

Die Behandlung der chronischen Hepatitis C mit pegyliertem Interferon plus Ribavirin

Kleines Kochbuch von André Seidenberg März 2007

Geringe Modifikationen Feb 2012

Dieses Kochbuch ist vorwiegend für den eigenen Gebrauch in unserer Praxis entstanden. Das kleine Kochbuch enthält die unseres Erachtens wichtigsten Elemente für die Behandlung der chronischen Hepatitis C in der Praxis. Die Veröffentlichung im Internet dient unseren Patienten und ärztlichen Kollegen zur Information. Die Benutzung ist frei. Wir lehnen jede Haftung ausserhalb unserer eigenen Praxis ab.

Für Kritik und Anregungen sind wir dankbar. Manuela Casanova, Maria Calabrese und Anna Weitel sei hier für Ihre Hilfe gedankt.

André Seidenberg, Dr.med. Tel. +4144 266 58 00
Facharzt Allgemeine Medizin Fax. +4144 266 58 01
Weinbergstr. 9 andre.seidenberg@hin.ch
8001 Zürich EAN 7601000216557 www.seidenberg.ch



Die Entzündung der Leber nennt man *Hepatitis*. Im Vordergrund der Beschwerden bei einer *akuten Hepatitis* stehen die allgemeine Müdigkeit, Unwohlsein, Übelkeit, Verdauungsstörungen und manchmal Fieber. Eine Gelbsucht mit Verfärbung des Augenweisses und der Haut ist oft nicht sichtbar. Bei einer *chronischen Hepatitis* sehen wir dauernd, oder episodisch dieselben Beschwerden als Zeichen der Leberentzündung und zusätzliche Symptome. Bauchschmerzen im rechten Oberbauch sind keine typischen Zeichen einer Hepatitis.

Eine Hepatitis wird meist durch *Alkohol*, *Viren* oder selten durch angeborene Stoffwechselstörungen oder Nebenwirkungen von Medikamenten ausgelöst. Die geschädigten Leberzellen werden im Rahmen dieser Entzündung durch weisse Blutkörperchen entsorgt. Wenn diese Entzündung zu stark wird, bildet sich Narbengewebe in der Leber. Die Lebervernarbung nennt man *Zirrhose*. Die Schädigung der Leberzellen und der Leberzellschwund können zu einer ungenügenden Leistungsfähigkeit, zu einer *Leberinsuffizienz* führen.

Wenn der Leberstoffwechsel, der Metabolismus, durch die Hepatitis ungenügend funktioniert, stauen sich die Gallenfarbstoffe im Blut. Diese *Gelbsucht* nennen wir Ärzte Ikterus; der entspricht dem in der Haut und im Augenweiss sichtbar gestiegenen Bilirubinspiegel. Durch den massenhaften Schaden und Untergang der Leberzellen werden Leberenzyme vermehrt ins Blut freigesetzt und so steigen auch diese so genannten *Transaminasen*. Ein deutliches Zeichen der Leberinsuffizienz ist auch eine schlechte Blutgerinnung und Gewebeswellungen (*Ödeme*). Die Anreicherung von Schadstoffen im Blut, beeinträchtigt die Hirnleistung (*hepatische Enzephalopathie*) und führt zu einer zunehmenden Schläfrigkeit. Medikamente und Drogen werden weniger ausgeschieden. Bei einer fortgeschrittenen Leberinsuffizienz muss beispielsweise die gewohnte Methadondosis so weit reduziert werden, bis der Patient davon nicht mehr müde wird.

Die Vernarbungen in einer zirrhotischen Leber bewirken einen gestörten Blutfluss. Es können Speiseröhrenkrampfader entstehen; diese *Ösophagusvarizen* können lebensbedrohlich bluten. Der erhöhte Druck im Leber-Blutfluss führt auch zu *Milzvergrösserungen* und zusammen mit der verminderten Eiweissynthese der Leber wird der osmotische Druck gestört und es wird Blutflüssigkeit als Aszites in die Bauchhöhle ausgepresst. In der Leberzirrhose entsteht manchmal eine Leberkrebs (*Hepatom* = hepatozelläres Karzinom).

