

**Diplomarbeit**

**Neuerungen in der Therapie der chronischen Hepatitis C**

**- und ihre Auswirkungen auf die zahnärztliche Praxis**

eingereicht von

**Dr. med. univ. Viktoria Pammer-Michaelis**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der Zahnheilkunde**

**(Dr. med. dent.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Lehrstuhl für Pharmakologie**

unter der Anleitung von

**Univ.-Prof. i.R. Mag. Dr. Eckhard Beubler**

**und**

**Dr. med.dent. Kerstin Theisen**

Graz, am 12. März 2018

## **Eidesstattliche Erklärung**

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 12. März 2018*

*Dr. Viktoria Pammer-Michaelis eh*

## **Danksagungen**

Ich möchte mich bei meinem Betreuer, Herrn Univ.Prof. i.R. Mag.Dr. Eckhard Beubler bedanken, der durch seine zielstrebige und unkomplizierte Art mir ein selbstständiges Arbeiten ermöglichte.

Ein Dankeschön an Frau Dr. Kerstin Theisen, die mich als meine Zweitbetreuerin bei dieser Arbeit unterstützt hat.

Ich bedanke mich auch bei Dr. Ruth und Dr. Walter Pammer für das Korrekturlesen dieser Diplomarbeit und ihre Unterstützung in jeder Lebenslage.

Ein herzliches Danke auch meinem Bruder, Dr. Simon Michaelis, und meinem Ehemann Jakob Pammer, die mich nicht nur bei dieser Diplomarbeit unterstützten, sondern immer für mich da sind.

Einen besonderen Dank möchte ich an meinen Vater, Ing. Klaus Seelos, richten, ohne dessen Unterstützung ich dieses Studium nicht so sorgenfrei beenden hätte können.

Auch möchte ich meiner Mutter, Brigitta Michaelis, und meinem Stiefvater, Dr. Alfred Michaelis, danken. Ihnen hätte das alles gefallen.

# Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	i
Danksagungen	ii
Inhaltsverzeichnis	iii
Abkürzungen	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Tabellenverzeichnis	ix
Zusammenfassung	x
Abstract	xi
1. Die chronische Hepatitis C	1
1.1 Definition	1
1.2 Epidemiologie	2
1.3 Transmissionswege	4
1.4 Pathogenese	7
1.4.1 Struktur und Replikation	7
1.4.2 Klinische Manifestation und Verlauf	9
1.5 Diagnostik	10
2. Therapie der chronischen Hepatitis C	12
2.1 Historischer Rückblick	12
2.1.1 Non-A/Non-B Hepatitis	12
2.1.2 Frühe Therapieversuche und die Entdeckung von HCV	13
2.1.3 Ribavirin: 'The new kid on the block'	14
2.1.4 Die Revolution - DAA	14
2.2 Nutzen der Therapie	16
2.3 Nachteile der herkömmlichen Therapie	16
2.3.1 Nebenwirkungen	17

2.3.1.1 Nebenwirkungen von Interferon	18
2.3.1.2 Nebenwirkungen von Ribavirin	19
2.4 Telaprevir und Boceprevir	19
2.5 Direkt antivirale Therapie	20
2.5.1 Proteaseinhibitoren	20
2.5.2 RNA-Polymeraseinhibitoren	21
2.5.3 NS5A-Inhibitoren	22
2.6 Therapiekonzepte	24
2.6.1 Therapie der akuten Hepatitis C	25
2.6.2 Interferon-freie Therapie der chronischen Hepatitis C	26
2.6.2.1 Genotyp 1	26
2.6.2.2 Genotyp 2	27
2.6.2.3 Genotyp 3	28
2.6.2.4 Genotyp 4	29
2.6.2.5 Genotyp 5 und 6	30
2.6.2.6 Neue Wirkstoffe	31
2.6.2.7 Antivirale Therapie bei fortgeschrittener Erkrankung	31
2.6.3 Dosierung	32
2.7 Resistenzen	33
2.8 Nebenwirkungen und Medikamenteninteraktionen der DAA	34
2.8.1 Nebenwirkungen	34
2.8.2 Wechselwirkungen	34
2.8.2.1 Pharmakokinetische Interaktionen	35
2.8.2.2 Pharmakodynamische Interaktionen	36
2.8.2.3 Vorteilhafte Medikamenteninteraktionen	36
2.9 Kosten der Interferon-freien Therapie	37
3. Prophylaxe im zahnärztlichen Betrieb	39

3.1 Potenzielle Transmissionswege in der Zahnheilkunde	39
3.2 Prävention durch sichere Arbeitsverfahren	40
3.3 Umgang mit HCV infizierten Patientinnen und Patienten	40
4. Conclusio	43
5. Literaturverzeichnis	46

## Abkürzungen

AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
BOC	Boceprevir
CYP3A	Cytochrom P450 3A
DAA	direct acting antiviral drugs
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
ER	endoplasmatisches Retikulum
ESLD	end stage liver disease
FDA	Food and Drug Association
HAV	Hepatitis A Virus
HBsAg	Hepatitis B surface Antigen
HBV	Hepatitis B Virus
HCC	hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis C Virus
HDV	Hepatitis D Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
INF- $\alpha$	Interferon alfa
NANBH	NonA/NonB-Hepatitis
NI	nukleotidische Inhibitoren

NNI	nichtnukleotidische Inhibitoren
NS	Nichtstrukturprotein
PCR	Polymerase Chain Reaction
PEG	Polyethylenglycol
PEP	Post Exposure Prophylaxe
RAV	Resistenz assoziierte Varianten
RBV	Ribavirin
RdRp	RNA-Dependent RNA-Polymerase
RNA	Ribonukleinacid
STD	sexual transmitted disease
SVR	sustained viral response
TVR	Telaprevir
WHO	Weltgesundheitsorganisation

# Abbildungsverzeichnis

**Abbildung 1.1** Die 7 Genotypen des Hepatitis C Virus und ihre Subtypen 3

---

**Abbildung 1.2** Quelle der Infektion bei HCV Infizierten 4

---

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1.1</b>	Struktur- und Nichtstrukturproteine des HCV-Genoms	8
<b>Tabelle 1.2</b>	Indikation zur Durchführung einer HCV-Diagnostik laut DGVS	11
<b>Tabelle 2.1</b>	Darstellung der Entwicklung der Hepatitis C Therapie, anhand der SVR Werte der jeweiligen Therapiekonzepte	15
<b>Tabelle 2.2</b>	Nebenwirkungen der peg. Interferon + Ribavirin - Therapie	17
<b>Tabelle 2.3</b>	Die häufigsten Nebenwirkungen die zur Dosisreduktion führen und die jeweilige Rate um die die Dosierung reduziert wurde.	19
<b>Tabelle 2.4</b>	Vertreter der NS3/4A Proteaseinhibitoren und ihre Wirksamkeit bezüglich der verschiedenen HCV Genotypen	20
<b>Tabelle 2.5</b>	Vertreter der Nukleotidische und nichtnukleotidische Polymeraseinhibitoren und ihre Wirksamkeit bezüglich der verschiedenen HCV Genotypen	22
<b>Tabelle 2.6</b>	Vertreter der NS5A Inhibitoren und ihre Wirksamkeit bezüglich der verschiedenen HCV Genotypen	23
<b>Tabelle 2.7</b>	Zeittafel der FDA Zulassung für DAA Präparate	24
<b>Tabelle 2.8</b>	Therapiekonzept der chronischen Hepatitis C bei HCV Genotyp 1	26
<b>Tabelle 2.9</b>	Therapiekonzept der chronischen Hepatitis C bei HCV Genotyp 2	27
<b>Tabelle 2.10</b>	Therapiekonzept der chronischen Hepatitis C bei HCV Genotyp 3	28
<b>Tabelle 2.11</b>	Therapiekonzept der chronischen Hepatitis C bei HCV Genotyp 4	29
<b>Tabelle 2.12</b>	Therapiekonzept der chronischen Hepatitis C bei HCV Genotyp 5 und 6	30
<b>Tabelle 2.13</b>	Dosierungen der einzelnen DAAs (nach den EASL Recommendations von 2016)	32

## **Zusammenfassung**

Mehr als 170 Millionen Menschen weltweit leiden an einer HCV Infektion. Jährlich kommen geschätzt drei bis vier Millionen Neuinfektionen dazu. Menschen die in invasiv medizinischen Fachrichtungen arbeiten, insbesondere auch in der Zahnheilkunde, sind besonders gefährdet, sich durch Nadelstiche, Schnitte oder Kontamination mit Sekreten anzustecken.

Jahrzehntelang beschränkte sich die Therapie auf die Gabe von Interferon alfa. Diese Therapie war mit einer langen Liste an Nebenwirkungen, aber mit einer vergleichsweise geringen Heilungsrate verbunden. Erst seit wenigen Jahren steht eine Interferon-freie Therapie mit direkt antiviral wirkenden Stoffen (DAA) zur Verfügung.

Im Rahmen dieser Diplomarbeit soll ein Überblick über die Interferon-freie Therapie bei chronischer Hepatitis C, unter Einbeziehung der geschichtlichen Entwicklung, gegeben werden, sowie ihre Bedeutung für die zahnärztliche Praxis aufgezeigt werden.

## **Abstract**

More than 170 million people worldwide suffer from HCV infection. An estimated three to four million new infections are added annually. People working in invasive medical specialties, especially in dentistry, are at particular risk of being infected by needle sticks, cuts or contamination with secretions.

For decades, the therapy was limited to the administration of interferon alfa. This therapy was associated with a long list of side effects but a relatively low cure rate. Only a few years ago an interferon-free therapy with directly antiviral substances (DAA) is available.

This diploma thesis aims to provide an overview of the interferon-free therapy for chronic hepatitis C, including the historical development, as well as its importance for the dental practice.

# 1. Die chronische Hepatitis C

## 1.1 Definition

Eine chronische Hepatitis ist definiert durch ein Entzündungsgeschehen der Leber, das länger als sechs Monate anhält [1] Ätiologisch zeigt sich die Erkrankung facettenreich. Ob es sich um eine genetische (z.B. Hämochromatose, Morbus Wilson), medikamentöse (z.B. Methotrexat), toxische (z.B. Alkoholabusus), autoimmune (z.B. Sarkoidose) oder eben auch virale Genese handelt, ist für die Therapie und Prognose entscheidend. [1, 2]

Drei der bekannten Hepatitisviren können chronifizieren. HBV, HCV und HDV. Eine Hepatitis B-Virusinfektion heilt bei jedem zehnten Patienten/jeder zehnten Patientin nicht spontan aus. Da sich rund fünf Prozent der Weltbevölkerung mit diesem Virus infiziert haben, sind das fast 38 Millionen Menschen die in Folge einer chronischen HBV-Infektion ein um das etwa 200-fach vergrößertes Risiko, ein hepatozelluläres Karzinom zu entwickeln, haben. [1]

Das Hepatitis-D-Virus tritt nur in Kombination mit einer HBV Infektion auf. Häufig kommt es zu einer persistierenden Entzündung [2] Die Prognose ist bei dieser Superinfektion schlechter, da das Zirrhoserisiko sich deutlich erhöht und eine Ausheilung, selbst unter laufender Interferon-Therapie, äußerst selten ist. [1]

Zirka 65 bis 80 Prozent der akuten HCV Infektionen, die meist asymptomatisch verlaufen, gehen in eine chronische über. Das Hepatitis-C-Virus ist derzeit noch weltweit der häufigste Grund für eine chronische Leberentzündung. [3]

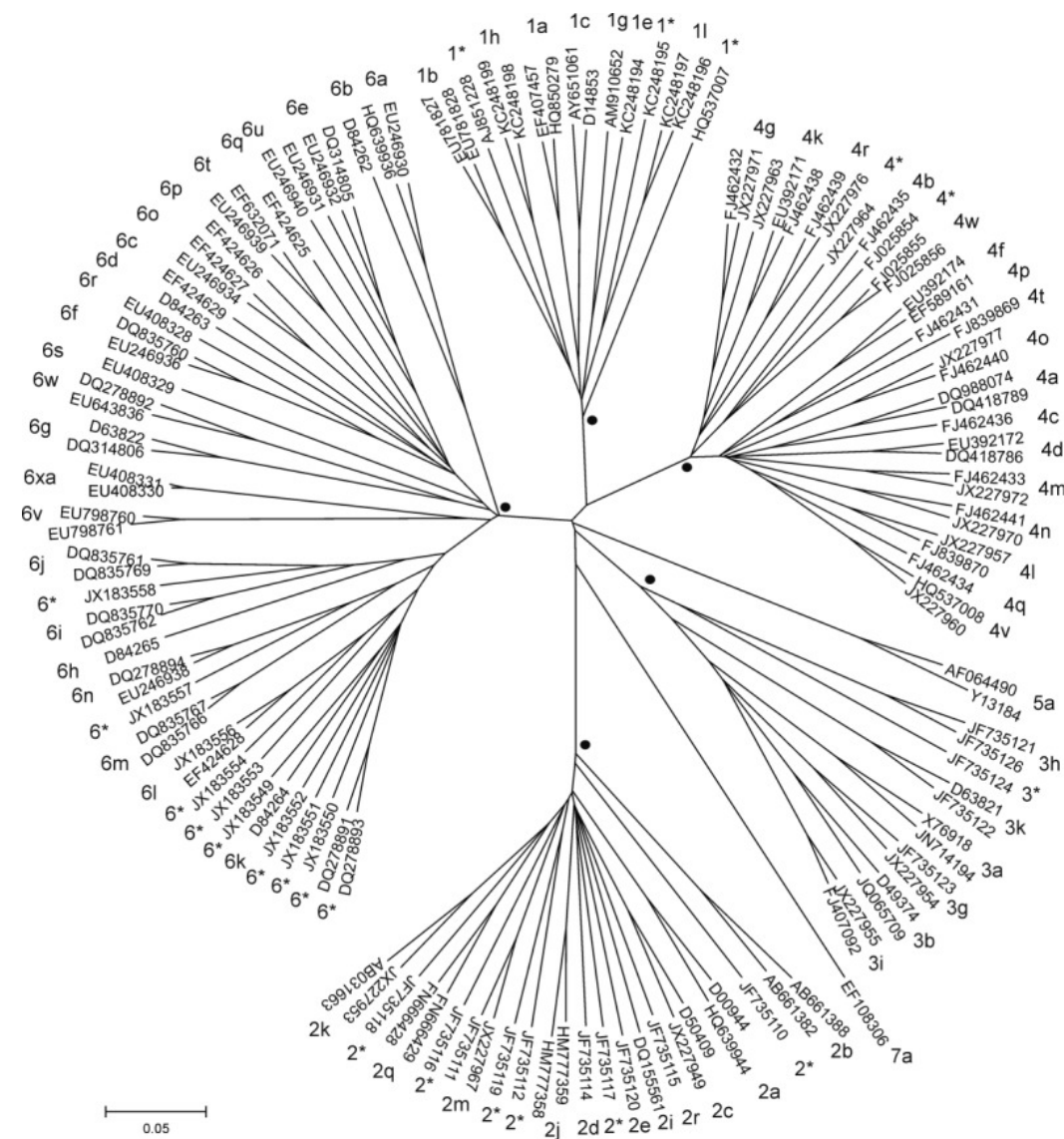
## ***1.2 Epidemiologie***

Mehr als 170 Millionen Menschen weltweit leiden an einer HCV Infektion. [4] Jährlich kommen geschätzt drei bis vier Millionen Neuinfektionen dazu. [5] Die Prävalenz der Erkrankung variiert sich stark zwischen einzelnen Ländern. Während in Europa (rund 2,5 %, somit 19 Millionen Betroffene) [5], Nordamerika und Australien eine Infektion relativ selten vorkommt, ist in Afrika und Asien die Infektionsrate deutlich höher. Hervorzuheben ist die Situation in Ägypten, wo es aufgrund von parenteralen Massenbehandlungen gegen Bilharziose und unzureichenden hygienischen Maßnahmen vor 1985, zur weltweit höchsten Prävalenzrate von 22 Prozent kam.[6]

