Nachbetreuung von PatientInnen mit „sustained virologic response“

Einleitung

Infolge der Verfügbarkeit von direkt antiviral wirkenden Therapeutika („direct-acting antivirals“, DAA) hat sich der wissenschaftliche Fokus im Bereich der chronischen Hepatitis C (CHC) deutlich verschoben: Aufgrund der hohen Effektivität der auf Kombinationen aus DAA basierenden Therapien, die eine Heilung („sustained virologic response“, SVR) bei nahezu allen PatientInnen, inkl. jenen mit fortgeschrittener Lebererkrankung, ermöglichen, stellen nun die Distribution der DAA-Therapien zur Erreichung der HCV-Eliminationsziele der WHO [1] sowie die Nachbetreuung von PatientInnen mit ausgeheilter HCV-Infektion die zentralen Herausforderungen dar. Letzteres ist insbesondere bei PatientInnen mit fortgeschrittener Lebererkrankung relevant, da diese PatientInnen auch nach erfolgreicher Therapie ein reduziertes, jedoch weiterhin relevantes Risiko für ein Dekompensationsereignis bzw. das Auftreten eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) aufweisen. Bisherige Risikostratifizierungssysteme und Surveillance-Empfehlungen basieren primär auf Beobachtungsstudien, die auch PatientInnen mit „ungeheilter“ Ätiologie (i.e., PatientInnen mit fortbestehendem Alkoholkonsum, fortbestehender Virushepatitis, ...) eingeschlossen hatten, welche naturgemäß ein höheres Risiko für Komplikationen aufweisen. Dementsprechend müssen diese Risikostratifizierungssysteme/Surveillance-Empfehlungen an das Post-SVR-Setting adaptiert werden, um eine „Übertherapie“ und eine damit einhergehende

unnötige Belastung, sowohl für PatientInnen als auch für das Gesundheitssystem, zu vermeiden.

Zudem ergab sich durch die Verfügbarkeit neuer hocheffektiver Therapien die Möglichkeit, anhand der CHC einerseits das Ausmaß, aber andererseits auch die Determinanten der Regression einer chronischen Lebererkrankung (i.e. Regression von Leberfibrose und portaler Hypertonie) retrospektiv zu untersuchen.

Ziel dieses Artikels ist es, rezent publizierte Studien und Empfehlungen zum Management von PatientInnen nach SVR einer HCV-Infektion zusammenzufassen sowie auf Basis dieser Studien und der vorhandenen Leitlinien Handlungsempfehlungen für den klinischen Alltag zu geben.

Regression der Leberfibrose

Studien aus Zeiten vor der Einführung der DAA-basierten Therapien belegen, dass die Ausheilung der CHC mit einer Verbesserung der Leberfibrose einhergeht – oder besser einhergehen kann: In mehreren Arbeiten konnte gezeigt werden, dass es bei bis zu 82 % der PatientInnen zu einer Verbesserung des histologischen Fibrosegrads kommt [2–4]. Entgegen der noch immer weitläufig verbreiteten Meinung, dass der zirrhotische Umbau der Leber einen irreversiblen Endzustand darstellt, zeigte sich auch bei bis zu 61 % der PatientInnen mit histologischer Zirrhose vor Therapie (F4) eine Verbesserung des Leberfibrosegrads in den nichtzirrhotischen Bereich [2–4].

Da jedoch die Leberbiopsie ein invasives Verfahren mit entsprechenden Risiken darstellt und in den letzten Jahren zunehmend nichtinvasive Tests (NIT) zur Fibroseabschätzung entwickelt und in der klinischen Praxis angewandt wurden, fokussiert sich die Mehrzahl der Studien zu den DAA auf die Veränderung der NIT als Surrogatmarker der histologischen Leberfibrose. Die tran-

Abkürzungen

AFP	α-Fetoprotein
APRI	„AST to platelet ratio index“/ nichtinvasiver Test für Leberfibrose
CHC	Chronische Hepatitis C
CSPH	„Clinically significant portal hypertension“/klinisch signifikante portale Hypertonie
DAA	„Direct-acting antiviral“/direkt antiviral wirksame Substanz
FIB-4	Fibrosis-4-Score/nichtinvasiver Test für Leberfibrose
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis-C-Virus
HVPG	„Hepatic venous pressure gradient“/Lebervenenendruckgradient
LSM	Lebersteifigkeitsmessung
NIT	Nichtinvasiver Test
NSBB	Nichtselektiver β-Blocker
SVR	„Sustained virologic response“/ Ausheilung der HCV-Infektion
VWF	von-Willebrand-Faktor
VITRO-Score	Ratio aus von-Willebrand-Faktor und Thrombozytenzahl

siente Elastographie mittels FibroScan® (Echosens, Paris, Frankreich) oder andere Elastographieverfahren sind die prominentesten Vertreter [5]: Zahlreiche Studien konnten bereits zeigen, dass es nach SVR zu einer signifikanten Abnahme der Lebersteifigkeitsmessung (LSM; meist gemessen in kPa) kommt [6–11]. Nachdem die LSM unter anderem auch durch die hepatische Inflammation beeinflusst wird, stellt sich jedoch die Frage, ob deren Abnahme tatsächlich die Regression der Leberfibrose abbildet, da diese innerhalb der meist kurzen Beobachtungszeiträume der genannten Studien wohl nur selten tatsächlich in diesem Ausmaß auftritt [12]. Sequenzielle Messungen ergaben außerdem, dass der stärkste Abfall der LSM bereits sehr früh, noch während der Therapie, eintritt, was für eine maßgebliche Beteiligung der Inflamationsregression spricht [13, 14].

