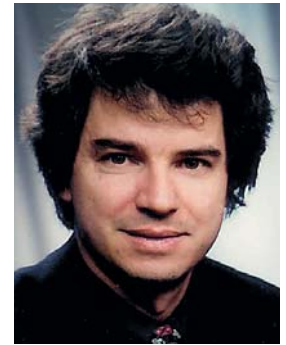


Altes und Neues von der chronischen Hepatitis C



Dr. Parnaz Ordubadi, Prim. Univ.-Prof. Dr. Michael Gschwantler

Weltweit stellt die chronische Hepatitis C ein bedeutendes medizinisches und sozioökonomisches Problem dar. Es wird geschätzt, dass weltweit etwa 170 Millionen Menschen mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) infiziert sind.

Exakte Zahlen für Österreich fehlen, aber man geht davon aus, dass ca. 90.000 Menschen (etwa 1% der Bevölkerung) infiziert sind. Die Prognose ist bei einem Großteil der Patienten gut, aber etwa 20% der Betroffenen entwickeln nach einer Krankheitsdauer von 20 bis 30 Jahren eine Leberzirrhose. Eine weitere Spätkomplikation ist das hepatozelluläre Karzinom.

Die Hepatitis C induzierte Leberzirrhose stellt in Österreich bereits die häufigste Indikation für eine Lebertransplantation dar. Umso wichtiger ist es, im klinischen Alltag an dieses Krankheitsbild zu denken, um bei Verdacht diagnostische Schritte einzuleiten und den betroffenen Patienten an ein spezialisiertes Therapiezentrum zu überweisen.

Spontanverlauf

Sehr selten entwickeln Betroffene nach einer Infektion eine akute Hepatitis C mit Symptomen wie Ikterus und

deutlichem Anstieg der Transaminasen. Bei 30-50% dieser Patienten kann eine Spontanausheilung erfolgen. Jedoch entwickeln 50-70% im Anschluss an eine akute Hepatitis C einen chronischen Verlauf. Definitionsgemäß spricht man bei einem Krankheitsverlauf von mehr als sechs Monaten von einer chronischen Hepatitis C, wobei neben HCV-Antikörpern auch Virusnukleinsäure im Serum des Patienten nachweisbar sein muss. Fulminante Verläufe einer Hepatitis-C-Infektion sind extrem selten.

Neue Studien zeigen, dass auch genetische Faktoren den klinischen Verlauf einer Hepatitis-C-Infektion entscheidend beeinflussen. Einer der bedeutendsten Marker scheint ein Polymorphismus zu sein, der nahe dem Interleukin-28B-Gen liegt. Nach den aktuellen Publikationen besteht die größte Chance für die Ausheilung einer akuten Hepatitis C (bis zu 55%), wenn an dieser Stelle der Allel-Typ C/C liegt, während die Varianten C/T bzw. T/T mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit einer spontanen Ausheilung assoziiert sind.

Wie bereits erwähnt haben Patienten mit einer chronischen Hepatitis C ein erhöhtes Risiko, eine Leberzirrhose und in weiterer Folge ein hepatozelluläres

Karzinom zu entwickeln. Die Progression zu einem Karzinom verläuft relativ langsam: Ca. 20% aller chronisch Infizierten entwickeln nach 20 Jahren eine Leberzirrhose, von denen wiederum ca. 5%/Jahr ein HCC. Das Vorliegen von Begleiterkrankungen, wie chronischer Alkoholkonsum, Koinfektionen mit dem Hepatitis-B-Virus oder HIV sowie Adipositas verschlechtert die Prognose einer chronischen Hepatitis C und kann die Progression in Richtung Leberzirrhose deutlich beschleunigen.

Übertragung

Bis in die späten 1980er-/frühen 1990er-Jahre erfolgte die Übertragung des HCV hauptsächlich über Blut und Blutprodukte (Blut-/Plasmaspender, -empfänger). Seit Blutspender und Blutprodukte mit modernen hochsensiblen Techniken auf HCV getestet werden, ist das Risiko einer Ansteckung auf diesem Weg extrem gering. Zur Zeit sind Gruppen wie Drogenabhängige (intravenöser Drogenabusus), Menschen mit Tattoos und Piercings, Dialysepatienten und Personal im Gesundheitswesen (Ärzte, Pflegepersonal,...) einem erhöhten Risiko für eine HCV-Infektion ausgesetzt.