Im Rahmen der chronischen Hepatitis und vor allem der Hepatitis C werden vermehrt trockene schuppige Haut, vermehrte Verletzlichkeit und neurovasculäre Symptome in Form von Rötungen und kleinsten Hautblutungen an den Armen und Beinen beobachtet. Die Hepatitis C ist nicht nur eine Leberkrankheit sondern befällt gelegentlich die Nerven der kleinen Blutgefässe, die Nieren und das Zentralnervensystem; sie führt oft zu einer allgemeinen Beeinträchtigung und nicht selten zu vermehrten depressiven Verstimmungen.

Alkohol ist bei uns allgemein wohl die häufigste Ursache von Leberschäden. Abgesehen von Alkohol erzeugen Suchtdrogen wie Heroin, Kokain, Cannabis, Ecstasy aber auch Ersatzmedikamente wie Methadon, Morphin oder Subutex® (Buprenorphin) selber keine Hepatitis. Drogenkonsum ist nur durch die gehäuften Infektionen, also durch Umstände und die Form des Konsums, eine wichtige Ursache von Leberkrankheiten. Neben den eigentlichen Hepatitisviren können auch andere Viren wie der Aidserreger HIV oder der Erreger des Pfeifferschen Drüsenfiebers, das Epstein-Barr-Virus (EBV) eine Gelbsucht verursachen.

Das *Hepatitis A Virus* (HAV) ist sehr selten lebensgefährlich. Hepatitis A wird vorwiegend als Schmier- und Schmutzinfektion (faeco-oral), nach der Toilette durch ungewaschene Hände, gelegentlich durch infizierte Nahrungsmittel und selten beim Sex oder unsterilen Gebrauch von Injektionsutensilien übertragen. Die von HAV verursachte Gelbsucht wird fast immer schadlos überstanden und führt zu lebenslanger Immunität. Die Impfung gegen HAV ist sehr wirksam und wird empfohlen.

Das *Hepatitis B Virus* (HBV) führt 4-24 Wochen nach Ansteckung (Infektion) bei einem Drittel bis der Hälfte der erwachsenen Menschen zu Symptomen einer akuten Hepatitis. Die Ansteckung kann auch unbemerkt bleiben. Die meisten Infizierten werden bei uns immun. Bei höchstens 5 % der im Erwachsenenalter Infizierten, aber bei mehr als einem Drittel der Kinder und bei 90% der bei der Geburt Infizierten entwickelt sich eine chronische Hepatitis B. HBV wird durch Blut oder Blutspuren beim Spritzen von Drogen, in schlechten Gesundheitssystemen durch infizierte Blutprodukte und durch Sex übertragen. Die Impfung gegen HBV kann mit der Impfung gegen HAV kombiniert werden und ist meist ein Leben lang wirksam. Die B-Hepatitis-Impfung wird für alle Drogenkonsumenten empfohlen; wenn Sie langfristig denken, müssen nicht nur Fixer geimpft werden. Die Impfung wird insbesondere auch allen Mitarbeitenden in drogenspezifischen Einrichtungen empfohlen. Die Zahl der HBV-Infektionen hat in der Schweiz durch die häufigen Impfungen seit den 90-er Jahren drastisch abgenommen.

Das *Hepatitis C Virus* (HCV) ist ein RNA-Virus, weil die Erbinformation in der Ribonukleinsäure RNA gespeichert ist. Alle 6 Genotypen von HCV bewirken den gleichen unbehandelten Krankheitsverlauf. Die Genotypen 1 und 4 lassen sich aber etwas weniger gut behandeln als die Genotypen 3 und 2.

HCV wird bei uns und in den früher kommunistischen Staaten vor allem beim intravenösen Drogenkonsum übertragen. Schon ein einziges Mal Drogen aus einem gemeinsamen Löffel aufziehen reicht für eine Infektion. Neben dem unsterilen Gebrauch von Injektionsutensilien, kann HCV auch durch unsterile medizinische Instrumente zum Beispiel bei Beschneidungen, durch unsterile Tätowierungen, in schlechten Gesundheitssystemen durch infizierte Blutprodukte und nicht zuletzt durch analen Sex übertragen werden. Vaginaler Geschlechtsverkehr ist als Übertragungsweg nicht sicher nachgewiesen und auf alle Fälle extrem selten. Die Übertragung von einer infizierten Mutter auf das Kind geschieht bei der Geburt in höchstens 5% der Fälle.

