

# Diagnostik und Therapie der akuten und chronischen Hepatitis C – Vorgehen in Problemsituationen

W. H. Schmiegel

## *Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Hepatitis C – Procedure in Difficult Situations*

Begleiterkrankungen beeinflussen die Entscheidungsfindung zur Behandlung der Hepatitis C und erfordern ein hohes Maß an Aufmerksamkeit und Umsicht. Viele Problemsituationen waren in den groß angelegten Therapiestudien Ausschlusskriterien, so dass Daten zur Sicherheit und Effektivität der Interferon- bzw. Kombinationstherapie mit Ribavirin in Problemsituationen fast ausschließlich nur aus Fallbeschreibungen oder kleineren Studien zur Verfügung stehen. Die Evidenzstärke der Empfehlung ist dementsprechend meist niedrig. Falls möglich, sollte die Behandlung der Hepatitis C in Problemsituationen im Rahmen prospektiver Studien erfolgen.

Grundsätzlich ist bei der Indikationsstellung zur antiviralen Therapie abzuwägen, inwieweit eine Begleiterkrankung im Vergleich zur Hepatitis C die Lebenserwartung einschränkt bzw. eine Gefährdung für den Patienten unter Therapie darstellt. Daher sollte bei Patienten mit relativen Kontraindikationen in der Regel eine Leberhistologie gewonnen werden, um die Dringlichkeit einer Therapie besser beurteilen zu können. Verlaufskontrollen begleitkrankheitsspezifischer Parameter müssen individuell und problemorientiert durchgeführt werden [1].

### **Niereninsuffizienz und dialysepflichtige Patienten**

#### **Konsens**

Eine Monotherapie mit Interferon ist für nicht dialysierte Patienten mit einer präterminalen Niereninsuffizienz in der Regel kontraindiziert, eine mögliche Ausnahme hiervon stellt z.B. die Kryoglobulinämie-assoziierte Glomerulonephritis dar (C); Ribavirin ist kontraindiziert (C).

Eine antivirale Therapie mit Interferon ist bei dialysierten Patienten prinzipiell möglich (B); Ribavirin ist kontraindiziert (C).

#### **Erläuterung**

Therapieerfahrungen bei Patienten mit präterminaler Niereninsuffizienz fehlen. Eine weitere Verschlechterung der Nierenfunktion unter einer Interferon-Monotherapie ist möglich. Ribavirin und seine Metabolite werden renal eliminiert, weshalb Ribavirin bei einer Kreatininclearance unter 50 ml/min oder Serumkreatininwerten über 2 mg/dl nicht eingesetzt werden darf. Bei dialysierten Patienten erreicht die Interferon-Monotherapie im Vergleich zu nierengesunden Patienten vergleichbare Ansprechraten. Ribavirin ist nicht dialysabel und ist daher auch bei dialysierten Patienten kontraindiziert [2], sofern nicht im Rahmen von Studien eine Blutspiegelbestimmung stattfindet.

### **Depression und andere psychiatrische Erkrankungen**

#### **Konsens**

Eine akute, instabile Depression (B) oder komplexe psychiatrische Erkrankungen mit Eigen- und/oder Fremdgefährdung (C) gelten als absolute Kontraindikation für eine Interferontherapie.

Eine kontrollierte Depression oder Psychose ohne Suizidneigung stellt keine Kontraindikation dar. Die Therapieentscheidung sollte jedoch unter Einbeziehung eines Psychiaters und strenger Abwägung der Risiko-Nutzen-Relation erfolgen (C).

#### **Erläuterung**

Schwere Exazerbationen von Depressionen und Psychosen mit z.T. tödlichem Ausgang (Suizid) unter einer Therapie mit Interfe-

#### **affiliation**

Medizinische Klinik, Ruhr-Universität Bochum, Knappschafts-Krankenhaus, Bochum

#### **correspondence**

Prof. Dr. med. W.-H. Schmiegel · Medizinische Klinik, Ruhr-Universität Bochum, Knappschafts-Krankenhaus · In der Schornau 23 – 25 · 44 892 Bochum

#### **bibliography**

Z Gastroenterol 2004; 42: 720 – 723 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York  
DOI 10.1055/s-2004-813445  
ISSN 0044-2771

ron sind mehrfach beschrieben [3]. Patienten mit einer kontrollierten Depression ohne Suizidneigung können unter engmaschiger Kontrolle behandelt werden [4]. Eine Begleittherapie mit Antidepressiva, insbesondere aus der Gruppe der selektiven Serotonin Re-Uptake-Inhibitoren (SSRI), sollte erwogen werden [5–7].