Übertragungen durch Geschlechtsverkehr sind sehr selten. Ist eine Mutter zum Zeitpunkt der Geburt mit HCV infiziert, so ist eine Übertragung der Infektion auf das Kind während des Geburtsvorganges möglich – das Risiko beträgt allerdings nur etwa 3%.

Trotz genauer Anamneseerhebung bleibt bei 30-40% der Infizierten der Infektionsweg unklar.

Tabelle 1

Pegyliertes Interferon α	Dosierungsschema	
	plus	Ribavirin (Copegus®, Rebetol®)
Peginterferon α -2a (Pegasys®) 180 μ g 1 x wö. s.c. oder Peginterferon α -2b (Pegintron®) 1,5 μ g/kg KG 1 x wö. s.c.		Genotyp 1 und 4: 1.200mg tgl. (bei einem KG > 75 kg) bzw. 1.000 mg tgl. (bei einem KG < 75 kg) Genotyp 2 und 3: 800 mg tgl.

Klinische Symptome

Die meisten infizierten Patienten entwickeln primär einen chronischen Verlauf. Meist sind die Betroffenen asymptomatisch oder berichten nur über unspezifische Symptome, wie Schwäche, Müdigkeit, Appetitlosigkeit oder Oberbauchschmerzen. Häufig stellt die Diagnose der chronischen Hepatitis C einen Zufallsbefund dar.

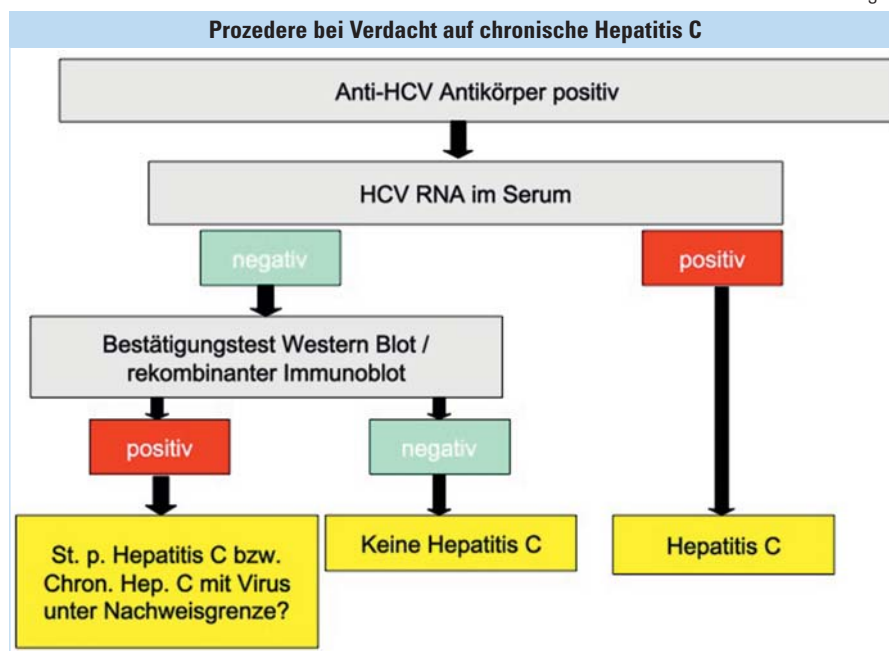
Bei Erhöhung der Transaminasen unklarer Genese sollte daher eine chronische Hepatitis C immer ausgeschlossen werden. Jedoch schließen normale Leberwerte das Vorliegen einer chronischen Hepatitis C nicht sicher aus, da manche Patienten nur intermittierend oder nie erhöhte Werte aufweisen. Dies erklärt auch die Tatsache, dass bei vielen betroffenen Patienten bei der Diagnosestellung bereits eine höhergradige Leberfibrose oder eine Leberzirrhose besteht.

Diagnosestellung

Wie bereits erwähnt, sollte bei allen Patienten mit erhöhten Transaminasen unklarer Genese unter anderem auch an eine Infektion mit dem HCV gedacht werden. Besonders bei Risikogruppen wie Drogenabhängigen, früheren Empfängern von Blutprodukten, Dialysepatienten und Mitarbeitern im Gesundheitssystem (nach entsprechender Exposition) sollte jedoch auch bei Leberwerten im Normbereich eine Untersuchung auf HCV-Antikörper veranlasst werden.