Gegen HCV gibt es keine Impfung. Alle HCV-Infizierten müssen gegen HAV und HBV geimpft werden, da diese Infektionen sonst besonders schwere Hepatitis Erkrankungen verursachen können.

Eine HCV-Infektion führt nach einer symptomlos stummen *Inkubationszeit* von 3-10 Wochen bei 20-30% der Infizierten zu einer meist milden *akuten Hepatitis C* mit allgemeiner Müdigkeit, Unwohlsein, Übelkeit, Verdauungsstörungen und manchmal Fieber; eine sichtbare Gelbsucht haben sogar nur 15%. Bei mindestens 70% der HCV-Infektionen verläuft die akute Phase der Hepatitis C Infektion unbemerkt ab. Bei etwa einem Viertel der Infizierten verschwindet das Virus nach einem halben bis spätestens einem Jahr dauernd. Ob eine Immunität gegen HCV zurückbleibt ist nicht klar. Reinfektionen sind möglich. In über 70% der Fälle führt die Hepatitis C Infektion also zu einer *chronischen Hepatitis*. Alkohol erhöht das Risiko und beschleunigt das Voranschreiten zur Leberzirrhose.

Eine chronische Hepatitis C macht oft geringe Symptome im Sinne von allgemeinem Unwohlsein und Schwäche aber kann episodisch alle Anzeichen der akuten Leberentzündung zeigen. HCV befallen den ganzen Körpers und manifestieren sich deshalb gelegentlich durch Schilddrüsenstörungen, nervöse Symptome, depressive Verstimmungen und durch typische Hautkrankheiten wie die Leukocytoklastische Vasculitis mit Kryoglobulinämie oder die seltene Porphyria cutanea tarda (50-70% sind HCV-positiv) und durch unspezifische Hautveränderungen bei Leberkrankheiten wie die Spider Naevi oder rote Hände (Palmarerythem).

Antikörper gegen das Hepatitis C Virus (Anti-HCV-AK, Anti-HCV-IgG) können schon 6 Wochen nach einer Infektion aber spätestens nach einem halben Jahr und dann wohl ein Leben lang nachgewiesen werden. Vorhandene Antikörper gegen HCV erzeugen keine Immunität und zeigen nur, dass einmal eine Infektion stattgefunden hat. Anti-HCV-AK beweisen nicht, dass noch Viren im Körper vorhanden sind. Zum Nachweis der chronischen Hepatitis C müssen Erbgutbestandteile mit einem Polymerase-Chain-Reaction-Test (HCV-

RNA-PCR) im Blut gefunden werden. Die Bestimmung des Genotyps und der Viruskonzentration ist für die Therapieplanung als nächster Schritt wichtig.

Erhöhte *Transaminasen* (Leberenzyme) sind unspezifische Zeichen der aktuellen Leberzellschädigung und damit ein Hinweis auf eine chronische Hepatitis. Transaminasen können bei einer chronischen Hepatitis C nur gelegentlich leicht erhöht oder sogar normal sein; diese Fälle haben eine gute Prognose.

Im *Ultraschall* können leichte Leberschäden nicht sicher erkannt werden; eine fortgeschrittene Leberzirrhose oder ein Leberkrebs ist im Ultraschall sichtbar.

Um zu wissen, wie fortgeschritten die Leberschädigung schon ist, muss eine Probe durch eine *Leberbiopsie* entnommen werden. Zur Therapieplanung ist eine Leberbiopsie meist nicht notwendig. Vielleicht kann in den nächsten Jahren zudem durch eine spezielle Ultraschalluntersuchung (Fibroscan) die Leberpunktion noch häufiger ersetzt werden.

Die chronische Hepatitis C kann mit *pegyliertem Interferon* (pegIFN), einem körpereigenen Immun-Eiweiss in Kombination *Ribavirin* (RBV), einem Virustaticum, behandelt werden. In den meisten Fällen gelingt es das HCV zu eliminieren und eine dauerhafte Heilung: beim Genotyp 2 und 3 gelingt dies in 80% der Fälle, beim Genotyp 4 in über 60% der Fälle und beim Genotyp 1 auch noch in 50% der Fälle.