Verbesserung der Laborparameter

Zusätzlich verbessern sich auch bedeutende Laborparameter nach SVR: Neben einem Abfall der Transaminasen als Maß für hepatische Inflammation können ein Anstieg des Serumalbumins (Indikator der Lebersynthese) sowie ein Anstieg der Thrombozytenzahl beobachtet werden. Der letztgenannte Parameter stellt auch nach Ausheilung der CHC einen guten Marker für das Vorliegen einer klinisch signifikanten portalen Hypertension („clinically significant portal hypertension“, CSPH) – definiert als ein Lebervenenendruckgradient („hepatic venous pressure gradient“, HVPG) ≥ 10 mm Hg – dar [15]. Der therapieassoziierte Anstieg selbst sollte jedoch nicht als Evidenz für eine Besserung der portalen Hypertonie missinterpretiert werden, da dieser auch bei PatientInnen ohne Leberzirrhose [16] bzw. auch ohne Regression der portalen Hypertonie auftritt und mitunter durch immunolo-

gische Mechanismen zustande kommen dürfte [17]. Hingegen bilden Veränderungen des von-Willebrand-Faktors (VWF) als breit verfügbarer laborbasierter NIT bzw. ein Abfall der LSM die Dynamik der portalen Hypertension nach Viruseradikation besser ab [15].

Regression der portalen Hypertension

Die portale Hypertension (i.e. HVPG von ≥ 6 mm Hg) stellt eine der wichtigsten Determinanten für die Entwicklung von Komplikationen der fortgeschrittenen Lebererkrankung dar [18]. Das Vorhandensein einer CSPH korreliert eng mit dem Auftreten von Komplikationen (i.e. Dekompensation der Lebererkrankung, die sich durch Aszites, Varizenblutung oder hepatische Enzephalopathie äußert [19]). Dies unterstreicht die Bedeutung der Dynamik der portalen Hypertension nach SVR für den weiteren klinischen Verlauf der PatientInnen.

Hier steht eine Anzeige.

In einer ersten Studie unserer Arbeitsgruppe [20] konnte an 60 PatientInnen mit portaler Hypertension gezeigt werden, dass es sowohl bei PatientInnen mit einem Ausgangs-HVPG von 6–9 mm Hg, 10–15 mm Hg als auch ≥ 16 mm Hg (i.e. Hochrisikopfortaderhochdruck) zu einem Abfall des HVPG nach SVR kommt, wobei die HVPG-Verläufe im letztgenannten Stratum die höchste interindividuelle Variabilität aufwiesen; möglicherweise, da bei einem relevanten Anteil dieser PatientInnen der Point-of-no-return im natürlichen Verlauf der portalen Hypertonie und somit der fortgeschrittenen Lebererkrankung bereits überschritten ist. In diesem Fall könnte die bakterielle Translokation und die daraus resultierende Inflammation („gut–liver axis“ [21]) zu einem Fortbestehen der Krankheitsprogression trotz HCV-Eradikation führen. In Summe wiesen 63 % der PatientInnen mit CSPH einen klinisch relevanten HVPG-Abfall von ≥ 10 % auf [22]. Obwohl ein klinisch relevanter HVPG-Abfall auch in einer Arbeit von Lens et al. [23] in 62 % bestätigt werden konnte, blieb bei 78 % der PatientInnen trotz SVR die CSPH bestehen, die in einer rezent veröffentlichten Folgearbeit bei 53–65 % der PatientInnen auch 96 Wochen nach Therapieende persistierte [24]. Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass bei einem relevanten Anteil der PatientInnen mit fortgeschrittener Lebererkrankung trotz SVR keine bedeutende Regression bzw. sogar eine Progression der Lebererkrankung auftritt und diese PatientInnen daher unbedingt einer entsprechenden Nachsorge bedürfen. Da jedoch die breite Anwendung von HVPG-Messungen aufgrund ihrer Invasivität und der begrenzten Ressourcen nicht möglich erscheint, wurden NIT zur Risikostratifizierung untersucht [25]. Arbeiten aus Wien bei HCV-monoinfizierten [20] und HIV-HCV-koinfizierten PatientInnen [26] konnten zeigen, dass die LSM, gemessen ~12 Wochen nach Therapieende, mit dem HVPG korreliert und eine CSPH nach SVR belegen bzw. ausschließen kann, wobei bei isolierter Anwendung dieses NIT ein hoher Anteil an nichtklassifizierbaren PatientInnen („Grauzone“) verbleibt. Die alleinige Anwendung der LSM weist, wie in den

Arbeiten von Lens et al. [23, 24] in einem Kollektiv mit noch weiter fortgeschrittener Lebererkrankung sowohl für 24 als auch 96 Wochen nach Therapieende gezeigt, eine für die klinische Anwendung ungenügende Genauigkeit/Trennschärfe in der Diagnostik der CSPH auf. Eine weitere Publikation unserer Arbeitsgruppe [15] konnte bestätigen, dass die Ratio aus VWF und Thrombozytenzahl (i.e. der sogenannte VITRO-Score [27, 28]; VWF-Antigen in % dividiert durch Thrombozytenzahl in G/l) einen zusätzlichen vielversprechenden NIT darstellt. Die Kombination beider Parameter (LSM und VITRO-Score; Details siehe unten) in einem Algorithmus konnte das Vorliegen einer CSPH nach erfolgreicher HCV-Therapie mit deutlich reduzierter diagnostischer Grauzone belegen bzw. ausschließen [29]. Somit steht eine klinisch leicht anwendbare, nichtinvasive Methode zur Reevaluierung der portalen Hypertonie bei SVR-PatientInnen, die vor der Viruseradikation eine fortgeschrittene Lebererkrankung aufwiesen, zur Verfügung.