### Lebertransplantierte Patienten und andere Organtransplantationen

#### Konsens

Eine antivirale Therapie mit Interferon und Ribavirin ist bei lebertransplantierten Patienten möglich, sollte jedoch erst ein Jahr nach LTX und nur bei fehlender oder sehr geringer Abstoßungsreaktion durchgeführt werden (B).

Nach Nierentransplantation ist die antivirale Therapie mit Interferon und Ribavirin in der Regel kontraindiziert (C). Eine Ausnahme stellt die unter Immunsuppression schwere Verlaufsform der Fibrosing Cholestatic Hepatitis (FCH) dar [8]. Bezüglich anderer Organtransplantationen sind die Erfahrungen als Grundlage für Empfehlungen begrenzt (C).

#### Erläuterung

Nach einer Lebertransplantation ist die Reinfektion des Spenderorgans unvermeidbar und gefährdet langfristig die Organfunktion. Die Behandlung der Hepatitis C kann somit zur Erhaltung der Transplantatleber entscheidend beitragen. Ein anhaltendes Therapieansprechen wird jedoch selten beobachtet. Bezüglich anderer Organtransplantationen liegen limitierte Erfahrungen nahezu ausschließlich nach Nierentransplantation und nur für die Interferon-Monotherapie vor. Diese Pilotstudien zeigten eine unbefriedigende Verträglichkeit und Effektivität. Über Interferon induzierte Abstoßungsreaktionen mit Verlust des transplantierten Organs wurde in Fallbeschreibungen berichtet [9–11]. Die Risiko-Nutzen-Abwägung wird daher in der Regel gegen eine antivirale Therapie sprechen.

### Schilddrüsenfunktionsstörungen

#### Konsens

Eine unbehandelte Hyperthyreose stellt eine Kontraindikation für eine antivirale Therapie dar (C).

Der Nachweis von Schilddrüsenautoantikörpern bei Euthyreose stellt ebenso wie eine behandelte Hypo- oder Hyperthyreose keine Kontraindikation für eine antivirale Therapie dar (C).

#### Erläuterung

Schilddrüsenfunktionsstörungen stellen häufige Komplikationen einer Interferontherapie dar, zwingen jedoch nur sehr selten (z. B. nicht beherrschte Thyreotoxikose) zum Abbruch der Therapie [12, 13]. Schilddrüsenfunktionsstörungen können unter einer Interferontherapie erstmals auftreten oder sich bei Vorbestehen verschlechtern. Vorbestehende Schilddrüsenfunktionsstörungen sollten vor Einleitung einer Therapie kontrolliert sein.

### Psoriasis, Neurodermitis und Sarkoidose

#### Konsens

Psoriasis vulgaris und Neurodermitis stellen relative Kontraindikation für eine Interferontherapie dar (C). Bei einer Sarkoidose der Haut ist eine Therapie möglich. Eine Sarkoidose mit Augen-, Lungen-, Leber- oder ZNS-Beteiligung schließt eine Interferontherapie wegen der Gefahr schwerer Komplikationen aus (C).

#### Erläuterung

Psoriasis [14, 15] Neurodermitis [16] und Sarkoidose [17–19] können unter einer Interferontherapie exazerbieren oder sich in seltenen Fällen erstmalig manifestieren. Diese Komplikationen erfordern nur selten eine Modifikation oder einen Abbruch der Therapie. Schwere Verläufe einer pulmonalen Sarkoidose wurden beschrieben.

