gesundheit stehen.

**Langzeitprojekt:
Hepatitis C-
Kohortenstudie**

Die Schweizerische Hepatitis C-Kohortenstudie ist ein selbstständiges Langzeitprojekt mit acht partizipierenden Zentren und lokalen Netzwerken. Generelle Ziele sind die Harmonisierung und Optimierung der Patientenbetreuung und -behandlung sowie die Ermittlung von Daten und eine einheitliche Probenammlung, auch HIV-Infektionen sind mit eingeschlossen (Grob 2002).

7.3 Chronische Hepatitis C in Österreich

**Informationsbasis:
ExpertInneninterviews**

Die folgenden Beschreibungen beruhen auf den von Jänner bis Juni 2004 vom Projektteam durchgeführten ExpertInneninterviews. Bei diesen wurden mit Fachleuten aus den unterschiedlichsten Fachgebieten themenzentrierte, teilstrukturierte Gespräche geführt. Eine anschließende Synthese der schriftlichen Aufzeichnungen ermöglichte einen Ein- und Überblick zum komplexen Thema Hepatitis C in Österreich.

7.3.1 ExpertInneninterviews: Synthese

In Österreich werden zum aktuellen Zeitpunkt von der Industrie unterstützte Awareness-Kampagnen – Action Hepatitis C und Akte C – durchgeführt. Diese sollen vor allem die Bevölkerung auf die Infektionskrankheit Hepatitis C aufmerksam machen. Zielgruppe sind jedoch auch alle Ärzte, die auf das Infektionsrisiko sowie auf diagnostische und therapeutische Möglichkeiten hingewiesen werden sollen. Auch im Rahmen der Selbsthilfegruppen und z. B. in Kooperation mit den Wiener, Niederösterreichischen und Burgenländischen Gebietskrankenkassen werden Information und Beratung gezielt für Betroffene angeboten.

Aus den Interviews schließend, werden in Österreich Personen mit einer HCV-Infektion an speziellen Zentren, meist Spitalsambulanzen, betreut. Das Vorgehen betreffend Diagnose, Therapie und Kontrolluntersuchungen erscheint an den österreichischen Kompetenzzentren einheitlich zu erfolgen und richtet sich nach den nationalen und internationalen Empfehlungen zur Behandlung der Hepatitis C (National Institutes of Health 2002a; Ferenci et al. 1999).

Allerdings besteht keine flächendeckende Versorgung vor Ort. Die Versorgungsqualität von Patienten mit Hepatitis C ist außerhalb von Zentren unterschiedlich, oft ist das spezielle theoretische und praktische Wissen zu Hepatitis C an eine Einzelperson gebunden. Gute Zusammenarbeit erfolgt teilweise zwischen Spezialambulanzen, z. B. für HIV- und HCV-Infektionen. Der Weg vom Erfassen „hoher Leberwerte oder dem zufälligen Befund einer Hepatitis C bis zur Kontaktaufnahme mit einem Kompetenzzentrum kann sich für Patienten oft langwierig und schwierig gestalten (Gartner 2004; Vogel 2004b; Widhalm et al. 2004).

Viele der Patienten, vor allem in großen Städten, werden derzeit in Studien eingeschlossen. Die Kosten für Therapie und Diagnose fallen in diesem Fall daher nur teilweise dem öffentlichen Gesundheitssystem zur Last. Die Kostenübernahme von pharmazeutischen Firmen variiert von Studie zu Studie und ist von der jeweiligen Studienfrage und dem -design abhängig. Pegylierte Interferone, Standard-Interferone und Ribavirin werden in Österreich von zwei pharmazeutischen Firmen – AESCA Pharma Ges.m.b.H. und Roche Austria Ges.m.b.H. – vertrieben.

Lebertransplantationen, die im Rahmen von Folgekrankheiten der chronischen Hepatitis C erforderlich werden können, werden an den Universitätsspitalern Graz, Innsbruck und Wien durchgeführt. Als wesentlich mitentscheidend für den Erfolg wird die fächerübergreifende Zusammenarbeit zwischen den Disziplinen Chirurgie, Gastroenterologie, Anästhesie und Psychologie genannt. Die Nachbetreuung erfolgt in den jeweiligen Universitätsambulanzen, nur in Linz ist auch regional eine Nachsorge nach Lebertransplantation möglich (Soliman 2004).

Für die Indikationsstellung einer Therapie der chronischen Hepatitis C bedarf es der Einholung bestimmter klinischer und labordiagnostischer Befunde. Speziell die Kosten für die virologische Diagnostik – quantitativer HCV-RNA Nachweis und Genotypisierung – werden von den Krankenkassen nur bei geplanter Therapieeinleitung übernommen. Dies führt im Alltag mit unterschiedlich regionaler Häufung zu Rückfragen an die behandelnden Ärzte. Die Kostenübernahme für notwendige virologische Testkontrollen (z. B. virus load) während einer Therapie, zur Verlaufsbeobachtung eines potenziellen Therapieerfolges, sind mit einer Untersuchung pro Quartal festgelegt (Dragosics 2004; Forster 2004; Holzmann 2004).

**Industrieunterstützte
Awareness-Kampagnen**

**einheitliche Betreuung
an Kompetenzzentren**

**keine flächendeckende
österreichweite
Versorgung**

**viele Patienten in
Studien betreut**

**fächerübergreifende
Zusammenarbeit für
Transplantationserfolg
entscheidend**

**Übernahme der
Testkosten durch
Sozialversicherungen
unter bestimmten
Voraussetzungen**

bei Therapieeinleitung chefärztliche Bewilligung notwendig	Zu Beginn einer Therapie mit pegylierten Interferonen ist die Einholung einer chefärztlichen Bewilligung zur Kostenübernahme bei der jeweiligen sozialen Krankenversicherung notwendig. Vereinbarungen zur Indikation einer Therapie mit Interferonen sind in der Regeldatenbank des Hauptverbandes der österreichischen Sozialversicherungsträger festgehalten. Präparate zur speziellen Therapie der chronischen Hepatitis C sind Rezeptgebühren befreit (Endel und Nägelein 2004).
Vorenthaltung der Therapie möglich	In der Regel soll die Therapie durch den in der Hepatitis C Therapie erfahrenen Arzt begründet und Befunde beigelegt werden. Die chefärztliche Bewilligung wird in Einzelfällen und unter bestimmten Umständen (z. B. höheres Alter, Komorbidität) nicht erteilt. Schwierigkeiten können bei der Kostenübernahme durch Sozialversicherungen von Medikamenten (z. B. Erythropoietin) zur Behandlung der Ribavirin-induzierten Anämie auftreten. Von Interviewpartnern wurde darauf hingewiesen, dass Strafgefangenen individuell die Therapie vorenthalten wird. Hier ist anzumerken, dass Gefängnisinsassen im Allgemeinen zu einer Risikogruppe mit erhöhter Prävalenz zählen (Endel und Nägelein 2004; Widhalm et al. 2004).
Lebensqualität wesentlich durch Nebenwirkungen der Therapie beeinflusst	Während der Therapie treten bei den meisten Patienten Nebenwirkungen auf, die oft ein zeitliches Ausscheiden (Krankenstand, Arbeitslosigkeit) aus dem Arbeitsleben erfordern. Klinische Nebenwirkungen und soziale Konfliktsituationen beeinflussen die Lebensqualität in allen Bereichen beträchtlich. Die Erkrankung selbst kann zu einer Stigmatisierung führen. Eine angedachte Verlängerung der Therapiedauer wird zwingend zu einer sozial-ökonomischen Beeinträchtigung der Patienten führen, da die Sozialhilfe nicht für einen so langen Zeitraum vorgesehen ist (Widhalm et al. 2004).
Folgen: Arbeitsausfall und private Probleme	
zwei große Selbsthilfegruppen	Zwei große Selbsthilfegruppen und auch bundesweit kleinere Gruppen bieten Betroffenen und deren Angehörigen Information und Unterstützung. Die Vorsitzenden der zwei großen Gruppierungen sind sowohl über medizinische als auch soziale Belange gut informiert und treten engagiert für die Interessen ihrer Schicksalsgenossen ein. Die finanzielle Unterstützung der Selbsthilfegruppen erfolgt vor allem aus dem industriellen Bereich sowie aus öffentlicher Hand, Mitgliedsbeiträgen und Spenden (Rezmann 2004; Widhalm et al. 2004).
Informationsdefizite festgestellt	Ein allgemeines Informationsdefizit bezüglich Hepatitis C wurde von vielen Experten – sowohl von Fachärzten für Gastroenterologie als auch von Betroffenen selbst – bei Internisten, Allgemeinmedizinern, der Bevölkerung sowie auch bei Behörden festgestellt (Gerger 2002).
bessere Kooperation gefordert	Der Wunsch nach einer besseren Zusammenarbeit mit dem niedergelassenen Bereich wurde von vielen interviewten Ärzten an Spezialambulanzen betont.
Kostenbewusstsein vorhanden	Allen involvierten Gruppierungen sind die hohen Kosten, die durch die Diagnostik und Therapie im Rahmen einer chronischen Hepatitis C entstehen, bekannt. Auch aus diesem Grund werden im Allgemeinen eine ausführliche Aufklärung des Patienten und eine genaue Abwägung des „für und wider“ vor Therapiebeginn durchgeführt.

Versorgungsalltag in einem Bezirksspital

Dieses Beispiel soll die Situation der Versorgung HCV-infizierter Personen an einer außeruniversitären Versorgungseinrichtung zeigen, die die potenziellen Patienten zur Differentialdiagnosestellung, zur Therapieeinleitung und auch zu allen notwendigen Kontrollen während einer Therapie aufsuchen.

Einzugsgebiet des Spitals (etwa 350 Betten) sind zwei Bezirke eines Bundeslandes, in der Nähe befindet sich eine Universitätsstadt. Zum aktuellen Zeitpunkt werden etwa sechs Patienten mit chronischer Hepatitis C therapiert.

Es gibt keinen typischen Hepatitis C Patienten, denn alle Altersgruppen und alle gesellschaftlichen Schichten sind vertreten. Oft liegen Ko-Infektionen mit HBV und/oder HIV verbunden mit Drogenkonsum und/oder übermäßigem Alkoholkonsum vor.

Die Abklärung der HCV-Infektion erfolgt vorwiegend von einem Internisten mit guter Kenntnis des Hepatitis C Managements in der Leberambulanz der Internen Abteilung (etwa 130 Betten). Im Krankenhaus selbst werden die HCV-Antikörper bestimmt, eine Ultraschalluntersuchung der Leber durchgeführt und bei Indikation auch stationär eine Leberbiopsie. Die qualitative und quantitative HCV-RNA Bestimmung wird an einem nahe liegenden regionalen Kompetenzzentrum für HCV-Diagnostik durchgeführt, die histologische Untersuchung an einem pathologischen Universitätsinstitut.

Die Patienten werden mit pegylierten Interferonen in Kombination mit Ribavirin behandelt. Die Patienten werden lege artis durch die Therapie geführt. Bewusste Kostenwahrnehmung ist vorhanden, da immer wieder Patienten mit ungewisser Lebensplanung dieses Zentrum aufsuchen und eine realistische Abwägung (potenzielle Therapiefortführung/Therapiekosten) notwendig macht. Die Therapie der Nebenwirkungen wird als kostintensiv bewertet (z. B. Erythropoietin).

An diesem Spital *läuft* die Abklärung, Diagnose und Therapie der Hepatitis C in der Leberambulanz *mit* und stößt schon jetzt auf eine begrenzte Kapazität. Ein besseres Wissen über Hepatitis C der niedergelassenen Kollegen und mehr kompetente Kooperation erscheint dem lokalen Experten wünschenswert.

Versorgung im außeruniversitären Bereich

derzeit 6 Hepatitis C Patienten in Therapie

Abklärung in Leberambulanz

Spezialdiagnostik in Kompetenzzentrum und Universitätsklinik

Therapie: PEG-IFN/Ribavirin

Kapazitätsgrenzen

7.3.2 Analyse und Diskussion

Die Versorgung der Hepatitis C Patienten wird in Österreich an Kompetenzzentren nach einheitlichem Vorgehen durchgeführt und entspricht somit zu meist, allerdings nicht flächendeckend, den Empfehlungen von NICE (National Institute for Clinical Excellence, Großbritannien) zur Versorgung von Patienten mit chronischen HCV-Infektionen.