Hepatische Dekompensation

Wie bereits durch den Begriff Hochrisikopfortaderhochdruck nahegelegt, hatten PatientInnen, die trotz SVR einen HVPG ≥ 16 mm Hg aufwiesen, das höchste Dekompensationsrisiko nach Therapie, wogegen das Risiko der PatientInnen mit einem HVPG von 10–15 mm Hg deutlich geringer war und PatientInnen ohne CSPH nach SVR keine Dekompensation erlitten [15]. Wichtig zu erwähnen ist, dass die HVPG-Werte vor Therapie weniger prädiktiv für eine zukünftige Dekompensation waren als Werte nach SVR. Ebenso konnte belegt werden, dass ein HVPG-Abfall ≥ 10 % bei PatientInnen mit CSPH mit einer deutlichen Prognoseverbesserung einherging. Folglich ist neben der Schwere der Lebererkrankung vor HCV-Therapie auch die individuelle Dynamik während/nach Therapie für den weiteren klinischen Verlauf entscheidend, weshalb die Schwere der portalen Hypertonie nach erfolgreicher HCV-Therapie reevaluiert werden sollte. Aufgrund der eingangs erwähnten Invasivität und limitierten Verfügbarkeit

der HVPG-Messung mittels Lebervenenkatheter kommt hierbei in der klinischen Praxis den NIT (z. B. LSM kombiniert mit VITRO-Score) ein hoher Stellenwert zu.

Pons et al. [7] beobachtete eine Inzidenzrate der hepatischen Dekompensation von 0,31/100 PatientInnenjahre bei PatientInnen mit kompensierter fortgeschrittener Lebererkrankung (i.e. ≥ 10 kPa vor Therapiebeginn), wobei Dekompensationsereignisse nur bei PatientInnen mit einer LSM > 20 kPa vor HCV-Therapie auftraten [30]. Unsere Forschungsgruppe beobachtete bei 276 PatientInnen mit fortgeschrittener Lebererkrankung eine deutlich höhere Inzidenz der hepatischen Dekompensation von 0,96/100 PatientInnenjahre, wobei in dieser Studie [29] auch ein kleiner Anteil an bereits vor Therapiebeginn dekompensierten PatientInnen eingeschlossen war. Anhand eines Algorithmus, bestehend aus LSM/VITRO gemessen ~12 Wochen nach Therapieende, konnten 3 Risikogruppen definiert werden (Abb. 1):

1. „Hochrisikogruppe“ – CSPH hochwahrscheinlich; hoher Anteil mit Hochrisikopfortaderhochdruck: LSM $> 25,3$ kPa oder VITRO-Score $> 3,3$;
2. „diagnostische/prognostische Grauzone“ – CSPH möglich; niedriger Anteil mit Hochrisikopfortaderhochdruck: LSM 12,4–25,3 kPa und VITRO-Score 0,95–3,3;
3. „Niedrigrisikogruppe“ – CSPH äußerst unwahrscheinlich: LSM $< 12,4$ kPa oder ein VITRO-Score $< 0,95$.

Bei PatientInnen in der „Hochrisikogruppe“ wurde ein deutlich hohes kumulatives Risiko (17,4 %) einer hepatischen Dekompensation innerhalb von 3 Jahren nach Therapieende beobachtet, während das 3-Jahres-Risiko in den anderen Gruppen nur 0 % („Niedrigrisikogruppe“) bis 2,6 % („diagnostische/prognostische Grauzone“) betrug [29]. Diese Ergebnisse konnten auch intern und extern validiert werden.

HCC-Entwicklung

Aus Kohorten, welche mittels interferonbasierten Therapien behandelt wurden,

sowie aus rezenten Studien ist bekannt, dass neben dem Risiko, eine hepatische Dekompensation zu erleiden, auch das Risiko des Auftretens eines HCC durch eine erfolgreiche HCV-Therapie deutlich reduziert wird [31–35]. Initiale Befürchtungen, dass das Risiko eines De-novo- oder rekurrenden HCC kurz nach DAA-Therapie erhöht wäre [36, 37], wurden in Folgeuntersuchungen nicht bestätigt [38]. Die hohe Bedeutung der De-novo-HCC-Entwicklung für den Langzeitverlauf der PatientInnen wird unter anderem dadurch belegt, dass das Risiko, ein HCC zu entwickeln, in den meisten Studien höher war als das Risiko, eine hepatische Dekompensation zu erleiden [7, 29]. Bei PatientInnen mit fortgeschrittener Lebererkrankung vor HCV-Therapie, die einer erfolgreichen DAA-basierten Therapie unterzogen wurden, dürfte es innerhalb der ersten 3 Jahre nach Therapie kumulativ bei ca. 10 % liegen [39, 40]. Wenn alle behandelten PatientInnen, also auch jene ohne fortgeschrittene Lebererkrankung, berücksichtigt werden, ist naturgemäß von einem niedrigeren Risiko auszugehen [41, 42]. Auch wenn bei PatientInnen mit fortgeschrittener Lebererkrankung vor Therapie das Risiko eines HCC auch nach SVR auf interferonbasierte Therapien im Langzeitverlauf abnahm, betrug das Risiko auch 10 Jahre nach Therapieende noch ca. 2 %/Jahr [39]. Es gilt daher, analog zum Risiko der hepatischen Dekompensation, auch für das Auftreten eines HCC ein Risikostratifizierungssystem zu entwickeln. Insbesondere die Identifikation jener – sofern überhaupt existierender – Subgruppe von PatientInnen mit fortgeschrittener Lebererkrankung vor HCV-Therapie, bei denen aufgrund eines äußerst niedrigen Risikos für ein De-novo-HCC von der potenziell lebenslangen HCC-Surveillance Abstand genommen werden kann, hätte große klinische Bedeutung.