### Andere Autoimmunerkrankungen

#### Konsens

Autoimmunerkrankungen stellen eine relative Kontraindikation für eine Interferontherapie dar. HCV-bedingte Autoimmunerkrankungen stellen keine Kontraindikation dar (C).

#### Erläuterung

Die HCV-Infektion ist mit vielfältigen Autoimmunphänomenen (Nachweis von ANA, Rheumafaktor, Kryoglobulinen) assoziiert, die keine Kontraindikationen für eine antivirale Therapie mit Interferon (und Ribavirin) darstellen. Andere Erkrankungen aus dem autoimmunen Formenkreis (z. B. Colitis ulcerosa) können sich unter einer Interferontherapie verschlechtern und stellen daher relative Kontraindikationen dar. Erfahrungen liegen jedoch nur aus wenigen Fallbeschreibungen vor.

### Diabetes mellitus

#### Konsens

Patienten mit Diabetes mellitus können antiviral behandelt werden, sofern keine diabetischen Spätkomplikationen vorliegen (C). Eine Kontrolle des Augenhintergrunds sollte vor Einleitung einer Therapie durchgeführt werden (C). Bei Vorliegen von Spätkomplikationen muss individuell abgewogen werden (C).

#### Erläuterung

Klinisch manifeste Verschlechterungen einer diabetischen Stoffwechsellaage unter einer Interferontherapie wurden beschrieben [20]. Andererseits konnte auch eine Verbesserung der Glukosetoleranz und Insulinsensitivität unter Interferon- $\alpha$  bei Patienten mit und ohne Diabetes nachgewiesen werden [21]. Bei Vorliegen diabetischer Spätkomplikationen sollten Nutzen und Risiken einer Therapie streng abgewogen werden.

### Hypertonus und koronare Herzkrankheit

#### Konsens

Patienten mit einer gut eingestellten arteriellen Hypertonie können antiviral behandelt werden (C). Vor Einleitung der Therapie

sollte eine Fundoskopie durchgeführt werden (C). Eine koronare Herzkrankheit ist eine relative Kontraindikation für eine antivirale Therapie mit Ribavirin (C).

#### Erläuterung

Die Ribavirin-induzierte hämolytische Anämie kann eine Koronarinsuffizienz demaskieren. Therapieerfahrungen bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit sind begrenzt, weshalb die Indikation zur antiviralen Therapie streng gestellt werden sollte.

### Hämoglobinopathien

#### Konsens

Hämoglobinopathien (Thalassämie [B], Spherozytose, Sichelzellanämie) stellen relative Kontraindikationen für eine Ribavirintherapie dar (C).

#### Erläuterung

Die Ribavirin-induzierte Hämolyse kann eine Anämie bei Hämoglobinopathie verstärken. Es liegen Therapieerfahrungen aus kleinen Studien für Thalassämiepatienten [22, 23] sowie Einzelfallbeschreibungen über erfolgreich behandelte Patienten mit Sichelzellanämie vor [24]. Hämolytische Krisen traten in den publizierten Fällen nicht auf. Die Indikation zur Interferon-Ribavirin-Therapie sollte streng mit besonderer Gewichtung auf die Histologie gestellt werden. Engmaschige Laborkontrollen unter Therapie sind erforderlich.

### Tumorerkrankung

#### Konsens

Bei nicht kurativ behandelten Tumorerkrankungen ist eine antivirale Therapie in der Regel nicht sinnvoll (C).

#### Erläuterung

Bei gleichzeitig nicht kurativ behandelter Tumorerkrankung tritt die chronische Hepatitis C als relevante bzw. potenziell die Lebenserwartung limitierende Krankheit in den Hintergrund. Im Falle einer kurativ behandelten Tumorerkrankung kann nach Abwägen von Nutzen und Risiko eine antivirale Therapie durchgeführt werden.

### Alkoholabusus, Drogenabusus

#### Konsens

Alkoholismus oder Konsum „harter“ Drogen (Opiate, Kokain, LSD) stellen absolute Kontraindikationen für eine antivirale Therapie dar (C). Nach einer Karenz von mindestens 6 Monaten kann in Abhängigkeit von der Compliance-Einschätzung eine Kombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin eingeleitet werden (C). Bei stabil substituierten Patienten sollte eine Therapie erwogen werden. Die Therapieentscheidung sollte unter Einbeziehung eines Psychiaters erfolgen (C).