Die Behandlung muss bei Genotyp 2 und 3 ein halbes Jahr, bei Genotyp 1 und 4 ein ganzes Jahr lang durchgeführt werden. Wöchentlich muss pegIFN subcutan (wie eine Insulindosis in eine Bauchhautfalte) gespritzt werden. Täglich müssen 5 bis 6 Tabletten verteilt auf zwei mal pro Tag eingenommen werden. Die Kombination mit der Methadonabgabe hat sich bewährt. In der Regel werden die Injektionen durch unser Personal vorgenommen. Selbstinjektionen und damit auch Ferien sind bei einer stabilen Therapiesituation möglich. Der erste Behandlungsversuch ist am erfolgreichsten; die Behandlung muss wenn immer möglich konsequent über die ganze Dauer durchgezogen werden, da spätere erneute Behandlungen weniger häufig zum vollständigen Verschwinden der Viren führen können.

Vorsichtsmassnahmen und Faktoren welche für oder gegen den Beginn einer Behandlung der CHC sprechen:

- Normale Transaminasen trotz persistierend nachweisbarer HCV-RNA sprechen für einen eher gutartigen Verlauf; Transaminasen sind aber nicht sehr zuverlässige Verlaufsparemeter. Die Dringlichkeit kann in solchen Fällen (vor allem bei einem Genotyp 1 oder 4) mit einer Leberbiopsie besser abgeschätzt werden.
- Eine stabile Methadonbehandlung ist einer der entscheidenden Voraussetzungen für die Behandlung der CHC. Durch die Opioidsstitution ist in den meisten Fällen eine halbjährige oder sogar einjährige Behandlung durchführbar. Es muss überlegt werden, ob später wieder einmal so gute Voraussetzungen gegeben sind wie jetzt.
- Anhaltender Exzesskonsum von Kokain, Benzodiazepinen und / oder Heroin kann die Durchführung der Behandlung ebenfalls erschweren. Beikonsum von illegalen Drogen ist aber kein grundsätzliches Hindernis für eine Behandlung mit pegIFN plus RBV. Cannabis kann das Behandlungsergebnis beeinträchtigen.
- Alkoholkonsum beschleunigt schon durch geringes Ausmass die Entwicklung der CHC zu einer Leberzirrhose. Andererseits kann anhaltender schwerer Alkoholmissbrauch die Durchführung der Behandlung erschweren. Alkoholkonsum kann den Behandlungserfolg stark beeinträchtigen.
- Schwere Depressionen, Persönlichkeitsstörungen oder Psychosen erschweren eine Behandlung der CHC. Andauernde Interferongabe kann Depressionen auslösen. Depressionen müssen deshalb grosszügig schon vor Beginn mit pegIFN plus RBV
- Bei einer gleichzeitigen HIV-Infektion ist die Notwendigkeit einer Behandlung der CHC besonders gross; die Progression der CHC zur Zirrhose schreitet schneller voran. Die Behandlung führt dagegen etwas weniger häufig zu einem dauerhaften Verschwinden der Viren. Bei einer HIV- plus HCV-Koinfektion erfordert die Behandlung gute Kenntnisse und Erfahrung auch mit HIV-Infektionen. Die ganze Behandlung muss möglichst in einer ärztlichen Hand liegen.

- Eine Schwangerschaft und das Zeugen eines Kindes muss während der ganzen Behandlung und ein halbes Jahr über das Behandlungsende hinaus vermieden werden. Ribavirin ist in hohem Masse teratogen. Für die sichere Schwangerschaftsverhütung empfiehlt sich angesichts der Leberproblematik meist eine nur lokal wirkende Hormoneinlage in die Gebärmutter (IUD, Mirena®) oder ein systemisch wirkendes Gestagen in Form von ‚Dreimonatsspritzen‘ (Depot Provera®) oder in den Oberarm implantiertem Stäbchen (Implanon®).
- Schwere Schilddrüsenfunktionsstörungen, Diabetes, Herzkrankheiten und Hypertonie sowie fortgeschrittene Zirrhose sind Kontraindikationen für den Beginn einer pegIFN + RBV Therapie.