Nicht nur regionale Unterschiede sondern auch andere Faktoren tragen zu unterschiedlichen Häufigkeiten in der Gesellschaft bei. Intravenöser Drogenabusus mit der weit verbreiteten Praxis des „needle sharings“ ist mit einem deutlich erhöhten Infektionsrisiko assoziiert. Man geht davon aus, dass es weltweit zehn Millionen HCV positive Drogenkonsumenten/Drogenkonsumentinnen gibt. Die Anfang der 1990er Jahre förmlich explodierende Zahl der Neuinfektionen konnte dank Aufklärungsaktionen und Maßnahmen, wie dem Bereitstellen von sterilen Spritzbesteck im Rahmen der HIV Prävention eingedämmt werden. [5]

Eine hervorzuhebende Personengruppe mit hohen HCV Raten sind Insassinnen und Insassen von Gefängnissen. Vermutlich ist ein hochriskanter Lebensstil, den viele an den Tag legen, der Grund für diese Häufung. Eine fundierte Datenlage liegt erstaunlicherweise dazu jedoch noch nicht vor. [5]

Unklar ist auch die Häufigkeit von HCV-Infektionen unter Immigrantinnen und Immigrantinnen aus Ländern mit einer traditionell hohen HCV-Infektionsrate. In Deutschland geht man zum Beispiel davon aus, dass 23 bis 37 Prozent der HCV-Infizierten einer anderen Nationalität angehören. Aufgrund der hohen Sensibilität dieses Themas, besonders durch Ereignisse der letzten Jahre, gibt es auch hier nur wenige Studien, die sich mit dieser Problematik direkt auseinandersetzen. [5]



**Abbildung 1.1 Die 7 Genotypen des Hepatitis C Virus und ihre Subtypen (nach Smith et al [7])**

Eine besondere Herausforderung bei der Therapie stellt die ausgeprägte genetische Vielfalt des Virus dar (siehe **Abbildung 1.1**) Man unterscheidet zwischen sieben Genotypen (GT 1, 2, 3, 4, 5, 6 und 7) und 67 Subtypen (a, b, c, etc.). Wobei auch hier die Prävalenz der einzelnen Genotypen und deren Subtypen von Region, Alter und Transmissionsart abhängt. [6, 7]

In Europa, Amerika und Japan ist beispielsweise der Genotyp 1 der verbreitetste (insbesondere 1a und 1b) gefolgt vom Genotyp 3. Auf dem afrikanischen Kontinent herrscht wiederum eine Dominanz des Genotyps 4. GT2 und GT6 findet man vermehrt in Südostasien, und der Genotyp 5 ist fast nur in Südafrika anzutreffen.

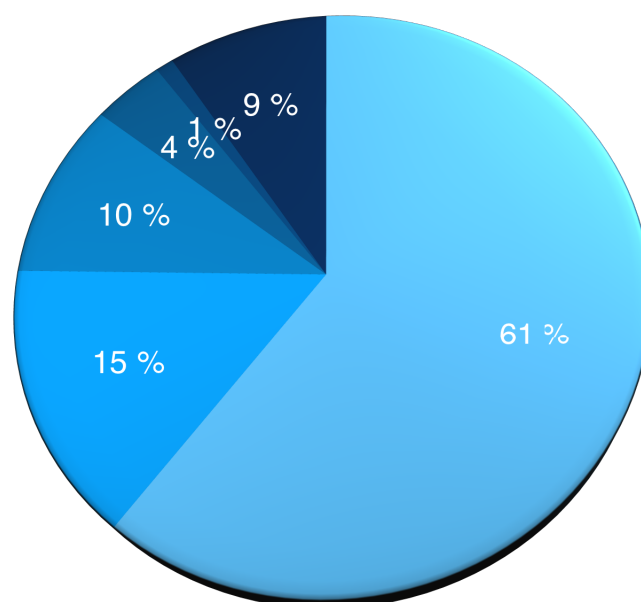
Der Genotyp 3 ist häufiger bei jungen Patientinnen und Patienten, während insbesondere der Genotyp 1b bei über 50 jährigen Personen vermehrt zu finden ist. [6, 8]

Es kann auch eine Korrelation zwischen Alter und Transmissionsart hergestellt werden. Drogenkonsumenten und Drogenkonsumentinnen, meist Personen in der zweiten und dritten Lebensdekade, leiden häufiger an einer Infektion mit dem Genotyp 3. Hepatitis C Viren des Genotyps 1b wurden früher vermehrt durch Bluttransfusionen übertragen. Durch Screening von Blut und Blutprodukten mittels PCR ist eine Infektion über diesen Weg, zumindest in der westlichen Welt, sehr selten geworden und somit sind Jüngere von diesem Genotyp mittlerweile seltener betroffen. [4, 6]

### ***1.3 Transmissionswege***

Die Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus erfolgt parenteral. Wie bereits erwähnt ist die Rolle der Bluttransfusion als Übertragungsweg seit der Einführung von molekularen und serologischen Testverfahren deutlich in den Hintergrund gerückt. [4] Seit 1991 werden alle Blut- und Plasmaspenden auf HCV-Antikörper getestet und seit 1999 mittels Nukleinsäure-Amplifikationstest auf HCV-RNA. Seitdem wurde in Deutschland nur ein Fall einer HCV-Infektion über Transfusion dokumentiert. [9]

- i.v.Drogenabusus
- sexuelle Übertragung
- Transfusion (vor 1991)
- beruflich
- andere Ursachen
- unbekannt



**Abbildung 1.2: Quelle der Infektion bei HCV Infizierten (modifiziert nach Jensen et al [3])**

Im deutschsprachigen Raum ist mittlerweile der intravenöse Drogenabusus der größte Risikofaktor für eine Infektion mit HCV. 2014 wurde bei 81,5% der Neuinfektionen intravenöser Drogenkonsum als wahrscheinliche Ansteckungsquelle angegeben. [9]

Eine vertikale Übertragung von Mutter auf Kind ist in den entwickelten Ländern die Hauptursache für eine Infektion bei Kindern. Dennoch ist die Übertragungsrate von gerade einmal vier Prozent, davon ein Drittel intrauterin, gering. Prädisponierend für eine Übertragung ist eine hohe Virulenz der Mutter sowie intravenöser Drogenkonsum. [5] Bei einer Koinfektion mit HIV steigt das Transmissionsrisiko auf 22 Prozent an. Der Vorteil einer Sectio caesarea gegenüber einer natürlichen Geburt ist umstritten. [6] Die Wahrscheinlichkeit der Ansteckung durch Stillen ist sehr gering bis nicht vorhanden. [5]

Weitere Infektionswege können Tätowierungen und Piercings in einem nicht professionellen Setting, allogene Transplantationen, Hämodialyse, und Endoskopie sein. In Entwicklungsländern ist aufgrund mangelnder Hygienemaßnahmen, die Übertragung durch invasive Instrumente (Kanülen, Infusionsbesteck, Katheter) immer noch ein großes Problem. [6]

Kontrovers wird die sexuelle Übertragbarkeit des Virus diskutiert. Vermutlich steigt jedoch das Risiko durch Promiskuität, Art der Sexualpraktik und Frequenz sowie Konifektion mit anderen sexuell übertragbaren Krankheiten. [5, 6]

Ein wichtiger Weg der Transmission ist die Infektionsgefahr zwischen medizinischem Personal und Patientinnen und Patienten. Menschen die in Fachrichtungen arbeiten, die sich durch invasive Methoden kennzeichnen, wie die Zahnheilkunde, sind besonders gefährdet, sich durch Nadelstiche, Schnitte oder Kontamination von Schleimhäuten anzustecken.

In einer Zahnarztpraxis gibt es viele Wege mit Blut, Speichel oder anderen Flüssigkeiten in Berührung zu kommen. Neben den klassischen Nadelstich- oder Schnittverletzungen die auch in anderen medizinischen Bereichen häufig vorkommen, hat die Zahnmedizin durch ihr spezielles Instrumentarium eine Sonderstellung. Bei einer zahnmedizinischen Behandlung entstehen Aerosole, verursacht durch die hochfrequenten Bewegungen von Bohrern und Ultraschallgeräten, die mit Wasserkühlung arbeiten müssen. In diesem Wasser-Luft-Gemisch finden sich neben Mikropartikeln (Zahnschmelze, Zahnschmelze und Metalle von Füllungen und Restaurationen) auch Speichel- und Bluttröpfchen. Diese können über die Atemwege, die Augen oder kleine Hautverletzungen aufgenommen werden. Persönliche Schutzmaßnahmen, wie das Tragen von Mundschutz, Schutzbrillen, Einmalhandschuhen und Schutzkleidung, sind daher essentiell. Durch antiseptische Mundspülungen, die der Patient bzw. die Patientin vor der Behandlung anwendet, kann die Kontamination der Luft um mehr als 94 Prozent gesenkt werden. [10]

Bei Patientinnen und Patienten mit einer HCV-Infektion und einer floriden Parodontitis konnten erhöhte HCV-Antikörper Werte im Speichel nachgewiesen werden. Verursacht durch die aktive Entzündung des Parodontiums und deswegen vermehrter Blutung aus dem Sulkus. Auch ohne intraorale Erkrankungen konnte HCV-RNA im Speichel, Sulkus und an Zahnbürsten von infizierten Personen nachgewiesen werden. Ob dies tatsächlich ausreicht, um eine Infektion auszulösen ist noch nicht bekannt.[10, 11]

Auch für den Patienten und die Patientin gibt es ein minimal erhöhtes Risiko durch Zahnbehandlungen, sich mit dem Hepatitis C Virus zu infizieren. Dies ist jedoch stark von den hygienischen Verhältnissen abhängig und ist in Entwicklungsländern deswegen deutlich höher als in westlichen Ländern. [12]

## ***1.4 Pathogenese***

### **1.4.1 Struktur und Replikation**

Beim Hepatitis-C-Virus handelt es sich um ein behülltes, einzelsträngiges RNA-Virus, das zur Familie der Flaviviridae zählt. Es weist eine Größe von 55 bis 65 nm auf, ist rund und hat eine stachelige Oberfläche [13]

Das HCV Genom wird am Beginn und am Ende von nichtcodierenden Regionen (5'-NCR und 3'-NCR) begrenzt. Es beinhaltet die Information für Strukturproteine (Core, E1, E2, p7) und Nichtstrukturproteine (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B). [3]

Die RNA ist geschützt durch eine Proteinkapsel, das sogenannte Kapsid. Dies wird wiederum von einer Proteinschicht umhüllt, der Virushülle. Sie beinhaltet die Hüllenproteine E1 und E2. [3]

Der Lebenszyklus der Viren beginnt mit Eintritt in die Hepatozyten, ein komplexer, mehrstufiger und noch nicht vollständig verstandener Prozess. Bekannt ist, dass nach der Freisetzung der Virus-RNA in das Zytoplasma im zelleigenen endoplasmatischen Retikulum ein 3010 Aminosäuren langes Polyprotein gebildet wird, welches die Struktur- und Nichtstrukturproteine (NS) enthält. [6]

Das sind der virale Kern (Core) und die viralen Hüllenproteine E1 und E2, Proteine die nicht in neugeschaffenen Viren enthalten sind, aber die Virusreplikation unterstützen (p7 und NS2), sowie die Proteine NS3/4, NS4B, NS5A und NS5B die den Replikationskomplex bilden und somit die Virusproduktion möglich machen. Sobald ein neues Virus gebildet wird, wird er verpackt und aus der Wirtszelle freigelassen [8] Die genauen Funktionen der Struktur- und Nichtstrukturproteine sind noch nicht restlos geklärt. Eine Übersicht der einzelnen Aufgaben der Proteine zeigt die [Tabelle 1.1](#).