Versorgung nach internationalen Standards

Übersicht 7.3-1: Empfehlungen zur Versorgung von Patienten mit chronischer HCV-Infektion

- Die Behandlung chronischer Hepatitis C soll von Ärzten erfolgen, die Wissen und Erfahrung in der Diagnose und im Management der chronischen Hepatitis C haben.
- Ferner soll der Zugang zu einem akkreditierten virologischen Labor, zu einer pathologischen Abteilung (Leberpathologie) und zu einer radiologischen Abteilung gewährleistet sein.

Quelle: National Institute for Clinical Excellence 2004

Bedarf nach zielgerichteter Information	Anzumerken ist, dass ein Informationsdefizit in allen Bereichen der Bevölkerung identifiziert wurde und daher ein dringender Bedarf an zielgerichteter Information besteht. Erst eine gute Information ermöglicht auch die oftmalig in den Interviews eingeforderte kompetente Kooperation der niedergelassenen Ärzte mit Kollegen in Kompetenzzentren/Spezialambulanzen.
Gleicher Zugang für alle?	Niederschwellige Informationsmöglichkeit und Betreuung für Betroffene sind in Form einer kompetenten und strukturierten Betreuung an Krankenkassenambulatorien z. B. in Wien vorhanden. Als Vorteil erweist sich in diesem Setting, dass ergänzende Fachgebiete vor Ort sind. Ob ein gleicher Zugang für alle bezüglich einer Hepatitis C-Therapie gewährleistet ist, steht zur Diskussion, da Patienten unter besonderen Bedingungen (Strafvollzug, Drogenabusus) die Therapie individuell vorenthalten wird.
funktionierendes Meldesystem von Nöten	Die Situation um das Meldewesen von Infektionskrankheiten, im Speziellen von Hepatitis C in Österreich, liegt wie in Kapitel 2.4.2 beschrieben im Argen. Da aufgrund der unvollständigen Meldetätigkeit kein tatsächlicher epidemiologischer Überblick in Österreich gewonnen werden kann, unterliegen folglich allen Zahlenwerten Schätzungen zugrunde. Ein verbindliches funktionierendes Meldewesen ist von Nöten, in dem die angedachte Anonymisierung auch auf gesetzlicher Ebene umgesetzt wird.
schwierige Recherche zu Kostendaten	Im Rahmen der Recherchen zu Hepatitis C zeigte sich, wie schwierig und fast unmöglich es ist, zu Kostendaten einer bestimmten Erkrankung und deren Folgenerkrankungen zu gelangen (siehe Kapitel 6.2). Aus diesen Gründen – Unterlassen des Meldens und unzulängliche Kostendokumentation – und der daraus resultierender Unmöglichkeit epidemiologische Aussagen zu Mortalität, Morbidität sowie Aussagen über Therapiekosten und Therapieerfolge zu treffen – ist grundsätzlich das Projekt am Joanneum Research in Graz (siehe Kapitel 2.4.2) als positiv zu bewerten.
großer Markt zu erwarten	Bedenkt man, dass jährlich etwa 1.000 Patienten in Österreich eine Hepatitis C Therapie erhalten und nach Schätzungen bis zu 80.000 Personen in Österreich chronisch mit HCV infiziert sein könnten – so eröffnet sich bei Entdeckung von vielen HCV-Trägern ein großer Markt für Therapeutika.
auch Selbsthilfegruppen unterliegen Einfluss von Interessensgruppierungen	Die Beobachtung der Beziehung der Selbsthilfegruppen mit Ärzten und der pharmazeutischen Industrie bedingt eine kritische Betrachtungsweise. Werden doch über Geldzuwendungen Arzt-/Patientenseminare und Informationsveranstaltungen finanziert. Die Intentionen der Beteiligten sind auf den ersten Blick nicht eindeutig erkennbar. Es erscheint, dass über die finanzielle Unterstützung der Patientengruppen wirtschaftliche Ziele und professionelle Profilierung verfolgt werden. Diese Zusammenhänge werden auch in einer rezenten Publikation aus Finnland beschrieben und analysiert (Toiviainen et al. 2004). Das Wissen um diese Konstellationen ist bei der Involvierung von Interessensgruppen in gesundheitspolitische Entscheidungen wichtig.
bürokratischer Hindernislauf	Die im Rahmen einer Hepatitis C Erkrankung und Therapie notwendige Erfüllung formaler Anforderungen (chefärztliche Bewilligung, Vorsprachen beim Arbeitsamt, Hinweise auf Rezeptgebührenbefreiung) arten oft für die Patienten in einen bürokratischen Hindernislauf aus. Ein Patientenleitfaden würde so den Alltag der Patienten erleichtern.
kein nationaler Plan vorhanden	In Österreich liegt bis dato kein langfristiger Plan auf nationaler Ebene zum Management der Hepatitis C vor. Dies führt u. a. auch zu der Annahme, dass bei einem Hepatitis C Boom (Aufdeckung vieler Patienten mit chronischer Hepatitis C), hervorgerufen durch unkoordinierte Informationskampagnen, dem Gesundheitssystem nicht genügend Ressourcen zur flächendeckenden standardisierten Versorgung der Patienten zur Verfügung stehen.

Für die nächsten Jahre stellt die chronische Hepatitis C in Österreich ein relevantes gesundheitspolitisches Problem dar. Die Bedeutung wird nach einem erwarteten Gipfel um das Jahr 2010, da ja eine der früheren Hauptinfektionsquellen durch die Blutproduktesicherheit beseitigt wurde, dann allerdings in Österreich und auch in der gesamten westlichen Welt abnehmen. Somit sind die zu setzenden Public Health Maßnahmen im Rahmen des Hepatitis C Managements sowohl krankheitsspezifisch als auch prototypisch für andere Infektions- bzw. chronische Erkrankungen zu sehen.

Fraglich erscheint, ob die Therapie unter Routinebedingungen zu ähnlichen Therapieerfolgen wie in Studien führt. In diesem Zusammenhang spielt sicher die Compliance, beeinflusst durch die, die Lebensqualität deutlich beeinflussenden Nebenwirkungen, eine Schlüsselrolle. In diesem Zusammenhang erscheinen ausführliche Beratungsgespräche sowie eine überlegte Therapieindikationsstellung wesentlich. Es sollte gelingen ethische und kommerzielle Bestrebungen gleichermaßen sinnvoll zu berücksichtigen.

**relevantes
gesundheitspolitisches
Problem**

**prototypische Public
Health Maßnahmen**

**Therapieerfolg unter
Routinebedingungen**

8 Handlungsoptionen

Einleitend ist zu sagen, dass sich am Krankheitsbild der Infektionskrankheit Hepatitis C viele Problemstellungen, die auch im Zusammenhang mit anderen gesundheitspolitischen Fragestellungen brisant erscheinen, zeigen. Die in diesem Assessment erarbeiteten Handlungsoptionen für das Management der chronischen Hepatitis C können so auch für andere Bereiche Beispielwirkung haben.

auftreten brisanter Fragestellungen

Die Ergebnisse dieses Assessments, basierend auf der Analyse systematischer Übersichtsarbeiten, zeitlich aktueller wissenschaftlicher Primärliteratur und Experteninterviews zum Thema Hepatitis C, mit dem Schwerpunkt Therapie der chronischen Hepatitis C in Österreich, sollen eine Informations- und Entscheidungsgrundlage für Interessierte, Betroffene, medizinisches Personal und Entscheidungsträger darstellen.

Informations- und Entscheidungsgrundlage

Unmittelbar sollen Betroffene und ÄrztInnen die Vorteile einer Kombinationstherapie mit pegylierten Interferonen und Ribavirin gegen die zeitlich limitierten, teilweise aber schwerwiegenden, mit der Therapie verbundenen Nebenwirkungen, abwägen können. Entscheidungsträger sollten erkennen, dass Nebenwirkungen und drop out Raten, die in Studien mit speziell ausgewählten Patientenkollektiven ermittelt wurden, für die tägliche Routine unterschätzt werden.

unmittelbare Problembewertung möglich

8.1 Ausgangslage

Chronische Hepatitis C ist eine häufige Erkrankung in Österreich. Die geschätzte Prävalenz von 0,5 % bis 1 % bedeutet, dass es bis zu 80.000 Personen geben könnte, die potenziell behandlungsbedürftig sind. Es gibt mit der kombinierten Interferontherapie eine relativ gute Behandlungsmöglichkeit, wobei der derzeitige Stand der Literatur zum Thema Effektivität und Kosteneffektivität die pegylierten Interferone in Kombination mit Ribavirin als eine Verbesserung gegenüber der konventionellen Interferontherapie erscheinen lässt.

gute und kosteneffektive Behandlungsmöglichkeit mit Kombinationstherapie PEG-IFN/Ribavirin gegeben

Abgesehen von der Versorgung der Erkrankten sind die Akteure der Gesundheitspolitik sicherlich stark gefordert, die Anstrengungen in der Prävention der HCV-Übertragung zu verstärken. Dabei muss das Hauptaugenmerk auf der Prävention in Risikogruppen liegen.

Präventionsmaßnahmen in Risikogruppen wesentlich

Die Zahl der behandlungsbedürftigen Patienten wird in den nächsten Jahren zunehmen, was natürlich auch die Behandlungskosten steigern wird. Es wäre daher wünschenswert, schon früh in der Behandlung prädiktive Parameter anzuwenden, um besser als bisher abschätzen zu können, ob die Therapie letztendlich erfolgreich verlaufen wird.

prädiktive Parameter für Therapieerfolg wünschenswert

8.2 Strategie auf nationaler Ebene

nationale Strategie	Anderen Ländern folgend (z. B. Australien, Neuseeland, Schottland) sollte auch in Österreich ein längerfristiges Konzept zum Management der Hepatitis C erstellt werden. Dieses könnte als Beispiel und Grundlage, sozusagen als Prototyp, für den Umgang mit anderen Fragestellungen, die Infektionskrankheiten bzw. chronische Erkrankungen betreffen, im Gesundheitssystem dienen (Royal College of Physicians of Edinburgh 2004; Australian Government 2003; New Zealand Ministry of Health 2002).
Beispielwirkung für andere Erkrankungen	
konsequente Gesundheitspolitik	Es bedarf einer konsequenten Gesundheitspolitik, die bevölkerungsmedizinisch wichtige Themen, in diesem Fall Hepatitis C, erkennt und aufgreift, Defizite identifiziert und klare Ziele formuliert. Die gewählten Problemstellungen bedürfen einer Reihung nach Prioritäten. Mit einem strategischen Plan sollten die ausgewählten Problemstellungen und die definierten Ziele längerfristig verfolgt werden. Die Bedeutung, die der Prävention, Diagnose und Therapie von Hepatitis C im Kontext eines solidarischen Gesundheitssystems zukommt, soll durch die Gesundheitspolitik definiert werden und nicht durch singuläre Interessensgruppen.
Politikformulierung	
Sicherstellung der Umsetzung	Detaillierte Ziele für den Umgang mit der HCV-Infektion sollen auf unterschiedlichen politischen Ebenen formuliert und Instrumente zur Umsetzung überlegt werden. Grundsätzlich ist für die Prävention auf Bundesebene zu entscheiden, für die Behandlung der bereits HCV-Infizierten und die Wahrung der Solidarität liegt die Verantwortung bei den sozialen Krankenversicherungen.
Evaluation unbedingt erforderlich	

8.3 Hindernisse

zu erwartende Barrieren	Die Umsetzung dieser Forderungen stößt in der Realität allerdings auf Grund unterschiedlicher Perspektiven, Interessen und Machtkonstellationen an Grenzen. Außerdem laufen die erwähnten Phasen – Problembewertung, Politikformulierung, Umsetzung und Evaluation – nicht streng zeitlich aufeinander folgend ab. Interaktionen der unterschiedlichsten Akteure (bottom up) beeinflussen ein geplantes top-down-Handeln wesentlich. Die Entscheidungen betreffend Themenwahl, Zieldefinitionen, Umsetzungsinstrumente, orientieren sich nicht zwangsläufig an einer Sachlogik sondern werden oft von einer interessensbezogenen Handlungslogik mitbestimmt (Rosenbrock und Gerlinger 2004).
Sachlogik versus interessensbezogener Handlungslogik	

8.4 Management HCV-Infektion

Aus der Konstellation – Infektionskrankheit verbunden mit häufig chronischem Verlauf – leiten sich die folgenden, wesentlichen Handlungsoptionen ab:

Handlungsoptionen

Übersicht 8.4-1: Handlungsoptionen

-
- als übergeordnetes Element: „Information für alle“,
 - Prävention zur Vermeidung einer Übertragung von HCV sowie
 - Ausbau eines sozialen und medizinischen Netzwerkes zur optimalen Versorgung der erkrankten Personen
-

Die Behandlung einer oft chronisch verlaufenden Infektionskrankheit erfordert die Koordination von individualmedizinischen und bevölkerungsmedizinischen Ansätzen unter besonderer Berücksichtigung von sozialen Schichtungen, multiprofessioneller Zusammenarbeit und ergebnisorientierter Vergütung. Wichtig erscheint, ein systematisches Vorgehen auf der Grundlage von wissenschaftlichen Konzepten unter Einbeziehung aller involvierter Gruppen zu wählen.