André Seidenberg, Dr.med. Tel. +4144 266 58 00
Facharzt Allgemeine Medizin Fax. +4144 266 58 01
Weinbergstr. 9 andre.seidenberg@hin.ch
8001 Zürich EAN 7601000216557 www.seidenberg.ch



Einverständniserklärung

MUSTER, Hansueli, Geb-dat.: 31.12.1800

Mein obengenannter Ärztin/Arzt hat mich über die Behandlung gegen Hepatitis C und deren Nebenwirkungen aufgeklärt. Er hat mir auch ein Merkblatt über die Behandlung ausgehändigt.

Ich konnte meine Fragen stellen und ich habe alles verstanden. Insbesondere weiss ich, dass ich während und ½ Jahr bis nach Beendigung der Behandlung nicht schwanger werden darf / kein Kind zeugen darf.

Hiermit erkläre ich mich mit Beginn der Behandlung einverstanden

Datum: _____

Unterschrift

Indikationsabklärung

Hier sind die wichtigsten Punkte als Checkliste vor Behandlungsbeginn aufgelistet. Die Indikationsabklärung erfolgt meist über mehrere Visiten.

1. **Externe Laborbefunde erfragen:** Transaminasen, HCV-AK, HCV-PCR, HCV Genotyp, HIV
2. **Frühere Behandlungen gegen Hepatitis?**
3. **Schilddrüsenerkrankungen?**
4. **Schwangerschaften?** Frühere, Kinderwunsch, aktuelle Antikonzepktion
5. **Angaben zum Ansteckungsmodus:**
 - Bluttransfusionen in der CH bis 1992 (in unterentwickelten Ländern evtl. später)
 - Analer Geschlechtsverkehr
 - Unsterile chirurgische Instrumente (Beschneidungen etc.)
 - Unsterile Tätowierungen, Piercings etc.
 - Intravenöser Drogenkonsum (wann?) _____
6. **Psychiatrische Anamnese:**
 - Depression:** waren frühere Antidepressiva wirksam, welche
 - Opioidkonsum,** stabile Opioidsubstitution (Methadon / Buprenorphin?)
 - Alkoholkonsum? Kokain und Benzodiazepine?**
7. **Oberbauchsonographie:** Hinweise auf Leberzirrhose, Hepatom
8. **Leberbiopsie, Fibroscan:** Für die Genotypen 2 und 3 kann angesichts der guten Behandlungsergebnisse die Indikation in aller Regel ohne Leberbiopsie oder Fibroscan gestellt werden. Bei den Genotypen 1 und 4 kann allfälligen Zweifeln (des Patienten) an der Therapienotwendigkeit mit einer Leberbiopsie begegnet werden. Bei einer geringen Progression der CHC kann möglicherweise 5 Jahre zugewartet werden. Bei HIV-HCV-Koinfektionen ist das Fenster der Therapierbarkeit oft eng und dann schützt eine Leberbiopsie vor Überraschungen.
9. **Status:** Haut (Rötungen und feine Blutkrusten an Armen und / oder Beinen), Lebergröße, Caput medusae, Ikterus, Aszites, Oedeme
10. **Leberzirrhose, Child-Pugh-Score:**

Es wird anhand von fünf Kriterien (drei Laborwerte und zwei klinische Befunde) eine Gesamtpunktzahl erstellt, wobei jeweils 1-3 Punkte vergeben werden, so dass ein Score von 5 bis 15 erreicht werden kann.

Kriterium	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	Einheit
Serum-Albumin	>35	28 - 3,5	<28	g/l
Serum-Bilirubin (gesamt)	<35	35-50	>50	μmol/l
	<2,0	2,0 - 3,0	>3,0	mg/dl
Quick oder INR	>70 %	40–70 %	<40 %	%
	<1,7	1,7 - 2,2	>2,2	--
Aszites im Ultraschall	keiner	leicht	mittelgradig	--
hepatische Enzephalopathie	keine	Stadium I-II	Stadium III-IV	--

Anhand der Punktzahl erfolgt die Einteilung in die Child-Pugh-Stadien A bis C:

Punkte	Stadium	1-Jahres-Überlebensraten
5-6	A	fast 100%
7-9	B	85%
10-15	C	30%

11. Laborabklärungen:

Eine HCV-Infektion hat stattgefunden, wenn Antikörper gegen HCV nachgewiesen sind. Labortechnisch müsste korrekterweise der HCV-AK-Screening-Test bestätigt werden beispielsweise durch einen Westernblot. Diese Bestätigung wird in den Unterlagen (auswärtigen Berichten etc.) oft oder meist nicht zu finden sein. Falsch positive AK-Screenings sind aber selten und spielen für das weitere Vorgehen keine Rolle.