Das Hepatitis C-Virus verursacht einen Zellschaden, wobei als Ursache eine autoimmune Reaktion des Wirts vermutet wird. Die viralen Replikationsprozesse bewirken Stressreaktionen der Zelle, die zur Einleitung der Apoptose führen. Die vollständige Apoptose wird vermutlich durch das Virus gehemmt. Der genaue Pathomechanismus ist noch nicht ganz geklärt. [6]

PROTEIN	FUNKTION
Core	Für die Bindung der Virus-RNA, des Strukturproteins E1 und an den LDs der Wirtszelle
E1	Glykoprotein, bildet Virushülle, verantwortlich für die Bindung am ER der Wirtszelle
E2	Glykoprotein, bildet Virushülle, meist variabler Teil, für Immunsystem dadurch schwer zu erkennen
p7	genaue Funktion noch unbekannt, bildet vermutlich Ionenkanäle
NS2	Autopeptidase in Verbindung mit NS3
NS3	Protease, auch in Verbindung mit den NS4 und NS5 Proteinen
NS4A	Kofaktor der NS3 Proteaseaktivität, Phosphorylierung von NS5A
NS4B	beteiligt am Zusammenbau und Freilassung der Viruspartikel
NS5A	beteiligt an HCV-Replikation, Virusvermehrung, stört
NS5B	RNA-Polymerase, Schlüsselfunktion bei der Replikation

**Tabelle 1.1: Struktur- und Nichtstrukturproteine des HCV-Genoms (modifiziert nach Morozov et al [6])**

## 1.4.2 Klinische Manifestation und Verlauf

Die Inkubationszeit des Hepatitis C Virus beträgt zwei bis 24 Wochen. Danach entwickelt sich eine akute Hepatitis. Die akute Infektion mit dem Virus zeigt eine typische indifferente Symptomatik, die man bei vielen Viruserkrankungen finden kann. Müdigkeit, Mattigkeit, Abgeschlagenheit, Übelkeit und Schmerzen im rechten oberen Quadranten des Abdomens zählen dazu. Wenn es überhaupt zu einer Symptomatik kommt, rund 15 bis 30 Prozent sind asymptomatisch, ist der Krankheitsverlauf meist so mild, dass die Patienten und Patientinnen keinen Arzt aufsuchen und somit die Infektion unentdeckt bleibt. In rund 20 bis 35 Prozent der Fälle ist das Immunsystem in der Lage den Eindringling zu eradizieren, die Leberentzündung heilt vollständig aus. Alle Anderen entwickeln eine chronische Hepatitis. [8]

Die chronische Hepatitis C ist lange Zeit asymptomatisch, lediglich im Blut können eventuell erhöhte Transaminasewerte festgestellt werden. In Abhängigkeit von Alkoholkonsum, Lebensstil (und damit einhergehend einem metabolischen Syndrom) und eventuell Koinfektionen mit zum Beispiel HIV führt die chronische Hepatitis C binnen 30 Jahren bei 20 bis 30 Prozent der Betroffenen zur Leberzirrhose. [4, 6] Davon entwickeln 25 Prozent eine Dekompensation (end stage liver disease - ESLD). Diese Erkrankungen bringen wiederum eine Vielzahl an Komplikationen mit sich. Hepatische Enzephalopathie, Aszites, Ösophagusvarizen und Gerinnungsstörungen sind nur einige Beispiele. [8]

Die extrahepatischen Manifestationen sind vielseitig. Die drei häufigsten sind Typ 2 Diabetes melitus (15%), Depressionen (25%) und Kryoglobulinämie (30%). Letztere kann ein Hinweis auf eine Vaskulitis sein, die unter anderem zu Glomerulonephritis, und Niereninsuffizienz führen kann. Auch ein vermehrtes Auftreten von B-Zell-Lymphomen wurde bei chronischer HCV-Infektion beobachtet. [14]

Ein bis fünf Prozent der Patientinnen und Patienten mit Zirrhose entwickeln ein hepatozelluläres Karzinom, von denen ein Drittel binnen eines Jahres daran verstirbt. Insgesamt ist die 5-Jahres-Überlebensrate bei Zirrhose 50 Prozent. Die dekompenzierte Zirrhose stellt die häufigste Indikation zur Lebertransplantation dar. Ein Drittel der weltweit transplantierten Lebern bekommen Patientinnen und Patienten die mit HCV infiziert sind. [6]

### ***1.5 Diagnostik***

Die Diagnostik des Hepatitis-C-Virus basiert auf einem zwei Stufen System. Die Erste Stufe ist die serologische Testung auf HCV Antikörper (Anti-HCV). Ist diese positiv folgt der Nachweis von Virusgenom im Blut über die HCV-RNA.[15]

Das diagnostische Fenster zwischen Infektion und Anti-HCV Nachweisbarkeit im Blut ist von Fall zu Fall verschieden. Die Antikörperkonzentration im Blut ist im Allgemeinen nach ca. sechs bis acht Wochen nach der Infektion so hoch, dass sie mit den gängigen Anti-HCV Testsystemen nachgewiesen werden kann. HCV-Antikörper werden von Patienten und Patientinnen gebildet, die sowohl an einer chronischen Hepatitis C leiden, als auch von denen die eine akute durchlaufen haben. Ein positives Ergebnis beinhaltet also nur die Aussage, dass das Immunsystem auf eine gewisse Hepatitis C Viruslast zu irgendeinem Zeitpunkt mit Antikörperproduktion reagiert hat. [15] Problematisch wird es bei immunsuprimierten Patienten und Patientinnen. Da die Antikörperproduktion teilweise stark reduziert ist, kann der Anti-HCV-Test negativ ausfallen obwohl eine Infektion besteht. [6]

Die Identifikation der Antikörper erfolgt üblicherweise mittels ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay). Seit der Entdeckung des Virus 1989 wurden mittlerweile vier Generationen des Tests entwickelt. Während bei der ersten Generation frühestens 16 Wochen nach der Infektion Antikörper gemessen werden konnten, ist dies bei der dritten Generation bereits nach acht Wochen möglich. Die neueste, vierte Generation, schafft es nicht nur die Antikörper zu bestimmen sondern auch das HCV Kapsid Antigen. Eine Testung bereits sechs Wochen post infectionem ist damit möglich. [15]

Wenn das Virus im Körper aktiv ist, kann mittels PCR die HCV-RNA im Blut nachgewiesen werden. Diese Methode ist so genau, dass bereits eine Viruslast von 10 IU/ml entdeckt wird. Es ist auch möglich die genaue Viruslast (bis 10 Millionen IU/ml) und den Genotyp des Virus zu bestimmen, was für die Therapieauswahl entscheidend ist. [6]

Während des letzten Jahrzehnts wurde die HCV core Antigen Testung mittels ELISA eingeführt. Sie soll als ressourcensparende Alternative zur PCR gesehen werden. [15]

Bei welchen Personen ein HCV-Screening durchgeführt werden soll, beantwortete die DGVS (Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen) in ihren Leitlinien von 2016, angeführt in der **Tabelle 1.2**.

1.	bei erhöhter Aminotransferase-Aktivität ohne ersichtlicher Ursache
2.	<b>Empfänger von Blut und Blutprodukten vor 1992</b>
3.	Empfänger von Transplantationen vor 1991
4.	<b>Patienten mit Hämodialyse</b>
5.	intravenöser bzw. nasaler Drogenabusus
6.	<b>Gefängnisinsassen</b>
7.	tätowierte und/oder gepiercte Personen
8.	<b>HBV- und/oder HIV-Infizierte</b>
9.	Sexualpartner von HCV Infizierten
10.	<b>Personen mit STD und Hochrisiko-Sexualpraktiken</b>
11.	Kinder von HCV infizierten Müttern
12.	<b>Personen mit Migrationshintergrund aus Ländern mit erhöhter HCV Infektionsrate</b>
13.	nach Nadelstich- oder Schnittversetzungen mit kontaminierten Instrumenten
14.	<b>Organ-, Gewebe- und Blutspender/spenderinnen</b>

**Tabelle 1.2: Indikation zur Durchführung einer HCV-Diagnostik laut DGVS (modifiziert nach Sarrazin et al [9])**

## **2. Therapie der chronischen Hepatitis C**

### ***2.1 Historischer Rückblick***

#### **2.1.1 Non-A/Non-B Hepatitis**

In den 60er und 70er Jahren des vergangenen Jahrhunderts galt noch die Annahme, dass es lediglich zwei Typen der viralen Leberentzündung gibt. Die selbstlimitierende infektiöse Hepatitis und die teilweise chronifizierende Serumhepatitis. [16] Während die infektiöse Form, oder auch Hepatitis A, durch eine fäko-orale Übertragung und eine kurze Inkubationszeit gekennzeichnet ist [17], handelt es sich bei der Serumhepatitis, Hepatitis B, um eine Erkrankung mit längerer Inkubationszeit und hauptsächlich parenteralen bzw. sexuellen Übertragungswegen. [16, 17]

Um eine Übertragung mit einem dieser Viren durch Blut oder Blutprodukte einzudämmen wurde ab 1975 jede Transfusion auf Hepatitis B Oberflächenantigene (HBsAg) getestet. [18] Trotz dieser Bemühungen nahm die Zahl der Posttransfusionshepatitiden um lediglich 25 bis 50 Prozent ab. [16, 18] Die Theorie, dass diese Infektionen durch das Hepatitis-A-Virus ausgelöst wurden, wurde durch die Entdeckung desselben und somit dessen Testbarkeit verworfen. Tatsächlich konnte keiner dieser Non-HBV Fälle auf eine Infektion mit dem HAV zurückgeführt werden. Es wurde klar, dass man es hier mit einem neuen infektiösen Agens zu tun hatte. [16] Ein etwas umständlicher Begriff, der die damalige Ratlosigkeit jedoch gut widerspiegelte, etablierte sich: Non-A/Non-B Hepatitis (NANBH). [19]

Man vermutete, dass es sich um ein Virus handeln musste, das hauptsächlich durch Blut übertragen wurde. Deutlich seltener wurde eine sexuelle Infektion bzw. eine Infektion von Mutter zu Kind beobachtet. Auch wurde schnell klar, dass es sich hier meist nicht um ein selbstlimitierendes Virus wie beim HAV handelt, sondern eine chronische Manifestation sehr häufig das Resultat einer Ansteckung war (zirka 75%). [16]

## 2.1.2 Frühe Therapieversuche und die Entdeckung von HCV

Während man in Bezug auf die NANBH noch im Dunklen tappte, konnten bei der Hepatitis B Therapie mit Interferon  $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) Erfolge gefeiert werden. Dies führte auch dazu, dass Therapieversuche mit INF- $\alpha$  bei NANBH gestartet wurden. [16]

1986 zeigte einer der bekanntesten Pilotstudien die Wirksamkeit von rekombinatem humanen IFN- $\alpha$  an zehn Patientinnen und Patienten mit chronischer NANBH. Sie wurden für ein Jahr mit Interferon therapiert. Bei acht Patienten und Patientinnen kam es unter laufender Therapie zu deutlich rückläufigen Aminotransferasewerten, wobei bei fünf auch nach Absetzen die Leberwerte stabil niedrig blieben. Bei drei Patientinnen und Patienten stiegen die Werte schnell wieder zum Ausgangsniveau. Bei zwei Patienten und Patientinnen hatte Interferon keine Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf. Ein Patient konnte durch die Therapie vollständig und dauerhaft geheilt werden. [16, 20] Die Konsequenz war die Einführung der Langzeit-low-dose Therapie mit INF- $\alpha$ 2b bei NonA/NonB-Hepatitis. [20]

Es mussten rund 15 Jahre von der Erstbeschreibung dieser viralen Erkrankung vergehen bis endlich, nach mühevoller und teilweise entmutigender Forschungsarbeit, das Hepatitis-C-Virus (HCV) 1989 identifiziert wurde.[19] Ein Team um Choo Qui-Lim schaffte es ein Genomfragment zu isolieren, welches ein Antigen verschlüsselte, das spezifisch bei NANBH Infektionen zu finden war. [21]

Das eher bescheidene anhaltende virologische Ansprechen (sustained viral response - SVR) bei reiner Interferontherapie, vor allem bei Genotyp 1 ( bei 24 Wochen Therapie 2% und bei 48 Wochen 7-11%) und die unangenehmen Nebenwirkungen führten zu zunehmender Frustration bei Behandlerinnen und Behandlern sowie bei Patienten und Patientinnen.[16, 19] Ein neues Therapiekonzept musste her.

### **2.1.3 Ribavirin: 'The new kid on the block'**

Anfang der 1990er Jahre betrat Ribavirin das Spielfeld um eine suffiziente Therapie der chronischen Hepatitis C. Die Behandlung mit 1000-1200 mg pro Tag über zwölf Wochen ließ zunächst die ALT-Werte signifikant sinken, nach Absetzen der Therapie stiegen diese jedoch innerhalb von sechs Wochen zu ihrem Ausgangswert. Jedoch waren die Nebenwirkungen deutlich milder als bei der Interferon Therapie und bildeten sich nach Absetzen auch vollständig zurück. [22] Dies veranlasste 1994 ein Forschungsteam aus Italien eine Kombinationstherapie von IFN- $\alpha$  mit Ribavirin zu testen. Die Ergebnisse waren eindeutig, ein SVR von durchschnittlich 40% (bei Genotyp 1 28-31%) war vielversprechend. [23] Fünf Jahre später wurde diese Kombination als Goldstandard bei der Therapie der chronischen Hepatitis C anerkannt. [16]

Das neue Jahrtausend brachte weitere Entwicklungen mit sich. PEGylierung wurde das neue Schlagwort. Interferon wird relativ schnell vom Körper abgebaut, es kommt somit zu Schwankungen des HCV RNA Levels im Organismus. Verbindet man jedoch den Wirkstoff mit Polyethylenglycol (PEG) wird er vor dem Abbau durch Enzyme oder Antikörper geschützt. Nachdem zuvor IFN alpha drei mal die Woche gegeben werden musste, reichte nun eine einmalige Gabe pro Woche aus. Die SVR Werte stiegen signifikant, bei Genotyp 1 auf 45 Prozent, bei Genotyp 3 auf 65 Prozent und bei Genotyp 2 sogar auf bis zu 85 Prozent. [6, 16]

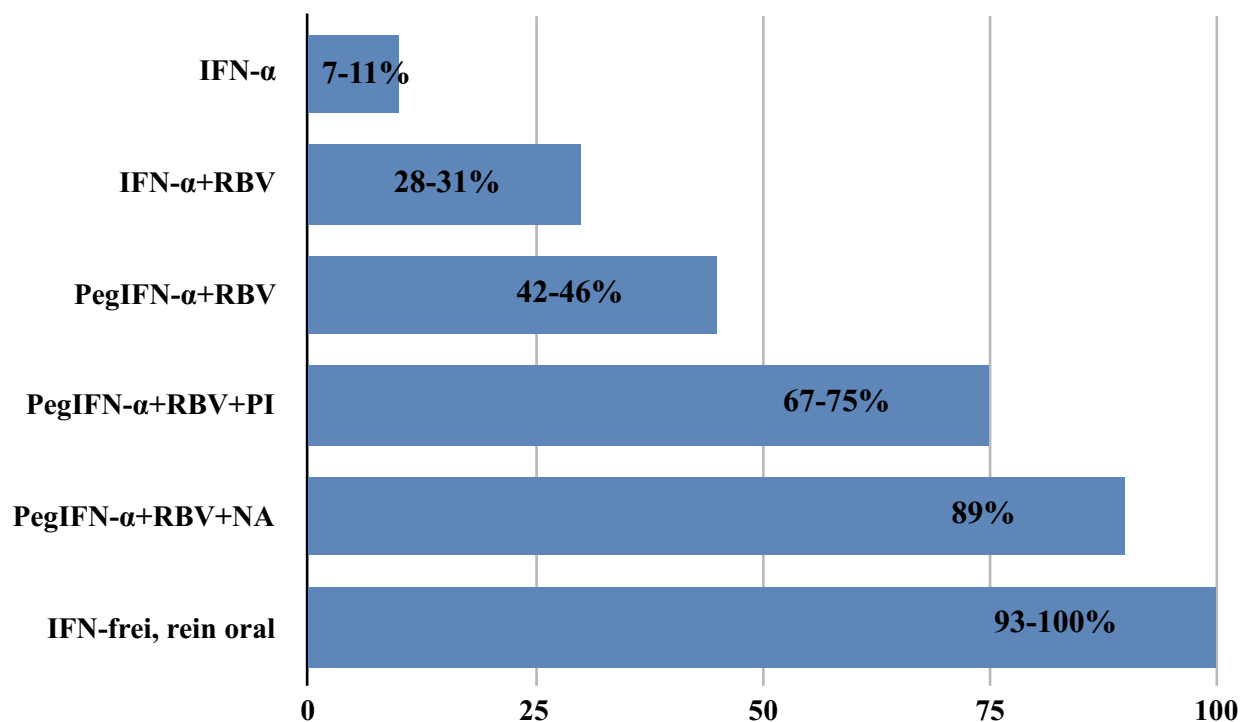
### **2.1.4 Die Revolution - DAA**

Ende der 2000er Jahre, nachdem die Pathogenese von HCV immer genauer bekannt wurde, nahm die Forschung an der Therapie erneut Fahrt auf. Es wurden mehrere kleine Moleküle entdeckt die direkt gegen verschiedene Enzyme des Virus wirken. [16] Die Entwicklung der direkt wirkenden antiviralen Medikamente (DAA) nahm ihren Lauf. [6]

