

Empfehlungen für die Nachsorge von Patientinnen/Patienten mit ausgeheilter Hepatitis C

Carina Bobzin^a; Christophe Bösiger^{b,c}; PD Dr. med. Philip Bruggmann^{c,d,e}; Prof. Dr. med. Andreas Cerny^{c,e,f}; Dr. med. Montserrat Fraga Christinet^{c,e,g}; Prof. Olivia Keiser^{c,h}; Patrizia Künzler-Heule^{c,i}, PhD; Dr. med. Daniel Lavanchy^c; Bettina Maeschli^c, lic. phil.; Prof. Dr. med. Darius Moradpour^{e,g}; Prof. Dr. med. Francesco Negro^{c,j}; Prof. Dr. med. Andri Rauch^{k,l}; Dr. med. Claude Scheidegger^{c,l}; PD Dr. Dr. med. David Semela^{e,i,m}; Prof. Dr. med. Nasser Semmo^{e,n}; PD Dr. med. Maria Christine Thurnheer^{c,k,l}

^a Schweizer Leberpatienten Verein (Swiss HePa); ^b Schweizerische Hepatitis C Vereinigung (SHCV); ^c Hepatitis Schweiz; ^d Arud Zentrum für Suchtmedizin; ^e Swiss Association for the Study of the Liver (SASL); ^f Epatocentro Ticino; ^g Service de gastro-entérologie et d'hépatologie, Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne; ^h Institute for Global Health, University of Geneva; ⁱ Gastroenterologie/Hépatologie, Kantonsspital St. Gallen; ^j Service de gastro-entérologie et d'hépatologie, Hôpitaux universitaires Genève; ^k Universitätsklinik für Infektiologie, Inselspital, Bern; ^l Schweizerische Gesellschaft für Infektiologie (SGINF); ^m Schweizerische Gesellschaft für Gastroenterologie (SGG); ⁿ Department for BioMedical Research (DBMR), Universität Bern

Das Editorial zu diesem Artikel finden Sie auf S. 177 in dieser Ausgabe.

Die Artikel in der Rubrik «Richtlinien» geben nicht unbedingt die Ansicht der SMF-Redaktion wieder. Die Inhalte unterstehen der redaktionellen Verantwortung der unterzeichnenden Fachgesellschaft bzw. Arbeitsgruppe. In diesem Fall sind dies: der Verein «Hepatitis Schweiz», die «Swiss Association for the Study of the Liver» (SASL), die Schweizerische Gesellschaft für Gastroenterologie (SGG), die Schweizerische Gesellschaft für Infektiologie (SGINF), die Schweizerische Hepatitis C Vereinigung (SHCV) und der Schweizer Leberpatienten Verein (Swiss HePa).

Einleitung

Eine Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) ist heute dank des Einsatzes direkt wirkender antiviraler Medikamente («direct-acting antiviral agents» [DAA]) heilbar. DAA wurden seit ihrer Einführung im Jahr 2014 ausgiebig zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit chronischer Hepatitis C verwendet, mit erfolgreicher Viruseliminierung bei mehr als 95% der Behandelten. Ein reduziertes Risiko für Mortalität und Entwicklung hepatozellulärer Karzinome (HCC) ist belegt, obwohl noch kaum klinische Studien zur Langzeitwirksamkeit vorliegen [1].

Nach Ausheilung einer HCV-Infektion durch die medikamentöse Therapie braucht es gezielte Massnahmen in der Prävention. Diese fokussieren auf die Behandlung von weiteren Lebererkrankungen und das Verhindern von Komplikationen, wie beispielsweise dem HCC, sowie auf die Prävention einer HCV-Reinfektion. Wichtige Risikofaktoren für Leberschäden sollen berücksichtigt werden wie übermässiger Alkoholkonsum oder Risikofaktoren für die Entwicklung einer Fettleber einschliesslich Adipositas, Diabetes mellitus oder anderer metabolischer Störungen. Eine Fettleber

ist aufgrund der hohen Prävalenz von Risikofaktoren in dieser Population eine mögliche Bedrohung für die langfristige Gesundheit von Patientinnen und Patienten nach der Heilung einer chronischen Hepatitis C [2]. Eine fortgesetzte Patientenberatung und langfristig geplante Kontrollen sind deshalb unerlässlich.

