



Labor Lademannbogen

Update Hepatitis C-Diagnostik

Christian Noah
Labor Lademannbogen
Hamburg



Labor Lademannbogen

Therapieindikation

Empfehlung:

- ▶ Eine chronische Hepatitis C stellt unter Berücksichtigung der Kontraindikationen eine Indikation zur antiviralen Therapie dar (A).

Frühzeitiger Behandlungsbeginn erhöht Chancen auf einen Therapieerfolg

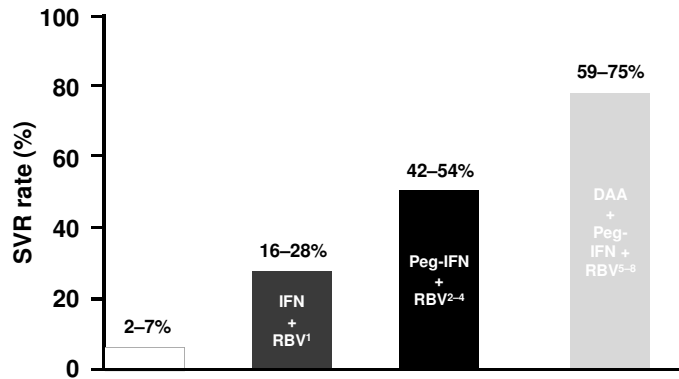
- Therapieindikation ist unabhängig von erhöhten Transaminasen und/oder Nachweis einer Fibrose

Sarrazin C et al., Z Gastroenterol, 2010, 48, 289-351

Therapieerfolg bei HCV-Genotyp 1



Labor Lademannbogen



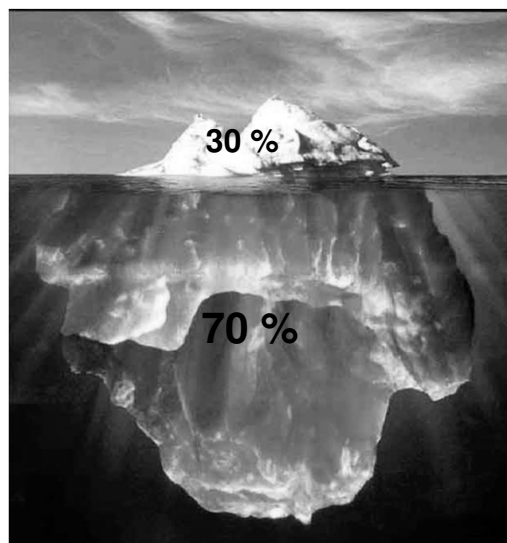
1. McHutchison JG, et al. N Engl J Med 1998;339:1485-92;
2. Fried M, et al. N Engl J Med 2002;347:975-82
3. Manns MP, et al. Lancet 2001;358:958-65;
4. Hadziyannis SJ, et al. Ann Intern Med 2004;140:346-55
5. Jacobson IM, et al. Hepatology 2010;52(Suppl):427A;
6. Sherman KE, et al. Hepatology 2010;52(Suppl.):401A
7. Poordad F, et al. N Engl J Med 2011;364:1195-206;
8. Foster GR, et al. Hepatol Int 2011;5(Suppl.1):14