Die NS3-4A Proteaseinhibitoren Telaprevir und Boceprevir wurden vorgestellt und in Kombination mit PEGiliertem Interferon alpha und Ribavirin als Therapie 2011 eingeführt. Die SVR Werte dieser Behandlung waren 75 Prozent, dies beschränkte sich jedoch nur auf den Genotyp 1.[6]

2014 konnten mit dem Nukleotidanalogs Sofosbuvir auch bei den anderen Genotypen Erfolge geliefert werden. In Kombination mit PegIFN- $\alpha$  und Ribavirin wurden SVR Werte von durchschnittlich 90 Prozent erreicht. [16]

Ende 2014 bzw. Anfang 2015 wurde schließlich mit der Kombination von Sofosbuvir und Ledipasvir schließlich die erste Interferon-freie Therapie möglich. Die Einnahme von einer Tablette täglich über 12 Wochen mit geringen Nebenwirkungen und einer Ausheilungsrate von 93 bis 100 Prozent markierte den Höhepunkt der DAA-Revolution. [16]



**Tabelle 2.1: Darstellung der Entwicklung der Hepatitis C Therapie, anhand der SVR Werte der jeweiligen Therapiekonzepte. RBV: Ribavirin; PI: Proteaseinhibitoren der ersten Generation; NA: Nukleotidanalogs (Sofosbuvir) (modifiziert nach Pawlotsky et al [16])**

## ***2.2 Nutzen der Therapie***

Das Ziel der Therapie ist das Erlangen der anhaltenden Reduktion der Viruslast (SVR - sustained viral response). Das bedeutet, dass 24 Wochen nach Beendigung der Therapie keine HCV-RNA im Serum mittels PCR nachweisbar ist. Studien zeigten, dass 99 Prozent der Probanden und Probandinnen, die einen SVR erreicht haben auch nach sieben Jahren noch virusfrei waren. Die Patientinnen und Patienten mit einem SVR sind somit virologisch geheilt. [3]

Sehr wichtig ist, dass das Erreichen des SVR zu einer Verbesserung der Leberhistologie, einem Verlangsamen des Krankheitsfortschrittes und einer Minimierung der HCV assoziierten Komplikationen führt.[3] Das HCC Risiko sinkt ebenfalls, auch wenn nicht so signifikant wie erwartet. [24] Wesentlich ist vor allem, dass die Mortalität, bei einer anhaltenden Reduktion der Viruslast, um bis zu 49 Prozent sinkt. Diese Erkenntnis lässt die neuen antiviralen Therapien noch mehr an Bedeutung gewinnen.[25]

## ***2.3 Nachteile der herkömmlichen Therapie***

Wie bereits beim historischen Rückblick erwähnt, war vor der direkten antiviralen Therapie die Behandlung mit PEGiliertem Interferon alfa-2b in Kombination mit Ribavirin der Goldstandard.

Diese Therapie war mit einer großen Anzahl an Nebenwirkungen, aber mit einer vergleichsweise geringen Heilungsrate verbunden. Während bei Genotyp 2 und 3 immerhin eine SVR-Rate von bis zu 80 Prozent erzielt werden konnte, lag diese beim Genotyp 1 bei gerade einmal 40 Prozent. [3]

### 2.3.1 Nebenwirkungen

Schwere Nebenwirkungen verschlechtern die Adhärenz, erfordern Dosisveränderungen oder führen zum Therapieabbruch. Dies hat Auswirkungen auf den Therapieerfolg. [26] Zehn bis fünfzehn Prozent der Patienten und Patientinnen beenden die Therapie mit Peginterferon und Ribavirin vorzeitig, während zwanzig bis dreißig Prozent eine Reduktion der Dosis verlangen. [26, 27]

Unterschieden wird zwischen Interferon-bezogenen Nebenwirkungen (grippeähnliche Symptomatik, polyglanduläres Autoimmunsyndrom, Knochenmark-Depression, neuropsychiatrische Störungen) und solchen, die durch Ribavirin induziert werden (v.a. hämolytische Anämie). [26]

Bei rund einem Drittel der Patientinnen und Patienten kommt es zu psychiatrischen Nebenwirkungen, die aufgrund des enormen Leidensdrucks die häufigste Ursache für Non-Compliance darstellen. [3] Eine Übersicht über die häufigsten Nebenwirkungen zeigt **Tabelle 2.2**.

<b>grippeähnliche</b>	<b>Kopfschmerzen, Erschöpfung, Fieber, Rigor, Myalgie, Arthralgie</b>
<b>psychiatrische</b>	<b>Depression, Konzentrationsschwäche, Schlafstörungen, Reizbarkeit, Manie</b>
<b>dermatologische</b>	<b>Pruritus, Dermatitis, Reaktionen an der Injektionsstelle, Alopezie</b>
<b>gastroenterologische</b>	<b>Anorexie, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen</b>
<b>pulmonologische</b>	<b>Husten, Dyspnö</b>
<b>Zytopenien</b>	<b>Thrombozytopenie, hämolytische Anämie, Leukopenie</b>
<b>andere</b>	<b>Schilddrüsendysfunktion, opthalmologische Beschwerden (Netzhautblutungen), Exazerbation von Autoimmunerkrankungen</b>

**Tabelle 2.2: Nebenwirkungen der peg. Interferon + Ribavirin - Therapie (modifiziert nach Jensen et al [3])**

### **2.3.1.1 Nebenwirkungen von Interferon**

Zu Beginn der Therapie wird häufig eine grippeähnliche Symptomatik beschrieben. Neben Fieber, Kopfschmerzen und Schüttelfrost sind auch Muskel- und Gelenkschmerzen typische Vertreter dieses Symptomenkomplexes. Üblicherweise klingen diese Beschwerden nach einigen Wochen ab. [26]

Interferon führt zu einer Myelosuppression, was wiederum eine reduzierte Thrombozyten- und Granulozytenzahl zur Folge hat. Neutropenie ist die häufigste Indikation zur Dosisreduktion. Für Patienten und Patientinnen mit fortgeschrittener Leberzirrhose, die bereits eine reduzierte Thrombozytenzahl und ein erhöhtes Risiko für Infektionen haben, bedeutet dies eine stark limitierte Einsetzbarkeit dieses Wirkstoffes. [26]

Weiters hat Interferon immunomodulatorische Eigenschaften. Häufig entwickelt sich eine Autoimmunthyreoiditis. Am Anfang kommt es bei manchen Betroffenen zu einer kurzzeitigen Schilddrüsenüberfunktion, die jedoch überwiegend in eine Unterfunktion übergeht. Bis zu zwanzig Prozent der Betroffenen entwickeln diese Symptomatik unter Interferontherapie. Prädisponierte Patientinnen und Patienten, mit einer bestehenden Schilddrüsenerkrankung, haben ein höheres Risiko eine Autoimmunthyreoiditis zu entwickeln. Selbst nach Absetzen der Behandlung ist eine vollständige Reversibilität der Komplikation nicht immer sicher. [26]

Während die bisherigen Nebenwirkungen den Behandler bzw. die Behandlerin zu einer Veränderung der Dosis veranlassen, so sind es die neuropsychiatrischen Beschwerden, die die Betroffenen zu einer Dosisreduktion oder zu einem Abbruch verleiten. Reizbarkeit und Apathie sind häufige Symptome und ein großes Problem sowohl für die Patienten bzw. Patientinnen als auch ihr soziales Umfeld. Schwere Depressionen und sogar Selbstmord wurden beschrieben. [26]

### 2.3.1.2 Nebenwirkungen von Ribavirin

Eine schwere hämolytische Anämie tritt bei zirka zehn Prozent der Betroffenen auf. Sie erfordert eine engmaschige Kontrolle des Hämoglobins und eventuell eine Dosisreduktion bzw. das Absetzen des Präparats. Ein erhöhtes Risiko für Ribavirin induzierte Anämie besteht bei höherem Alter der Patienten bzw. Patientinnen, eingeschränkter renaler Funktion, weiblichem Geschlecht und einer hohen Dosierung. [28]

<b>häufigste Gründe zur Dosisreduktion bei PEG-IFN <math>\alpha</math>-2b + RBV</b>	<b>Reduktionsrate</b>
Depressionen	31 %
Neutropenie	18 %
Anämie	9 %
Thrombozytopenie	0 %

**Tabelle 2.3: Die häufigsten Nebenwirkungen die zur Dosisreduktion führen und die jeweilige Rate um die die Dosierung reduziert wurde. (modifiziert nach Jensen et al [3])**

## 2.4 Telaprevir und Boceprevir

2011 wurden die ersten direkt antiviralen Wirkstoffe (DAA - direct antiviral agents) Telaprevir (TVR) und Boceprevir (BOC) zugelassen. TVR ist ein oraler peptidomimetischer NS3/4A Inhibitor, während BOC ein peptidomimetischer NS3 Inhibitor ist. Ihre antivirale Wirkung zielt primär auf das Hepatitis C Virus des Genotyps 1 ab. Die Einführung dieser beiden Agenzien in die Hepatitis C Therapie bewirkte eine deutlich höhere SVR-Rate bei kürzerer Therapiedauer (meist unter 48 Wochen). Ihr Nachteil war, dass weiterhin Peginterferon und Ribavirin im Rahmen einer Kombinationstherapie gegeben werden mussten und somit alle Nachteile dieser Wirkstoffe weiterhin ein Problem waren. Aufgrund dessen und der Entwicklung IFN freier oraler Therapiekonzepte mit neuen DAAs wurde die Vermarktung von Telaprevir und Boceprevir 2016 eingestellt. Ihren Platz in der Geschichte als erste direkt antivirale Wirkstoffe gegen das Hepatitis C Virus werden sie jedoch behalten. [3]

## 2.5 Direkt antivirale Therapie

Mit der Entwicklung von weiteren direkt antiviralen Wirkstoffen brach die Ära der Interferon freien Therapie an. Sie weisen eine hohe antivirale Wirksamkeit auf und greifen an unterschiedlichen Punkten der Virusreplikation an. In verschiedenen Kombinationen bieten sie mittlerweile eine adäquate Therapie für fast jeden Genotyp. Die einfache Handhabung, kurze Therapiedauer, hohe SVR-Rate und vor allem die geringen Nebenwirkungen verhalfen den DAA zum Status des Goldstandards in der Therapie der akuten und chronischen Hepatitis C. [4, 16]

Drei Gruppen der neuen Wirkstoffe wurden definiert und mit generischen Namen versehen. NS5B-Polymeraseinhibitoren werden in nukleotidische Inhibitoren (NI) und nichtnukleotidische Inhibitoren (NNI) unterteilt. Die generischen Namen dieser Wirkstoffe enden auf „...-*buvir*“. NS3/4A-Proteaseinhibitoren enden auf „...-*previr*“. Alle generischen Namen der NS5A-Inhibitoren enden auf „...-*asvir*“. [4]

### 2.5.1 Proteaseinhibitoren

Die virostatistische Wirkung der Proteaseinhibitoren liegt in der Hemmung der Serinprotease von NS3/4A des Hepatitis C Virus. Sie verhindern somit die Virusreplikation. Die Kombination mit anderen DAAs ist besonders in dieser Substanzgruppe entscheidend, da sie zu Resistenzbildung neigen. Telaprevir und Boceprevir waren die ersten Vertreter dieser Substanzklasse. [3]

<u>Substanzklasse</u>	<u>Medikament</u>	<u>HCV Genotyp Aktivität</u>
NS3/4A Proteaseinhibitoren	Simeprevir	1a,1b,2,4,5,6 zugelassen für: 1,4
	Paritaprevir	1a,1b,2a,4a,6a zugelassen für: 1,4
	Grazoprevir	1a,1b,4 zugelassen für: 1,4

**Tabelle 2.4: Vertreter der NS3/4A Proteaseinhibitoren und ihre Wirksamkeit bezüglich der verschiedenen HCV Genotypen (modifiziert nach Zeuzem et al [4])**

## 2.5.2 RNA-Polymeraseinhibitoren

Die RNA-abhängige RNA-Polymerase (RdRp - RNA-Dependent RNA-Polymerase), beim Hepatitis C Virus das Nichtstrukturprotein 5B (NS5B), nimmt eine Schlüsselrolle bei der Virus RNA Replikation ein. [29]

Die RNA-Polymerase kann, wie in-vitro Experimente zeigten, die RNA Synthese starten, indem sie sich an einen Primer, der sich am 3'-Ende des RNA Moleküls befindet, haftet und die RNA als Vorlage für die Replikation verwendet. Sie ist aber auch in der Lage die Synthese der RNA ohne vorbestehenden Primer einzuleiten, indem sie sich selbst einen Startpunkt schafft und diesen an das 3'-Ende der viralen RNA setzt. Es ist wahrscheinlich, dass die RdRp auch in-vivo die Replikation unabhängig von Primern, also de-novo, startet. [29, 30]

Die kristalline Form der RNA-Polymerase ähnelt einer rechten Hand, mit Fingern, Daumen und Handfläche. Die handflächenähnliche Struktur beinhaltet das aktive Zentrum, welches sich an die Virus RNA Nukleotide bindet. [29]

Aufgrund ihrer wichtigen Funktion während der RNA Replikation ist die RNA Polymerase, eine der Hauptangriffsziele der direkt antiviralen Therapie. Moleküle, die an sie binden und sie inhibieren werden in zwei Gruppen geteilt: die nukleotidischen (NI) und nichtnukleotidischen Polymeraseinhibitoren (NNI).[29]

**Nukleotidische Polymeraseinhibitoren** sind Nukleotid Analoga welche von der RdRp selbst in das entstehende Genom eingebaut werden. NI besitzen eine 3'-Hydroxylgruppe die zu einem Kettenabbruch führt und somit die Replikation der Virus RNA unterbricht. NI können bei fast allen Genotypen eingesetzt werden. Der bekannteste und auch wirksamste Vertreter ist *Sofosbuvir*. [29]