Diese Empfehlungen dienen dazu, ein Nachsorgeprogramm für erfolgreich behandelte Patientinnen und Patienten zu etablieren. Damit werden zwei Ziele verfolgt: Erstens unterstützen die Empfehlungen die Präventionsmassnahmen von Fachpersonen in der Früherkennung und Verhinderung von Komplikationen sowie der Förderung einer langfristigen Planung der kontinuierlichen Patientenversorgung. Zweitens helfen die Empfehlungen, den Verlauf nach Therapie über einen grösseren Zeitraum zu dokumentieren, um damit die Inzidenz von dekompensierter Zirrhose, HCC und Todesfällen besser zu erfassen und zu verstehen.

Die antivirale Behandlung wird aktuell für alle Erwachsenen und Adoleszenten mit akuter oder chronischer HCV-Infektion empfohlen, ausser für Patientinnen und Patienten mit einer kurzen Lebenserwartung, die nicht durch eine HCV-Therapie, eine Lebertransplantation oder eine andere Therapie verbessert werden kann. Das Vorgehen ist in bestehenden internationalen und nationalen Leitlinien definiert [3–5].

Definition der Heilung von Hepatitis-C-Virusinfektionen

Wenn die HCV-Ribonukleinsäure (-RNA) 3–6 Monate nach Ende der Behandlung nicht nachweisbar bleibt,

spricht dies für eine erfolgreiche HCV-Elimination («sustained virological response» [SVR]). Die Patientin / der Patient ist damit von der HCV-Infektion geheilt [6]. Eine weitere HCV-RNA-Bestimmung 6–12 Monate später (SVR 12) ist sinnvoll, danach in der Regel aber nicht mehr erforderlich.

Patientinnen und Patienten mit weiter bestehendem oder neuem Risikoverhalten, die eine HCV-Reinfektion begünstigen, sollten regelmässig mittels HCV-RNA-Bestimmung kontrolliert werden. Ein HCV-Antikörpertest (anti-HCV) ist hier nicht angezeigt, da nach Ausheilung weiterhin die Antikörper im Blut verbleiben [6, 7]. Als Risikoverhalten, das mit einem erhöhten Reinfektionsrisiko einhergeht, gelten das Benutzen von gebrauchten Konsumutensilien während intravenösen oder intranasalen Drogenkonsums, sexuelle Praktiken

mit Verletzungsgefahr und/oder das Benutzen von zuvor kontaminierten medizinischen Hilfsmitteln. Weiter sind Patientinnen und Patienten unter HIV-Präexpositionsprophylaxe (HIV-PrEP) besonders gefährdet [8–10].

Empfehlungen für die Nachkontrollen von Patientinnen/Patienten mit SVR 12

Bei Patientinnen und Patienten ohne oder nur mit minimaler Leberfibrose (METAVIR-Score FO–F1, Fibroscan® <7,5 kPa), die eine SVR erreicht haben, erübrigen sich weitere Nachkontrollen, sofern keine anderen leberschädigenden Umstände vorliegen [4]. Der Abschluss der Behandlung soll aktiv mit der Patientin / dem Patienten besprochen werden. Ziel dieses Gespräches ist, den individuellen Bedarf an medizinischer Behandlung mit der Patientin / dem Patienten zu klären und wichtige Informationen für die Zukunft zu vermitteln:

- Bedarf an weiteren Kontrollen aus Sicht der Patientin / des Patienten besprechen und planen.
- Gefahr einer potentiellen Reinfektion einschätzen und eine Beratung anbieten («safer sex, safer use»).
- Information an Betroffene, dass sie nach wie vor Antikörper gegen das HCV in sich tragen und allfällig durchgeführte Antikörpertests auch in Zukunft positiv ausfallen werden. Dies ist kein Grund zur Sorge.
- Diskussion zu gesundheitsbewusstem Verhalten führen, zu, Beispiel keinen oder mässigen Alkoholkonsum, genügend Bewegung und ausgewogene Ernährung.
- Immunisierung gegen Hepatitis A und B.

Bei Patientinnen und Patienten ohne fortgeschrittene Leberfibrose (METAVIR-Score FO–F2, Fibroscan® <10 kPa), bei denen vor der Behandlung bereits Kofaktoren für eine Progression der Lebererkrankung (insbesondere übermässiger Alkoholkonsum, metabolisches Syndrom, Fettleber) vorhanden waren, sollte periodisch (Tab. 1 und 2) eine klinische und laborchemische Kontrolle erfolgen [11]. Der Patientin / dem Patienten sollten diese Gründe für Nachkontrollen erklärt und die Termine dafür besprochen und festgelegt werden. Bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener Fibrose (METAVIR-Score F3, Fibroscan® ≥10 kPa) und Zirrhose (METAVIR-Score F4, Fibroscan® ≥13 kPa) muss das HCC-Surveillance-Programm mit sechsmonatlichen Ultraschalluntersuchungen und optional Alpha-Fetoprotein-(AFP)-Bestimmungen fortgesetzt werden, auch wenn sie eine SVR erreicht haben [3, 4, 6]. Eine HCC-Surveillance nur mittels AFP alleine ist ungenü-

Tabelle 1: Empfehlungen zur Nachsorge von Patientinnen und Patienten mit chronischer Hepatitis C nach erfolgreicher DAA-Therapie.