Das Problem der Dunkelziffer



Labor Lademannbogen

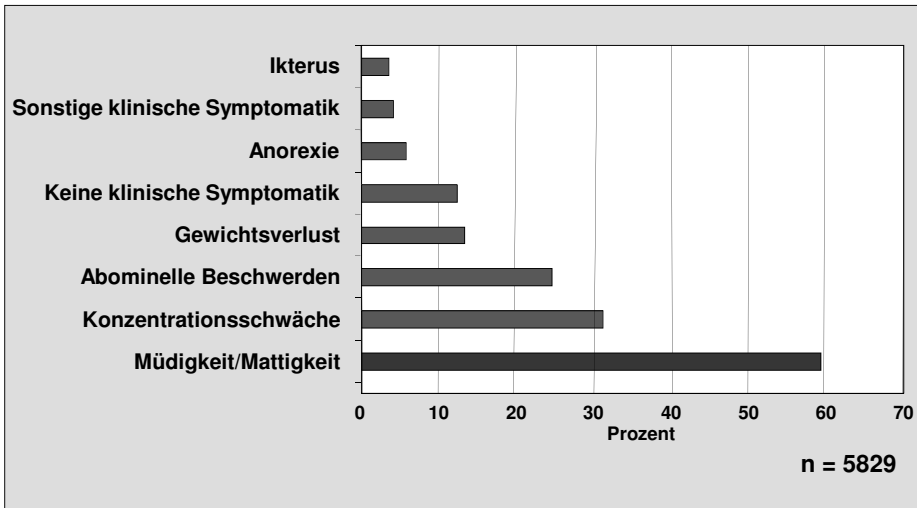
500.000 HCV-Infektionen



Problem 1: meistens nur unspezifische Symptome



Labor Lademannbogen



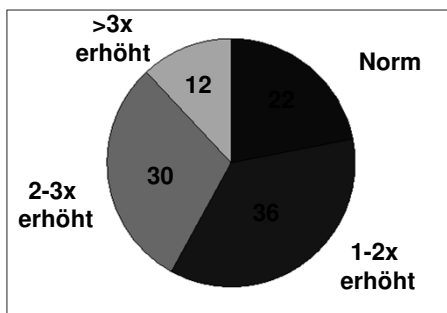
Niederau et al, Med. Klin., 2006

Problem 2: Transaminasen nicht immer erhöht

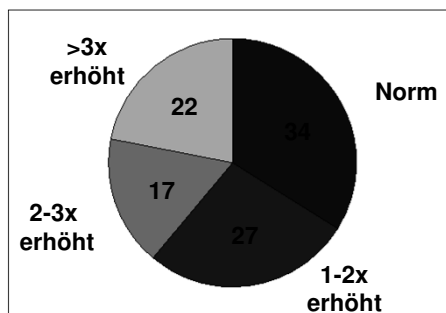


Labor Lademannbogen

Verteilung der GPT-Werte bei HCV-Patienten



BNG-Studie
N= 10.885

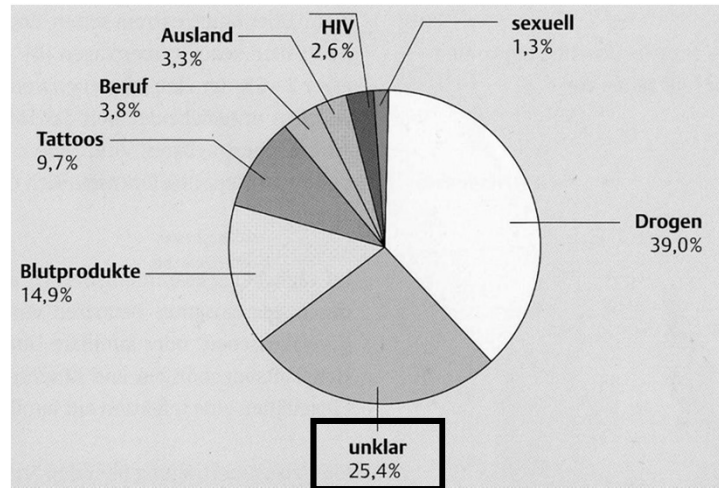


Labor Lademannbogen
N= 176

Problem 3: häufig keine Risikofaktoren



Labor Lademannbogen



Niederrau et al., Med. Klin., 2006

Wer sollte untersucht werden?



Labor Lademannbogen

Empfehlung:

Eine HCV-Diagnostik sollte erfolgen bei (A):

1. Personen mit erhöhten „Transaminasen“ und/oder klinischen Zeichen einer Hepatitis bzw. chronischen Lebererkrankung unklarer Genese,
2. Empfängern von Blut und Blutprodukten (vor 1992),
3. Transplantatempfängern,
4. Hämodialyse-Patienten,
5. aktiven und ehemaligen i. v. Drogenkonsumierenden,
6. Insassen von Justizvollzugsanstalten,
7. HIV- und/oder HBV-Infizierten,
8. Haushaltsangehörigen bzw. Sexualpartnern HCV-Infizierter,
9. Kindern HCV-positiver Mütter,
10. Personen mit Migrationshintergrund aus Regionen mit erhöhter HCV-Infektionsrate,
11. medizinischem Personal sowie
12. Blut-, Organ- und Gewebespendern.

Darüber hinaus sollte eine HCV-Diagnostik einschließlich adäquater Beratung jedem gewährt werden, der eine entsprechende Untersuchung explizit wünscht (C).

Konsens: 97%

Sarrazin C et al., Z Gastroenterol, 2010, 48, 289-351.

Diagnostisches Vorgehen



Labor Lademannbogen

Symptome

Müdigkeit
Leistungsminderung
Konzentrationsprobleme
Oberbauchbeschwerden
Gelenkbeschwerden



GPT



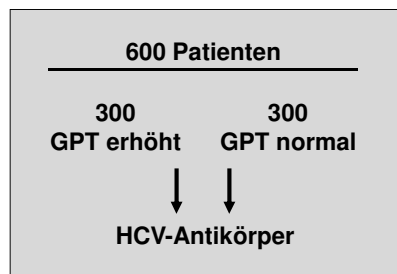
HCV-AK
HBs-Antigen, HBc-AK

Das GPT-Projekt



Labor Lademannbogen

Frage: Wie hoch ist der Anteil aktiver/therapiewürdiger HCV-Infektionen bei Patienten mit erhöhtem GPT-Wert?