Auch in der Risikostratifizierung für das De-novo-HCC nach DAA-basierter HCV-Therapie spielen NIT eine bedeutende Rolle. Neben der Vorhersage der hepatischen Dekompensation konnte der prognostische Wert der LSM auch für die HCC-Prädiktion bestätigt werden [42], wobei die Cut-off-Werte, die

ein erhöhtes Risiko definieren, je nach Studienpopulation zwischen ≥ 20 kPa [43], $> 21,5$ kPa [44] und > 30 kPa [39, 45] vor Therapie bzw. ≥ 10 kPa [7, 43] 24–56 Wochen nach Therapie deutlich variierten. Des Weiteren ist anzumerken, dass die oben angeführten Cut-off-Werte teils basierend auf der Maximierung der Sensitivität und Spezifität ermittelt wurden und daher nur bedingt zur Definition einer Niedrigrisikopopulation (i.e. hohe Sensitivität) herangezogen werden können. Ab einer LSM < 14 kPa nach Therapie [8] oder bei PatientInnen mit einer LSM $\leq 17,3$ kPa vor Therapie, einem Serumalbumin $> 4,2$ g/dl sowie einem LSM-Abfall $> 25,5$ % 1 Jahr nach Therapieende kam es in rezenten Studien bisher zu keinem De-novo-HCC im Beobachtungszeitraum. Andere Surrogatparameter der Leberfibrose, wie der Fibrosis(FIB)-4-Score bzw. der „AST to platelet ratio index“ (APRI; [34, 39–41]), eine niedrige Thrombozytenzahl als Marker der portalen Hypertension [33, 46] sowie ein niedriges Serumalbumin als Maß der reduzierten Lebersyntheseleistung, waren mit einem erhöhten HCC-Risiko assoziiert [7, 33]. Letztendlich zeigte auch das α -Fetoprotein (AFP), ein in Österreich häufig angewandter Biomarker/Tumormarker für das Vorliegen eines HCC, einen prädiktiven Wert [39, 43, 47–49]. Bezüglich aller dieser Parameter bleibt jedoch abzuwarten, welche Kombination(en) schlussendlich die höchste Genauigkeit aufweisen werden. Hier konnte bereits eine Arbeit aus Ägypten eine große Studienpopulation anhand des Geschlechts (männlich), Alters (≥ 54 Jahre), Fibrotestadiums, Serumalbumins ($< 3,8$ g/dl) und des AFP (> 20 ng/ml) in 3 Risikogruppen mit unterschiedlich hohem HCC-Risiko einteilen [47]. Eine andere Studie aus Spanien entwarf 2 Scores, die jeweils eine gute Vorhersagekraft bezüglich HCC aufwiesen. Ein Score kombinierte die LSM in kPa vor Therapie, deren relative Veränderung nach einem Jahr und das Serumalbumin vor Therapie; der andere Ansatz nutzte den FIB-4-Score vor sowie ein Jahr nach Therapieende, das Serumalbumin vor Therapie sowie die γ -Glutamyltransferase ein Jahr nach Therapieende [50].

J. Gastroenterol. Hepatol. Erkr. 2020 · 18: 110–117

<https://doi.org/10.1007/s41971-020-00087-1>

© Der/die Autor(en) 2020

G. Semmler · M. Mandorfer

Nachbetreuung von PatientInnen mit „sustained virologic response“

Zusammenfassung

Da die Therapie der chronischen Hepatitis C aufgrund der neuen direkt antiviral wirkenden Therapeutika („direct-acting antivirals“, DAA) aus virologischer Sicht bei nahezu allen PatientInnen zur nachhaltigen Ausheilung („sustained virologic response“, SVR) der Infektion führt, hat sich das Hauptaugenmerk auf Eliminationsprojekte sowie die Nachsorge von PatientInnen mit ausgeheilter Hepatitis-C-Infektion verschoben. In diesem Übersichtsartikel werden rezente Studien und Empfehlungen zum Thema Nachsorge nach HCV-Eradikation zusammengefasst, um den LeserInnen einen Leitfaden für die klinische Praxis zur Verfügung zu stellen.

Schlüsselwörter

Chronische Hepatitis C · Hepatitis C Virus · Portale Hypertension · Hepatische Dekompensation · Hepatozelluläres Karzinom

Follow-up of Patients with Sustained Virologic Response

Abstract

Since treatment of chronic hepatitis C with novel direct-acting antivirals (DAA) leads to a sustained virological response (SVR) in almost all patients, the main focus of treatment has shifted to elimination projects and follow-up of patients cured from hepatitis C virus infection. In this review article, recent studies and recommendations regarding follow-up after hepatitis C virus eradication are summarized to provide readers with a guidance for clinical practice.