**Nichtnukleotidische Polymeraseinhibitoren** binden direkt an die RdRp und verhindern Konformationsänderungen, die für die Proteaseaktivität notwendig sind. NNI können an fünf Lokalisationen RNA Polymerase binden. Zwei befinden sich in der Daumen-Struktur (thumb -T1 und T2) und drei in der Handflächen-Struktur (palm - P1, P2, P-β). Der zurzeit zugelassene Wirkstoff dieser Gruppe, *Dasabuvir*, wird nur zur Therapie des Genotyp 1 eingesetzt. [29]

<u>Substanzklasse</u>	<u>Medikament</u>	<u>HCV Genotyp Aktivität</u>
NI	Sofosbuvir	1a,1b,2a,2b,3a,4a,5a,6a zugelassen für: 1,2,3,4,5,6
NNI	Dasabuvir	1a,1b zugelassen für: 1

**Tabelle 2.5: Vertreter der Nukleotidischen und nichtnukleotidischen Polymeraseinhibitoren und ihre Wirksamkeit bezüglich der verschiedenen HCV Genotypen (modifiziert nach Zeuzem et al [4])**

### 2.5.3 NS5A-Inhibitoren

Das Nichtstrukturprotein 5A (NS5A) hat verschiedenste Aufgaben in der Pathogenese der Hepatitis C. So spielt es beispielsweise eine entscheidende Rolle bei der Virus Replikation, oder interagiert mit intrazellulären Funktionen des Wirtes. Dies beinhaltet die Inhibition der Apoptose und eine Förderung der Tumorgenese. Beides trägt wahrscheinlich entscheidend zur Entwicklung des hepatozellulären Karzinoms bei. [31]

Es besteht aus 447 Aminosäuren und ist am endoplasmatischen Retikulum der Wirtszelle lokalisiert. NS5A liegt in zwei Formen vor, phosphoryliert und hyperphosphoryliert. Beide Formen nehmen verschiedene Aufgaben wahr. Im Zytoplasma liegt das Protein in drei Domänen vor, wobei die Domäne I die aktivste ist. [31]

Der exakte Mechanismus, wie NS5A die Virus Replikation reguliert ist, weiterhin unklar. In-vitro und in-vivo Experimente zeigten, dass alle drei Domänen an die Virus RNA binden. Die Domäne I greift vermutlich unterstützend bei der Funktion der RNA Polymerase ein. Die Domäne II bindet an Cyclophilin A, ein Protein das bei der Replikation eine Rolle spielt. Die Domäne III findet ihre Funktion bei der Virusverpackung nach dessen Synthese.[31]

Die Inhibition von NS5A ist der Ansatz bei der direkt antiviralen Behandlung der Hepatitis C. Inwiefern diese Substanzen auf dieses Protein wirken ist noch nicht ausreichend erforscht, es gibt jedoch Hinweise, dass sie an mehreren Stellen ansetzen und dies zur erwünschten Wirkung führt. [31]

<u>Substanzklasse</u>	<u>Medikament</u>	<u>HCV Genotyp Aktivität</u>
<b>NS5A Inhibitoren</b>	<b>Daclatasvir</b>	<b>1a,1b,3a,4a,5a,6a zugelassen für: 1,3,4</b>
	<b>Ledipasvir</b>	<b>1a,1b,2a,2b,3a,4a,4d,5a,6a,6e zugelassen für: 1,4</b>
	<b>Ombitasvir</b>	<b>1,2b,4a,5a zugelassen für: 1,4</b>
	<b>Velpatasvir</b>	<b>1a,1b,2a,2b,3a,4a,4d,4r,5a,5e zugelassen für: 1,2,3,4,5,6</b>
	<b>Elbasvir</b>	<b>1a,1b,4 zugelassen für: 1,4</b>

**Tabelle 2.6: Vertreter der NS5A Inhibitoren und ihre Wirksamkeit bezüglich der verschiedenen HCV Genotypen (modifiziert nach Zeuzem et al [4])**

## 2.6 Therapiekonzepte

Der Goldstandard ist eine Interferon-freie Therapie, basierend auf DAA, eventuell in Kombination mit Ribavirin. Jeder und jede HCV-Infizierte kann diese Therapie erhalten, unabhängig von der Progression der Erkrankung und eventuellen Komorbiditäten. Zurzeit ist noch keine absolute Kontraindikation zur Therapie mit DAA bekannt. Da die Erfahrungswerte mit dieser Behandlung noch relativ gering sind, ist ein mögliches Auftreten von Komplikationen nicht auszuschließen. [32]

Wie jung die direkt antivirale Therapie bei HCV Infektion ist, zeigt die Zeittafel der FDA (US Food and Drug Association) Zulassung für die einzelnen Präparate dargestellt in der **Tabelle 2.7**

13. Mai 2011	<b><i>Boceprevir</i> erhält die Zulassung in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin</b>
23. Mai 2011	<b><i>Telaprevir</i> wird als HCV Medikament in der Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin zugelassen</b>
November 2013	<b><i>Simeprevir</i> in der Kombinationstherapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin wird eingeführt</b>
Dezember 2013	<b>Sofosbuvir kann erstmals, ebenfalls in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin, verwendet werden</b>
Oktober 2014	<b><i>Ledispavir/Sofosbuvir</i> darf als Kombination in einer Tablette verwendet werden und ist somit die erste rein orale interferonfreie Therapie gegen das HCV</b>
Dezember 2014	<b>Die FDA genehmigt die Therapie der HCV Genotyp 1 Infektion mit der Kombination <i>Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir</i> und <i>Dasabuvir</i></b>
Juli 2015	<b><i>Daclatasvir</i> bekommt die Zulassung in Kombination mit <i>Sofosbuvir</i></b>
28. Jänner 2016	<b>Die Zulassung von <i>Elbasvir</i> und <i>Grazoprevir</i> ermöglicht die Behandlung des Genotyp 4</b>
Juli 2016	<b>Die Kombination von <i>Sofosbuvir</i> mit <i>Velpatasvir</i> wird zur Therapie aller HCV Genotypen zugelassen</b>

**Tabelle 2.7: Zeittafel der FDA Zulassung für DAA Präparate (modifiziert nach Ayman et al [33])**

Die Art der Behandlung wird zugeteilt nach Genotyp, Therapie naiven oder mit pegINF und RBV vorbehandelten Patientinnen und Patienten und nach Fortschritt der Erkrankung [9]

### 2.6.1 Therapie der akuten Hepatitis C

Die Ausheilung der akuten Hepatitis C spielt eine wichtige Rolle in der Prävention der, durch das Hepatitis C Virus verursachten Folgeschäden und der weiteren Transmission. Sie wurde bis 2013 mit pegINF durchgeführt. Die SVR-Rate nach 12 bis 24 Wochen lag zwar bei 82 bis 100 Prozent, jedoch war die Behandlung mit teilweise schwerwiegenden Nebenwirkungen assoziiert. [9]

Die Kombination von *Ledipasvir* und *Sofosbuvir* ist prinzipiell möglich und eine Ausheilung der akuten Hepatitis C mit einem HCV des Genotyps 1 und 4 ist binnen 6 Wochen zu 100 Prozent gegeben. Lediglich Patienten mit einer sehr hohen Viruslast (über 1 Million IU/ml) haben ein erhöhtes Rezidivrisiko. Ob eine längere Therapie von acht oder 12 Wochen einen positiven Effekt auf die SVR-Rate dieser Patientinnen-/Patientengruppe hat ist noch nicht geklärt. Ebenso muss die Wirksamkeit dieser Therapie bei den Genotypen 2, 3, 5 und 6 noch genauer untersucht werden. [34]

Da eine Packungsgröße von *Sofosbuvir/Ledipasvir* zurzeit lediglich für vier Wochen konzipiert ist, werden Patienten und Patientinnen mit akuter Hepatitis C für acht Wochen therapiert [4]

## 2.6.2 Interferon-freie Therapie der chronischen Hepatitis C

### 2.6.2.1 Genotyp 1

<u>Wirkstoffkombination</u>	<u>Therapiedauer in Wochen</u>
Ledipasvir/Sofosbuvir +/- Ribavirin*	8,12 oder 24
Velpatasvir/Sofosbuvir*	12
Grazoprevir/Elbasavir +/- Ribavirin*	12 oder 16
Paritaprevir/Ombitasvir + Dasabuvir +/- Ribavirin*	8,12 oder 24
Simeprevir + Sofosbuvir +/- Ribavirin**	12
Daclatasvir + Sofosbuvir +/- Ribavirin**	12

**Tabelle 2.8: Therapiekonzept der chronischen Hepatitis C bei HCV Genotyp 1 (modifiziert nach Sarrazin et al [9]) \*koformulierte Wirkstoffkombination; \*\* freie Wirkstoffkombination**

Bei der Therapie der HCV Genotyp 1 Infektion kommen mehrere Wirkstoffkombinationen in Frage. Zu unterscheiden sind fixe Regime (koformiert) und jene, die frei zusammengestellt werden. Gemeinsam haben sie alle eine hohe Rate an Viruseradikation und eine sehr gute Verträglichkeit [4]

Bei der Therapie mit *Ledipasvir/Sofosbuvir* kommt es, unabhängig von Therapiestatus (therapie-naiv oder durch INF und RBV vorbehandelt), Progression der Erkrankung (mit oder ohne Leberzirrhose), Subtyp (1a oder 1b) oder ob Ribavirin dazu gegeben wurde oder nicht, zu einer Ausheilungsrate von durchschnittlich 97 Prozent innerhalb von 12 bis 24 Wochen. [35]

Bei der Ersttherapie von Patienten und Patientinnen mit *Ledipasvir/Sofosbuvir*, die eine Viruslast unter 6 Millionen UI/ml aufweisen und noch keine Leberzirrhose entwickelt haben, kann die Therapiedauer auf acht Wochen verkürzt werden. Während vorbehandelte Patientinnen und Patienten für 12 Wochen therapiert werden. Bei bestehender Leberzirrhose ist eine zusätzliche Gabe von Ribavirin empfohlen. Eine 24-wöchige Behandlung sollte nur in Ausnahmefällen in Anspruch genommen werden. [9]

Der Einsatz anderer Wirkstoffe hat ähnlich hohe Viruseradikationsraten. Wenige Ausnahmen beziehen sich auf die Behandlungsdauer und die zusätzliche Gabe von Ribavirin. So kann eine um 4 Wochen verkürzte Einnahme (von 12 auf 8 Wochen) von *Velpatasvir/Sofosbuvir* eine deutlich niedrigere SVR Rate ergeben (statt 99 Prozent, nur 81 Prozent). Bei Patientinnen und Patienten mit NS5A Resistenz kann die Wirksamkeit von *Elbasvir* um das Fünf-fache erniedrigt sein, weswegen eine zusätzliche Gabe von Ribavirin indiziert ist. Auch der Subtyp kann eine zusätzliche Ribavirin -Substitution notwendig machen (zum Beispiel bei der Tripeltherapie mit *Paritaprevir/Ombitasvir + Dasabuvir*). [9]

### 2.6.2.2 Genotyp 2

<u>Wirkstoffkombination</u>	<u>Therapiedauer in Wochen</u>
Velpatasvir/Sofosbuvir	12
Sofosbuvir +/- Ribavirin	12

**Tabelle 2.9: Therapiekonzept der chronischen Hepatitis C bei HCV Genotyp 2 (modifiziert nach Sarrazin et al [9])**

Zur Therapie des HCV Genotyp 2 stehen zwei direkt antivirale Medikamente zur Verfügung. Einerseits die Behandlung mit *Velpatasvir* mit *Sofosbuvir* und andererseits eine Kombination von *Sofosbuvir* mit Ribavirin. [4]

Es zeigte sich, dass die Kombination von *Sofosbuvir* mit *Velpatasvir* der Kombination mit Ribavirin deutlich überlegen ist. Nicht nur ist der SVR mit 99 Prozent höher im Vergleich zu 94 Prozent, sondern auch das Nebenwirkungsprofil ist besser. [9]

Bei Infektion mit einer Subtypenmischform, die durch herkömmliche Testungen nicht erkannt werden kann, kommt es in 80 Prozent der Fälle zu einem Relapse bei einer Kombinationstherapie mit *Sofosbuvir* und Ribavirin [9]

Es gibt kleine Studien, die bei einer Gabe von *Daclatasvir* und *Sofosbuvir* eine Viruseradikation bei 96 Prozent der Probanden und Probandinnen nachweisen konnten. Da zu dieser Kombination nur wenige Daten vorhanden sind und es bessere Therapiealternativen gibt, wird sie als primäre Therapieoption nicht empfohlen. [9]

### 2.6.2.3 Genotyp 3

<u>Wirkstoffkombination</u>	<u>Therapiedauer in Wochen</u>
<b>Velpatasvir/Sofosbuvir</b>	<b>12</b>
Daclatasvir/Sofosbuvir	12

**Tabelle 2.10: Therapiekonzept der chronischen Hepatitis C bei HCV Genotyp 3 (modifiziert nach Sarrazin et al [9])**

Bei der Therapie des Genotyps 3 stellten sich zwei Kombinationen als wirksam heraus, *Velpatasvir* plus *Sofosbuvir* und *Daclatasvir* plus *Sofosbuvir*. Erstere ist mit einem SVR von 95 Prozent, im Gegensatz zu 80 Prozent, deutlich überlegen. [9]

Problematisch ist diese Kombination bei Patienten und Patientinnen mit Baseline-NS5A-Resistenz, zirka 16 Prozent weisen sie auf. Die Folge ist ein niedrigerer SVR von 88 Prozent. Eine zusätzliche Gabe von Ribavirin bringt keinen Unterschied. [32]

Bei dekompensierter Zirrhose kann durch zusätzliche Gabe von Ribavirin zur Kombination von *Velpatasvir/Sofosbuvir* die SVR-Rate von 50 Prozent auf 85 Prozent gesteigert werden. [9]

Die Therapie bei HCV-Genotyp 3 mit *Daclatasvir* plus *Sofosbuvir* schien in-vitro vielversprechend, mit ähnlicher antiviraler Aktivität wie bei Genotyp 1. Es zeigte sich jedoch klinisch, dass eine Anwendung bei Leberzirrhose nicht effektiv ist. Weswegen die Behandlung mit dieser Kombination nur bei Therapie-naiven, kompensierten Patientinnen und Patienten empfohlen wird. Bei zirrhotischen Fällen gibt es wirksamere Alternativen. [9]

#### 2.6.2.4 Genotyp 4

<u>Wirkstoffkombination</u>	<u>Therapiedauer in Wochen</u>
<b>Velpatasvir/Sofosbuvir</b>	<b>12</b>
Partiaprevir/Ombitasvir plus Ribavirin	12
<b>Ledipasvir/Sofosbuvir +/- Ribavirin</b>	<b>12</b>
Grazoprevir/Elbasvir +/- Ribavirin	12 oder 16
<b>Simeprevir/Sofosbuvir +/- Ribavirin</b>	<b>12</b>
Daclatasvir/Sofosbuvir	12

**Tabelle 2.11: Therapiekonzept der chronischen Hepatitis C bei HCV Genotyp 4 (modifiziert nach Sarrazin et al [9])**

Zur Therapie der HCV Genotyp 4 Infektion stehen derzeit sechs verschiedene Kombinationen von direkt antiviralen Medikamenten mit oder ohne Ribavirin zur Verfügung.