Ausschluss:

Proben aus
Krankenhäusern
Dialysepraxen
Kinderarztpraxen
Schwerpunktpraxen

Das GPT-Projekt



Labor Lademannbogen

	GPT erhöht		GPT normal	
HCV-Antikörper	positiv 19	negativ 281	positiv 5	negativ 295
	↓		↓	
Abklärung mit PCR + Immunoblot	15 aktive Infektionen 2 ausgeheilte Infektionen 2 unspez. AK-Reaktionen		3 aktive Infektionen 0 ausgeheilte Infektionen 2 unspez. AK-Reaktionen	

Aktive HCV-Infektion bei jedem 20. Patienten mit erhöhtem GPT-Wert



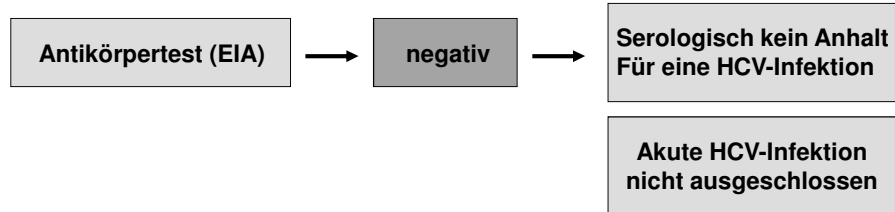
Labor Lademannbogen

Diagnostik der Hepatitis C

Hepatitis C: Basisdiagnostik



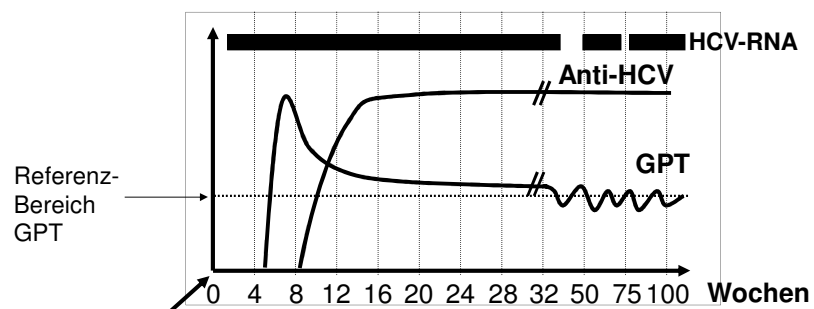
Labor Lademannbogen



Das diagnostische Fenster



Labor Lademannbogen

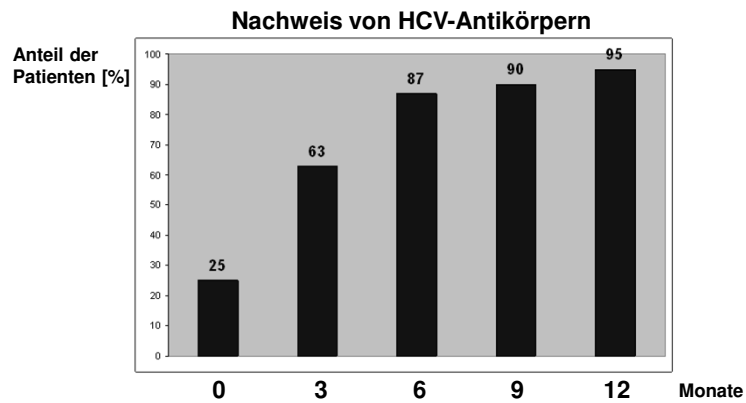


Verzögerte Serokonversion bei HIV-Infektion



Labor Lademannbogen

43 HIV-Patienten mit akuter Hepatitis C
positive HCV-PCR
negatives Testergebnis (Antikörper oder PCR)
innerhalb der letzten 6-8 Monate