Koordination individual- und bevölkerungsmedizinischer Ansätze

Information

„Information für alle“ soll die gesamte Bevölkerung über Hepatitis C, ihre Ursachen, Übertragungswege, Krankheitsverlauf und Therapieoptionen, aufklären. Schon dieser Ansatz soll einer möglichen Stigmatisierung durch die Erkrankung vorbeugen. Die Einführung eines Lebertages (Beispiel Deutschland) könnte den Beginn einer breit angelegten Informationskampagne darstellen.

besseres Wissen als Prophylaxe gegen Ausgrenzung

Es soll ausdrücklich darauf hingewiesen werden, dass die Erhöhung des Wissensstandes auch unter der Ärzteschaft zur Beachtung und Abklärung erhöhter Transaminasen führen sollte: Alle Ärzte sollen wissen, dass erhöhte Leberwerte nicht nur auf Alkoholkonsum zurückzuführen sind. Dies soll zur Optimierung der differentialdiagnostischen Abwägung führen.

Zielgruppe ÄrztInnen

Prävention

Die Information zu Hepatitis C ist in einem weiteren Schritt zielgruppenspezifisch aufzubereiten, um so auf die jeweiligen Übertragungswege konkret und im Detail eingehen zu können. Zusätzlich müssen Informationen zu HCV-Infektionen auch in andere Präventionsprogramme (HIV, HBV, STD) integriert werden. Gezielte Maßnahmen sollen helfen, risikoreiches Verhalten zu vermeiden. Dabei sind im Besonderen auch Beratungs- und Unterstützungseinrichtungen für i. v. Drogenabhängige gefordert, niederschwellig Information über die HCV-Prävention anzubieten.

Integration gezielter Maßnahmen in bestehende Präventionsprogramme für Risikogruppen

Ein Screening in der Allgemeinbevölkerung bzw. von Personen mit normalen Leberwerten im Rahmen der Gesundenuntersuchung erscheint auf Grund der fehlenden wissenschaftlichen Beweislage als nicht sinnvoll und wird explizit nicht empfohlen (U.S. Preventive Services Task Force 2004).

fehlende wissenschaftliche Beweislage für generelles Screening

Es gilt jedenfalls, verantwortungsvoll

- die Folgen einer möglichen Vorverlegung des Diagnosezeitpunktes,
- die Möglichkeit eines nicht progredienten Verlaufes,
- die Möglichkeit der Stigmatisierung sowie des Einflusses auf die Berufstätigkeit abzuwägen.

unbedingte Aufrechterhaltung der Qualitätsstandards im medizinischen Bereich	<p>Auf Grund vieler offener Fragen ist auch ein generelles Screening in Hochrisikogruppen (HIV-Infizierte sowie i. v. Drogenabhängige) umstritten.</p> <p>Unbedingt aufrecht zu erhalten sind die eingeführten Qualitätsstandards zur Verhinderung einer Übertragung von HCV im medizinischen Bereich, (z. B. Blutprodukte, Hämodialyse, Instrumente). Besonderer Beachtung bedürfen die potenziellen Übertragungswege durch Wiederverwendung von Geräten/Instrumenten in Gewerbebetrieben.</p>
auch sozial unterstützende Maßnahmen notwendig	<p>Versorgung</p> <p>Da Hepatitis C eine häufig chronisch verlaufende Erkrankung ist, bedarf es nicht nur einer optimalen medizinischen Versorgung (Beratung, Therapie) sondern auch sozial unterstützender Maßnahmen als Zeichen öffentlicher Verantwortung. Sowohl soziale als auch medizinische Netzwerke sollen ausgebaut werden.</p>
Optimierung der Therapie auch unter besonderen Voraussetzungen	<p>Die Optimierung der Therapie, auch für Patienten mit besonderen Voraussetzungen, soll das Ziel sein. Eine ausführliche Beratung vor Therapiebeginn mit Hinweis auf mögliche Vorteile und Nachteile soll helfen, Therapieabbrüche zu minimieren. Therapieentscheidungen betreffen oftmals auch psychologische und soziale Dimensionen: Damit im Zusammenhang steht die soziale Stigmatisierung der Erkrankung, welche in den letzten Jahren jene von AIDS übertraffen haben dürfte. Daher sollte ein dringender Therapiewunsch des Patienten in der Indikationsstellung („psychologische Indikation“) berücksichtigt werden.</p>
gesellschaftliche Fragestellung aufgeworfen	<p>Im Rahmen der Therapie der chronischen Hepatitis C wird auch die allgemeine Frage nach der Beurteilung der Notwendigkeit einer Therapie bei Strafgefangenen aktuell. Gehören sie doch generell einer Risikogruppe an und sollten bei Indikation einer Hepatitis C Therapie zugeführt werden ((Royal College of Physicians of Edinburgh 2004).</p>
Festlegung eines clinical pathway	<p>Um auch die gewünschte und dringend erforderliche Zusammenarbeit zwischen niedergelassenem und stationärem Bereich zu optimieren, sind durchgängige Behandlungspfade (clinical pathways) anzudenken und zu vereinbaren. Dies würde auch eine abgestufte Patientenbetreuung gewährleisten. Hospitation auf medizinischer Seite könnte zusätzlich eine kompetente Kooperation zwischen Kompetenzzentrum und niedergelassenem Bereich fördern.</p>
Ausbau eines landesweiten Infrastrukturnetzwerkes	<p>Zu bedenken sind auch die beschränkten Kapazitäten der „Leberambulanzen“ und aller in diesem Bereich Tätigen. Die Versorgung von Patienten mit Hepatitis C soll flächendeckend nach einheitlichen Standards erfolgen und nicht an Einzelpersonen und deren Engagement gebunden sein. Aktuell ist eine österreichweite optimale Versorgung von Hepatitis C Patienten nicht gewährleistet, es bestehen Versorgungsunterschiede. Dies zeigt die Dringlichkeit eines Ausbaus kooperierender Ordinationen im niedergelassenen Bereich, die den Kompetenzzentren vorgelagert sein sollten.</p>
ökonomische Relevanz durch hohe Therapie- kosten verbunden mit Einsparpotential	<p>Kosten und Finanzierung</p> <p>Alle EU-Staaten sind mit zunehmenden Kosten in Zusammenhang mit HCV-Infektionen konfrontiert. Die ökonomische Relevanz ergibt sich einerseits aus den hohen Therapiekosten und andererseits führt die Kombinationstherapie durch Vermeidung von Folgekosten zu einem Einsparpotential. Zur tatsächlichen Realisierung des Potentials der Kostenvermeidung sind Modellberechnungen sowie Daten zu Hepatitis C Erkrankten, zu Therapieerfolg und Compliance in der Praxis, außerhalb von klinischen Studien notwendig.</p>

Als oberste Priorität ist Kostenoffenlegung und Kostenbewusstsein in allen Bereichen und auf allen Ebenen zu fordern! In einem weiteren Schritt gilt es für alle Seiten verbindliche Vereinbarungen auf Basis von Behandlungspfaden mit den Sozialversicherungen bezüglich Kostenübernahme/Rückvergütung von Diagnostik und Therapie zu treffen, da die Therapie der chronischen Hepatitis C hauptsächlich im ambulanten/niedergelassenen Bereich stattfindet. Medizinische Ethik und kaufmännisches Gewinnstreben sollten zu vereinen sein.

verbindliche Vereinbarungen zur Kostenübernahme betreffend Therapeutika und HCV-Diagnostik

Dokumentation

Eine repräsentative Datenerfassung über HCV-Infektionen und deren Folgeerkrankungen würde ein gezieltes und planbares Vorgehen in Zukunft ermöglichen. Ein anonymes, computerunterstütztes, nach Alter, Region etc. differenzierendes Meldewesen könnte das Erreichen dieses Zieles erleichtern. Datenschutz muss in diesem Zusammenhang unbedingt zentral thematisiert werden.

Meldeverpflichtung ermöglicht Planung und Qualitätssicherung

Als wichtiger Schritt ist zu fordern, eine einheitliche und vollständige Dokumentation in den Spitalsambulanzen einzuführen und diese nach Maßgabe der datenschutzrechtlichen Bestimmungen mit dem Meldewesen zu verknüpfen (anonyme Meldung). Das würde Spitalserhalten erleichtern, die Qualität der Behandlung und die anfallenden Kosten zusammenzuführen und die Versorgung der Patienten zu optimieren (Herausbildung von Kompetenzzentren etc).

Forderung nach einheitlicher und vollständiger Dokumentation in Spitalsambulanzen

8.5 Politischer Entscheidungsbedarf

Es bedarf einer grundsätzlichen gesellschaftspolitischen Entscheidung zum zukünftigen Umgang mit Infektionskrankheiten und chronischen Erkrankungen, in diesem Fall am Beispiel Hepatitis C aufgezeigt. Neue Wege, Innovationen im gesellschaftlichen Umgang mit Gesundheit – z. B. partizipative Entscheidungsfindung – können eine Ausstrahlungskraft auf andere Politikbereiche haben (Rosenbrock und Gerlinger 2004).

gesellschaftspolitische Entscheidung grundsätzlich notwendig

Jedenfalls besteht die Forderung nach einem transparenten nachvollziehbaren Entscheidungsprozess: An Hand eines interdisziplinär erstellten Konzeptes mit Partizipation von Betroffenen sollen zu den unterschiedlichen Punkten der Handlungsnotwendigkeiten transparente Entscheidungen getroffen werden. Wichtig erscheint, dass ein längerfristiger flexibler Plan, der bei dringendem Bedarf Änderungen erlaubt, verfolgt wird.

langfristige Planung auf nationaler Ebene

Einen ersten Schritt stellt dieses Assessment, als aktuelle Bestandsaufnahme über wissenschaftliche Studien zu Therapie und Ökonomie sowie die Beschreibung der komplexen Problematik um die chronische Hepatitis C in Österreich, dar. Bei einem geplanten „Runden Tisch“ soll dieses Assessment den ExpertInnen als Diskussionsgrundlage dienen und zur Initiierung einer österreichischen Konsensuskonferenz zum Thema HCV-Infektion aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse aus den Bereichen Medizin, Public Health und Ökonomie beitragen.

vom „Runden Tisch“ zur österreichischen Konsensuskonferenz

Es bedarf auch, „neue“ Public Health Wege betreffend gesetzlicher Änderungen im Meldewesen zu gehen. Dies sollte zu einer konsequenten anonymen Datenmeldung motivieren, gefolgt von einer koordinierten Datenanalyse und einer vertrauenswürdiger Handhabung der Daten.

„neue“ Public Health Wege: Meldewesen, partizipative Entscheidungsfindung

**unabhängig finanzierte
Anwendungs- und
Versorgungsforschung**

Zur Beantwortung offener Forschungsfragen bieten Langzeitstudien im täglichen Alltag – unter Einbeziehung der Schnittstelle Kompetenzzentrum/niedergelassener Bereich – die Möglichkeit, die Compliance im niedergelassenen Bereich und die tatsächlichen Therapieerfolge außerhalb von Studien an Zentren zu erfassen. Auf Grund der hohen gesundheitspolitischen Relevanz in den nächsten Jahren sollte eine Finanzierung von öffentlicher Seite, z. B. Ministerium für Gesundheit und Frauen, Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger, angedacht werden, um unter anderem auch Studienergebnisse aus Industrie unabhängiger Finanzierung zu erhalten.