#### Erläuterung

Ein Alkoholabusus ist wegen hoher Hepatotoxizität, verminderter Interferonwirksamkeit und schlechter Compliance eine abso-

lute Kontraindikation für eine antivirale Therapie [25, 26]. Auch ein Konsum „harter“ Drogen stellt im Vergleich zur Hepatitis C ein größeres Gesundheitsrisiko dar und ist mit einem hohen Risiko für die Entwicklung relevanter Nebenwirkungen, schlechter Compliance und signifikant geringerer Ansprechraten unter einer Interferon-Ribavirin-Therapie assoziiert [6, 27–30]. Da eine ausgeheilte Hepatitis C keine Immunität vermittelt, stellt ein fortgesetzter Drogenabusus darüber hinaus ein hohes Reinfektionsrisiko dar [31]. Bei stabil substituierten Patienten ohne psychiatrische oder andere Kontraindikationen kann eine individuell abzuwägende Therapieindikation gestellt werden. Eine psychologisch-psychiatrische Evaluation vor Einleitung einer antiviralen Therapie ist anzuraten [32, 33].

### Schwangerschaft

#### Konsens

Eine bestehende Schwangerschaft ist eine absolute Kontraindikation für eine antivirale Therapie mit Interferon und Ribavirin und muss ausgeschlossen sein (C). Eine verlässliche Antikonzepktion einer behandelten Patientin oder der Sexualpartnerin eines behandelten Patienten ist zwingend erforderlich.

Der Eintritt einer Schwangerschaft erzwingt den sofortigen Abbruch einer laufenden Interferon-Ribavirin-Therapie bei der Patientin (C). Bei Eintritt einer Schwangerschaft unter oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung einer Ribavirintherapie entweder der Patientin oder ihres Partners muss ein Schwangerschaftsabbruch (hohes teratogenes Risiko) erwogen werden (C).

#### Erläuterung

Ribavirin zeigte in allen untersuchten Tiermodellen bereits in niedriger Dosis eine teratogene und embryotoxische Wirkung [34, 35]. Ribavirin ist auch in den Spermien nachweisbar, wobei die potenziell teratogene Wirkung auf den Feten nicht bekannt ist. Trotz der strengen kontraceptiven Auflagen liegen Einzelfallbeschreibungen über Schwangerschaften während oder kurz nach einer Interferon-Ribavirin-Therapie vor. Von insgesamt 25 von Maddy beschriebenen Schwangerschaften waren in 10 Fällen die Mütter selbst, in 15 Fällen die Väter mit Interferon-Ribavirin behandelt worden. Bei 4 der 10 weiblichen Patienten wurde ein elektiver Schwangerschaftsabbruch durchgeführt; in 4 Fällen kam es zu einem spontanen Abort, in 2 Fällen war der Ausgang unbekannt. In den 15 beschriebenen Schwangerschaften mit väterlicher Ribavirin-Einnahme wurden 2 elektive Schwangerschaftsabbrüche, 4 Fehlgeburten und 2 gesunde Kinder beschrieben; in 7 Fällen war der Ausgang unbekannt [36]. In 2 weiteren Fallbeschreibungen einer mütterlichen und 2 Fällen einer väterlichen Interferon-Ribavirin-Therapie wurden gesunde Kinder geboren [37].

Die Interferon-Monotherapie betreffend existieren einige Berichte von normal verlaufenen Schwangerschaften. Interferon passiert aufgrund seiner Größe (19 KD) nicht die Plazenta. Wegen der insgesamt begrenzten Erfahrungen ist eine strikte Kontraception für weibliche Hepatitis-C-Patienten auch während einer Interferon-Monotherapie indiziert. Im Falle einer unter Interferon (Monotherapie) eintretenden Schwangerschaft sollte

die Therapie wie bei der Kombinationstherapie abgebrochen werden, ein Schwangerschaftsabbruch ist dagegen nicht indiziert.