Emma C. et al. (2009), AIDS, 23 (1): 89-93

HCV-PCR als Screening-Untersuchung



Labor Lademannbogen

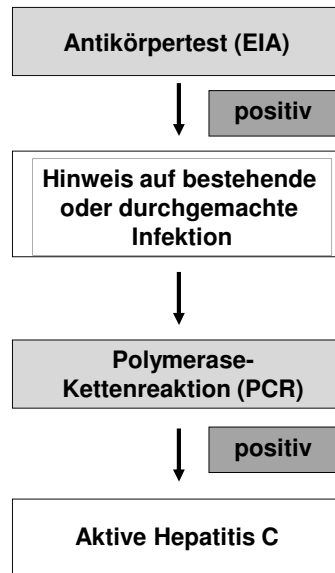
Verdacht auf akute Infektion

- Immunsuppression
- HIV-Infektion
- Dialyse-Patienten
- Postnatal

Hepatitis C: Basisdiagnostik



Labor Lademannbogen



Virusaktivität bei Erstdiagnose



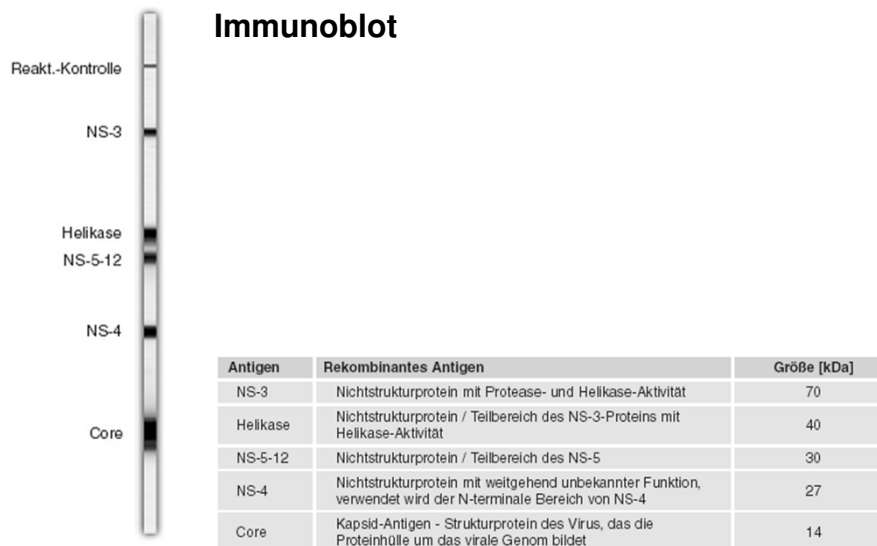
Labor Lademannbogen

253	Polymerase-Kettenreaktion (PCR)	
	negativ	positiv
	60 (24 %)	193 (76 %)

Abklärung fraglicher Antikörperbefunde



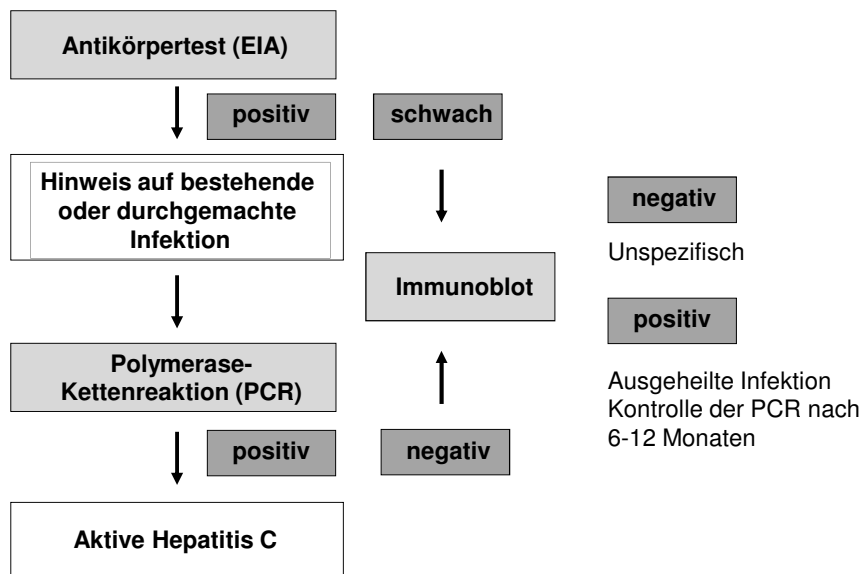
Labor Lademannbogen



Hepatitis C: Basisdiagnostik



Labor Lademannbogen





Labor Lademannbogen

HCV-Antikörper sind als
Verlaufsparemeter ungeeignet



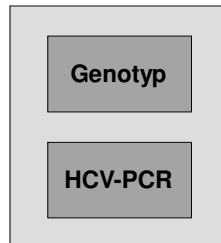
Labor Lademannbogen

Therapie-begleitende HCV-Diagnostik

Therapie-begleitende Diagnostik



Labor Lademannbogen



Prädiktoren für den Therapieerfolg



Labor Lademannbogen

	Nachteil	Vorteil
HCV-Genotyp	1, 4, 5, 6	2, 3
■ Viruslast vor Therapie	>600.000 IU/ml	<600.000 IU/ml
■ IL28B-Genotyp	T/T	C/C
■ Ethnizität	Afro-Amerikaner (AA)	Non-AA
■ Geschlecht	Männlich	Weiblich
■ Alter	>40	<40
■ Ausmaß der Fibrose	F3, F4	F0, F1

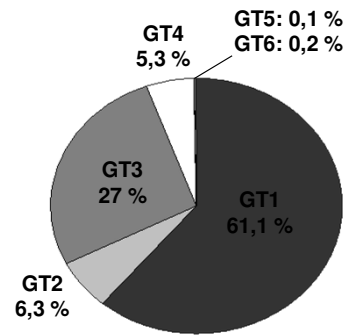
Genotyp-Verteilung im Labor Lademannbogen