Der Einsatz von *Velpatasvir/Sofosbuvir für 12 Wochen* ist unabhängig von Vortherapie und Bestehen einer Leberzirrhose. Studien zeigten eine Viruseradikation bei jedem Probanden/ jeder Probandin. [9]

Ebenfalls hohe SVR Raten (97 Prozent) erreichte die Behandlung mit *Partiaprevir/Ombitasvir* plus Ribavirin. Der Nachteil dieser Medikamentenzusammenstellung ist der notwendige Einsatz von Ribavirin. Die damit verbundenen Nebenwirkungen stellen eine Indikationsbeschränkung für manche Patientinnen und Patienten dar. [9]

*Ledipasvir* und *Sofosbuvir* zeigten generell eine gute Wirksamkeit bei Genotyp 4 Infektionen (94 Prozent SVR). Therapieversagen konnte mit NS5A-Resistenz oder einer Infektion mit dem Subtyp 4r in Zusammenhang gebracht werden. [9]

*Grazoprevir* plus *Elbasvir* sind bei Vorliegen einer Zirrhose nur bedingt wirksam. Eine Kombination mit Ribavirin und eine Verlängerung der Behandlung auf 16 Wochen sind in diesem Fall indiziert. [9]

Eine Zulassungsbeschränkung besteht bei der Kombination von *Simeprevir* mit *Sofosbuvir*, weswegen sie nicht generell empfohlen wird. [9]

Ebenso wird *Daclatasvir* in Kombination mit *Sofosbuvir* aufgrund besserer Alternativen nicht als primäre Therapieempfehlung vorgeschlagen. [9]

#### 2.6.2.5 Genotyp 5 und 6

<u>Wirkstoffkombination</u>	<u>Therapiedauer in Wochen</u>
Ledipasvir/Sofosbuvir	12
Velpatasvir/Sofosbuvir	12

**Tabelle 2.12: Therapiekonzept der chronischen Hepatitis C bei HCV Genotyp 5 und 6 (modifiziert nach Sarrazin et al [9])**

Sowohl *Ledipasvir/Sofosbuvir* als auch *Velpatasvir/Sofosbuvir* weisen eine hohe antivirale Aktivität bei der Therapie von HCV Genotyp 5 und 6 Infizierten auf. Sie werden deswegen beide empfohlen. Bei Vorliegen einer Leberzirrhose kann Ribavirin additiv gegeben werden. [9]

### **2.6.2.6 Neue Wirkstoffe**

Im August 2017 wurden die neuen Wirkstoffe *Glecaprevir* und *Pibrentasvir* zugelassen. Der NS3/4A Proteasehemmer in Kombination mit dem NS5A Inhibitor kann bei allen Genotypen (1 bis 6) eingesetzt werden. Es handelt sich um ein fix dosiertes Ribavirin-freies Regime, das mit der Einnahme von einer Tablette pro Tag über zwölf Wochen unkompliziert in der Anwendung ist. [36]

Der große Vorteil dieser neuen Substanzen ist, dass die Ausscheidung primär biliär erfolgt und nur zu einem vernachlässigbar kleinen Teil renal. Somit kann es bei Nierenfunktionsstörungen gegeben werden. Es ist das erste pangenotypische Therapieregime das dazu in der Lage ist. [36]

### **2.6.2.7 Antivirale Therapie bei fortgeschrittener Erkrankung**

Die Krux bei der HCV Therapie der dekompenzierten Leberzirrhose ist die Lebertoxizität vieler antiviral wirkender Medikamente. Nichtnukleosidische Polymeraseinhibitoren und NS3/4A-Proteaseinhibitoren sollten aus diesem Grund nicht eingesetzt werden. Übrig bleiben nur der nukleosidische Polymerasehemmer Sofosbuvir und die dazu kombinierbaren NS5A-Inhibitoren. [4]

Bei Patientinnen und Patienten, bei denen durch eine Viruseradikation die Lebertransplantation vermieden bzw. verzögert werden kann, steht die Indikation zur antiviralen Behandlung außer Frage. Da durch die Immunsuppression die Fibroseprogression beschleunigt wird, ist eine antivirale Therapie bei Lebertransplantation empfohlen. Ob die Viruseradikation davor oder danach sinnvoll ist, ist abzuwägen. Die Argumente der besseren peri- und postoperativen Verhältnisse sowie der fehlenden Reinfektion des neuen Organs, stehen den möglichen Nebenwirkungen einer DAA Therapie gegenüber. Vor allem, wenn man berücksichtigt, dass die Behandlung zur Optimierung der Effektivität mit Ribavirin kombiniert wird. [4]

Bei Vorliegen eines hepatozellulären Karzinoms ist eine Viruseradikation als Teil eines kurativen Therapieansatzes indiziert. Die Wirksamkeit im palliativen Bereich ist noch nicht bekannt. Die Erfahrungen mit dem HBV-assoziierten HCC zeigen jedoch eine klinische Relevanz der antiviralen Suppressionstherapie. [4]

Die Wirkung von *Sofosbuvir* bei Niereninsuffizienz ist nur unzulänglich geklärt, weswegen in solchen Fällen auf das Medikament verzichtet wird. Bei HCV Genotyp 1 und 4 kann eine Kombination des NS3/4A Proteaseinhibitors *Paritaprevir* bzw. *Grazoprevir* mit dem NS5A Hemmer *Ombitasvir* bzw. *Elbasvir* verwendet werden. Aufgrund mangelnder Alternativen wird der Genotyp 3 außerhalb der Zulassung mit *Sofosbuvir* therapiert. [4]

### 2.6.3 Dosierung

Alle direkt antiviral wirkenden Substanzen unterliegen einer Fixdosierung, unabhängig von Genotyp oder Gewicht. Ribavirin ist das einzige Medikament der Interferon-freien Therapieregime, welches an das Gewicht der Patientin bzw. des Patienten angepasst wird. 1000 mg bei einem Gewicht unter 75 kg und 1200 mg über 75 kg. [32] Die jeweiligen fixen Dosierungen der Wirkstoffe zeigt **Tabelle 2.11**.

<u>Substanzklasse</u>	<u>Wirkstoffe</u>	<u>Dosierung in mg</u>
Proteaseinhibitoren	Simeprevir	150
	Paritaprevir	75
	Grazoprevir	100
RNA - Polymeraseinhibitoren	Sofosbuvir	400
	Dasabuvir	250
NS5A- Inhibitoren	Daclatasvir	60
	Ledipasvir	90
	Ombitasvir	12,5
	Velpatasvir	100
	Elbasvir	50

**Tabelle 2.13: Dosierungen der einzelnen DAAs (nach den EASL Recommendations von 2016 [32])**

Zur Dosierung bei Kindern liegen noch nicht ausreichend Daten vor. Erste Studien zeigten jedoch, dass Jugendliche zwischen 12 und 17 Jahren (33 bis 128 kg) mit der normalen Dosis, wie sie auch bei Erwachsenen angewandt wird, behandelt werden können. So kann die Therapie der Genotyp 1 bzw. 4-Infektion mit *Sofosbuvir* 400 mg und *Ledipasvir* 90 mg auch bei Jugendlichen zu einer Viruseradikation von 96 Prozent führen. Studien zur Dosierung bei jüngeren Kindern sind am Laufen. In dieser Altersgruppe ist eine Dosisanpassung vermutlich notwendig. [4]

Eine Viruseradikation in der Schwangerschaft, um die vertikale Transmission zu verhindern, wird nicht empfohlen. Es liegen noch keine Daten zur Teratogenität vor. [4]

## **2.7 Resistenzen**

Resistenz-assoziierte Varianten (RAV) zeigten sich als klinisch relevant. Sie verursachen eine verringerte antivirale Aktivität einiger Substanzen, die zur Interferon-freien Therapie des HCVs eingesetzt werden. Teilweise deutlich geringere SVR Raten (38 Prozent statt 90 Prozent bei *Daclatasvir* beispielsweise) sind die Folge. Das Auftreten von Therapieversagen steht meist damit in Zusammenhang. Mit der Kombination von zwei oder mehreren Wirkstoffen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen, versucht man die Verbreitung von Resistenzen zu unterbinden. [37]

Die Prävalenz dieser RAV liegt bei zirka 15 Prozent. Ob eine generelle Resistenzanalyse bei jedem Patienten/jeder Patientin vor Ersttherapie mit DAA sinnvoll ist, wurde in den letzten Jahren kontrovers diskutiert. Einigkeit herrscht nur bei einigen Punkten. So sollte vor Behandlungsbeginn mit *Grazoprevir* und *Elbasvir* bei einer Infektion mit HCV Genotyp 1a auf Resistenzen getestet werden. Dasselbe gilt für die Therapie mit *Velpatasvir* oder *Daclatasvir* und *Sofosbuvir* bei HCV Genotyp 3. Auch bei Retherapie mit direkt wirkenden antiviralen Substanzen ist eine Analyse sinnvoll. [4, 37]

## ***2.8 Nebenwirkungen und Medikamenteninteraktionen der DAA***

### **2.8.1 Nebenwirkungen**

Generell sind nur wenige und eher leichte Nebenwirkungen bekannt. Fatigue, Kopfschmerzen, neuropsychiatrische Symptome, Übelkeit und Anämie (Hämoglobinwerte unter 12 mg/dL) sind die häufigsten. Eine Korrelation zu Vorbehandlungen, Alter, Genotyp oder Zirrhose besteht nicht. [38]

Am häufigsten treten Nebenwirkungen bei NS3/4A-Proteaseinhibitoren auf. So kann *Simeprevir* zu Photosensitivitätsreaktionen führen. Direkte Sonnenexposition sollte deswegen vermieden werden und topische Sonnenschutzmittel werden empfohlen. Weiters können alle Proteasehemmer zu einem Anstieg der Transaminasen und des Bilirubins führen. Sollten diese Erhöhungen klinisch relevant werden, ist von einer Lebertoxizität auszugehen und die Therapie muss abgesetzt werden. [4]

Eine Zeit lang sorgte die Annahme, dass die direkt antivirale Therapie eventuell das Risiko für ein hepatozelluläres Karzinom anheben könnte, für große Unsicherheit. Es schien doch eine Kehrseite der Medaille zu geben. Neueste Studien zeigten jedoch, dass es klinisch keinen Anhaltspunkt für diese Hypothese gibt. [39]

### **2.8.2 Wechselwirkungen**

Weit problematischer als die Nebenwirkungen der Wirkstoffe sind ihre Interaktionen mit anderen Medikamenten. Häufig liegt bei den Patientinnen und Patienten eine Komorbidität vor mit der dazu gehörende medikamentösen Therapie. Noch vor Beginn der antiviralen HCV Behandlung müssen deswegen alle Wechselwirkungen mit bestehenden Medikationen abgeklärt werden.[33]

Besondere Vorsicht ist bei den folgenden Medikamentenklassen geboten:

Immunsuppressiva, Antikonvulsiva, Antibiotika, Johanniskraut, Antimykotika, Antidepressiva, Sedativa, Antipsychotika, antiretrovirale Medikamente, antimykobakterielle Wirkstoffe und Antiarrhythmika. [4]

Das Pharmakologische Institut der Universität Liverpool hat aus diesem Grund eine Webseite zu diesem Thema eingerichtet ([www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org)). Sie ermöglicht der Behandlerin, dem Behandler einen einfachen und schnellen Weg die Interaktionen der jeweiligen Wirkstoffe zu prüfen und eine adäquate Therapie für den Betroffenen bzw. die Betroffene zu finden. [4]

Zu unterscheiden sind zwei Mechanismen der Wechselwirkungen. Die **pharmakokinetischen Interaktionen** beeinflussen die Aufnahme, Verteilung, Metabolisierung und Elimination eines Arzneimittels. Sie sind dosisabhängig, sind deswegen zum Teil vorhersehbar und können durch Dosisanpassung reduziert oder verhindert werden. **Pharmakodynamische Interaktionen** führen zu Veränderungen des Ansprechens des Zielorgans. Die interagierenden Wirkstoffe können sich entweder antagonisieren, wenn sie einen gegenläufigen Wirkmechanismus aufweisen, oder potenzieren. Dies tritt ein, wenn sie eine ähnliche Wirkung haben. Pharmakodynamische Wechselwirkungen sind deutlich schwerer zu beherrschen. [33]

### 2.8.2.1 Pharmakokinetische Interaktionen

Nahrung kann die Aufnahme der rein oralen direkt antiviralen Medikamente erhöhen, weswegen die Einnahme zu den Mahlzeiten empfohlen wird. Speziell fetthaltige Nahrungsmittel haben diesen Effekt. Da bei *Sofosbuvir* und *Daclatasvir* dies nicht nachgewiesen wurde, können diese Präparate unabhängig von der Nahrungsaufnahme verabreicht werden. [33]

Ein hoher pH-Wert des Magens führt zu einer reduzierten Bioverfügbarkeit von *Ledipasvir*, weswegen eine gleichzeitige Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren gänzlich vermieden werden sollte, oder zumindest in einem Abstand von mindestens vier Stunden zur DAA-Einnahme erfolgen soll. Dasselbe gilt für die gleichzeitige Einnahme von Olanzapin und der Kombination von *Sofosbuvir/Velpatasvir*. [33]

Die meisten DAAs haben eine hohe Rate der Plasmaproteinbindung. Andere Medikamente, die diese Eigenschaft ebenfalls aufweisen, können verdrängend wirken, was zu einer erhöhten therapeutischen Konzentration der direkt antiviralen Wirkstoffe führen kann. Eine Dosisanpassung ist in solchen Fällen notwendig. [33]

DAAs binden an Membrantransportproteine und führen so zu einer Veränderung der Bioverfügbarkeit anderer Medikamente. Sie können so die Elimination dieser Wirkstoffe steigern oder die zelluläre Aufnahme behindern. [33]