Eine CHC liegt vor, wenn 6 oder mehr Monate nach Infektion HCV-RNA mit PCR nachgewiesen ist.

Eine CHC ist streng genommen erst durch zweimalige PCR im Abstand von mindestens 6 Monaten bewiesen oder ausgeschlossen. Vernünftigerweise wird die teure PCR-Untersuchung oft erst unmittelbar vor Behandlungsbeginn erneut bestimmt. 80% der Infizierten entwickeln eine CHC. Eine CHC ist aber erst ausgeschlossen worden, wenn HCV-RNA mit PCR mindestens zweimal nicht nachweisbar war oder wegen fehlenden HCV-AK keine HCV-Infektion vorliegt.

Eine Leberzirrhose kann durch eine Kombination von Laborparametern und klinischen Zeichen (Child-Pugh-Score), durch eine Leberbiopsie oder im fortgeschrittenen Stadium durch eine Sonographie nachgewiesen werden. Das Risiko der Progression einer CHC ist grösser und die Zeit bis zur Entwicklung einer Leberzirrhose ist kleiner, wenn die Transaminasen gelegentlich oder dauernd erhöht sind. Die jährliche Bestimmung der Transaminasen bei nachgewiesener HCV-Infektion ist theoretisch genügend um den Zeitpunkt einer Behandlungsnotwendigkeit nicht zu verpassen. Mehrfach leicht erhöhte oder mindestens einmal deutlich erhöhte Transaminasen müssen abgeklärt werden: zumindest muss bei jedem Opioid-abhängigen eine HCV-Infektion ausgeschlossen werden oder falls vorhanden muss eine vollständige Abklärung bis zur Behandlungsindikation durchgeführt werden.

Vorgehen:

1. *HCV-Infektion nachweisen oder ausschliessen.* In den Krankenunterlagen finden sich die Resultate einer Untersuchung auf Antikörper gegen HCV. Ich meine, dass es sich lohnt bei Aufnahme in eine Opioidsubstitution (mit Methadon oder Subutex®) jeden Patienten bezüglich Hepatitisinfektionen und HIV zu testen unabhängig von den Transaminasen und unabhängig von Beteuerungen, nie intravenös konsumiert zu haben.

HA-AK
HBs-AK
HBs-AG
HBc-AK
HIV-AK oder Combi
HCV-AK

2. Bei fehlenden Antikörpern gegen HAV oder HBV soll geimpft werden. Wenn HCV-AK positiv sind, kann mit jährlichen Transaminasenbestimmungen ein *pragmatisches Monitoring* durchgeführt werden: Bei nur gelegentlich leicht erhöhten Transaminasen kann zugewartet werden. Mit einem solchen pragmatischen Monitoring wird allerdings die oft einmalige Chance verpasst, während der stabilen Zeit in einer Opioidsubstitutionsbehandlung eine Eradikation der HCV zu versuchen.
3. Eine *vollständige Abklärung* wurde erst durchgeführt, wenn eine CHC durch HCV-RNA mit PCR nachgewiesen oder ausgeschlossen worden ist.
4. Für *die Indikation* muss auch der HCV-Genotyp bestimmt werden. Die quantitative HCV-RNA dient der Behandlungsüberwachung und muss erst bei Behandlungsbeginn gemessen werden. Für die Behandlungsindikation werden zudem TSH, α -Fetoprotein, Albumin, Quick etc. gemäss dem folgenden Laborschema für die Behandlung gefordert. IL28B kann den Behandlungsentscheid beeinflussen.