Labor Lademannbogen

Beobachtungszeitraum: 01/2003 – 05/2007
Anzahl der Untersuchungen: 1.654

Genotyp	Anzahl
1	1009
2	104
3	447
4	88
5	2
6	4



Therapiekonzepte und Genotypen



Labor Lademannbogen

PEG-Interferon
+
Ribavirin

→ alle Genotypen

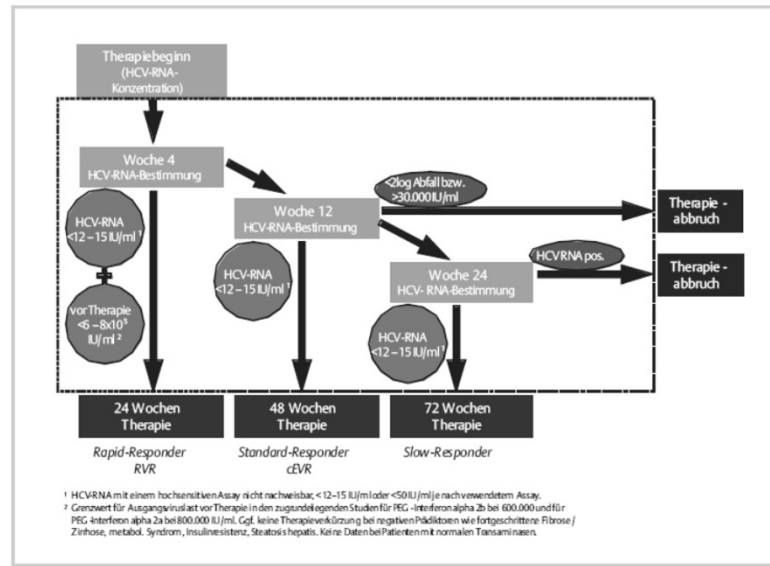
PEG-Interferon
+
Ribavirin

+

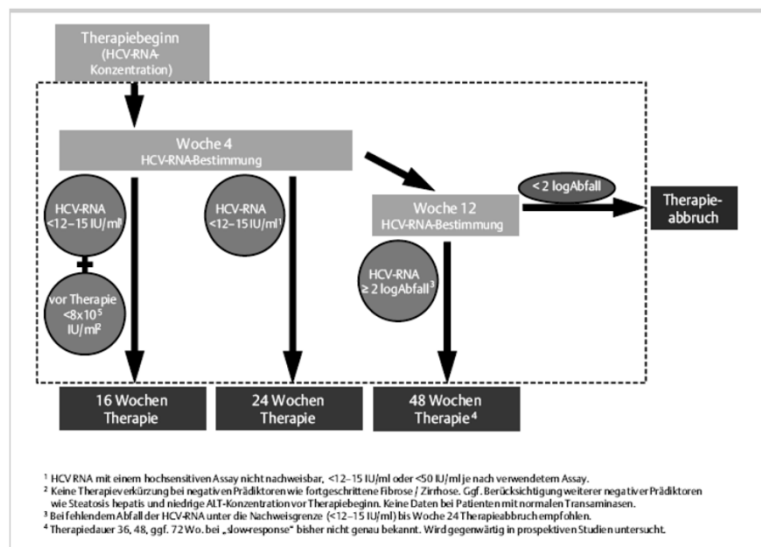
Telaprevir
oder
Boceprevir

→ Genotyp 1

Therapiealgorithmus bei Genotyp 1, 4, 5, 6 (ohne DAAs)