**ethischer Anspruch auf
korrekte Versorgung**

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die HCV-Infektion zu schwerwiegenden Folgeerkrankungen führen kann und dass bei gesundheitlichen Auffälligkeiten ein ethischer Anspruch auf eine korrekte Diagnostik und Therapie, bei Indikation, besteht.

9 Glossar und Abkürzungen

AFP.....	α -Fetoprotein
AKH.....	Allgemeines Krankenhaus Wien
ALT.....	Alanin-Aminotransferase
Anti-HCV.....	Antikörper gegen Hepatitis C Virus
Assay.....	Test
CMV.....	Cytomegalievirus
CT.....	Computertomographie
DIMDI.....	Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information
EBM.....	Evidenzbasierte Medizin
EBV.....	Epstein-Barr-Virus
EIA.....	enzyme-immuno assay
ELISA.....	enzyme-linked immuno-sorbent assay
End stage liver disease.....	schwere Lebererkrankung
FDA.....	Food and Drug Administration
G-CSF.....	granulocyte colony stimulating factor
HAART.....	highly active antiretroviral therapy
Hämophilie.....	Bluterkrankheit
HBV.....	Hepatitis B Virus
HCC.....	Hepatozelluläres Karzinom
HCV.....	Hepatitis C Virus
HCV-RNA.....	Hepatitis C Virus Ribonukleinsäure
HIV.....	human immunodeficiency virus
IE.....	internationale Einheit
IFN.....	nicht pegyliertes Interferon, Standard-Interferon
Inkubationszeit.....	Zeit zwischen der Ansteckung bis zum Auftreten der ersten Krankheitserscheinungen
Inzidenz.....	Anzahl der Neuerkrankungen in einer Bevölkerungsgruppe pro Zeiteinheit
IU/ml.....	international units pro milliliter
kDa.....	Kilo-Dalton
Morbidität.....	Krankheitsmaß: Erkrankungssfälle
Mortalität.....	Sterblichkeitsmaß: Sterbefälle
MPH.....	Master of Public Health
MRI.....	magnetic resonance imaging
NAT.....	Nukleinsäuretest
NICE.....	National Institute for Clinical Excellence
PCR.....	polymerase chain reaction
PEG-IFN.....	pegyliertes Interferon
Prävalenz.....	Häufigkeit einer bestimmten Erkrankung in einer Bevölkerungsgruppe zu einem bestimmten Zeitpunkt/ in einer Zeitperiode
QALY.....	quality adjusted life year

RCT	randomised controlled trial/randomisiert kontrollierte Studie
RBV	Ribavirin
RIBA	recombinant immunoblot assay
RNA	Ribonukleinsäure
RSV	respiratory syncytial virus
SAE	severe adverse event
SVR	sustained virologic response
SSRI	selective serotonin reuptake inhibitor
TA	Transaminasen
Therapienaiv	ohne vorhergehende spezifische Therapie
TMA	transcription mediated amplification
Virus load	Viruslast
WHO	World Health Organisation

I 0 Literatur

- Aberle, S., 2004, Virologische Diagnostik/Persönliche Kommunikation, Wien.
- Afdhal, N., Dieterich, D., Pockros, P., et al., 2004, Epoetin alpha maintains ribavirin dose in HCV-infected patients: A prospective, double-blind, randomized controlled study, *Gastroenterology* 126, 1.302–1.311.
- Ahmed, A., Keefe, E., 2004, Chronic hepatitis C with normal aminotransferase levels, *Gastroenterology* 126, 1.409–1.415.
- Alberti, A., Noventa, F., Benvegna, L., et al., 2002, Prevalence of liver disease in a population of asymptomatic persons with hepatitis C virus infection, *Annals of Internal Medicine* 137, 961–974.
- Allgaier, H., Berger, D., Engelhardt, R., 2002, Hepatozelluläres Karzinom (HCC), in: Berger, D., Engelhardt, R., Mertelsmann, R. (Hg.): *Das rote Buch, Hämatologie und Internistische Onkologie*, Landsberg/Lech: ecomed, 616–621.
- Alter, M., Kruszon-Moran, D., Nainan, O., et al., 1999, The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994, *New England Journal of Medicine* 341, 556–562.
- Alter, M., Kuhnert, W., Finelli, L., 2003, Guidelines for laboratory testing and result reporting of antibody to hepatitis C virus, *Morbidity and Mortality Weekly Report* 52, 1–16.
- Arbeitskreis Blut des Bundesministeriums für Gesundheit und soziale Sicherung, 2003, Hepatitis-C-Virus (HCV), *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz* 46, 712–722.
- Arznei-Telegramm, 2002, Peginterferon alpha-2a (Pegasys) gegen Hepatitis C, *arznei-telegramm* 33.
- Arznei-Telegramm, 2003, Evidence b(i)ased medicine – wenn Firmen Studien sponsern, *arznei-telegramm* 6, 62–63.
- Australian Government, 2003, *Commonwealth action on hepatitis C*; Letzte Aktualisierung: 29. November 2001
<http://www.health.gov.au/pubhlth/strateg/hiv_hepc/hepc>.
- Bekkering, F., Stalgis, C., McHutchison, J., et al., 2001, Estimation of early hepatitis C viral clearance in patients receiving daily interferon and ribavirin therapy using a mathematical model, *Hepatology* 33, 419–423.
- Bellentani, S., Pozzato, G., Saccoccio, G., et al., 1999, Clinical course and risk factors of hepatitis C virus related liver disease in the general population: Report from the Dionysos study, *Gut* 44, 874–880.
- Bertoletti, A., Ferrari, C., 2003, Kinetics of the immune response during HBV and HCV infection, *Hepatology* 38, 4–13.
- Blutspendezentrale für Wien, Niederösterreich und Burgenland, 2004, *Leistungsbericht 2003*, Wien: Rotes Kreuz.
- Bonis, A., Ioannidis, J., Cappelleri, J., et al., 1997, Correlation of biochemical response to interferon alpha with histological improvement in hepatitis C: A meta-analysis of diagnostic test characteristics, *Hepatology* 26, 1.035–1.044.

- Bräu, N., Rodriguez-Torres, M., Prokupek, D., et al., 2004, Treatment of chronic hepatitis C in dHIV/HCV-coinfection with interferon alpha-2b+ full-course versus 16-week delayed ribavirin, *Hepatology* 39, 989–998.
- Brillanti, S., Levantesi, F., Masi, L., et al., 2000, Triple antiviral therapy as a new option for patients with interferon nonresponsive chronic hepatitis C, *Hepatology* 32, 630–634.
- Bukh, J., 2000, HCV-Genomorganisation: American Association of the Study of the Liver, Postgraduate Course, Dallas.
- Bundesministerium für Gesundheit und Frauen, 2001, *Unterstützungsfonds für Personen, die durch die Spende von Blut oder Blutbestandteilen mit dem Hepatitis C-Virus infiziert worden sind*; Letzte Aktualisierung: 4. Februar 2004, <<http://www.bmgf.gv.at/cms/site/detail.htm?thema=CH0019&doc=CMS1038915485355>>.
- Bundesministerium für soziale Sicherheit und Generationen, 2003, *Leistungsorientierte Krankenanstaltenfinanzierung*, Wien: Bundesministerium für soziale Sicherheit und Generationen, <http://www.bmgf.gv.at/cms/site/attachments/6/3/7/CH0035/CMS1039000334690/aenderungen_gegenueber_2002.pdf>.
- Buti, M., Sanchez-Avila, F., Lurie, Y., et al., 2002, Viral kinetics in genotype 1 chronic hepatitis C patients during therapy with 2 different doses of peginterferon alpha-2b plus ribavirin, *Hepatology* 35, 930–936.
- Carithers, R., 2000, Liver transplantation, AASLD practice guidelines, *Liver Transplantation* 6, 122–135.
- Carithers, R., Zeuzem, S., Manns, M. P., et al., 2000, Multicenter, randomized, controlled trial comparing high dose daily induction interferon plus ribavirin versus standard interferon alpha-2b Plus ribavirin, *Hepatology* 32, 317A.
- Castellino, L., Lensing, S., Riely, C., et al., 2004, The epidemiology of chronic hepatitis C infection in survivors of childhood cancer: An update of the St Jude Children's Research Hospital hepatitis C seropositive cohort, *Blood* 103, 1.823–1.828.
- Cawthorne, C., Rudat, K., Burton, M., et al., 2002, Limited success of HCV antiviral therapy in United States veterans, *American Journal of Gastroenterology* 97, 149–155.
- Centers for Disease Control and Prevention/CDC, 2004, *Viral hepatitis C*; Letzte Aktualisierung: 1. Juni 2004, <<http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/c/>>.
- Chander, G., Sulkowski, M. S., Jenckes, M. W., et al., 2002, Treatment of Chronic Hepatitis C: A Systematic Review, *Hepatology* 36, 135–144.
- Chou, R., 2004, *Screening for hepatitis C virus infection: Systematic evidence review*, Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality, <<http://www.ahrq.gov/clinic/serfiles.htm>>.
- Chou, R., Clarc, E., Hefland, M., 2004, Screening for hepatitis C virus infection: A review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force, *Annals of Internal Medicine* 140, 465–479.
- Davis, G., Esteban-Mur, R., Rustgi, V., et al., 1998, Interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C, *The New England Journal of Medicine* 339, 1.493–1.499.

- Davis, G., Wong, J., McHutchison, J., et al., 2003, Early virologic response to treatment with peginterferon alpha-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C, *Hepatology* 38, 645–652.
- Desenclos, J., 2003, The challenge of hepatitis C surveillance in Europe, *Eurosurveillance monthly* 8, 99–100.
- Dintsios, C., 2004, Hepatitis-C-Management in Deutschland/Persönliche Kommunikation, Medizinische Hochschule Hannover, Abt. Epidemiologie, Sozialmedizin & Gesundheitssystemforschung.
- Dragosics, B., 2004, Therapie der chronischen Hepatitis C in Österreich/Persönliche Kommunikation, Gesundheitszentrum Wien Süd, Wien.
- Dubois, F., Desenclos, J., Mariotte, N., et al., 1997, Hepatitis C in a French population-based survey, 1994: Seroprevalence, frequency of viremia, genotype distribution, and risk factors, *Hepatology* 25, 1.490–1.496.
- Dumortier, J., Scoazec, J., Chevallier, P., et al., 2004, Treatment of recurrent hepatitis C after liver transplantation: A pilot study of peginterferon alpha-2b and ribavirin combination, *Journal of Hepatology* 40, 669–674.
- Endel, G., Näglein, S., 2004, HCV-Infektion aus Sicht der Sozialversicherungen/Persönliche Kommunikation, Hauptverband der Österreichischen Sozialversicherungsträger, Wien.
- European Association of the Study of the Liver, 1999, International Consensus Conference on Hepatitis C; Paris, 26–27 February 1999: Consensus Statement, *Journal of Hepatology* 31 Suppl.1, 3–8.
- European Liver Transplant Registry, 2004, *Evolution of Liver Transplantation in Europe*; Letzte Aktualisierung: Oktober 2003, <http://www.eltr.org/publi/results.php3?id_rubrique=44>.
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2004, Hepatitis C – the „hidden epidemic“, *Drugs in focus* 18.
- Fabrizi, F., Dulai, G., Dixit, V., et al., 2003, Meta-analysis: Interferon for the treatment of chronic hepatitis C in dialysis patients, *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 18, 1.071–1.081.
- Falck-Ytter, Y., Kale, H., Mullen, K., et al., 2002, Surprisingly Small Effect of Antiviral Treatment in Patients with Hepatitis C, *Annals of Internal Medicine* 136, 288–292.
- Ferenci, P., 1999, Have we achieved the optimal dosing of interferon in hepatitis C, *Viral Hepatitis Review* 5, 229–245.
- Ferenci, P., 2004, Hepatitis C, *Facharzt* 1, 13–17.
- Ferenci, P., Brunner, H., Nachbaur, K., et al., 2001a, Combination of interferon induction therapy and ribavirin in chronic hepatitis C, *Hepatology* 34, 1.006–1.011.
- Ferenci, P., Renner, F., Müller, C., et al., 1999, Empfehlungen zur Behandlung der Virushepatitis, Konsensus – Konferenz der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie, Oktober 1998, Mautern, *Zeitschrift für Gastroenterologie* 37, XXI-XXVII.
- Ferenci, P., Shiffman, M., Fried, M., et al., 2001b, Early prediction of response to 40 kDa peginterferon alpha-2a (Pegasys) plus ribavirin (RBV) in patients with chronic hepatitis C (CHC), *Hepatology* 34, 351A.