Laborschema für die Behandlung der chronischen Hepatitis C mit pegIFN + RBV

Woche	Laboruntersuchungen
Indikationsabklärung Vor dem Beginn	HCV-RNA qualitativ, HCV-Genotyp, Hb, Lc, Diff., Thr, Quick, ALT, AST, γ -GT, Bili, AP, Prot, Alb, Crea, UA, Chol, Trigl, Glu, K, TSH, β -HCG (Urin) α -Fetoprotein, HIV-AK, HAV-AK, HBs-AK, HBc-AK, TPHA. IL28B
Woche 0	Hb, Lc, Diff. (Neutro), Thr, Quick, HCV-RNA quantitativ, ALT, AST, γ -GT, AP, β -HCG (Urin)
Woche 1	Hb, Lc, Diff. (Neutro), Thr, Quick, ALT, AST, γ -GT, AP, Crea, Glu
Woche 2	Hb, Lc, Diff. (Neutro), Thr, ALT, AST, γ -GT, AP, Crea, Glu
Woche 4	Hb, Lc, Diff. (Neutro), Thr, Quick, HCV-RNA qualitativ (falls positiv, plus quantitativ), ALT, AST, γ -GT, AP, Crea, Glu, TSH, β -HCG (Urin)
Woche 6	Hb, Lc, Diff. (Neutro), Thr, ALT, AST, γ -GT, AP, Crea, Glu
Woche 8	Hb, Lc, Diff. (Neutro), Thr, ALT, AST, γ -GT, AP, Crea, Glu, β -HCG (Urin)
Woche 12	Hb, Lc, Diff. (Neutro), Thr, Quick, HCV-RNA qualitativ (falls positiv, plus quantitativ), ALT, AST, γ -GT, AP, Crea, Glu, TSH, β -HCG (Urin)
Woche 18	Hb, Lc, Diff. (Neutro), Thr, ALT, AST, γ -GT, AP, Crea, Glu, β -HCG (Urin)
Woche 24	Hb, Lc, Diff. (Neutro), Thr, Quick, HCV-RNA qualitativ (falls positiv, plus quantitativ), ALT, AST, γ -GT, AP, Prot, Alb, Crea, Chol, Trigl, Glu, TSH, β -HCG (Urin)
Woche 30 (Genotyp 1/4)	Hb, Lc, Diff. (Neutro), Thr, ALT, AST, γ -GT, AP, Crea, Glu, β -HCG (Urin)
Woche 36 (Genotyp 1/4)	Hb, Lc, Diff. (Neutro), Thr, ALT, AST, γ -GT, AP, Crea, Glu, β -HCG (Urin)
Woche 42 (Genotyp 1/4)	Hb, Lc, Diff. (Neutro), Thr, ALT, AST, γ -GT, AP, Crea, Glu, β -HCG (Urin)
Woche 48 (Genotyp 1/4)	Hb, Lc, Diff. (Neutro), Thr, Quick, HCV-RNA qualitativ, ALT, AST, γ -GT, AP, Prot, Alb, Crea, Chol, Trigl, Glu, TSH, β -HCG (Urin)
Follow up Woche 4	Hb, Lc, Diff. (Neutro), Thr, ALT, AST, γ -GT, AP, Crea, Glu, β -HCG (Urin)
Follow up Woche 24	Hb, Lc, Diff. (Neutro), Thr, Quick, HCV-RNA qualitativ, ALT, AST, γ -GT, AP, Prot, Alb, Crea, Chol, Trigl, Glu, TSH, β -HCG (Urin)
Follow up Woche 48-72	Hb, Lc, Diff. (Neutro), Thr, Quick, HCV-RNA qualitativ, ALT, AST, γ -GT, AP, Prot, Alb, Crea, Chol, Trigl, Glu, TSH, β -HCG (Urin)
Bei Laboranomalien Wöchentliche Kontrolle	Hb, Lc, Diff. (Neutro), Thr, Bili, ALT, AST, γ -GT, AP, Crea, Glu

Der qualitative HCV-RNA-Nachweis mit PCR ist sensitiver als der quantitative PCR. Es lohnt sich zuerst den qualitativen Test zu verlangen und erst im positiven Fall quantifizieren zu lassen. Vor Behandlungsbeginn muss immer ein quantitativer Test vorliegen um den Behandlungserfolg nach einem und drei Monaten abschätzen zu können.

Dosierung, Dosisanpassungen und Therapieabbruch

IFN wird wöchentlich subcutan gespritzt. Die Kombination mit der Methadonabgabe hat sich bewährt. In der Regel wird die Injektion durch unser Personal vorgenommen. Wir verwenden *Pegasys®*, das pegylierte Interferon $\alpha 2a$ der Firma Roche. Mit dem gleichwertigen Konkurrenzprodukt *Pegintron®* haben wir weniger Erfahrung, ausschliesslich weil wir nicht zwei Produkte mit verschiedenem Handling gleichzeitig in unserem Betrieb verwenden wollen.