Bei Verdacht auf chronische Hepatitis C wird zunächst eine serologische Untersuchung auf HCV-Antikörper durchgeführt. Ein negatives Ergebnis bei immunkompetenten Patienten schließt eine HCV-Infektion aus. Lediglich Patienten unter immunsuppressiver Therapie stellen eine Ausnahme dar und können trotz HCV-Infektion serologisch negativ sein. Hier ist eine HCV-PCR anzuschließen.

Ein alleiniger Nachweis der HCV-Antikörper ist kein Beweis für eine chronische Hepatitis C. Generell muss zur Diagnosesicherung HCV-RNA im Serum mittels PCR nachgewiesen werden. Bei positivem Antikörpernachweis und negativer PCR handelt es sich entweder um eine spontan ausgeheilte HCV-Infektion oder um eine chronische Hepatitis C mit einem zur Zeit unter der Nachweisgrenze liegenden



Virustiter. Abbildung 1 zeigt das Prozedere bei Verdacht auf chronische Hepatitis C.

Die Bestimmung des Genotyps und der Viruskonzentration vor Therapiebeginn

Insgesamt werden sechs verschiedene Genotypen unterschieden: Am häufigsten findet sich in unseren Breitengraden der Genotyp 1, der am schwierigsten zu therapieren ist. Am zweithäufigsten ist der Genotyp 3. Eine Infektion mit dem Genotyp 2 ist wesentlich seltener. Genotyp 4 wird vor allem bei Patienten ägyptischer Herkunft gefunden, jedoch wird er zunehmend auch bei Österreichern entdeckt. Die Genotypen 5 und 6 sind in Europa bedeutungslos.

Die verschiedenen Genotypen unterscheiden sich nicht hinsichtlich Aggressivität des Virus, Klinik und Prognose. Es bestehen jedoch wichtige Unterschiede, was die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf eine antivirale Therapie, die erforderliche Therapiedauer sowie die Dosierung der antiviralen Substanzen betrifft. Somit ist eine Bestimmung des Genotyps nur vor einer geplanten Therapie sinnvoll und indiziert.

Eine quantitative Bestimmung der Viruskonzentration ist vor Therapiebeginn von großer Bedeutung: Einerseits besteht eine negative Korrelation zwischen der Höhe der Virämie und der Wahrscheinlichkeit, auf die Therapie

anzusprechen, andererseits ist der Titerverlauf während der Therapie für die Therapieplanung wichtig.

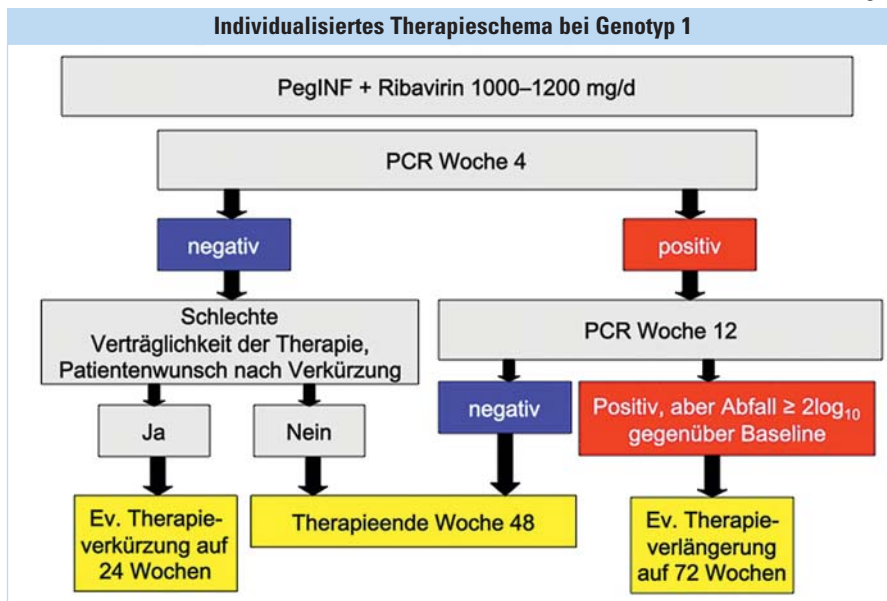
Die Bestimmung des Genotyps und der Viruskonzentration im Serum ist vor Therapiebeginn essentiell und unbedingt notwendig!