- Formann, E., Jessner, W., Bennet, L., et al., 2003, Twice-weekly administration of peginterferon alpha-2b improves viral kinetics in patients with chronic hepatitis C genotype 1, *Journal of Viral Hepatitis* 10, 271–276.
- Forster, E., 2004, HCV-Diagnostik/Persönliche Kommunikation, Gesundheitszentrum Wien Süd.
- Frank, C., Mohamed, M., Strickland, G., et al., 2000, The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt, *Lancet* 355, 887–891.
- Freeman, A., Dore, G., Law, M., et al., 2001, Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection, *Hepatology* 34, 809–816.
- Fried, M., 2002, Side effects of therapy of hepatitis C and their management, *Hepatology* 36, 237–244.
- Fried, M., Shiffman, M., Reddy, R., et al., 2002, Peginterferon alpha-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection, *The New England Journal of Medicine* 347, 976–982.
- Gale, M. j., Katze, M., 1998, Molecular mechanisms of interferon resistance mediated by viral-directed inhibition of PKR, the interferon-induced protein kinase, *Pharmacology and Therapeutics* 78, 29–46.
- Gane, E., 2002, Treatment of recurrent Hepatitis C, *Liver Transplantation* 8, 28–37.
- Gartner, M., 2004, HCV/HIV-Koinfektion, Abteilung für Interne Lungenerkrankheiten, Pulmologisches Zentrum der Stadt Wien.
- Gebo, K., Jenckes, M., Chander, G., et al., 2002, *Management of chronic hepatitis C*, Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality, <<http://www.ahrq.gov>>.
- Georghiou, L., Giusti, W., Cameron, H., et al., 1988, The use of co-nomination analysis in the evaluation of collaborative research studies, in: Van Raan, A. (Hg.): *Handbook of quantitative studies of science and technology*, Amsterdam: Elsevier.
- Gerger, W., 2002, *Hepatitis C – ein blinder Fleck in der Sozialarbeit?*, Diplomarbeit, Bundesakademie für Sozialarbeit, Wien.
- German Hepatitis C Model (GEHMO) Group, 2002, German Hepatitis C Model (GEHMO). Klinische und ökonomische Evaluation der antiviralen Therapie bei chronischer Hepatitis C, *Public Health Forum* 10, 12–13.
- Gfrerer, R., 2004, Forschungsprogramm Hepatitis C/Persönliche Kommunikation.
- Gilmore, I., Burroughs, A., Murray-Lyon, I., et al., 1995, Indications, methods, and outcomes of percutaneous liver biopsy in England and Wales, *Gut* 36, 437–441.
- Glue, P., Rouzier-Panis, R., Raffanel, C., et al., 2000, A dose-ranging study of pegylated interferon alpha-2b and ribavirin in chronic hepatitis C, *Hepatology* 32, 647–653.
- Grob, P., 2002, *Die Hepatitis-C-Virusinfektion: Epidemiologie, Diagnostik und Therapie*; Letzte Aktualisierung: 30. März 2002, <<http://www.aidsnet.ch/modules.php?name=News&file=article&sid=964>>.

- Gupta, S., Bent, S., Kohlwes, J., 2003, Test characteristics of alpha-Fetoprotein for detecting hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C. A systematic review and critical analysis, *Annals of Internal Medicine* 139, 46–50.
- Hackl, M., Bayer, P., 2004, 2002 *Jahrbuch der Gesundheitsstatistik*, hg. v. Statistik Austria, Wien: Verlag Österreich.
- Hadziyannis, S., Papatheodoridis, G., 2003, Peginterferon alpha-2a (40 kDa) for chronic hepatitis C, *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 4, 541–551.
- Hadziyannis, S., Sette, H., Morgan, T., et al., 2004, Peginterferon alpha-2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C, *Annals of Internal Medicine* 140, 346–355.
- Haltmayer, H., Tanzmeister, E., Zach, M., et al., 2001, *Konsensus zur Behandlung der chronischen Hepatitis C bei DrogenkonsumentInnen in Österreich aus suchtmmedizinischer Sicht*, Wien: Ambulatorium Ganslwirt.
- Heathcote, J., Shiffman, M., Cooksley, G., et al., 2000, Peginterferon alpha-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis, *The New England Journal of Medicine* 343, 1.673–1.680.
- Heim, M., Moradpour, D., Blum, H., 1999, Expression of hepatitis C virus proteins inhibits signal transduction through the Jak-STAT pathway, *Journal of Virology* 73, 8.469–8.475.
- Holzmann, H., 2004, Virologische Diagnostik/Persönliche Kommunikation, Institut für Virologie, Medizinische Universität Wien.
- Huber, M., Zeuzem, S., Dienstag, J., et al., 2003, Chronische Hepatitis C, in: Dietel, M., Dudenhausen, J., Suttrop, N. (Hg.): *Harrisons Innere Medizin 2*, Berlin, Leiben: ABW Wissenschaftsverlag, 1.915–1.926.
- Husereau, D., Bassett, K., Koretz, R., 2004, *Interferon-based therapies for chronic hepatitis C virus infection: An assessment of clinical outcomes*, Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment.
- Ingrand, I., Verneau, A., Silvain, C., et al., 2004, Prevention of viral hepatitis C: Assessment of a comic strip-based information campaign targeting adolescents, *European Journal of Public Health* 14, 147–150.
- Ishak, K., Baptista, A., Bianchi, L., et al., 1995, Histological grading and staging of chronic hepatitis, *Journal of Hepatology* 22, 696–699.
- Jacobsen, I., 2002, Pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C: A trial in prior nonresponders to interferon monotherapy or combination therapy and in combination therapy nonresponders, *Gastroenterology* 122, A626.
- Jessner, W., Gschwantler, M., Steindl-Munda, P., et al., 2001, Primary interferon resistance and treatment response in chronic hepatitis C infection: A pilot study, *Lancet* 358, 1.241–1.242.
- Jessner, W., Stauber, R., Hackl, F., et al., 2003, Early viral kinetics on treatment with pegylated interferon alpha-2a in chronic hepatitis C virus genotype 1 infection, *Journal of Viral Hepatitis* 10, 37–42.
- Jonas, M., 2002, Children with hepatitis C, *Hepatology* 36, 173–178.

- Kajnar, H., Awa, A., Fässler, M., et al., 2004, Structural analysis of health technology assessments (HTA) demonstrates the need for standardized assessment of transparency, applicability and consistency (TAC criteria), *HTAi (Health Technology Assessment International) 2004 Proceedings*, Krakau, Polen.
- Kessler, H., 2004, Epidemiologie: Hepatitis C in Österreich/Persönliche Kommunikation.
- Kjaergard, L., Krogsgaard, K., Gluud, C., 2001, Interferon alpha with or without ribavirin for chronic hepatitis C: Systematic review of randomised trials, *British Medical Journal* 323, 1.141–1.142.
- Kompetenznetz Hepatitis, 2002, *Hepatitis*; Letzte Aktualisierung: 26. November 2003, <<http://www.kompetenznetz-hepatitis.de>>.
- Kunz, R., Ollenschläger, G., Raspe, H., et al., 2000, *Lehrbuch evidenzbasierte Medizin in Klinik und Praxis*, Köln: Deutscher Ärzte-Verlag Ges.m.b.H.
- Lau, J., Tam, R., Liang, T., et al., 2002, Mechanism of action of ribavirin in the combination treatment of chronic HCV infection, *Hepatology* 35, 1.002–1.009.
- Lee, S., Heathcote, J., Reddy, R., et al., 2002, Prognostic factors and early predictability of sustained viral response with peginterferon alpha-2a (40 kDa), *Journal of Hepatology* 37, 500–506.
- Lindsay, K., Trepo, C., Heintges, T., et al., 2001, A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon alpha-2b to interferon alpha-2b as initial treatment for chronic hepatitis C, *Hepatology* 34, 395–403.
- Lochs, H., Chung, R., Podolsky, D., 2003, Leberzirrhose und ihre Komplikationen, in: Dietel, M., Dudenhausen, J., Suttorp, N. (Hg.): *Harrisons Innere Medizin 2*, Berlin, Leiben: ABW Wissenschaftsverlag, 1.929–1.941.
- Mangia, A., Santoro, R., Piatelli, M., et al., 2002, High doses of interferon in combination with ribavirin are more effective than the standard regimen in patients with HCV genotype 1 chronic hepatitis, *Journal of Hepatology* 37, 109–116.
- Manns, M., McHutchison, J., Gordon, S., et al., 2001, PegInterferon alpha-2b plus ribavirin compared with interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: A randomised trial, *Lancet* 358, 958–965.
- Manns, M., Wedemeyer, H., 2003, *Handbuch Hepatitis C: Diagnostik, Verlauf, Therapie*; in Reihe: UNI-MED Science, hg. v. Manns & Wedemeyer, Bremen: UNI-MED.
- Mayr, R., Lanzer, G., Gabriel, C., et al., 2003, HCV-NAT in Austria, *Transfusion* 43, 834.
- McHutchinson, J., Gordon, S., Schiff, E., et al., 1998, Interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C, *The New England Journal of Medicine* 339, 1.485–1.492.
- McHutchinson, J., Manns, M., Patel, K., et al., 2002, Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C, *Gastroenterology* 123, 1.061–1.069.

- McHutchinson, J., Shad, J., Gordon, S., et al., 2001, Predicting response to initial therapy with interferon plus ribavirin in chronic hepatitis C using serum HCV RNA results during therapy, *Journal of Viral Hepatitis* 8, 414–420.
- Moreno, L., Quereda, C., Moreno, A., et al., 2004, Pegylated interferon alpha2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients, *AIDS* 18, 67–73.
- Muir, A., Provenzale, D., 2002, A descriptive evaluation of eligibility for therapy among veterans with chronic hepatitis C virus infection, *Journal of Clinical Gastroenterology* 34, 268–271.
- Müller, C., 2003/2004, Diagnose und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, *Themenheft Gastroenterologie* 6, 53–56.
- Müller, C., 2004, Überblick Hepatitis C/Persönliche Kommunikation, Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin IV, AKH, Wien, Wien.
- National Institute for Clinical Excellence, 2004, *Interferon alpha (pegylated and non-pegylated) and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C, quick reference guide*, London: National Institute for Clinical Excellence,.
- National Institutes of Health, 2002a, Consensus Development Conference Statement, *Management of hepatitis C*, 2.002-06.
- National Institutes of Health, 2002b, Consensus Development Conference Statement: Management of Hepatitis C: 2002 – June 10–12, 2002, *Hepatology* 36, 3–20.
- Nedeva, M., Georghiou, L., Loveridge, D., et al., 1996, The use of co-nomination to identify participants for technology foresight, *R&D Management* 155.
- Neuberger, J., 2003, Treatment of hepatitis C virus infection in the allograft, *Liver Transplantation* 9, 101–108.
- Neumann, A., Buti, M., Lurie, Y., et al., 2002, The second phase HCV decline slope is the best predictor of sustained viral response during treatment of chronic HCV genotype 1 patients with Peg-Interferon alpha2b and ribavirin, *Hepatology* 36.
- Neumann, A., Lam, N., Dahari, H., et al., 1998, Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon-alpha therapy, *Science* 282, 103–107.
- Neumann, A., Schalm, S., Wagner, M., et al., 2003, Early viral kinetics prediction of sustained virological response after 1 or 4 weeks of peg-interferon-alpha-2a and ribavirin therapy (DITTO-HCV Project), *Hepatology* 38 Suppl. 1.
- New South Wales Health Department, 2000, *New South Wales hepatitis C strategy 2000–2003*; Letzte Aktualisierung: 18. Juli 2001, <http://www.health.nsw.gov.au/health-public-affairs/publications/aids/hepc_strat2.pdf>.
- New Zealand Ministry of Health, 2002, *Action on hepatitis C prevention*; Letzte Aktualisierung: Oktober 2002, <http://www.moh.govt.nz/moh.nsf/wpg_Index/Publications-Action+on+Hepatitis+C+Prevention>.