Keywords

Chronic hepatitis C · Hepatitis C virus · Portal hypertension · Hepatic decompensation · Hepatocellular carcinoma

Neben diesen konventionellen Risikostratifizierungsmodellen stützte sich eine rezente Arbeit auf die Anwendung von künstlicher Intelligenz im Sinne von „maschinellen Lernen“, mit dessen Hilfe Algorithmen kreiert werden konnten, die

Lebersteifigkeit (1. Schritt) – VITRO-Score (2. Schritt)		
1. Schritt	LSM (gemessen 12 Wochen nach Therapieende)	
	<12,4 kPa	12,4–25,3 kPa
2. Schritt	VITRO (gemessen 12 Wochen nach Therapieende)	
	<0,95	>3,3
	Niedrig-Risiko-Gruppe; CSPH ausgeschlossen; Kein Dekompensationsrisiko	Hoch-Risiko-Gruppe; CSPH hochwahrscheinlich; Hohes Dekompensationsrisiko

Abb. 1 ▲ Nichtinvasiver Algorithmus zur Risikostratifizierung bezüglich des Vorliegens einer klinisch signifikanten portalen Hypertension (CSPH)/des Risikos für eine hepatische Dekompensation nach erfolgreicher Hepatitis-C-Therapie. CSPH „clinically significant portal hypertension“/klinisch signifikante portale Hypertonie, LSM Lebersteifigkeitsmessung, VITRO-Score Ratio aus von-Willebrand-Faktor und Thrombozytenzahl

möglicherweise zukünftig Vorhersagen mit einer höheren Präzision als die bisher mittels herkömmlicher statistischer Verfahren ermittelten Modelle erlauben [46].

Leberassoziierte Mortalität und Gesamtsterblichkeit

Bereits Studien zu PatientInnen nach interferonbasierter Therapie belegten, dass die Heilung der chronischen Hepatitis C die Gesamtsterblichkeit reduziert [51, 52]. Diese Daten konnten, wenngleich mit naturgemäß kürzerer Nachbeobachtungszeit, auch bei PatientInnen mit SVR auf DAA-basierte Therapien bestätigt werden [35, 53, 54]. Jedenfalls scheint demnach ein eindeutiger Vorteil einer erfolgreichen Therapie der CHC in Hinblick auf die Gesamtsterblichkeit vorzuliegen.

Für die Praxis – Surveillance der portalen Hypertension bei PatientInnen mit fortgeschrittener Lebererkrankung

Bei PatientInnen mit Ösophagusvarizen vor Therapiebeginn sollte nach erfolgreicher HCV-Therapie eine Gastroskopie zur Kontrolle des Varizenstatus erfolgen, wobei die EASL den Zeitrahmen nicht genau spezifiziert. Nachdem bereits ~12 Wochen nach HCV-Therapie in der Mehrheit der PatientInnen ein deutlicher Abfall des HVPg vorliegt, erscheint eine Regastroskopie ab diesem Zeitpunkt, an dem auch der Therapieerfolg bestätigt wird, sinnvoll. Sollten sich bei (re)kompensierten PatientInnen die Ösophagusvarizen zurückgebildet

haben, ist eine Rückbildung der CSPH wahrscheinlich, weshalb die Therapie mit nichtselektiven β -Blockern (NSBB) beendet werden sollte. Des Weiteren sollte, entsprechend dem Baveno-VI- [22] bzw. dem österreichischen Billroth-III-Konsensus [18], bei (re)kompensierten PatientInnen ohne bekannte Ösophagusvarizen eine Gastroskopie durchgeführt werden, wenn die LSM im jährlichen Follow-up auf >20 kPa ansteigt oder die Thrombozytenzahl auf <150 G/l fällt [55], da in diesem Fall das Vorliegen von unbedingt therapiebedürftigen Hochrisikoösophagusvarizen nicht auszuschließen ist. Grundsätzlich muss jedoch erwähnt werden, dass ein erstmaliges Auftreten bzw. eine Progression von kleinen auf große Ösophagusvarizen nach SVR nur sehr selten vorkommt. Nach 5 Jahren trat eine solche Befundverschlechterung (kumulativ) nur in 4,1 % der PatientInnen ohne Ösophagusvarizen vor Therapie bzw. in 2,5 % der PatientInnen auf, die zu Therapiebeginn die Baveno-VI-Kriterien erfüllten (i.e. LSM <20 kPa und Thrombozytenzahl >150 G/l [30]).

Alternativ kann alle 2 Jahre (bei bekannter zusätzlicher Hepatopathie oder weiteren Risikofaktoren wie Alkoholabusus, Übergewicht, Diabetes mellitus etc.) bis 3 Jahre (ohne weitere Hepatopathie/Risikofaktoren) eine Gastroskopie zum Varizenscreening durchgeführt werden.

Bei (re)kompensierten PatientInnen, die nach Therapieende der „Niedrigrisikogruppe“ (LSM <12,4 kPa oder VITRO-Score <0,95; **Abb. 1**) zugeordnet werden können, kann aus Sicht der portalen Hypertension und deren Komplikationen Entwarnung gegeben werden – bei

diesen PatientInnen ist eine CSPH auszuschließen und das Dekompensationsrisiko ist vernachlässigbar niedrig [29]. Sofern keine hepatologischen Komorbiditäten bzw. Risikofaktoren (s. oben) für eine Progression der Lebererkrankung vorliegen, bedürfen diese PatientInnen nicht unbedingt einer Weiterbehandlung an einem Tertiärzentrum. So könnten Behandlungszentren entlastet und ggf. eine wohnortnahe Versorgung ermöglicht werden.

Unabhängig davon ist bei PatientInnen mit vorbestehender fortgeschrittener Lebererkrankung (s. unten) jedoch unbedingt eine Fortführung der HCC-Surveillance sicherzustellen.