### **2.8.2.2 Pharmakodynamische Interaktionen**

Amiodaron kann in der Kombination mit *Sofosbuvir* oder *Daclatasvir* zu extremen teilweise lebensbedrohlichen Bradykardien führen. Dies wurde bei Erstgabe der antiviralen Medikamente beobachtet. Ein Monitoring für 48 Stunden ist deswegen bei dieser Kombination zu Beginn der Therapie obligat. [4, 33]

Weiters wurde eine Veränderung des QT Intervalls bei gleichzeitiger Gabe von Proteaseinhibitoren und den Antibiotika Clarithromycin oder Moxifloxacin beobachtet. Die Folge sind teils schwere Arrhythmien. [33]

### **2.8.2.3 Vorteilhafte Medikamenteninteraktionen**

Die meisten Wechselwirkungen führen zu einem Nachteil für die Patientin bzw. den Patienten. Manche Interaktionen können jedoch zur Therapieunterstützung gezielt provoziert werden. Ein Beispiel dafür ist das pharmakokinetische Boosting mit Ritonavir. NS3/4A Proteasehemmer werden über das Cytochrom P450 3A (CYP3A) metabolisiert. Durch Gabe einer niedrigen Dosis von Ritonavir, ein HIV-Proteaseinhibitor der keinerlei direkte Wirkung auf das Hepatitis C Virus hat, aber als CYP3A Hemmer fungiert, kann die Halbwertszeit des Proteasehemmers verlängert werden. Eine einmalige Dosisgabe pro Tag ist somit möglich.[33]

## 2.9 Kosten der Interferon-freien Therapie

Der hohen Effektivität der Interferon-freien Behandlung von HCV stehen die enormen Kosten von rund 700 Euro pro Tablette, gegenüber. Dies ist der Grund warum die meisten Krankenversicherungen eine Kostenübernahme erst bei fortgeschrittener Erkrankung übernehmen. [40]

Eine frühzeitige Behandlung und Heilung bringt jedoch nicht nur aus medizinischer Sicht einen enormen Vorteil, mittlerweile belegen zahlreiche Studien, dass auch volkswirtschaftlich eine einmalige Viruseradikation zu Beginn der Erkrankung auf lange Sicht Kosten reduziert. [40]

Sowohl das Fortschreiten der Erkrankung, als auch die Nebenwirkungen der veralteten Therapie mit Peginterferon und Ribavirin sind mit stetig steigender finanzieller Belastung für das Gesundheitssystem assoziiert. Es beginnt mit der einmaligen Behandlung von Juckreiz mit durchschnittlich 22,58 Euro und endet bei den Kosten für das erste Jahr nach einer Lebertransplantation mit 155.815,33 Euro und 22.534,99 Euro für jedes weitere Jahr. Zu berücksichtigen sind nicht nur die Therapien, sondern auch die Kosten für Diagnostik, sowie der Entgang von Steuern durch Arbeitsunfähigkeit. [41]

Die Kosten für eine DAA Therapie über 12 bis 24 Wochen liegt zwischen 50.000 und 140.000 Euro. Bei SVR Raten von fast 100 Prozent beschränken sich somit die Ausgaben pro Patientin/pro Patient auf diesen Wert, wenn die Therapie frühzeitig und vor Auftreten von krankheitsbezogenen Komplikationen stattfindet. [42]

Die neuen direkt antiviral wirkenden Medikamente sind somit teurer als ihre Vorgänger. Auf lange Sicht gesehen vermindert jedoch eine frühe Viruseradikation die Kosten, die mit Langzeitkomplikationen dieser Erkrankung verbunden sind. Eine durchschnittliche Ersparnis von 150.,000 Euro pro Infiziertem und pro Infizierter ist dadurch möglich. [41]

Die Zukunft wird hoffentlich eine Kostenreduktion der direkt antiviralen HCV Therapie mit sich bringen. Als Vorbild dient die antiretrovirale Therapie von HIV/AIDS. Zur Jahrtausendwende war ein kostengünstiger, weltweiter Zugang zu diesen damals neuen Medikamenten undenkbar. Die einfache Herstellung und Anwendung dieser Pharmazeutika führte zu einem Wettbewerb der GenericaHersteller. Die Preise fielen und der Zugang wurde auch in Entwicklungsländern möglich. Bei der HCV Therapie stehen wir zurzeit am gleichen Punkt wie die HIV Therapie im Jahr 2000. [43]

Es stellt sich nun die Frage, ob die globalen Pharmakonzerne auch diesmal wieder den Gesetzen der freien Marktwirtschaft unterliegen werden. Eine engere Zusammenarbeit mit den einzelnen Regierungen, um die Kosten für die HCV-Behandlung zu senken ist dafür jedenfalls notwendig. Dem hoch gesteckten Ziel der Weltgesundheitsorganisation, HCV bis 2030 weltweit auszurotten, könnte man damit ein gutes Stück näherkommen. [44]

### **3. Prophylaxe im zahnärztlichen Betrieb**

Vor einer Hepatitis B-Infektion kann medizinisches Personal sich wirkungsvoll durch die Hepatitis B Impfung schützen. Da eine Immunisierung gegen das Hepatitis C Virus noch nicht zur Verfügung steht, ist der einzige Weg, die Verbreitung durch Präventionsmaßnahmen im klinischen Alltag zu verhindern. Wie bereits im Kapitel über die Transmissionswege erläutert, nimmt, neben den chirurgischen Disziplinen, die dentale Praxis eine Sonderstellung ein. Viele zahnärztliche Handlungen bringen ein Infektionspotenzial mit sich. Die der Prophylaxe dienenden Maßnahmen müssen dort besonders streng eingehalten werden, um eine Infektion des Personals, aber auch der Patientinnen und Patienten zu verhindern. [10]

#### ***3.1 Potenzielle Transmissionswege in der Zahnheilkunde***

Um sich adäquat schützen zu können, müssen die potenziellen Ansteckungsquellen bekannt sein.

Das größte Risiko für medizinisches Personal sich mit HCV zu infizieren ist die Nadelstichverletzung. Das Risiko sich mit HCV über eine Nadelstichverletzung zu infizieren liegt bei drei Prozent. Neuere Studien zeigen sogar ein noch niedrigeres Risiko als bisher angenommen (zwischen 0,75 und 1,5 Prozent). [45] Zahnärzte und Zahnärztinnen verletzen sich meist beim Setzen der Lokalanästhesie oder beim Recapping. Zahnärztliche Assistentinnen und Assistenten beim Wechseln von Anästhesiekarpulen und beim Reinigen von Instrumenten. Schnitt- und Kratzverletzungen können ebenfalls durch Hantieren mit Skalpell, spitzen Bohrköpfen oder Handinstrumenten auftreten. Das Verwenden solcher Instrumente auf engstem Raum (die Mundhöhle), oft mehrmals während einer Behandlung, birgt zusätzlich ein erhöhtes Verletzungsrisiko. [46]

Ebenfalls zu erwähnen ist die Kontamination mit potenziell infektiösen Flüssigkeiten wie Blut oder Speichel. Sie können über die Schleimhaut des Auges, der Nase oder des Mundes oder über freiliegende Hautverletzungen in den Körper eindringen und potenziell krankheitsauslösend sein. [10]

### ***3.2 Prävention durch sichere Arbeitsverfahren***

Einige einfache Maßnahmen können die Verletzungsgefahr deutlich reduzieren. Nadelhalter sollten in spezielle Haltevorrichtungen platziert werden, die ein einhändiges Recapping ermöglichen. Nadeln sollen nicht gebogen werden. Spitze und scharfe Gegenstände sollten nicht weitergegeben werden und falls dies notwendig ist, sollte es verbal angekündigt werden. Beim Wechseln von Skalpellen oder anderen scharfen oder spitzen Gegenständen, sollten nicht direkt die Finger sondern spezielle Instrumente dafür verwendet werden. Bei Behandlungsende sollten alle Bohrköpfe von den Winkelstücken entfernt werden, um Kratzverletzungen zu vermeiden. Alle spitzen oder scharfen Instrumente, die nur einmal verwendet werden, sollten in stichfeste Behälter entsorgt werden. [10]

### ***3.3 Umgang mit HCV infizierten Patientinnen und Patienten***

Prinzipiell sollte jeder Patient und jede Patientin als potenziell infektiös behandelt werden. Grundlegende Selbstschutzmaßnahmen sind das Tragen von heißwaschbarer Schutzkleidung, Einmalhandschuhen, Mundschutz und Schutzbrillen. Bei Kontamination muss das betroffene Kleidungsstück gewechselt werden, bzw. die Haut mit Seife gewaschen und anschließend mit Hautdesinfektionsmittel benetzt werden. [10]

Bei Verletzungen soll eine Blutung provoziert werden und anschließend die Stelle für einige Zeit mit Hautdesinfektionsmittel getränkt werden. Danach soll neben der Testung auf HIV eine Anti HCV Testung der Patientin, des Patienten sowie des Verletzten der Verletzten vorgenommen werden. Weiters soll im Abstand von mehreren Wochen eine erneute Testung der Verletzten/des Verletzten durchgeführt werden. Das genaue Regime ist von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) in sechs Schritten in Form der PEP Guidelines (Post Exposure Prophylaxe) festgehalten worden. Das Ziel ist eine mögliche HCV Infektion so früh wie möglich zu diagnostizieren und entsprechende Maßnahmen zu treffen. [10]

Derzeit gibt es noch keine antivirale Postexpositionsprophylaxe, wie es sie bei der Kontamination mit gesichert HIV-positivem Material gibt. Es bleibt abzuwarten, ob der Einsatz von den neuen direkt antiviral wirkenden Substanzen in solcher Form möglich wird. Zwei Gründe stellen die Notwendigkeit einer derartigen Prophylaxe in Frage. Erstens ist die Wahrscheinlichkeit sich durch eine Nadelstich- oder Stichverletzung zu infizieren sehr gering und zweitens sollte es tatsächlich zu einer Infektion über solch einen Transmissionsweg kommen, ist die Therapie der akuten Hepatitis C sehr effizient (eine Ausheilungsrate von fast 100 Prozent). [47]

Sollte die HCV Infektion bekannt sein sind die folgenden Maßnahmen durchzuführen.

- **Zahnärztliche Behandlungen sollten bei einer akuten Hepatitis C vermieden werden. Ausnahmen sind dringende Schmerzbehandlungen.**
- Je nach Fortschritt der Erkrankung kann es zu Blutgerinnungsstörungen kommen. Sollte ein größerer Eingriff bevorstehen und eine Blutung wahrscheinlich sein, soll der /die behandelnde Internist/Internistin hinzugezogen werden, um das Procedere abzuklären.
- **Vor Beginn der Behandlung sollen umliegende Flächen mit wegwerfbaren Tüchern abgedeckt werden, um eine mögliche Kontamination durch Aerosole zu verhindern.**
- Jedes zahnärztliche Personal, das mit der Patientin oder dem Patienten in Kontakt kommt, soll einen Vollschutz in Form von Handschuhen, Mundschutz, Gesichtsvision, Haube und Einmalschutzmantel tragen. All diese Utensilien sollten im Anschluss gesondert entsorgt werden.
- **Eine antiseptische Mundspülung für 30 Sekunden wird vor der Behandlung empfohlen.**
- Während der Behandlung ist darauf zu achten, dass eine unnötige Aerosolbildung vermieden wird. Demnach ist der Gebrauch von Ultraschallinstrumenten oder hochfrequenten Hand- und Winkelstücken zu vermeiden.
- **Alle Wegwerfartikel (Zahnseide, Tupfer, Speichelsauger, Schutzkleidung, etc.) sollen separat, direkt nach Ende der Behandlung, entsorgt werden.**
- Nach der Behandlung sollen alle Instrumente sterilisiert oder entsorgt werden. Ist dies nicht möglich, sollen diese Instrumente während der Behandlung nicht verwendet werden.

- **Alle Oberflächen im Behandlungsgebiet und im näheren Umkreis sollen nach dem Ende der Behandlung mit 2-prozentigem aktivierten Glutaraldehyd gewischt werden. [10]**

## 4. Conclusio

Die chronische Hepatitis C zählt zu den weltweit verbreiteten Infektionskrankheiten. Schätzungen zufolge leiden rund 170 Millionen Menschen an dieser Erkrankung, wobei man von einer hohen Dunkelziffer ausgeht. Die Folgen der Infektion können von Fibrose über das hepatozelluläre Karzinom bis zum Leberversagen gehen. Rund ein Drittel der Lebertransplantationen erfolgt bei dekompensierter Zirrhose im Rahmen einer HCV Infektion.

War in Europa zum Zeitpunkt der Entdeckung des Virus die Transfusion von Blut oder Blutprodukten die primäre Ursache einer Ansteckung, so ist der Haupttransmissionsweg heute das Needle sharing bei intravenösem Drogenkonsum.

Der Weg von der Entdeckung des Virus zur suffizienten nebenwirkungsarmen Therapie, wie wir sie heute kennen, war lang und steinig. Ende der 1970er Jahre betrat eine bis zu diesem Zeitpunkt unbekannte Erkrankung die Bühne der Virushepatitiden. Der Name Non A/Non B Hepatitis etablierte sich. Rund 15 Jahre später, 1989 gelang es das Virus nachzuweisen. Etwa gleichzeitig zeigten sich auch erste Erfolge mit Interferon alfa in der Therapie. Weitere Entwicklungen in der Diagnostik ermöglichten es, Blut vor einer Transfusion mittels PCR auf HCV RNA zu testen. Eine Transmission über diesen Weg war somit beinahe ausgeschlossen. Tatsächlich konnte seit 1999 nur ein Infektionsfall in Deutschland auf eine kontaminierte Blutkonserve zurückgeführt werden. In der Therapie gesellte sich Ribavirin zu Interferon. Mitte der 2000er Jahre wurde Interferon zusätzlich PEGyliert. Die SVR Raten stiegen, waren aber (vor allem bei Genotyp 1 Infektion) noch weit vom gewünschten Ergebnis entfernt. Die Revolution kam durch die direkt antiviral wirkenden Medikamente (DAA). Ausheilungsraten von teilweise weit über 95 Prozent und das Wegfallen von Interferon (und dessen teilweise schweren Nebenwirkungen) kennzeichnen den Therapiealltag heute.

Der Wirkmechanismus der DAA beruht auf der Hemmung von drei Nichtstrukturproteinen des HCVs, die essentiell für die Virusreplikation sind - die NS3/4A-Proteaseinhibitoren (alle Wirkstoffe enden auf „-previr“), die NS5B-Polymeraseinhibitoren („-buvir“) und die NS5A-Inhibitoren (alle Medikamente dieser Wirkstoffklasse enden auf „-asvir“). Die genauen Wirkmechanismen dieser Arzneimittel sind, wie die ihnen zu Grunde liegenden Pathomechanismen des Virus, noch nicht vollständig geklärt. Um Resistenzen zu verhindern, werden zwei oder alle drei Wirkstoffgruppen kombiniert. Mittlerweile sind zwölf Wirkstoffe in den verschiedensten Kombinationen zugelassen. Somit können beinahe alle Genotypen mehr oder weniger erfolgreich therapiert werden. Die Zukunft der Therapie liegt höchstwahrscheinlich in pangenotypischen Therapiekonzepten, die einfach in der Anwendung und hoch in der Wirksamkeit sind.