Therapie

Der derzeitige Standard entspricht einer Kombination aus einem pegylierten Interferon α und Ribavirin. Die heutigen Interferone sind an Polyethylenglykol (PEG) gekoppelt, was gegenüber älteren Präparaten den Vorteil einer längeren Serumhalbwertszeit hat. Somit ist eine einzige Injektion pro Woche ausreichend. Derzeit stehen in Österreich zwei pegylierte Interferone zur Verfügung: Pegasys® (Peginterferon α -2a) und Peginteron® (Peginterferon α -2b). Die jeweils empfohlenen Dosierungen für Interferon und Ribavirin (Copegus®, Rebetol®) sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Je nach Genotyp beträgt die Standard-Therapiedauer sechs Monate (Genotyp 2 und 3) bzw. zwölf Monate (Genotyp 1 und 4). Man geht jedoch immer mehr dazu über, anstatt dieser fixen, nur vom Genotyp abhängigen Therapiedauer, je nach Viruskinetik unter der Therapie eine individuelle Therapiedauer zu wählen (siehe Abschnitt „Durchführung einer individualisierten Therapie“).

Abbildung 2



Ansprechen auf die antivirale Therapie

Der primäre Parameter zur Beurteilung des Therapieerfolges ist die HCV-RNA im Serum. Um den Therapieverlauf beurteilen zu können, ist es notwendig, die unterschiedlichen Ansprechtypen zu kennen:

„Sustained virological response“ (SVR)

Dies ist das Ziel der antiviralen Therapie der chronischen Hepatitis C und entspricht jenen Patienten, die unter Therapie HCV-RNA-negativ werden und nach einer Verlaufsbeobachtung von

mindestens sechs Monaten nach Therapieende negativ bleiben. Patienten, die durch eine antivirale Therapie eine SVR erreichen, gelten als „geheilt“. Mit der derzeitigen Standardtherapie kann bei 35-50% aller Patienten mit Genotyp 1 und Genotyp 4 bzw. bei 80-90% aller Patienten mit Genotyp 2 und Genotyp 3 eine SVR erzielt werden. Patienten, die bereits nach vier Wochen Therapie eine negative PCR aufweisen („rapid virologic response“ = RVR) haben ausgezeichnete Chancen auf eine SVR.

Zwar berichteten einzelne Wissenschaftler, dass auch viele Jahre nach erfolgreicher Therapie mittels hochsensitiver PCR-Techniken im Lebergewebe Viren nachweisbar sind, doch scheinen diese minimalen Mengen an Viren – sofern sie überhaupt replikationsfähig sind – keine pathologische und somit klinische Bedeutung zu haben.

„Non response“

In diesen Fällen sind die Viren gegen Interferon resistent und bleiben während der gesamten Therapiedauer im Serum nachweisbar. Ein „Non-Response“ liegt vor, wenn nach zwölf Wochen Therapie die Viruskonzentration nicht um mindestens zwei dekadische Logarithmen abgesunken ist oder wenn nach sechs Monaten immer noch Virus im Serum nachweisbar ist. In diesem Fall ist ein Abbruch der Therapie vorgesehen.

„Relapse“

Zwar sinkt hier die Viruslast während der Therapie unter die Nachweisgrenze,

aber bereits innerhalb der ersten sechs Monate nach Therapieende ist das Virus wieder nachweisbar.

„Breakthrough“

Selten kommt es vor, dass zwar die Viruslast unter die Nachweisgrenze sinkt, jedoch unter laufender Therapie die PCR wieder positiv wird. Bei diesen Patienten sollte die Therapie abgebrochen werden, da eine Interferonresistenz vermutet werden muss.

Durchführung einer individualisierten Therapie

Der wichtigste Parameter zur Beurteilung des Erfolges der Therapie scheint das virologische Ansprechen während der frühen Phase der antiviralen Behandlung zu sein: Je früher das Virus im Serum nicht mehr nachweisbar ist, desto höher ist die Chance, eine SVR zu erzielen und desto eher kann die Therapiedauer gekürzt werden. Daher ist zu empfehlen, die Therapiedauer individuell nach Ansprechen des jeweiligen Patienten zu wählen.