- Niederösterreichischer Gesundheits- und Sozialfonds, 2004, *Ambulanzkatalog der niederösterreichischen Fondskrankenanstalten*; Letzte Aktualisierung: k. A., <<http://www.noegus.at/html/finanzierung/hauptframe.htm>>.
- Oberdorfer, A., Oberdorfer, A. L., Tran, D., 2004, *Behavioural interventions for preventing hepatitis B and/or C (Protocol for a Cochrane Review)*, 2002, Chichester, UK: John, Wiley & Sons, Ltd.
- Oettle, H., Dörken, B., Dienstag, J., et al., 2003, Tumoren von Leber und Gallenwegen, in: Dietel, M., Dudenhausen, J., Suttrop, N. (Hg.): *Harrisons Innere Medizin 1*, Berlin, Leiben: ABW Wissenschaftsverlag, 649–652.
- Paterson, M., Laxton, C., Thomas, H., et al., 1999, Hepatitis C virus NS5A protein inhibits interferon antiviral activity, but the effects do not correlate with clinical response, *Gastroenterology* 117, 1.187–1.197.
- Pawlotsky, J., 2000, Hepatitis C virus resistance to antiviral therapy, *Hepatology* 32, 889–896.
- Pawlotsky, J., 2002a, Molecular diagnosis of viral hepatitis, *Gastroenterology* 122, 1.554–1.568.
- Pawlotsky, J., 2002b, Use and interpretation of virological tests for hepatitis C, *Hepatology* 36, 65–73.
- Pawlotsky, J., Dahari, H., Neumann, A., et al., 2004, Antiviral action of ribavirin in chronic hepatitis C, *Gastroenterology* 126, 703–714.
- Peltenburg, M., 2003, Das alpha-Fetoprotein erlaubt keinen sicheren Ausschluss eines hepatozellulären Karzinoms, *Evimed Newsletter*, <<http://www.evimed.ch>>.
- Porzsolt, F., Fässler, M., Aziz, A., et al., 2004, Validity of health technology assessments (HTA), *HTAi (Health Technology Assessment International) 2004 Proceedings*, Krakau, Polen.
- Poynard, T., Marcellin, P., Lee, S., et al., 1998, Randomised trial of interferon alpha-2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha-2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus, *Lancet* 352, 1.426–1.432.
- PR-data Datenverarbeitung Ges.m.b.H., 2004, *medis professional*, <<http://www.medis.at>>.
- PR-data Datenverarbeitung GesmbH, 2004, *medis professional*, <<http://www.medis.at>>.
- Prechtl, G., 2004, HCV-Diagnostik/Persönliche Kommunikation, Bayer Health Care – Diagnostics, Wien.
- Puetz, J., Thrower, M., Kane, R., et al., 2004, Combination therapy with ribavirin and interferon in a cohort of children with hepatitis C and haemophilia followed at a pediatric haemophilia treatment center, *Haemophilia* 10, 87–93.
- Reddy, K., Wright, T., Pockros, P., et al., 2001, Efficacy and safety of pegylated (40 kDa) interferon alpha-2a compared with interferon alpha-2a in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C, *Hepatology* 33, 433–438.
- Rezmann, I., 2004, Situation von Hepatitis C Erkrankten in Österreich/Persönliche Kommunikation, Hepatitis Liga Österreich, Wien.

- Robert Koch Institut, 2002, *Hepatitis C*; Letzte Aktualisierung: 2002-01, <<http://www.rki.de>>.
- Rodriguez-Luna, H., Khatib, A., Sharma, P., et al., 2004, Treatment of recurrent hepatitis C infection after liver transplantation with combination of pegylated interferon alpha2b and ribavirin: An open-label series, *Transplantation* 77, 190–194.
- Rosenbrock, R., 2003, Innovation statt Katastrophe: Die Normalisierung von AIDS in Westeuropa, *WZB Mitteilungen* 100, 33–36.
- Rosenbrock, R., Gerlinger, T., 2004, *Gesundheitspolitik. Eine systematische Einführung*, Bern: Hans Huber.
- Royal College of Physicians of Edinburgh, 2004, *Consensus conference on hepatitis C: Final consensus statement*; Letzte Aktualisierung: April 2004, <http://www.rcpe.ac.uk/esd/consensus/hep_c_04.html>.
- Sackett, D., 1979, Bias in analytic research, *Journal of chronic diseases* 32, 51–53.
- Sarrazin, C., Teuber, G., Kokka, R., et al., 2000, Detection of residual hepatitis C virus RNA by transcription-mediated amplification in patients with complete virologic response according to polymerase chain reaction-based assays, *Hepatology* 32, 818–823.
- Sarrazin, C., Zeuzem, S., Dienstag, J., et al., 2003, Akute virale Hepatitis, in: Dietel, M., Dudenhausen, J., Suttrop, N. (Hg.): *Harrisons Innere Medizin 2*, Berlin, Leiben: ABW Wissenschaftsverlag, 1.891–1.908.
- Schmidt, H., Dienstag, J., 2003, Lebertransplantation, in: Dietel, M., Dudenhausen, J., Suttrop, N. (Hg.): *Harrisons Innere Medizin 2*, Berlin, Leiben: ABW Wissenschaftsverlag.
- Schöniger-Hekele, M., Müller, C., Kutilek, M., et al., 2000, Hepatocellular carcinoma in Austria: Aetiological and clinical characteristics at presentation, *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 12, 941–948.
- Schreier, E., Höhne, M., 2001, Hepatitis C – Epidemiologie und Prävention, *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz* 44, 554–561.
- Seeff, L. B., 2002, Natural history of chronic hepatitis C, *Hepatology* 36 Suppl. 1, 35–46.
- Shepherd, J., Brodin, H., Cave, C., et al., 2003, *Pegylated interferon alpha 2a und 2b in combination with ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C: A systematic review*, Wessex: Southampton Health Technology Assessment Centre, Wessex Institute for Health Research and Development.
- Shepherd, J., Waugh, N., Hewitson, P., 2000, Combination therapy (interferon alpha and ribavirin) in the treatment of chronic hepatitis C: A rapid and systematic review, *Health Technology Assessment* 4, 1–67.
- Shiffman, M., 2002, Retreatment of patients with chronic hepatitis C, *Hepatology* 36, 128–134.
- Shiffman, M., Di Bisceglie, A., Lindsay, K., et al., 2004, Peginterferon alpha-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment, *Gastroenterology* 126, 1.015–1.023.

- Siebert, U., Sroczynski, G., German Hepatitis C Model (GEHMO) Group, et al., 2003, *Antivirale Therapie bei Patienten mit chronischer Hepatitis C in Deutschland. Medizinische und ökonomische Evaluation der initialen Kombinationstherapie Interferon/Peginterferon und Ribavirin*; in Reihe: Health Technology Assessment, Bd. 8, hg. v. DIMDI, Köln: DAHTA@DIMDI.
- Simmonds, P., 2001, The origin and evolution of hepatitis viruses in humans, *Journal of General Virology* 82, 693–712.
- Soliman, T., 2004, Lebertransplantation/Persönliche Kommunikation, AKH Wien.
- State Government of Victoria, 2004, *Hepatitis C: Victorian hepatitis C strategy 2002–2004*; Letzte Aktualisierung: 24. Mai 2004, <http://www.health.vic.gov.au/ideas/diseases/hepc_strategy.htm>.
- Stauber, R., 2003, Management chronischer Hepatopathien – State of the art 2003, *Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen* 1, 21–27.
- Steindl-Munda, P., Ferenci, P., Brunner, H., et al., 2003, Impact of high-dose interferon induction and ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C relapsing after or not responding to interferon monotherapy, *Liver International* 23, 269–275.
- Strauss, R., Fülöp, G., Hain, C., et al., 2002, *Hepatitis C in Österreich: Reporting-Bias verzerrt die HCV-Epidemiologie in Österreich*, Wien: Bundesministerium für Gesundheit und Frauen, <<http://www.bmgf.gv.at/cms/site/attachments/5/2/1/CH0019/CMS1038915634017/hepatitis-c-artikel.pdf>>.
- Strauss, R., Fülöp, G., Pfeiffer, C., 2003, Hepatitis C in Austria 1993–2000: Reporting bias distort HCV epidemiology in Austria, *Eurosurveillance monthly* 8, 113–118.
- Sulkowski, M., 2004, Defining the standard of care: Randomized controlled trials for the treatment of hepatitis C in the HIV-infected person, *Hepatology* 39, 906–908.
- Sullivan, S., Craxi, A., Alberti, A., et al., 2004, Cost effectiveness of peginterferon alpha-2a plus ribavirin versus interferon alpha-2b plus ribavirin as initial therapy for treatment-naïve chronic hepatitis C, *Pharmacoeconomics* 22, 257–265.
- Taylor, A., Fleming, A., Rutherford, J., et al., 2004, Scottish report on hepatitis C and injecting practices has implications for policy and harm reduction, *Eurosurveillance weekly* 8.
- Taylor, D., Shi, S., Romano, P., et al., 1999, Inhibition of the interferon-inducible protein kinase PKR by HCV E2 protein, *Science* 285, 107–110.
- Taylor, J., Grossberg, S., 1998, The effects of interferon-alpha on the production and action of other cytokines, *Seminars in Oncology* 25, 23–29.
- Thomas, D., 2002, Hepatitis C and human immunodeficiency virus infection, *Hepatology* 36, 201–209.
- Toiviainen, H., Vuorenkoski, L., Hemminki, E., 2004, Survey on Finnish patient organisations shows economic and other interactions with drug industry, *HTAi (Health Technology Assessment International) 2004 Proceedings*, Krakau, Polen.

- Torriani, F., Rockstroh, J., Rodriguez-Torres, M., et al., 2004, Final week-72 results of the AIDS PEGASYS Ribavirin International Co-Infection Trial (APRICOT): A randomized, partially blinded, multinational comparative trial of PEGinterferon alpha-2a (40 kDa) (PEGASYS (R) plus ribavirin (RBV) (COPEGUS (R) versus interferon alpha-2a (IFN), *Hepatology* 40, Suppl. 1.
- U.S. Preventive Services Task Force, 2004, Screening for hepatitis C in adults: Recommendation Statement, *Annals of Internal Medicine* 140, 462–464.
- Van Vlierberghe, H., Leroux-Roels, G., Adler, M., et al., 2004, Daily induction combination treatment with alpha 2b interferon and ribavirin or standard combination treatment in naive chronic hepatitis C patients. A multicenter randomized controlled trial, *Journal of Viral Hepatitis* 10, 460–466.
- Vogel, W., 2004a, Hepatitis C in Österreich/Persönliche Kommunikation.
- Vogel, W., 2004b, Hepatitis C in Österreich/Persönliche Kommunikation, Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Innsbruck.
- Widhalm, A., Leitgeb, E., Wogowitsch, S., et al., 2004, Situation Hepatitis C Erkrankter in Österreich/persönliche Kommunikation, Hepatitis Hilfe Österreich – Plattform Gesunde Leber, Wien.
- Wirth, S., Lang, T., Gehring, S., et al., 2002, Recombinant alpha-interferon plus ribavirin therapy in children and adolescents with chronic hepatitis C, *Hepatology* 36, 1.280–1.284.
- World Health Organization, 2000, *Hepatitis C: Fact sheet N°164*; Letzte Aktualisierung: Oktober 2000, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>.
- Yan, C., Sehgal, P., Tamm, I., 1989, Signal transduction pathways in the induction of 2',5'-oligoadenylate synthetase gene expression by interferon alpha/beta, *Proceedings of the National Academy of Sciences* 86, 2.243–2.247.
- Yeung, L., King, S., Roberts, E., 2001, Mother-to-infant transmission of hepatitis C Virus, *Hepatology* 34, 223–229.
- Zdilar, D., Franco-Bronson, K., Buchler, N., et al., 2000, Hepatitis C, interferon alpha, and depression, *Hepatology* 31, 1.207–1.211.
- Zeuzem, S., Feinmann, S. V., Rasenack, J., et al., 2000, Peginterferon alpha-2a in patients with chronic hepatitis C, *The New England Journal of Medicine* 343, 1.666–1.672.
- Zeuzem, S., Herrmann, E., Lee, J., et al., 2001, Viral kinetics in patients with chronic hepatitis C treated with standard or peginterferon alpha-2a, *Gastroenterology* 120, 1.438–1.447.
- Zeuzem, S., Hultcrantz, R., Bourliere, M., et al., 2004, Peginterferon alpha-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3, *Journal of Hepatology* 40, 993–999.
- Zeuzem, S., Lee, J.-H., Franke, A., et al., 1998, Quantification of the Initial Decline of Serum Hepatitis C Virus RNA and Response to Interferon alpha, *Hepatology* 27, 1.149–1.156.