Für die Praxis – HCC-Surveillance

Vor dem Hintergrund der möglichen Unterschätzung des Fibrosegrads empfiehlt die EASL im Rahmen der HCC-Surveillance eine Ultraschalluntersuchung alle 6 Monate nicht nur bei PatientInnen mit Zirrhose (F4), sondern auch bei jenen mit fortgeschrittener Fibrose (F3; i.e. LSM $\geq$ 10 kPa; [55]). Die Dauer der HCC-Surveillance ist vorerst unbefristet [55]. Kritisch anzumerken bleibt jedoch, dass aufgrund der abnehmenden Inzidenz des HCC nach SVR eine HCC-Surveillance bei PatientInnen mit fortgeschrittener Fibrose (F3) vor Therapiebeginn evtl. nicht kosteneffizient ist [56].

Vor dem Hintergrund zunehmenden Erkenntnisgewinns bez. a) Risikofaktoren für das Auftreten eines De-novo-HCC nach SVR und der damit möglichen Identifikation von Niedrigrisikopopulationen sowie einer b) möglichen, zeitabhängigen Abflachung der HCC-Inzidenzrate im Langzeitverlauf ist davon auszugehen, dass in Zukunft ein individualisiertes Vorgehen im Rahmen der HCC-Surveillance empfohlen wird. Derzeit liegt diesbezüglich jedoch noch keine ausreichend sichere Evidenz vor.

Für die Praxis – Management von Komorbiditäten

Da bei PatientInnen mit CHC auch andere Risikofaktoren für eine Lebererkrankung (Alkoholkonsum, Übergewicht, Diabetes mellitus etc.) eine hohe

und zunehmende Prävalenz aufweisen, empfehlen die Guidelines der EASL bei PatientInnen mit diesen Risikofaktoren regelmäßige klinische Kontrollen, da trotz HCV-Eradikation diese Noxen bestehen bleiben und zu einer Progression führen können. Hierzu ist erwähnt, dass das Vorliegen eines Diabetes mellitus auch nach SVR das Risiko einer hepatischen Dekompensation, eines HCC und die Mortalität signifikant erhöht [34, 39, 57]. Auch die Rolle des Alkoholkonsums darf nicht vernachlässigt werden, da dieser die Wahrscheinlichkeit erhöht, ein HCC oder extrahepatische Malignome nach HCV-Eradikation zu entwickeln [34, 58, 59]. Bezüglich des Dekompensationsrisikos deuten eigene Beobachtungen ebenfalls auf einen entsprechend negativen Effekt auf das Dekompensationsrisiko hin [29]. Folglich wird auch nach Erreichen eines SVR eine entsprechende Lebensstilmodifikation empfohlen; eine mögliche Progression nach SVR kann mittels NIT überwacht werden.

Bei Risikopopulationen hinsichtlich einer Reinfektion, also bei PatientInnen mit aufrechtem intravenösem Drogenkonsum oder homosexuellen Männern mit anhaltendem Risikoverhalten, werden halbjährliche bzw. zumindest jährliche HCV-RNA-Kontrollen empfohlen, um eine etwaige Reinfektionen rasch zu diagnostizieren und zu therapieren.

Fazit

Die **Abb. 2** zeigt den vorgeschlagenen Algorithmus des risikoadaptierten Langzeitmanagements nach SVR basierend auf NIT.

Korrespondenzadresse

Mattias Mandorfer, M.D., Ph.D.

Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien, Österreich
mattias.mandorfer@meduniwien.ac.at

Funding. Open access funding provided by Medical University of Vienna.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. G. Semmler gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht. M. Mandorfer war als Referent und/oder Berater für AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Collective Acumen, Gilead und W. L. Gore & Associates tätig und hat Reisekostenzuschüsse von AbbVie, Bristol-Myers Squibb und Gilead erhalten.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Hier steht eine Anzeige.

Abb. 2 ▲ Zusammenfassung der Empfehlungen zur Nachbetreuung von PatientInnen mit SVR. Asterisk Zusätzliche Hepatopathie, übermäßiger Alkoholkonsum oder Übergewicht/Diabetes mellitus. HCV Hepatitis-C-Virus, LSM Lebersteifigkeitsmessung, HCC hepatozelluläres Karzinom, NSBB nichtselektiver β-Blocker, SVR „sustained virologic response“/Ausheilung der HCV-Infektion, VWF von-Willebrand-Faktor, VITRO-Score Ratio aus von-Willebrand-Faktor und Thrombozytenzahl