Therapie bei Genotyp 1

Nach vier Wochen Therapie sollte erstmals eine PCR durchgeführt werden (Bedeutung siehe weiter unten). Nach zwölf Wochen Therapie wird der Virustiter im Serum neuerlich bestimmt. Zu diesem Zeitpunkt sollte die Viruskonzentration idealerweise um mindestens zwei dekadische Logarithmen (d.h. um mehr als 99%) im Vergleich zum Ausgangswert (vor Therapiebeginn) gesunken sein. Falls dies nicht der Fall ist, sollte die Therapie abgebrochen werden, da eine Interferonresistenz anzunehmen ist.

Bei Patienten, bei denen die Viruskonzentration zu Woche 12 um mehr als 99% gesunken ist, wird die Therapie zunächst bis Woche 24 fortgesetzt (= Monat 6). Falls zu diesem Zeitpunkt das Virus im Serum mittels PCR noch nachweisbar ist, wird die Therapie abgebrochen. Bei negativer PCR zu Woche 24 wird die Therapie je nach Viruskinetik (siehe unten) bis Woche 48 bzw. bis Woche 72 fortgesetzt und dann beendet.

Zwei Studien (Zeuzem et al; Ferenci et al) zeigten, dass bei Patienten, die bereits zu Woche 4 PCR negativ (= rapid virologic response = RVR) sind, auch durch eine Verkürzung der Therapiedauer auf 24 Wochen Heilungsraten

Tabelle 2

Nebenwirkungen der antiviralen Therapie mit Peginterferon α und Ribavirin	
Nebenwirkungen von Interferon α	
<ul style="list-style-type: none"> • „Grippearartige“ Symptome wie Fieber, Kopfschmerzen und Übelkeit • Müdigkeit, Schlafstörungen, Depressionen • Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust • Gastrointestinale Unverträglichkeit, Diarrhö • Laborveränderungen: Leukozytopenie, Thrombozytopenie, • Hypertriglyceridämie • Schilddrüsenfunktionsstörungen • Haarausfall • Exantheme • Induktion von Autoimmunerkrankungen 	
Nebenwirkungen von Ribavirin	
<ul style="list-style-type: none"> • Laborveränderungen wie hämolytische Anämie, Hyperuricämie • Teratogenität • Exantheme, Pruritus • Appetitlosigkeit • Husten • Schlafstörungen 	

von 75-89% erzielt werden können. Dies gilt vor allem für Patienten, die vor Therapiebeginn eine niedrige Viruslast zeigen. Da es sich jedoch um nichtrandomisierte Studien handelt, wird nicht generell eine Therapieverkürzung empfohlen – vor allem bei Patienten mit hoher Viruslast – da vermutet wird, dass eine Therapiedauer von 48 Wochen die SVR-Rate noch um einige Prozent steigern kann. Besonders bei schlechter Verträglichkeit der Therapie sollte bei Patienten mit RVR jedoch eine Verkürzung der Therapie auf 24 Wochen ernstlich erwogen werden.

Auf Grund der Ergebnisse mehrerer Studien (Berg et al, Sánchez-Tapias et al, Pearlman et al) wird empfohlen, bei Patienten, bei denen zu Woche 12 die Viruskonzentration zwar um mehr als zwei dekadische Logarithmen gesunken ist, aber noch immer Virus im Serum nachweisbar ist, die Therapiedauer auf 72 Wochen zu verlängern. Diese Studien zeigten durch eine Verlängerung der Therapie auf 72 Wochen signifikant höhere SVR-Raten. Abbildung 2 zeigt das Therapieschema bei chronischer Hepatitis C mit Genotyp 1 in Abhängigkeit von der Viruskinetik.

Therapie bei den Genotypen 2 und 3

Derzeit ist die Standardtherapie der chronischen Hepatitis C mit Genotyp 2 und 3 eine Kombinationstherapie mit pegyliertem Interferon α und Ribavirin durch 24 Wochen.

Eine große Studie (Shiffman et al) zeigte, dass auch bei Patienten, die zu Woche 4 PCR negativ sind (= RVR), keine generelle Verkürzung der Therapie auf weniger als 24 Wochen empfohlen werden sollte, da dadurch die Chance, eine SVR zu erzielen, reduziert wird. Wiederum sollte nur bei jenen Patienten, die eine RVR aufweisen und die Therapie sehr schlecht vertragen bzw. der Patient dies ausdrücklich wünscht, eine Verkürzung der Therapiedauer auf 12–16 Wochen erwogen werden.

Patienten, die zu Woche 4 noch PCR positiv sind, weisen in allen Studien relativ niedrige SVR-Raten auf. Daher wird bei diesen Patienten eine Therapiedauer von 48 Wochen empfohlen (obwohl diese Vorgangsweise derzeit noch nicht durch publizierte Daten unterstützt wird).