Anhang

Zusammenarbeit

AESCA Pharma Ges.m.b.H. stellte als Informationsgrundlage publizierte wissenschaftliche Literatur zu Therapiestudien und ökonomischen Analysen über PEG-IFN α 2b und PEG-IFN α 2a in Kombination mit Ribavirin dem ITA zur Verfügung. Gemeinsam wurden mit Frau Dr. Barbara Möller, MPH, wichtige Fragestellungen für dieses Assessment erarbeitet, wie z. B. spezielle Analyse von Patientensubgruppen und Beschreibung der allgemeinen Situation der chronischen Hepatitis C in Österreich. Anschließend erarbeitete das Projektteam selbständig und unabhängig dieses Assessment. Arbeitstreffen mit MitarbeiterInnen von AESCA Pharma Ges.m.b.H. fanden im Zeitraum Jänner bis Juni 2004 etwa in monatlichen Abständen statt. Das Assessment wurde vor Drucklegung auch von MitarbeiterInnen von AESCA Pharma Ges.m.b.H. gegengelesen.

**ITA und AESCA
Pharma Ges.m.b.H.**

Methoden

Als Methoden wurden (i) eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Übersichtsarbeiten und RCTs sowie eine (ii) Analyse der gewählten aktuellen systematisch erstellten Reviews und Primärliteratur zu ausgewählten Fragestellungen eingesetzt. Ergänzend wurden (iii) teilstrukturierte und themenzentrierte Experteninterviews geführt und analysiert.

**Literaturanalyse und
ExpertInneninterviews**

Zur internen Qualitätssicherung wurde das Projekt von zwei Kollegen vom ITA: Dr. Mag. Walter Peissl und Dr. Georg Aichholzer, begleitet, als externe Qualitätssicherung wurde das Projekt von Herrn Dr. Uwe Siebert, MPH, MSc, Institute for Technology Assessment, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, USA begleitet. Zusätzlich wurde das Assessment vor Drucklegung einem externen Reviewprozess unterzogen.

**interne und externe
Qualitätssicherung**

Literaturrecherche und Analyse

Im Februar 2004 wurde für den Zeitraum 2003 und 2004 eine systematische Literatursuche in Medline und Embase sowie in HTA-Datenbanken (DARE, HTA) und The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003/3 von Frau Dr. Gertraud Deckardt (Zentralbibliothek für Medizin in Wien/AKH) durchgeführt. Im Konkreten wurde nach RCTs und nach systematisch erstellten Übersichtsarbeiten zum Thema Therapie der chronischen Hepatitis C gesucht.

**systematische
Literaturrecherche an
der Zentralbibliothek
für Medizin/AKH Wien**

Zusätzlich wurde von Jänner bis Mai 2004 die neu erscheinende medizinische Literatur sowie Proceedings zu medizinischen Fachtagungen gezielt nach Arbeiten zu Hepatitis C beobachtet.

**Ausschau nach neuen
wissenschaftlichen
Publikationen**

Ausgewählt und analysiert wurden vom Projektteam aktuelle systematisch erstellte Übersichtsarbeiten zur Therapie der chronischen Hepatitis C mit pegylierten Interferonen und Ribavirin und deren ökonomischer Bewertung sowie

ausgewählte Arbeiten

Primärliteratur zu therapeutischen Fragestellungen unter besonderen Voraussetzungen. Es wurden zwei systematische Reviews identifiziert und zusätzlich zwei Reviews aus dem Beobachtungszeitraum in die Bewertung miteinbezogen. Drei Kosteneffektivitätsstudien (eine mit einem systematischen Review kombiniert) wurden identifiziert, eine Studie aus dem Beobachtungszeitraum wurde zusätzlich in die ökonomische Beschreibung eingeschlossen.

ExpertInneninterviews

Konominationsmethode eingesetzt	ExpertInnen aus dem medizinisch-klinischen Bereich wurden nach der Konominationsmethode (Nedeva et al. 1996; Georghiou et al. 1988) gewählt. Erste Kontaktpersonen waren Univ. Prof. Dr. Christian Müller, Wien und Univ. Prof. Dr. Michael Trauner, Graz.
thematische Relevanz	ExpertInnen aus umliegenden Fachgebieten, wie z. B. Pharmazie, Labordiagnose, Selbsthilfe, Versicherungswesen, Gesetzgebung, wurden nach Relevanz für das Thema Hepatitis C ausgewählt. Zusätzlich wurden folgende Gesichtspunkte bei der Auswahl der InterviewpartnerInnen berücksichtigt: geographische, strukturelle und soziale Diversität, Sektoren- sowie Fachzugehörigkeit. Ziel der Interviews war, einen Einblick in die praktische Versorgung von Patienten mit chronischer Hepatitis C in Österreich zu gewinnen.

InterviewpartnerInnen

Univ. Prof. Dr. Franz Ambrosch, *Impfzentrum Nord, Wien*

Dr. Barbara Bognar, *Gesundheitszentrum Wien Mitte der Wiener Gebietskrankenkasse, Wien*

Ch.-Markos Dintios M.A., *Medizinische Hochschule Hannover, Abt. Epidemiologie, Sozialmedizin & Gesundheitssystemforschung, Deutschland*

Univ. Prof. Dr. Brigitte Dragosics, *Gesundheitszentrum Wien Süd der Wiener Gebietskrankenkasse, Wien*

Dr. Gottfried Endel, *Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger, Wien*

Univ. Prof. Dr. Peter Ferenci, *Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin IV, AKH, Wien*

Dr. Ernst Forster, Labor, *Gesundheitszentrum Wien Süd der Wiener Gebietskrankenkasse, Wien*

Dr. Manfred Gartner, *Abteilung für Interne Lungenkrankheiten, Pulmologisches Zentrum der Stadt Wien*

Dipl. Ing. Dr. Robert Gfrerer, *Institut für Medizinische Systemtechnik und Gesundheitsmanagement, Joanneum Research Forschungsgesellschaft mbH, Graz, Steiermark*

Dr. Hubert Hartl, *Bundesministerium für Gesundheit und Frauen, Wien*

Univ. Doz. Dr. Alexander Haushofer, *Krankenhaus St. Pölten, Institut für Laboratoriumsdiagnostik, Niederösterreich*

Univ. Prof. Dr. Renate Heinz, *Rotes Kreuz, Wien*

- Univ. Prof. Dr. Heidemarie Holzmann, *Institut für Virologie, Medizinische Universität, Wien*
- Frau Renate Kernstock, *Hepatitis Hilfe Österreich – Plattform Gesunde Leber (HHÖ), Wien*
- Univ. Prof. Dr. Harald Kessler, *Hygiene-Institut der Medizinischen Universität Graz, Steiermark*
- Univ. Prof. Dr. Martin Klimpfinger, *Pathologisch-bakteriologisches Institut, Kaiser Franz Josef Spital, Wien*
- Dr. Andreas Kopecky, *Interne Abteilung, Krankenhaus Baden, Niederösterreich*
- Priv. Doz. Dr. Irene Krämer, *Apotheke, Klinikum Mainz, Deutschland*
Herr Ernst Leitgeb, Wien
- Univ. Prof. Dr. Christian Müller, *Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin IV, AKH, Wien*
- Dr. Silke Näglein, *Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger, Wien*
- Dr. Alex Ortel, *Niederösterreichische Patientenadvokatur, St. Pölten*
- Dipl. Ing. Gottfried Prechtel, *Bayer Health Care – Diagnostics, Wien*
- Dr. Johannes Radek, *Labor, Krankenhaus Baden, Niederösterreich*
- Dipl.-Ing. Berthold Reichardt, *Burgenländische Gebietskrankenkasse (BGKK), Arbeitsgruppe Heilmittelökonomie, Eisenstadt, Burgenland*
- Ingo Rezmann, *Hepatitis Liga Österreich, Wien*
- Priv. Doz. Dr. Markus Sagmeister, *Abteilung für Innere Medizin, Landeskrankenhaus Feldkirch, Vorarlberg*
- Dr. Thomas Soliman, *Klinische Abteilung für Transplantation, Universitätsklinik für Chirurgie, AKH, Wien*
- Dr. Reinhild Strauss, *Bundesministerium für Gesundheit und Frauen, Wien*
- Dr. Georg Teiner, *I. Chirurgische Abteilung, Wilhelminenspital, Wien*
- Mag. Dr. Robert Terkola, *Kaiser Franz Josef Spital, Apotheke, Wien*
- Univ. Prof. Dr. Michael Trauner, *Medizinische Universitätsklinik, Graz, Steiermark*
- Univ. Prof. Dr. Wolfgang Vogel, *Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Innsbruck, Tirol*
- Univ. Prof. Dr. Christian Vutuc, *Abteilung für Epidemiologie, Institut für Krebsforschung, Medizinische Universität, Wien*
- Frau Angelika Widhalm, *Hepatitis Hilfe Österreich – Plattform Gesunde Leber (HHÖ), Wien*
- Univ. Prof. Dr. Friedrich Wrba, *Klinisches Institut für Klinische Pathologie, AKH, Medizinische Universität, Wien*
- Frau Sylvia Wogowitsch, *Hepatitis Hilfe Österreich – Plattform Gesunde Leber (HHÖ) sowie Selbsthilfegruppe für Lebertransplantation in Wien*
- Dr. Alexander Zach, *Roche Austria Ges.m.b.H., Wien*