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

- World Health O (2016) Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021. Towards ending viral hepatitis. World Health Organization, Geneva
- Poynard T et al (2002) Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 122(5):1303–1313
- George SL et al (2009) Clinical, virologic, histologic, and biochemical outcomes after successful HCV therapy: a 5-year follow-up of 150 patients. *Hepatology* 49(3):729–738
- D'Ambrosio R et al (2012) A morphometric and immunohistochemical study to assess the benefit of a sustained virological response in hepatitis C virus patients with cirrhosis. *Hepatology* 56(2):532–543
- Stauber RE, Lackner C (2007) Noninvasive diagnosis of hepatic fibrosis in chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 13(32):4287–4294
- Bachofner JA et al (2017) Direct antiviral agent treatment of chronic hepatitis C results in rapid regression of transient elastography and fibrosis markers fibrosis-4 score and aspartate aminotransferase-platelet ratio index. *Liver Int* 37(3):369–376
- Pons M et al (2020) Non-invasive prediction of liver-related events in patients with HCV-associated compensated advanced chronic liver disease after oral antivirals. *J Hepatol* 72(3):472–480. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.10.005>
- Corma-Gomez A et al (2019) Liver stiffness at the time of sustained virological response predicts the clinical outcome in HIV/HCV-coinfected patients with advanced fibrosis treated with direct-acting antivirals. *Clin Infect Dis*. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz1140>
- Lledo GM et al (2018) Regression of liver fibrosis after curing chronic hepatitis C with oral antivirals in patients with and without HIV coinfection. *AIDS* 32(16):2347–2352
- Giannini EG et al (2019) Improvement in hepatitis C virus patients with advanced, compensated liver disease after sustained virological response to direct acting antivirals. *Eur J Clin Invest* 49(3):e13056
- Ravaioli F et al (2018) Hepatocellular carcinoma risk assessment by the measurement of liver stiffness variations in HCV cirrhotics treated with direct acting antivirals. *Dig Liver Dis* 50(6):573–579
- Calvaruso V, Craxi A (2020) Hepatic benefits of HCV cure. *J Hepatol* 73(6):1548–1556. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.08.006>
- Mauro E et al (2018) Portal pressure and liver stiffness measurements in the prediction of fibrosis regression after sustained virological response in recurrent hepatitis C. *Hepatology* 67(5):1683–1694
- Moser S et al (2016) Early decrease of liver stiffness after initiation of antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C. *Dig Liver Dis* 48(8):970–971
- Mandorfer M et al (2020) Changes in hepatic venous pressure gradient predict hepatic decompensation in patients who achieved sustained virologic response to interferon-free therapy. *Hepatology* 71(3):1023–1036
- Sayyar M et al (2019) Platelet count increases after viral elimination in chronic HCV, independent of the presence or absence of cirrhosis. *Liver Int* 39(11):2061–2065
- Mandorfer M et al (2020) Dynamics of platelet count after sustained virologic response do not mirror those of hepatic venous pressure gradient. *Liver Int* 40(4):988–989
- Reiberger T et al (2017) Austrian consensus guidelines on the management and treatment of portal hypertension (Billroth III). *Wien Klin Wochenschr* 129(Suppl 3):135–158
- D'Amico G et al (2018) Clinical states of cirrhosis and competing risks. *J Hepatol* 68(3):563–576
- Mandorfer M et al (2016) Sustained virologic response to interferon-free therapies ameliorates HCV-induced portal hypertension. *J Hepatol* 65(4):692–699
- Simbrunner B et al (2019) Gut-liver axis signaling in portal hypertension. *World J Gastroenterol* 25(39):5897–5917
- de Franchis R (2015) Expanding consensus in portal hypertension: report of the Baveno VI consensus workshop: stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 63(3):743–752
- Lens S et al (2017) Effects of all-oral anti-viral therapy on HVPG and systemic hemodynamics in patients with hepatitis C virus-associated cirrhosis. *Gastroenterology* 153(5):1273–1283.e1
- Lens S et al (2020) Clinical outcome and hemodynamic changes following HCV eradication with oral antiviral therapy in patients with clinically significant portal hypertension. *J Hepatol* 73(6):1415–1424. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.05.050>
- Mandorfer M et al (2020) Noninvasive diagnostics for portal hypertension: a comprehensive review. *Semin Liver Dis* 40(3):240–255. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1708806>
- Schwabl P et al (2017) Interferon-free regimens improve portal hypertension and histological necroinflammation in HIV/HCV patients with advanced liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 45(1):139–149
- Maieron A et al (2014) Von Willebrand Factor as a new marker for non-invasive assessment of liver fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 39(3):331–338
- Hametner S et al (2016) The VITRO score (von Willebrand factor antigen/Thrombocyte ratio) as a new marker for clinically significant portal

DFP-Webcast: Divertikel- erkrankungen im Fokus

Der Umgang mit Divertikelerkrankungen ist eine wahrhaft interdisziplinäre Herausforderung und bedarf einer engen Zusammenarbeit über das eigene Fachgebiet hinaus und betrifft zumindest Allgemeinmediziner, Internisten, Gastroenterologen, Chirurgen, Gynäkologen und Radiologen.

<http://bit.ly/divertikelerkrankung>

Dieser Webcast beleuchtet das Thema Diagnose und Therapie der Divertikelerkrankung somit aus internistischer und chirurgischer Sicht. Die Themenblöcke umfassen Definition, Diagnose, Verlauf, Klassifikation, Therapie, Komplikationen und Differentialdiagnosen, sowie die Unterschiede im Vorgehen bei akuter und chronischer Divertikulitis. Divertikelblutungen und operative Therapien sowie ein kurzes Video zur laparoskopischen Sigma-resektion sind ebenfalls Bestandteil dieser Fortbildung. Abgerundet wird diese DFP approbierte Fortbildung durch eine Panel-diskussion mit den beiden Experten Assoc. Prof. Priv.-Doz. Dr. Werner Dolak und OA Dr. Alexis Freitas, F.E.B.S..