Abbildung 3 zeigt das empfohlene Therapieschema bei chronischer Hepati-

tis C mit Genotyp 2 und 3 in Abhängigkeit von der Viruskinetik.

Chance auf Heilung – Neues von der chronischen Hepatitis C

Wie schon lange bekannt, beeinflussen neben der Viruskinetik auch andere Faktoren wie Leberzirrhose, Viruslast, Patientenalter, BMI (Body Mass Index) und Begleiterkrankungen (z.B. Steatosis hepatis, Diabetes mellitus) das Ansprechen auf eine antivirale Therapie.

In rezenten Studien konnte gezeigt werden, dass ein Single-Nukleotid Polymorphismus im Bereich rs12979860 am Chromosom 19, nahe dem Gen für Interleukin 28B, hochsignifikant mit der Wahrscheinlichkeit, eine SVR zu erreichen, assoziiert ist. Die günstigste Variante mit dem besten Ansprechen auf eine antivirale Therapie ist jene, wenn an dieser Stelle der Allel-Typ C/C lokalisiert ist. Das unterschiedliche Ansprechen von Afroamerikanern gegenüber Europäern – Europäer scheinen häufiger den C/C Genotyp zu haben – ist somit zum Teil durch den eben erwähnten Polymorphismus zu erklären. Andere Polymorphismen werden zur Zeit untersucht und es wird erwartet, dass die Bestimmung dieser Polymorphismen in naher Zukunft zum Standardprozedere dazugehören wird, um vor Beginn der Behandlung die Erfolgsaussichten abschätzen und individuelle Therapieschemata planen zu können.

Nebenwirkungen und Kontraindikationen

Nebenwirkungen

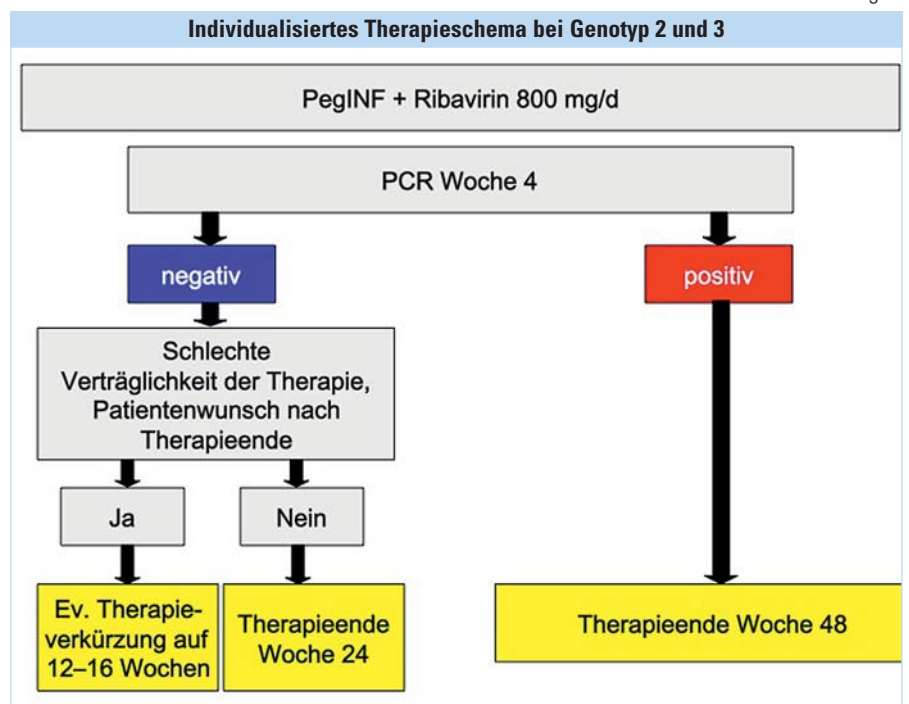
Vor Therapiebeginn ist es wichtig, den Patienten über mögliche Nebenwirkungen einer antiviralen Therapie aufzuklären. Vor allem ist die vermutete teratogene Wirkung von Ribavirin zu betonen. Eine Kontrazeption ist daher bei beiden Geschlechtern sowohl während der Therapie als auch bis sechs Monate nach Therapieende indiziert.