Epidemiologie



Quelle: World Health Organization, 2001

Abbildung A-1: Weltkarte – Prävalenz von HCV-Infektionen

Algorithmen

Krankheitsverlauf

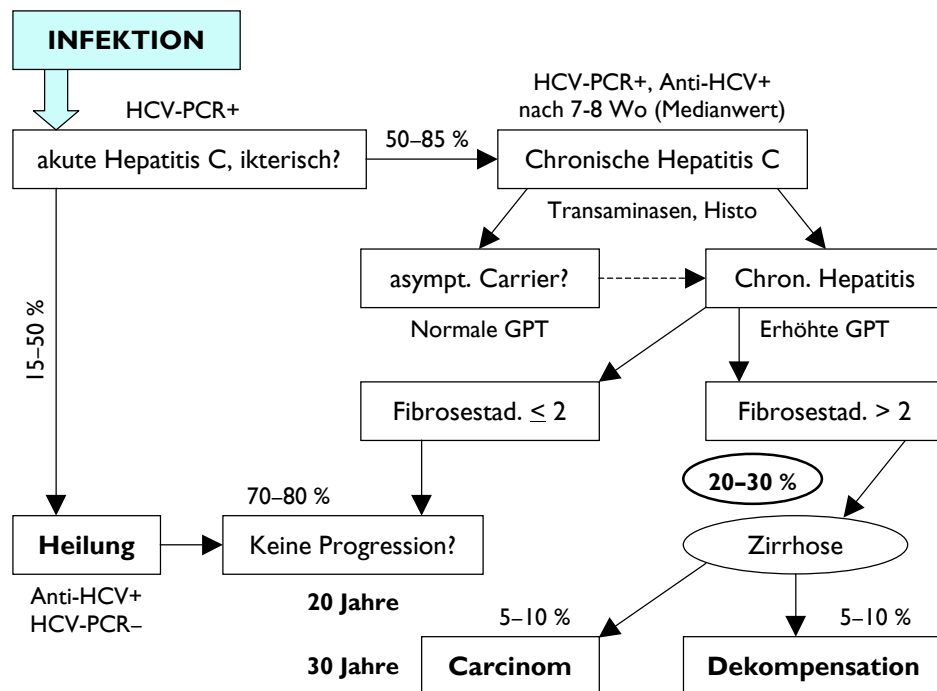
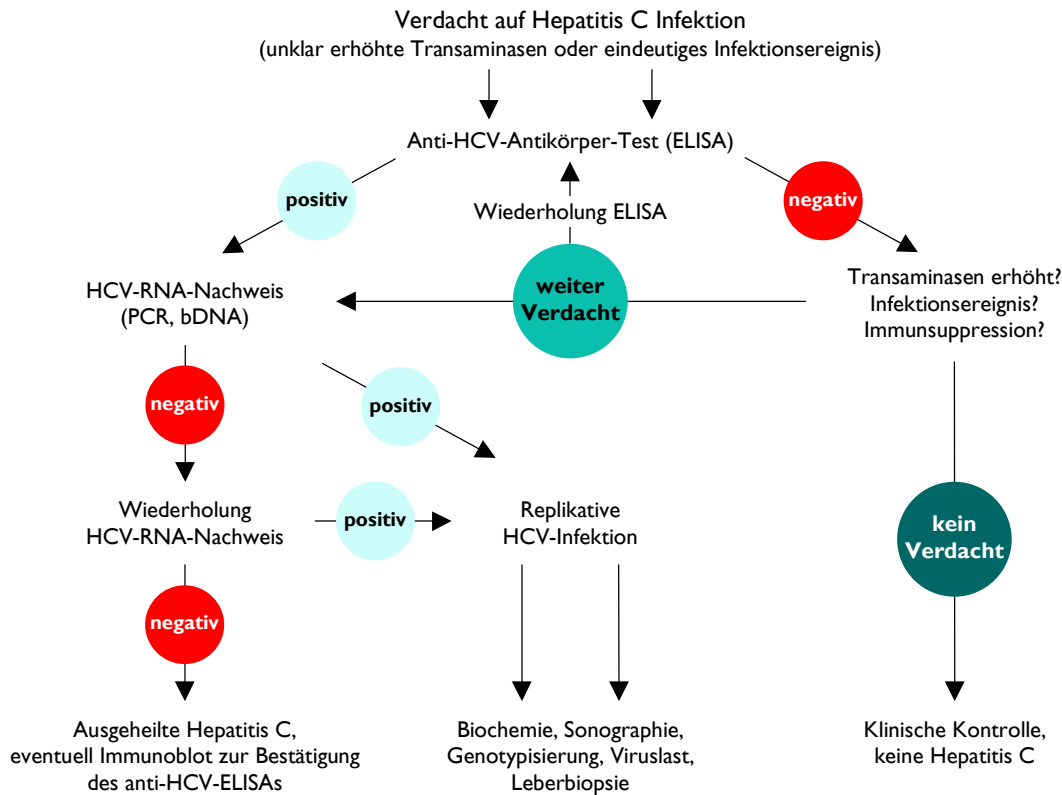


Abbildung A-2: Natürlicher Verlauf der Hepatitis C

Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf eine HCV Infektion



Quelle: Kompetenznetz Hepatitis 2002

Abbildung A-3: Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf eine HCV Infektion

Medikamentenkosten

Präparate zur Therapie der chronischen Hepatitis C

Tabelle A-1: Pegylierte Interferone – Dosierung und Krankenkassenpreise (siehe auch Tabelle 6.2-4)

Körpergewicht (kg)	PEG-IFN α 2b (Pegintron®)	KKP* (€) 4x**	PEG-IFN α 2a (Pegasys®)	KKP* (€) 4x***
< 40	50 µg/Woche	447.30		
40–65	80 µg/Woche	696.65	flat dose:	für alle Gewichtsklassen
66–75	100 µg/Woche	862.90	180 µg/Woche	
76–85	120 µg/Woche	883.70		883.70
> 85	150 µg/Woche	1.209.95		

Quelle: PR-data Datenverarbeitung GesmbH 2004

* KKP/Krankenkassenpreis

** Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einem vorgefüllten Injektor

*** Injektionslösung in Fertigspritzen

Tabelle A-2: Ribavirin/Rebetol® – Dosierung und Krankenkassenpreis
(siehe auch Tabelle 6.2-5)

Körpergewicht (kg)	Ribavirin/ Rebetol® *	Therapiedauer/ 168 Stück Packung	KKP (€) Rebetol® 200 mg, 168 Hartkapseln
< 65	800 mg/Tag	41 Tage	
65–85	1.000 mg/Tag	34 Tage	817,25
> 85	1.200 mg/Tag	27 Tage	

Quelle: PR-data Datenverarbeitung GesmbH 2004

* Rebetol® wird gewichtsadaptiert, Genotypen-unabhängig dosiert,
es ist zu 84, 140 und 168 Stück-Packungen erhältlich

Tabelle A-3: Ribavirin/Copegus® – Dosierung und Krankenkassenpreis
(siehe auch Tabelle 6.2-6)

Genotyp	Körpergewicht (kg)	Ribavirin/ Copegus® *	KKP (€) Copegus 200 mg, 168 Filmtabletten
2 und 3	unabhängig	800 mg/Tag	
1 und 4	< 75	1.000 mg/Tag	817,20
1 und 4	> 75	1.200 mg/Tag	

Quelle: PR-data Datenverarbeitung GesmbH 2004

* Copegus® wird abhängig vom Genotyp dosiert,
bei Genotyp 1 und 4 auch gewichtsadaptiert

Tabelle A-4: PEG-IFN α 2a (Pegasys®)

PEG-IFN α 2a (Pegasys®)	KKP*(€) – 4x*
135 μ g	767,30
180 μ g	883,70

Quelle: PR-data Datenverarbeitung GesmbH 2004

* Injektionslösung in Fertigspritzen

Tabelle A-5: Standard-Interferone*

Präparat	Menge/Stück	Mio. IE	KKP (€)
IntronA® (AESCA) Injektionslösung	1	5	67,60
	12	5	594,10
Roferon A® (Roche) Fertigspritze mit Injektionslösung	1	5	67,60
	12	5	594,10

Quelle: PR-data Datenverarbeitung GesmbH 2004

* durchschnittliche Dosierung 5–6 Millionen IE dreimal wöchentlich
(Ferenci et al. 1999)

Ausgewählte Präparate zur Therapie der Nebenwirkungen im Rahmen einer Therapie der chronischen Hepatitis C

Tabelle A-6: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (GCSF)

Präparat	Firma	Stück	Millionen IE	KKP (€)
Neupogen [®] , Fertigspritze	Amgen	5	30	597,95

Quelle: PR-data Datenverarbeitung GesmbH 2004

Tabelle A-7: Erythropoietin

Präparat	Firma	Stück	IE	KKP (€)
ERYPO [®] , Fertigspritze	Janssen-Cilag	6	4.000	327,40
			6.000	473,35
			8.000	620,50
			10.000	767,70

Quelle: PR-data Datenverarbeitung GesmbH 2004

Tabelle A-8: Erythropoietin

Präparat	Firma	Stück	IE	KKP (€)
Neorecormon [®] , Fertigspritze	Roche	6	4.000	327,40
		6	6.000	473,30
		6	10.000	767,75

Quelle: PR-data Datenverarbeitung GesmbH 2004

Häufig eingesetzte Tests zur virologischen Diagnose einer HCV-Infektion in Österreich

Übersicht A-1: Qualitative und quantitative HCV-Diagnostik – häufig eingesetzte Tests in Österreich

Handelsname	Nachweismethode	Testart	Nachweisgrenze/Testbereich
Cobas Amplicor [®] HCV v2.0	qualitativ	PCR	50 IU/ml
Cobas Amplicor HCV Monitor [®] Test v2.0	quantitativ (Viruslast)	RT-PCR	600–500.000 IU/ml
Versant [®] HCV RNA 3.0 Assay (bDNA) Test	quantitativ	bDNA	615–8.000.000 IU/ml

Tabelle A-9: Tarife der Wiener Gebietskrankenkasse für HCV-Diagnostik (siehe auch Tabelle 6.2-7)

Nachweismethode	Nachweis von	Tarif (€)
Antikörperbestimmung	anti-HCV	7,27
PCR qualitativ	HCV-RNA	50,87
PCR quantitativ	HCV-RNA	123,54*
Genotypisierung		127,18*

Quelle: Forster 2004

* Spezialvertrag mit Virologischem Institut der Medizinischen Universität Wien

Screening-Scenario

Tabelle A-10: Estimated Yield of Screening for Hepatitis C Virus in 2 Hypothetical Cohorts

Variable	Base-case assumptions	Source (reference)	Adults with HCV infection among 1,000 average-risk adults screened	Adults with HCV infection among 1,000 adults screened WHO reported IV drug use
Prevalence of anti-HCV antibodies in population	2 % in general U.S. population 50 to >90 % in U.S. patients with past or current IVDU	NHANES III (1.8 % in general population, 2,3 % in adults > 20 years old), numerous cross-sectional studies (Alter et al. 1999)	20	500–900
Proportion of anti-HCV antibody positive patients (positive results on ELISA followed by confirmatory RIBA) with viremia	73 %–86 %	NHANES III (Alter et al. 1999), Dionysos study (Italy) (Bellentani et al. 1999), French population-based study (Dubois et al. 1997), Italian population-based study (Alberti et al. 2002)	15–17	365–774
Proportion of patients with viremia who will develop cirrhosis after 10–20 y	0 %–10 %	Systematic review of community-based cohorts of patients with HCV infection (Freeman et al. 2001)	0–1.7	0–77
Proportion of patients with viremia who have abnormal aminotransferase levels	54 %–66 %	Dionysos study (Italy) (Bellentani et al. 1999), French population-based study (Dubois et al. 1997), Italian population-based study (Alberti et al. 2002)	8–11	197–511
Proportion of patients undergoing liver biopsy who have major complications	1 %–2 % for major complications (bleeding, death, perforation) < 0.3 % mortality	1 large fair-quality observational study with independent ascertainment of complications in patients referred for biopsy for a variety of indications (Gilmore et al. 1995); numerous other poor- and fair-quality observational studies (small studies of patients with HCV infection suggest a lower rate of complications)	0.15–0.34 major complications and <0.05 deaths if all patients with viremia undergo biopsy 0.08–0.22 major complication and < 0.03 death if only patients with abnormal aminotransferase levels undergo biopsy	4–15 major complications and 0–2 deaths 2–10 major complications and 0–1.5 deaths
Proportion of patients referred for evaluation of HCV infection who received therapy	30 %	3 fair-quality observational studies of patients referred for evaluation of HCV infection (Cawthorne et al. 2002; Falck-Ytter et al. 2002; Muir et al. 2002)	4–5, if all patients with viremia referred 2–3, if only patients with abnormal aminotransferase levels referred	110–232 59–153

Variable	Base-case assumptions	Source (reference)	Adults with HCV infection among 1,000 average-risk adults screened	Adults with HCV infection among 1,000 adults screened WHO reported IV drug use
Proportion of patients who received interferon-based therapy who completed treatment course	80 %–90 %	Numerous good-quality randomized trials and systematic reviews (Chander et al. 2002) (Fried et al. 2002) (Gebo et al. 2002) (Kjaergard et al. 2001) (Reddy et al. 2001) (Lindsay et al. 2001) (Manns et al. 2001) (Glue et al. 2000; Heathcote et al. 2000; Shepherd et al. 2000; Zeuzem et al. 2000; Poynard et al. 1998)	4–5, if all patients with viremia referred 2–3, if only patients with abnormal aminotransferase levels referred	88–209 47–138
Proportion of patients who received interferon-based therapy who had a serious or life-threatening adverse event	1 %–2 %	Numerous good-quality randomized trials and systematic reviews (Chander et al. 2002) (Fried et al. 2002) (Gebo et al. 2002) (Kjaergard et al. 2001) (Reddy et al. 2001) (Lindsay et al. 2001) (Manns et al. 2001) (Glue et al. 2000; Heathcote et al. 2000; Shepherd et al. 2000; Zeuzem et al. 2000; Poynard et al. 1998)	0.04–0.09, in all patients with viremia referred 0.02–0.06, if only patients with abnormal aminotransferase levels referred	1–4 0.5–2.8
Proportion of patients who receive treatment that have a sustained virologic response to best available therapy (pegylated interferon and ribavirin)	54 %–60 % for pegylated interferon and ribavirin combination therapy	3 randomized clinical trials (2 good-quality, 1 fair-quality) for pegylated interferon and ribavirin (Fried et al. 2002; Manns et al. 2001; Glue et al. 2000)	2–3, if all patients with viremia referred 1–2, if only patients with abnormal aminotransferase levels referred	59–139 32–92

Quelle: Chou 2004

IV = intravenous;

NHANES III = National Health and Nutrition Examination Survey III