## Entbindung und Stillen

### Konsens

Eine chronische HCV-Infektion stellt keine Kontraindikation für eine Schwangerschaft und keine Indikation für eine Sectio oder ein Stillverbot dar (B). Stillende Mütter sollten nicht mit Interferon- $\alpha$  und/oder Ribavirin behandelt werden (C).

### Erläuterung

Die Übertragungsrate für HCV von einer chronisch infizierten Mutter auf das ungeborene Kind beträgt 4 bis 7%. Bei einer HIV-Koinfektion ist das HCV-Transmissionsrisiko etwa fünfmal höher. Eine Senkung der Übertragungsrate durch eine Sectio ist für die HCV-Infektion nicht belegt und wird daher nicht empfohlen. Das Risiko einer HCV-Übertragung durch Stillen ist extrem gering, solange keine Verletzungen der Mamillen vorliegen [38].

Inwieweit Interferon und Ribavirin sowie deren Metabolite in die Muttermilch sezerniert werden, ist nicht bekannt. Wegen des nicht kalkulierbaren Risikos sind Interferon und Ribavirin in der Stillzeit kontraindiziert [39].

## Literatur

- Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. Complex management issues: management of HCV in the atypical patient. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000; 14: 277–291 (III)
- Pol S, Vallet-Pichard A, Fontaine H et al. HCV infection and hemodialysis. *Semin Nephrol* 2002; 22: 331–339 (IV)
- Fontana RJ. Neuropsychiatric toxicity of antiviral treatment in chronic hepatitis C. *Dig Dis* 2000; 18: 107–116 (IV)
- Schaefer M, Schmidt F, Folwaczny C et al. Adherence and mental side effects during hepatitis C treatment with interferon alfa and ribavirin in psychiatric risk groups. *Hepatology* 2003; 37: 443–451 (IIa)
- Musselman DL, Lawson DH, Gumnick JF et al. Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon alfa. *N Engl J Med* 2001; 344: 961–966 (Ib)
- Schaefer M, Boetsch T, Laakmann G. Psychosis in a methadone-substituted patient during interferon- $\alpha$  treatment of hepatitis C. *Addiction* 2000; 95: 1101–1104 (IV)
- Dobmeier M, Frick E, Frank S et al. Schizophrenic psychosis: a contraindication for treatment of hepatitis C with interferon alpha? *Pharmacopsychiatry* 2000; 33: 72–74 (IV)
- Toth CM, Pascual M, Chung RT et al. Hepatitis C virus-associated fibrosis cholestatic hepatitis after renal transplantation. *Transplantation* 1998; 66: 1254–1258 (IV)
- Durlik M, Gaciong Z, Rancewicz Z et al. Renal allograft function in patients with chronic viral hepatitis B and C treated with interferon alpha. *Transplant Proc* 1995; 27: 958–959 (III)
- Rostaing L, Izopet J, Baron E et al. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alpha in kidney transplant recipients. *Transplantation* 1995; 59: 1426–1431 (IV)
- Magnone M, Holley JL, Shapiro R et al. Interferon- $\alpha$  induced acute renal allograft rejection. *Transplantation* 1995; 59: 1068–1070 (IV)
- Dalgard O, Bjoro K, Hellum K et al. Thyroid dysfunction during treatment of chronic hepatitis C with interferon alpha: no association with either interferon dosage or efficacy of therapy. *J Intern Med* 2002; 251: 400–406 (Ib)
- Marcellin P, Pouteau M, Benhamou JP. Hepatitis C virus infection, alpha interferon therapy and thyroid dysfunction. *J Hepatol* 1995; 22: 364–369 (III)
- Downs AM, Dunnill MG. Exacerbation of psoriasis by interferon- $\alpha$  therapy for hepatitis C. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25: 351–352 (IV)
- Georgetson MJ, Yarze JC, Lalos AT et al. Exacerbation of psoriasis due to interferon- $\alpha$  treatment of chronic active hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1756–1758 (IV)
- Berger L, Descamps V, Marck Y et al. Alpha interferon-induced eczema in atopic patients infected by hepatitis C virus: 4 case reports. *Ann Dermatol Venereol* 2000; 127: 51–55 (IV)