Therapiealgorithmus bei Genotyp 2 und 3

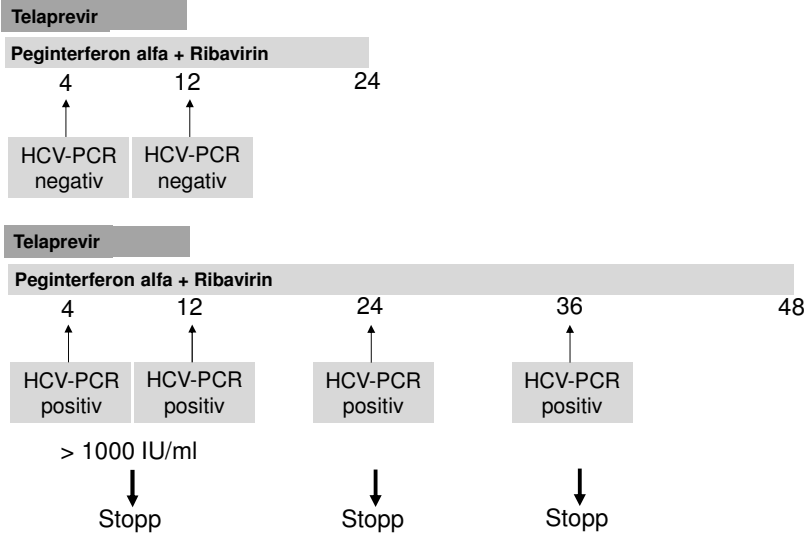


Therapiealgorithmus: Tripletherapie mit Telaprevir



Labor Lademannbogen

1. Therapie-naive Patienten und Patienten mit Relapse

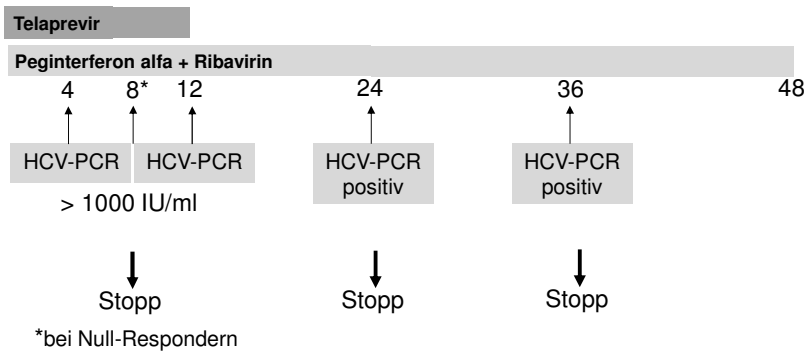


Therapiealgorithmus: Tripletherapie mit Telaprevir



Labor Lademannbogen

2. Vorbehandelte Patienten mit partiellem Ansprechen und Null-Responder



Stopp-Regeln bei Telaprevir-Therapie



Labor Lademannbogen

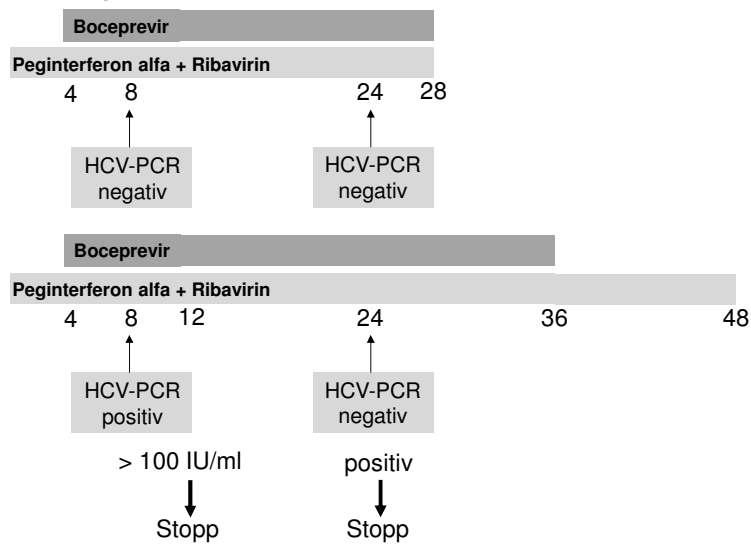
1. HCV-RNA >1000 IU/ml in Woche 4
2. HCV-RNA >1000 IU/ml in Woche 12
3. HCV-RNA positiv in Woche 24
4. HCV-RNA positiv in Woche 36