Alle Patienten mit SVR	Wiederholtes HCV-RNA-Testen ist überflüssig (Ausnahme erhöhtes Risiko für eine Reinfektion, siehe unten). Diabetes mellitus kontrollieren (Prävention der Fettleber). Idealen Body-Mass-Index anvisieren. Hyperlipidämie behandeln. Immunisierung gegen Hepatitis A und B. Hepatotoxische Medikamente vermeiden. Übermässigen oder regelmässigen Alkoholkonsum vermeiden. Gesundheitsrelevantes Verhalten stärken.
Personen mit erhöhtem Reinfektionsrisiko	HCV-RNA (mindestens) einmal jährlich bestimmen oder nach offensichtlicher Exposition. Gezielte Interventionen zur Risikominderung und Verhütung der Reinfektion.
Empfehlungen für Patienten mit fortgeschrittener Fibrose (F3/F4), vor und nach SVR	Abdomen-Ultraschall (und ev. AFP-Bestimmung) alle 6 Monate. Klinische Untersuchung, Kontrolle der Leberwerte und Bestimmung des Child-Pugh-Stadiums sowie gegebenenfalls des MELD-Scores alle 6–12 Monate bei kompensierter Zirrhose. Endoskopie im Einklang mit den Baveno-VI-Guidelines [22]. Evaluation einer Lebertransplantation bei dekompensierter Zirrhose oder hepatozellulärem Karzinom (HCC). Wiederholte Information über Nutzen/Zweck der Surveillance.

DAA: «direct-acting antiviral agents»; SVR: «sustained virological response»; HCV: Hepatitis-C-Virus; RNA: Ribonukleinsäure; AFP: Alpha-Fetoprotein; MELD: «model for end-stage liver disease».

Tabelle 2: Empfehlungen für HCC-Surveillance: Patientinnen/Patienten, für die eine Überwachung empfohlen wird.

Patientinnen/Patienten mit F3-Fibrose oder Zirrhose, Child-Pugh-Stadium A und B
Patientinnen/Patienten mit Zirrhose, Child-Pugh-Stadium C, wenn eine Lebertransplantation möglich ist
Patientinnen/Patienten ohne fortgeschrittene Leberfibrose (FO–F2, Fibroscan® <10 kPa) mit Kofaktoren (Alkohol, metabolisches Syndrom, Fettleber) sollten jährlich auf Progression der Fibrose untersucht werden (Sonographie, Elastographie)
HCC: hepatozelluläres Karzinom.

gend; die Kombination von Ultraschalluntersuchungen mit AFP-Bestimmung erhöht die Sensitivität, ein HCC zu entdecken [5]. Für Patientinnen und Patienten, die nicht oder ungenügend mit Ultraschall untersuchbar sind, sollten eine Computertomographie oder eine Magnetresonanztomographie der Leber mit Kontrastmittel als Alternative erwogen werden. Langfristige Follow-up-Studien nach SVR zeigen, dass das Risiko für das Auftreten eines HCC bei Patientinnen und Patienten mit Zirrhose bestehen bleibt, obwohl es im Vergleich zu unbehandelten oder zu solchen, die keine SVR erreicht haben, massgeblich reduziert ist [12–14]. Die Dauer der HCC-Surveillance bei Patientinnen und Patienten mit SVR und fortgeschrittener Fibrose oder Zirrhose ist unbekannt [15]. Neue Studien zeigen, dass es in Zukunft möglich sein wird, durch Scores (z.B. jährlich berechneter Fibrosis-[FIB]-4-Index) das HCC-Risiko für individuelle Patientinnen und Patienten genauer einzuschätzen und die Surveillance entsprechend anzupassen [16].

Erfahrungen und Studien aus der Schweiz und aus anderen Ländern zeigen, dass diese Nachsorge leider oft nicht erfolgt und demzufolge ein HCC erst in einem weit fortgeschrittenen Stadium erkannt wird, was eine wesentlich schlechtere Prognose zur Folge hat [17, 18]. Offenbar ist insbesondere der langfristige Verbleib in einem HCC-Surveillance-Programm schwierig aufrechtzuerhalten [19]. Für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung eignet sich eine Versorgung mit einem Chronic-Care-Ansatz [20, 21].