- Tahan V, Ozseker F, Guneylioglu D et al. Sarcoidosis after use of interferon for chronic hepatitis C: report of a case and review of the literature. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 169–173 (IV)
- Pohl J, Stremmel W, Kallinowski B. Pulmonary sarcoidosis: A rare side effect of interferon- $\alpha$  treatment for chronic hepatitis C infection. *Z Gastroenterol* 2000; 38: 951–955 (IV)
- Krehmeier H, Egberts EH. Sarcoidosis after interferon- $\alpha$  treatment in hepatitis C. *Dtsch Med Wochenschr* 2001; 126: 460 (IV)
- Nemesanszky E, Pusztay M, Csepregi A. Effects of interferon treatment on the glucose metabolism of patients with chronic hepatitis C. *Eur J Intern Med* 2000; 11: 151–155 (III)
- Konrad T, Vicini P, Zeuzem S et al. Interferon- $\alpha$  improves glucose tolerance in diabetic and non-diabetic patients with HCV-induced liver disease. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999; 107: 343–349 (IIb)
- Li CK, Chan PK, Ling SC et al. Interferon and ribavirin as frontline treatment for chronic hepatitis C infection in thalassaemia major. *Br J Haematol* 2002; 117 (3): 755–758 (III)
- Telfer PT, Garson JA, Whitby K et al. Combination therapy with interferon alpha and ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in thalassaemic patients. *Br J Haematol* 1997; 98: 850–855 (III)
- Swaim MW, Agarwal S, Rosse WF. Successful treatment of hepatitis C in sickle-cell disease. *Ann Intern Med* 2000; 133: 750–751 (IV)
- Ono K, Sata M, Murashima S et al. Biological responses to administered interferon in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1996; 20: 1560–1563 (III)
- Ohnishi K, Matsuo S, Matsutani K et al. Interferon therapy for chronic hepatitis C in habitual drinkers: comparison with chronic hepatitis C in infrequent drinkers. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1374–1379 (IIa)
- National Institutes of Health Consensus Development Conference Panel statement. Management of hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26 (Suppl. 1): 2S–10S (III)
- EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. Consensus statement. *J Hepatol* 1999; 30: 956–961 (III)
- Sherman M. Management of viral hepatitis: clinical and public health perspectives – a consensus statement. *Can J Gastroenterol* 1997; 11: 407–416 (III)
- Ho SB, Nguyen H, Tetrack LL et al. Influence of psychiatric diagnoses on interferon- $\alpha$  treatment for chronic hepatitis C in a veteran population. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 157–164 (III)
- Farci P, Alter HJ, Govindarajan S et al. Lack of protective immunity against reinfection with hepatitis C virus. *Science* 1992; 258: 135–140 (IIa)
- Davis GL, Rodrigue JR. Treatment of chronic hepatitis C in active Drug users. *N Engl J Med* 2001; 345: 23 (IV)
- Edlin BR, Seal KH, Lorvick J et al. Is it justifiable to withhold treatment for hepatitis C from illicit-drug users? *N Engl J Med* 2001; 345: 211–214 (IV)
- Kochar DM, Penner JD, Knudsen TB. Embryotoxic, teratogenic and metabolic effects of ribavirin in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1980; 52: 99–112 (IIa)
- Ferm VH, Willhite C, Kilham L. Teratogenic effects of ribavirin on hamster and rat embryos. *Teratology* 1978; 17: 93–101 (IIa)
- Maddrey WC. Safety of combination interferon alfa-2b/ribavirin therapy in chronic hepatitis C-relapsed and treatment-naive patients. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 67–75 (Ia)
- Hegenbarthz K, Maurer U, Kroisel PM et al. No evidence for mutagenic effects of ribavirin: report of two normal pregnancies. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2286–2287 (letter) (IV)
- Roberts EA, Yeung L. Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2002; 36: 106–113 (III)