Therapiealgorithmus: Tripletherapie mit Boceprevir



Labor Lademannbogen

1. Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose

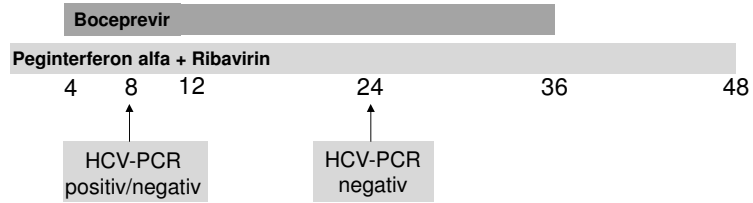


Therapiealgorithmus: Tripletherapie mit Boceprevir

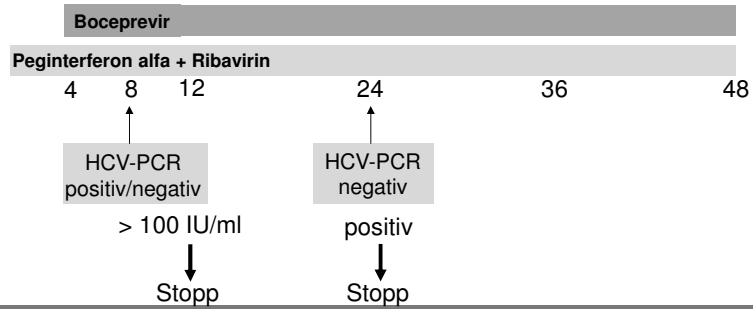


Labor Lademannbogen

2. Relapser



3. Patienten mit Zirrhose und Non-Responder



Stopp-Regeln bei Boceprevir-Therapie



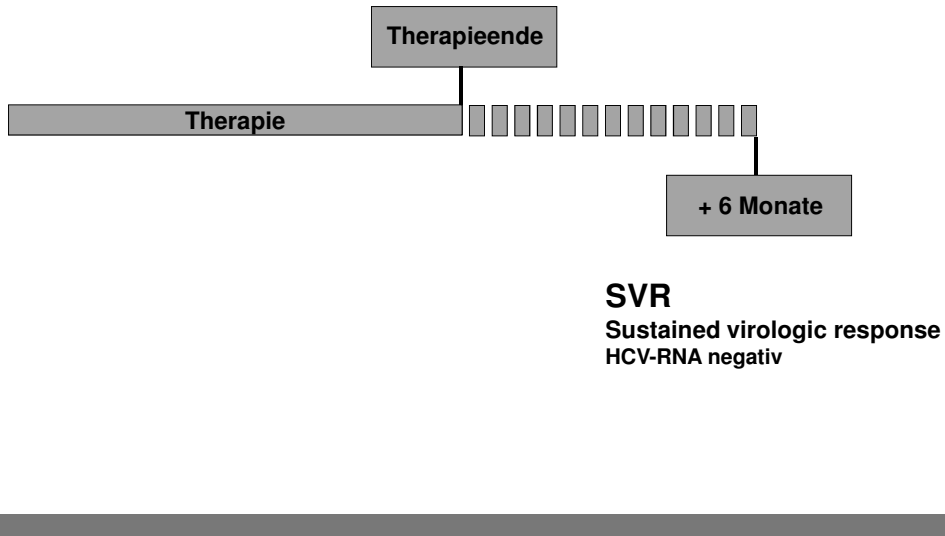
Labor Lademannbogen

1. HCV-RNA >100 IU/ml in Woche 12
2. HCV-RNA positiv in Woche 24

Monitoring nach Therapie



Labor Lademannbogen



Prädiktoren für den Therapieerfolg



Labor Lademannbogen

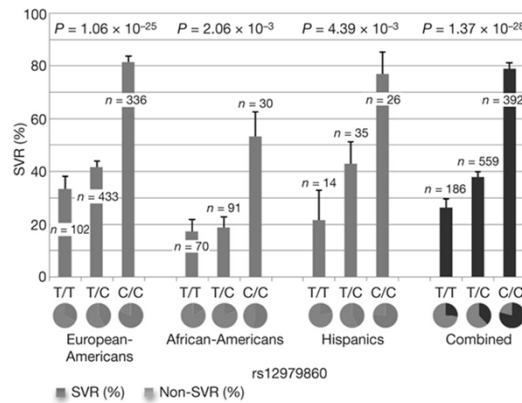
	Nachteil	Vorteil
HCV-Genotyp	1, 4, 5, 6	2, 3
■ Viruslast vor Therapie	>600.000 IU/ml	<600.000 IU/ml
■ IL28B-Genotyp	T/T	C/C
■ Ethnizität	Afro-Amerikaner (AA)	Non-AA
■ Geschlecht	Männlich	Weiblich
■ Alter	>40	<40
■ Ausmaß der Fibrose	F3, F4	F0, F1

IL28B-Polymorphismus



Labor Lademannbogen

- Identifizierung eines genetischen Polymorphismus upstream des IL28B-Gens (Interferon lambda-3)
- Genotypen C/C, T/T, T/C
- • HCV-Genotyp 1

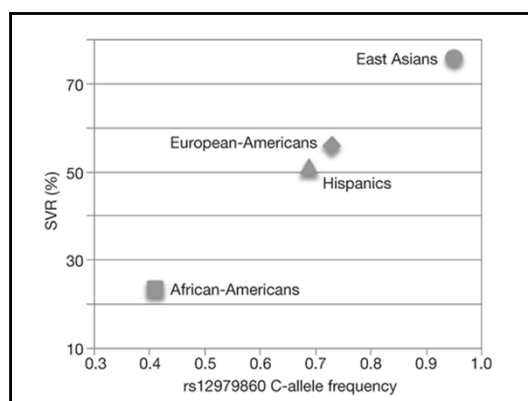


DL Ge et al. *Nature* 461, 399-401 (2009)