- pegIFN 180 μg s.c. pro Woche.
- RBV 1000 mg pro Tag, für Patienten unter 75 kg: *Copegus®* 3-0-2
RBV 1200 mg pro Tag, für Patienten über 75 kg: *Copegus®* 3-0-3

Vor der Injektion von pegIFN machen wir die Blutentnahmen nach unserem Laborschema für die Behandlung der chronischen Hepatitis C mit pegIFN + RBV. Die injizierte IFN-Dosis kann dann unmittelbar angepasst werden.

- Die IFN-Dosis muss auf 135 μg / Woche, resp. 90 μg / Woche oder sogar 45 μg / Woche reduziert werden, wenn die Neutrophilen unter 750 Zellen / ml fallen. Unter 500 Neutrophilen / ml darf kein pegIFN gespritzt werden. Der Wiederbeginn mit pegIFN soll mit 90 μg versucht werden sobald die Neutrophilen auf über 1'000 Zellen / ml gestiegen sind.
- Bei einem Hämoglobinabfall von mehr als 2 g% und unter 10 g% muss die Ribavirindosis reduziert werden. Falls die Ribavirindosis um 400 mg / Tag oder mehr reduziert werden müsste, kann mit Erythropoetin (beispielsweise *Eporex®* 10' bis 20'000 IU / Woche s.c.) die Erythropoese stimuliert werden. Die Krankenkassen können zur Kostenübernahme bewegt werden. Dosen von weniger als 600 mg / Tag gehen mit einem deutlich reduzierten Erfolg der Behandlung einher. Falls die Anämie behoben ist, muss vorsichtigerweise zuerst mit einer Dosis von 600 mg Ribavirin pro Tag wieder angefangen werden.
- Bei einem Abfall der Thrombozyten unter 50'000 / ml muss die pegIFN-Dosis reduziert werden, unter 25'000 / ml muss die Behandlung abgesetzt werden.
- Bei kontinuierlichem Anstieg der Transaminasen muss die pegIFN-Dosis reduziert werden; falls dies nicht genügt muss pegIFN abgesetzt werden.

Die HCV-Genotypen 2 und 3 werden in der Regel ein halbes Jahr, die Genotypen 1 und vier ein Jahr lang behandelt. Der Behandlungserfolg lässt sich schon nach einem Monat aber spätestens nach 12 Wochen zuverlässig abschätzen. Ein Absinken der Viruslast um mehr als 2 log im quantitativen PCR oder ein Verschwinden der HCV-RNA unter die Nachweisgrenze im sensitiveren qualitativen PCR spricht für eine gute Erfolgschance. Wenn nach drei Monaten noch keine Viruselimination nachgewiesen werden kann oder die Viruslast nicht mindestens um 2 log gesunken ist, sollte die Behandlung mangels Erfolgsaussichten abgebrochen werden. Wenn die Viren schon nach einem Monat nicht mehr nachweisbar waren, kann vor allem bei unerträglichen Nebenwirkungen oder bei fraglicher Adherence des Patienten ein vorzeitiger Therapieabbruch bei Genotyp 2 oder 3 schon nach drei Monaten und bei Genotyp 1 oder 4 schon nach einem halben Jahr erwogen werden; die Erfolgsaussichten sind in diesen Fällen kaum beeinträchtigt.

Spezielle therapeutische Überlegungen

Bei einer HIV-HCV-Koinfektion muss vorausbedacht werden, dass die CD4-Lymphozyten unter Interferon etwa um 100 Zellen/ μl absinken: Eine Behandlung bei tiefen CD4-Lymphozytenwerten kann eine Immundefizienz verursachen. Die HI-Viren können andererseits unter Interferon um 1-2 log absinken: Interferon hat eine therapeutisch wenig Nutzen bringende (vgl. Effekt auf CD4-Zellen) antiretrovirale Wirkung. HIV-bedingte Anämie, Thrombopenie und Leukopenie sind bei der Therapieplanung und –Monitorisierung speziell zu beachten. Alle HCV-Genotypen müssen bei Koinfektionen mit HIV mindestens 1 Jahr lang behandelt werden. Erfahrungen auch mit HIV-Therapien sind notwendig.