Mit freundlicher Unterstützung von:
Gebro Pharma GmbH

- hypertension in comparison to other non-invasive parameters of fibrosis including ELFtest. PLoS ONE 11(2):e149230
29. Semmler G et al (2020) Non-invasive risk stratification after HCV-eradication in patients with advanced chronic liver disease. Hepatology. <https://doi.org/10.1002/hep.31462>. Online ahead of print
 30. Thabut D et al (2019) Validation of Baveno VI criteria for screening and surveillance of esophageal varices in patients with compensated cirrhosis and a sustained response to Antiviral therapy. Gastroenterology 156(4):997–1009.e5
 31. de Oliveira Andrade LJ et al (2009) Association between hepatitis C and hepatocellular carcinoma. J Glob Infect Dis 1(1):33–37
 32. Axley P et al (2018) Hepatitis C virus and Hepatocellular carcinoma: a narrative review. J Clin Transl Hepatol 6(1):79–84
 33. Calvaruso V et al (2018) Incidence of hepatocellular carcinoma in patients with HCV-associated cirrhosis treated with direct-acting antiviral agents. Gastroenterology 155(2):411–421.e4
 34. Kanwal F et al (2017) Risk of hepatocellular cancer in HCV patients treated with direct-acting antiviral agents. Gastroenterology 153(4):996–1005.e1
 35. Carrat F et al (2019) Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: a prospective cohort study. Lancet 393(10179):1453–1464
 36. Kozbial K et al (2018) Follow-up of sustained virological responders with hepatitis C and advanced liver disease after interferon/ribavirin-free treatment. Liver Int 38(6):1028–1035
 37. Cardoso H et al (2016) High incidence of hepatocellular carcinoma following successful interferon-free antiviral therapy for hepatitis C associated cirrhosis. J Hepatol 65(5):1070–1071
 38. Nahon P, Ganne-Carrié N (2019) Management of patients with pre-therapeutic advanced liver fibrosis following HCV eradication. JHEP Rep 1(6):480–489
 39. Degasperis E et al (2019) Factors associated with increased risk of de novo or recurrent hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis treated with direct-acting Antivirals for HCV infection. Clin Gastroenterol Hepatol 17(6):1183–1191.e7
 40. Ioannou GN et al (2019) Increased risk for hepatocellular carcinoma persists up to 10 years after HCV eradication in patients with baseline cirrhosis or high FIB-4 scores. Gastroenterology 157(5):1264–1278.e4
 41. Kanwal F et al (2020) Long-term risk of hepatocellular carcinoma in HCV patients treated with direct acting antiviral agents. Hepatology 71(1):44–55
 42. You MW et al (2020) Impact of liver-stiffness measurement on hepatocellular carcinoma development in chronic hepatitis C patients treated with direct-acting antivirals: a systematic review and time-to-event meta-analysis. J Gastroenterol Hepatol. <https://doi.org/10.1111/jgh.15243>. Online ahead of print
 43. Ogasawara N et al (2019) Advantage of liver stiffness measurement before and after direct-acting antiviral therapy to predict hepatocellular carcinoma and exacerbation of esophageal Varices in chronic hepatitis C. Hepatol Res 50(4):426–438. <https://doi.org/10.1111/hepr.13467>
 44. Conti F et al (2016) Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated with direct-acting antivirals. J Hepatol 65(4):727–733
 45. Rinaldi L et al (2019) Role of liver stiffness measurement in predicting HCC occurrence in direct-acting antivirals setting: a real-life experience. Dig Dis Sci 64(10):3013–3019
 46. Audureau E et al (2020) Personalized surveillance for hepatocellular carcinoma in cirrhosis – using machine learning adapted to HCV status. J Hepatol 73(6):1434–1445. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.05.052>
 47. Shiha G et al (2020) GES: a validated simple score to predict risk of HCC in patients with HCV-GT4 associated advanced liver fibrosis after oral antivirals. Liver Int. <https://doi.org/10.1111/liv.14666>. Online ahead of print
 48. Ogawa E et al (2018) Short-term risk of hepatocellular carcinoma after hepatitis C virus eradication following direct-acting anti-viral treatment. Aliment Pharmacol Ther 47(1):104–113
 49. Tani J et al (2020) Simple scoring system for prediction of hepatocellular carcinoma occurrence after hepatitis C virus eradication by direct-acting antiviral treatment: AllKagawa Liver Disease Group Study. Oncol Lett 19(3):2205–2212
 50. Alonso S et al (2020) A model based on non-invasive markers predicts very low hepatocellular carcinoma risk after viral response in HCV-advanced fibrosis. Hepatology. <https://doi.org/10.1002/hep.31588>. Online ahead of print
 51. van der Meer AJ et al (2012) Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. JAMA 308(24):2584–2593
 52. Backus LI et al (2011) A sustained virologic response reduces risk of all-cause mortality in patients with hepatitis C. Clin Gastroenterol Hepatol 9(6):509–516.e1
 53. Backus LI et al (2019) Impact of sustained Virologic response with direct-acting antiviral treatment on mortality in patients with advanced liver disease. Hepatology 69(2):487–497
 54. Nahon P et al (2017) Eradication of hepatitis C virus infection in patients with cirrhosis reduces risk of liver and non-liver complications. Gastroenterology 152(1):142–156.e2
 55. EASL recommendations on treatment of Hepatitis C 2020. J Hepatol, 2020.
 56. Farhang Zangneh H et al (2019) Cost effectiveness of hepatocellular carcinoma surveillance after a sustained virologic response to therapy in patients with hepatitis C virus infection and advanced fibrosis. Clin Gastroenterol Hepatol 17(9):1840–1849.e16
 57. Benhammou JN et al (2020) Nonalcoholic fatty liver disease risk factors affect liver-related outcomes after direct-acting antiviral treatment for hepatitis C. Dig Dis Sci. <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06457-2>. Online ahead of print
 58. Vandenbulcke H et al (2016) Alcohol intake increases the risk of HCC in hepatitis C virus-related compensated cirrhosis: a prospective study. J Hepatol 65(3):543–551
 59. Pol S, Vallet-Pichard A, Hermine O (2018) Extrahepatic cancers and chronic HCV infection. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 15(5):283–290

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.