IL28B-Polymorphismus



Labor Lademannbogen

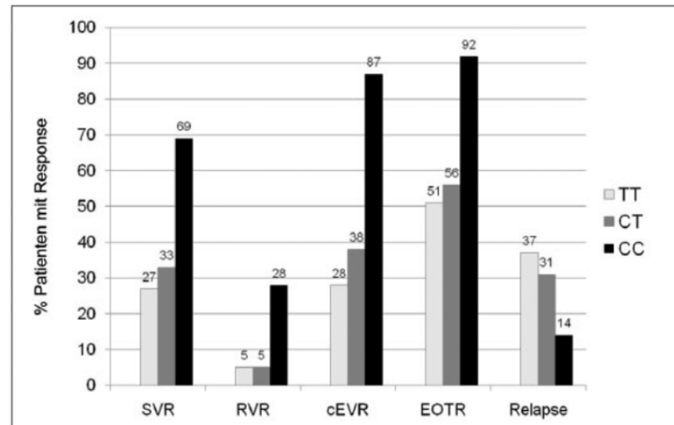


DL Ge et al. *Nature* 461, 399-401 (2009) doi:10.1038/nature08309

IL28B-Polymorphismus und Therapieerfolg



Labor Lademannbogen

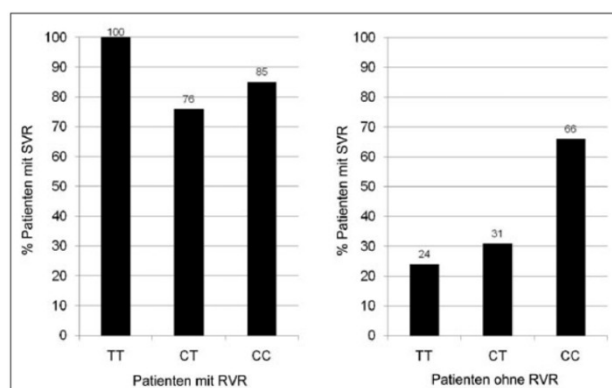


Müller T et al., Hepatitis & more, 1/2010

RVR und Therapieerfolg



Labor Lademannbogen



Müller T et al., Hepatitis & more, 1/2010

IL28B-Polymorphismus



Labor Lademannbogen

Prädiktiver Parameter im Hinblick auf das Therapieansprechen und für spontane Ausheilung (Genotyp 1)

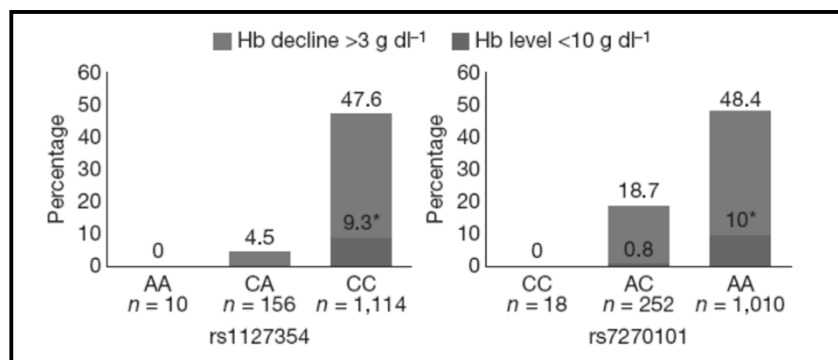
- Beeinflussung des Therapiealgorithmus
- Motivation des Patienten bei günstigem Genotyp
- Erhöhung der Therapieadhärenz bei ungünstigem Genotyp

ITPase-Polymorphismus



Labor Lademannbogen

- Risikoabschätzung: Ribavirin-assoziierte hämolytische Anämie
- Polymorphismen führen zu Inosintriphosphatase-Defizienz
 - Schutz vor Anämie



Fellay J et al., Nature, 464, 2010,

Proteaseinhibitoren und Resistenz



Labor Lademannbogen

	Telaprevir	Boceprevir
gering	T54A	V36G, T54S, R155L
intermediär	V36A/M, R155K/T	V55A, R155K, V170A, T54A, A156S
hoch	A156V/T	A156T

Keine Budgetbelastung!



Labor Lademannbogen

Überweisungs-/Abrechnungsschein für Laboratoriumsuntersuchungen als Auftragsleistung

Krankenkasse bzw. Kostenträger: Kurativ Präventiv bei belegärztl. Behandlung Quartal

Name, Vorname des Versicherten: Unfall Unfallfolgen Eintrag nur bei Weiterüberweisung Geschlecht

Kassen-Nr. Versicherungs-Nr. Status: Auftragsnummer des Labors Kontrolluntersuchung einer dokumentierten Infektion

Vergütungs-Nr. (Vg gültig bis) Datum: Kennziffer **32006**

Auftrag (Diagnose/Behandlungsprozess und auch weitere Befunde/Mediation angeben)

V.a. Virushepatitis

Hepatitisserologie

Tag Mon. Tag Mon. Tag Mon.

Nicht zu verwenden bei Arbeitsunfällen, Berufskrankheiten und Schiffsunfällen. Muster 10 (01.2006)

32006

Erkrankungen oder Verdacht auf Erkrankungen, bei denen eine gesetzliche Meldepflicht besteht

32005

Antivirale Therapie der chronischen Hepatitis B oder C mit Interferon und/oder Nukleosidanaloga