Die Zahnmedizin nimmt eine Sonderstellung in der Transmission der Hepatitis C ein. Die Infektion von Patientinnen und Patienten mit dem Virus hängt stark von den hygienischen Maßnahmen im zahnärztlichen Betrieb ab. Optimale hygienische Bedingungen bei der Behandlung sind daher obligat.

Insbesondere das zahnmedizinische Personal ist einer besonderen Exposition ausgesetzt. Neben den Gefahren durch spitze und scharfe Instrumente, können auch Aerosole, die durch die hochfrequenten Hand- und Winkelstücke entstehen, zur Kontamination von Oberflächen, Haut und Schleimhäuten führen. Auch wenn eine tatsächliche Infektion über diesen Weg nicht gesichert ist, ist der Eigenschutz durch Handschuhe, Mundschutz und Schutzbrille obligat.

Bei Verletzung an einem kontaminierten Instrument gelten nach wie vor die PEP Guidelines (Post Exposure Prophylaxe) der WHO. Eine medikamentöse Postexpositionsprophylaxe, wie es sie seit Jahren bei HIV gibt, ist noch nicht verfügbar. Ob es sie jemals geben wird ist noch nicht klar.

Der Umgang mit HCV infizierten Patienten und Patientinnen ist klar definiert. Derzeit gibt es noch keine Studien die belegen, dass der teilweise enorme und auch übertriebene Aufwand, wie er an manchen Kliniken betrieben wird, bei Status post Viruseradikation nicht mehr gerechtfertigt ist. Fest steht, dass diese Patientinnen und Patienten nicht mehr ansteckend sind und als virologisch geheilt gelten. Die Richtlinien müssen diesbezüglich in der Zukunft geändert werden.

Ein Faktor der Interferon-freien Therapie sind die hohen Kosten. Eine Behandlung über 12 bis 24 Wochen kostet zwischen 50.000 und 140.000 Euro, weswegen die meisten Krankenversicherungen eine Kostenübernahme erst bei fortgeschrittener Erkrankung, also Zirrhose, bewilligen. Die bis dahin entstandenen Kosten addieren sich zu denen der DAA Therapie. Der viel sinnvollere Weg wäre, eine generelle Therapie von jedem HCV Infizierten und jeder HCV Infizierten. Die Kosten wären zwar kurzfristig hoch, aber die Langzeiterparnis groß. Insbesondere bei Diagnose wäre eine sofortige Viruseradikation indiziert, um die Kosten der Langzeitschäden durch das Virus zu verhindern.

Ebenfalls besteht die Hoffnung auf eine Preissenkung der Medikamente, sowie es bei der antiretroviralen Therapie von HIV/AIDS zu Anfang des Jahrtausends der Fall war. Mit einer leistbaren Therapie auch für Entwicklungsländer käme man der weltweiten Ausrottung des Virus bis 2030, wie es sich die WHO als Ziel gesetzt hat, etwas näher.

## 5. Literaturverzeichnis

1. Arstéh, K., H.W. Baenkler, and C. Bieber, *Duale Reihe: Innere Medizin*. 2013, Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
2. Böcker, W., H. Denk, P.U. Heitz, G. Höfler, H. Kreipe, and H. Moch, *Pathologie*. 2012, München: Urban & Fischer Verlag Elsevier GmbH.
3. Jensen, D. and N. Reau, *Hepatitis C*. Oxford American Infectious Disease Library. 2013, New York: Oxford University Press.
4. Zeuzem, S., Treatment Options in Hepatitis C. *Dtsch Arztebl Int*, 2017. **114**(1-02): p. 11-21.
5. Negro, F., Epidemiology of hepatitis C in Europe. *Dig Liver Dis*, 2014. **46 Suppl 5**: p. S158-64.
6. Morozov, V.A. and S. Lagaye, Hepatitis C virus: Morphogenesis, infection and therapy. *World J Hepatol*, 2018. **10**(2): p. 186-212.
7. Smith, D.B., J. Bukh, C. Kuiken, A.S. Muerhoff, C.M. Rice, J.T. Stapleton, and P. Simmonds, Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology*, 2014. **59**(1): p. 318-27.
8. Kish, T., A. Aziz, and M. Sorio, Hepatitis C in a New Era: A Review of Current Therapies. *P T*, 2017. **42**(5): p. 316-329.
9. Sarrazin, C., T. Zimmermann, T. Berg, U. Neumann, P. Schirmacher, H.H. Schmitt, U. Spengler, J. Timm, H. Wedemeyer, S. Wirth, and S. Zeuzem. *S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion“ AWMF-Register-Nr.: 021/012*. 2016.
10. Dahiya, P., R. Kamal, V. Sharma, and S. Kaur, "Hepatitis" - Prevention and management in dental practice. *J Educ Health Promot*, 2015. **4**: p. 33.
11. Mahboobi, N., S.R. Porter, P. Karayiannis, and S.M. Alavian, *Oral fluid and hepatitis A, B and C: a literature review*. *J Oral Pathol Med*, 2012. **41**(7): p. 505-16.
12. Mahboobi, N., S.R. Porter, P. Karayiannis, and S.M. Alavian, Dental treatment as a risk factor for hepatitis B and C viral infection. A review of the recent literature. *J Gastrointestin Liver Dis*, 2013. **22**(1): p. 79-86.

13. Kaito, M., S. Watanabe, K. Tsukiyama-Kohara, K. Yamaguchi, Y. Kobayashi, M. Konishi, M. Yokoi, S. Ishida, S. Suzuki, and M. Kohara, *Hepatitis C virus particle detected by immunoelectron microscopic study*. J Gen Virol, 1994. **75 ( Pt 7)**: p. 1755-60.
14. Negro, F. and G. Esmat, Extrahepatic manifestations in hepatitis C virus infection. J Adv Res, 2017. **8(2)**: p. 85-87.
15. Gupta, E., M. Bajpai, and A. Choudhary, Hepatitis C virus: Screening, diagnosis, and interpretation of laboratory assays. Asian J Transfus Sci, 2014. **8(1)**: p. 19-25.
16. Pawlotsky, J.M., J.J. Feld, S. Zeuzem, and J.H. Hoofnagle, *From non-A, non-B hepatitis to hepatitis C virus cure*. J Hepatol, 2015. **62(1 Suppl)**: p. S87-99.
17. Deinhardt, F., Epidemiology and mode of transmission of viral hepatitis A and B. Am J Clin Pathol, 1976. **65(5 Suppl)**: p. 890-7.
18. Barker, L.F. and R.J. Gerety, The clinical problem of hepatitis transmission. Prog Clin Biol Res, 1976. **11**: p. 163-82.
19. Ahmed, K.T., A.A. Almashhrawi, J.A. Ibdah, and V. Tahan, Is the 25-year hepatitis C marathon coming to an end to declare victory? World J Hepatol, 2017. **9(21)**: p. 921-929.
20. Hoofnagle, J.H., K.D. Mullen, D.B. Jones, V. Rustgi, A. Di Bisceglie, M. Peters, J.G. Waggoner, Y. Park, and E.A. Jones, *Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. A preliminary report*. N Engl J Med, 1986. **315(25)**: p. 1575-8.
21. Choo, Q.L., G. Kuo, A.J. Weiner, L.R. Overby, D.W. Bradley, and M. Houghton, Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. Science, 1989. **244(4902)**: p. 359-62.
22. Reichard, O., J. Andersson, R. Schvarcz, and O. Weiland, *Ribavirin treatment for chronic hepatitis C*. Lancet, 1991. **337(8749)**: p. 1058-61.
23. Brillanti, S., J. Garson, M. Foli, K. Whitby, R. Deaville, C. Masci, M. Miglioli, and L. Barbara, A pilot study of combination therapy with ribavirin plus interferon alfa for interferon alfa-resistant chronic hepatitis C. Gastroenterology, 1994. **107(3)**: p. 812-7.
24. El-Serag, H.B., F. Kanwal, P. Richardson, and J. Kramer, Risk of hepatocellular carcinoma after sustained virological response in Veterans with hepatitis C virus infection. Hepatology, 2016. **64(1)**: p. 130-7.

25. Backus, L.I., D.B. Boothroyd, B.R. Phillips, P. Belperio, J. Halloran, and L.A. Mole, A sustained virologic response reduces risk of all-cause mortality in patients with hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2011. **9**(6): p. 509-516 e1.
26. Manns, M.P., H. Wedemeyer, and M. Cornberg, Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects, and complications. *Gut*, 2006. **55**(9): p. 1350-9.
27. Hunyady, B., B. Kovacs, and Z. Battyani, [Side-effects of pegylated interferon plus ribavirin therapy with or without protease inhibitor direct acting antiviral agents during treatment of chronic hepatitis C virus infection]. *Orv Hetil*, 2011. **152**(50): p. 1997-2009.
28. Russmann, S., I. Grattagliano, P. Portincasa, V.O. Palmieri, and G. Palasciano, Ribavirin-induced anemia: mechanisms, risk factors and related targets for future research. *Curr Med Chem*, 2006. **13**(27): p. 3351-7.
29. Eltahla, A.A., F. Luciani, P.A. White, A.R. Lloyd, and R.A. Bull, Inhibitors of the Hepatitis C Virus Polymerase; Mode of Action and Resistance. *Viruses*, 2015. **7**(10): p. 5206-24.
30. Kennedy, W.P., J.R. Momand, and Y.W. Yin, Mechanism for de novo RNA synthesis and initiating nucleotide specificity by t7 RNA polymerase. *J Mol Biol*, 2007. **370**(2): p. 256-68.
31. Pawlotsky, J.M., NS5A inhibitors in the treatment of hepatitis C. *J Hepatol*, 2013. **59**(2): p. 375-82.
32. European Association for the Study of the Liver. Electronic address, e.e.e., *EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016*. *J Hepatol*, 2017. **66**(1): p. 153-194.
33. Geddawy, A., Y.F. Ibrahim, N.M. Elbahie, and M.A. Ibrahim, Direct Acting Anti-hepatitis C Virus Drugs: Clinical Pharmacology and Future Direction. *J Transl Int Med*, 2017. **5**(1): p. 8-17.
34. Martinello, M., E. Gane, M. Hellard, J. Sasadeusz, D. Shaw, K. Petoumenos, T. Applegate, J. Grebely, L. Maire, P. Marks, G.J. Dore, and G.V. Matthews, *Sofosbuvir and ribavirin for 6 weeks is not effective among people with recent hepatitis C virus infection: The DARE-C II study*. *Hepatology*, 2016. **64**(6): p. 1911-1921.

35. Afdhal, N., S. Zeuzem, P. Kwo, M. Chojkier, N. Gitlin, M. Puoti, M. Romero-Gomez, J.P. Zarski, K. Agarwal, P. Buggisch, G.R. Foster, N. Brau, M. Buti, I.M. Jacobson, G.M. Subramanian, X. Ding, H. Mo, J.C. Yang, P.S. Pang, W.T. Symonds, J.G. McHutchison, A.J. Muir, A. Mangia, P. Marcellin, and I.O.N. Investigators, *Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection*. *N Engl J Med*, 2014. **370**(20): p. 1889-98.
36. Hubbard, H. and E. Lawitz, Glecaprevir + pibrentasvir (ABT493 + ABT-530) for the treatment of Hepatitis C. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018. **12**(1): p. 9-17.
37. Perez, A.B., N. Chueca, and F. Garcia, Resistance testing for the treatment of chronic hepatitis C with direct acting antivirals: when and for how long? *Germs*, 2017. **7**(1): p. 40-44.
38. Medeiros, T., C.M. Salviato, N.F. do Rosario, G.D.N. Saraiva, E.B.C. Esberard, J.R. Almeida, A.R. Xavier, and A.A. da Silva, *Adverse effects of direct acting antiviral-based regimens in chronic hepatitis C patients: a Brazilian experience*. *Int J Clin Pharm*, 2017. **39**(6): p. 1304-1311.
39. Waziry, R., B. Hajarizadeh, J. Grebely, J. Amin, M. Law, M. Danta, J. George, and G.J. Dore, Hepatocellular carcinoma risk following direct-acting antiviral HCV therapy: A systematic review, meta-analyses, and meta-regression. *J Hepatol*, 2017. **67**(6): p. 1204-1212.
40. Chahal, H.S., E.A. Marseille, J.A. Tice, S.D. Pearson, D.A. Ollendorf, R.K. Fox, and J.G. Kahn, Cost-effectiveness of Early Treatment of Hepatitis C Virus Genotype 1 by Stage of Liver Fibrosis in a US Treatment-Naive Population. *JAMA Intern Med*, 2016. **176**(1): p. 65-73.
41. Gissel, C., G. Gotz, J. Mahlich, and H. Repp, Cost-effectiveness of Interferon-free therapy for Hepatitis C in Germany--an application of the efficiency frontier approach. *BMC Infect Dis*, 2015. **15**: p. 297.
42. Bickerstaff, C., The cost-effectiveness of novel direct acting antiviral agent therapies for the treatment of chronic hepatitis C. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 2015. **15**(5): p. 787-800.
43. Hill, A., S. Khoo, J. Fortunak, B. Simmons, and N. Ford, Minimum costs for producing hepatitis C direct-acting antivirals for use in large-scale treatment access programs in developing countries. *Clin Infect Dis*, 2014. **58**(7): p. 928-36.

44. Lynch, S.M. and G.Y. Wu, Hepatitis C Virus: A Review of Treatment Guidelines, Cost-effectiveness, and Access to Therapy. *J Clin Transl Hepatol*, 2016. **4**(4): p. 310-319.
45. Kubitschke, A., C. Bader, H.L. Tillmann, M.P. Manns, S. Kuhn, and H. Wedemeyer, [Injuries from needles contaminated with hepatitis C virus: how high is the risk of seroconversion for medical personnel really?]. *Internist (Berl)*, 2007. **48**(10): p. 1165-72.
46. Shah, S.M., A.T. Merchant, and J.A. Dosman, Percutaneous injuries among dental professionals in Washington State. *BMC Public Health*, 2006. **6**: p. 269.
47. Naggie, S., D.P. Holland, M.S. Sulkowski, and D.L. Thomas, Hepatitis C Virus Postexposure Prophylaxis in the Healthcare Worker: Why Direct-Acting Antivirals Don't Change a Thing. *Clin Infect Dis*, 2017. **64**(1): p. 92-99.