Bei Patientinnen und Patienten mit Zirrhose muss zur Prophylaxe einer Blutung auch nach dem Vorhandensein von Ösophagusvarizen mittels Endoskopie gesucht werden. Die Frequenz der Kontrollen und eine allfällige Primärprophylaxe mittels nicht selektivem Betablocker oder Varizenligaturen wird durch die vorangehenden Befunde (Nachweis von Varizen und deren Ausmass) bestimmt [3, 6, 22]. Bei zirrhotischen Patientinnen und Patienten mit einer Thrombozytenzahl $>150\text{ G/l}$ und einer transienten Elastographie (Fibroscan®) von $<20\text{ kPa}$ ist das Risiko für das Vorhandensein von behandlungsbedürftigen Ösophagusvarizen klein und es kann auf ein endoskopisches Varizen-Screening gemäss Baveno-VI-Empfehlungen verzichtet werden [22]. Eine erste Varizenblutung tritt selten nach einer SVR auf, wenn keine anderen Risikofaktoren für das Fortschreiten der Leberzirrhose wie zum Beispiel Alkoholkonsum oder ein metabolisches Syndrom vorliegen.

Bei Patientinnen und Patienten mit hohem Reinfektionsrisiko liegen gemäss Studien im Ausland die Reinfektionsraten nach erfolgreicher HCV-Behandlung in der Grössenordnung von 1–8% pro Jahr [23–27]. Hier ist mindestens einmal jährlich eine Bestimmung der HCV-RNA angezeigt. Besonders zwei Gruppen mit anhaltendem Risikoverhalten zeigen einen Bedarf an ganzheitlichen Präventionsprogrammen: Personen, die Drogen intravenös konsumieren, und HIV-positive Männer, die Sex mit Männern haben («men who have sex with men» [MSM]). Modeling-Studien zeigten, dass neben Therapie auch eine Verhaltensänderung nötig ist, um Reinfektionen zu verhindern. In diesen zwei Gruppen brauchte es gezielte Interventionen für ein regelmässiges Assessment und Beratung [28–30].

Disclosure statement

P. Bruggmann: Zuwendungen und persönliche Honorare von Abbvie und Gilead, ausserhalb der eingereichten Arbeit. F. Negro: Zuwendungen, persönliche Honorare und nicht-finanzielle Unterstützung von Gilead, persönliche Honorare und nicht-finanzielle Unterstützung von Abbvie, während der Durchführung der Studie. A. Rauch: Beiräte: MSD, Gilead Sciences; Reisekostenzuschüsse: Gilead Sciences, Pfizer, Abbvie; Forschungsunterstützung: Investigator initiated trial grant von Gilead Sciences. Alle Vergütungen gingen an seine Institution und nicht an A. Rauch persönlich. N. Semmo: Zuschüsse von Gilead Sciences, ausserhalb der eingereichten Arbeit. M. C. Thurnheer: Zuschüsse von Gilead, Abbvie, und MediServices, ausserhalb der eingereichten Arbeit. Die übrigen Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://doi.org/10.4414/smfm.2021.08756>.

Korrespondenz:
Bettina Maeschli, lic. phil.
Hepatitis Schweiz
Schützengasse 31
CH-8001 Zürich
[bettina.maeschli\[at\]
hepatitis-schweiz.ch](mailto:bettina.maeschli[at]hepatitis-schweiz.ch)

Zusammenfassung

Seit der Einführung der hochwirksamen «direct-acting antiviral agents» (DAA) im Jahr 2014 sind in der Schweiz mehrere tausend Patientinnen und Patienten mit chronischer Hepatitis C geheilt worden. Leider bleibt bei Patientinnen und Patienten mit bereits fortgeschrittener Fibrose oder einer Zirrhose respektive bei persistierenden Kofaktoren, die eine Progression der Lebererkrankung fördern, ein relevantes Restrisiko, ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) zu entwickeln. Diese Patientinnen und Patienten müssen entsprechend über die Risiken informiert werden. Dabei sollte bei den entsprechenden Patientengruppen auch das Thema der Reinfektion angesprochen und auf eine Verhaltensänderung hingewirkt werden. Zudem muss die HCC-Surveillance für sie in Zusammenarbeit zwischen Grundversorger und Spezialist sichergestellt werden. Bisherige Erfahrungen in der Schweiz belegen, dass hier ein grosser Nachholbedarf besteht.