Generell wird empfohlen, bei allen unter Therapie stehenden Patienten in regelmäßigen Abständen (alle vier Wochen) klinische Kontrollen sowie Laborkontrollen durchzuführen, um eventuell auftretende Nebenwirkungen frühzeitig zu erkennen und, wenn möglich, zu therapieren. Tabelle 2 zeigt eine Auflistung möglicher Nebenwirkungen von Interferon α bzw. Ribavirin.

Kontraindikationen

Vor Therapiebeginn muss eine exakte Anamnese erhoben und eine genaue klinische Untersuchung durchgeführt werden. Zusätzlich ist eine umfangreiche Laboruntersuchung erforderlich. Diese Voruntersuchungen dienen dazu, den Schweregrad der Lebererkrankung sowie eventuell vorhandene Begleiterkrankungen festzustellen, sowie mögliche Kontra-

Abbildung 3



indikationen gegen eine antivirale Therapie (siehe Tabelle 3) auszuschließen.

Tabelle 3

Einladung in den Golden Club

Patienten müssen vor Therapiebeginn detailliert über die möglichen Nebenwirkungen einer antiviralen Therapie aufgeklärt werden. In einigen Fällen kann eine Leberbiopsie vor Therapiebeginn – diese ist generell nicht zwingend erforderlich – sinnvoll sein, um die Aktivität der Entzündung und das Stadium der Leberfibrose zu beurteilen und somit den Entschluss zur Therapie zu erleichtern. Auf Grund der hohen Kosten und Risiken der antiviralen Therapie wird empfohlen, dass die Indikation nur von einem Spezialisten auf individueller Basis gestellt wird.

Neue Substanzen

In zahlreichen klinischen Studien werden neue Substanzen, die in den Lebenszyklus des Virus eingreifen und spezifische HCV-Enzyme hemmen, getestet. Dieses Therapiekonzept wird als STAT-C (Specifically Targeted Antiviral Therapy for HCV) bezeichnet. Zu diesen Substanzen gehören unter anderem Proteasehemmer, Polymerasehemmer und Helicasehemmer. Am weitesten fortgeschritten ist die Entwicklung von Proteasehemmern. Vor allem zwei Substanzen – Telaprevir und Boceprevir – zeigten in Phase-2-Studien hervorragende Ergebnisse und werden voraussichtlich in zwei bis drei Jahren zugelassen und am Markt erhältlich sein. Diese Medikamente führen als Monotherapie verabreicht sehr bald zu einer Resistenzentwicklung, sodass sie derzeit als ergänzende Substanzen zur Standardtherapie mit Interferon α und Ribavirin betrachtet werden müssen. Durch die Dreierkombination Telaprevir plus Peginterferon plus Ribavirin konnten die SVR-Raten im Vergleich zur derzeitigen Standardtherapie um 20% gesteigert werden, sogar bei einer Therapieverkürzung auf sechs Monate.

Dieses Therapiekonzept wird in Zukunft auch früheren „Non Respondern“ neue Chancen bieten: In einer Studie, in welcher durch zwölf Wochen die Dreier-Kombination (Peginterferon plus Ribavirin plus Telaprevir) gefolgt von zwölf Wochen Standardtherapie verabreicht wurde, konnte bei 39% der Patienten eine SVR erzielt werden.

Die Zukunftsvision in der Therapie der chronischen Hepatitis C ist eine

Kontraindikationen gegen eine antivirale Therapie
Kontraindikationen gegen Interferon α
<ul style="list-style-type: none"> • dekompensierte Leberzirrhose • Hepatische Enzephalopathie, Aszites, Ösophagusvarizen • Thrombozytopenie ($< 50.000/\mu\text{l}$), Leukozytopenie ($< 2.000/\mu\text{l}$) • schwere Allgemeinerkrankungen • Autoimmunerkrankungen • Schwangerschaft oder unzureichende Kontrazeption • Gleichzeitige Antikoagulation • endogenen Depression, Schizophrenie, Epilepsie • aktiver Drogen- oder Alkoholabusus • Psoriasis und andere Hauterkrankungen
Kontraindikationen gegen Ribavirin
<ul style="list-style-type: none"> • Anämie • symptomatische koronare Herzkrankheit • Vorsicht bei Vorliegen von vaskulären Risikofaktoren (Diabetes mellitus, Hypertonie, Hyperlipidämie, Nikotinabusus, Adipositas) • Gicht • Alter über 65 Jahre (Indikation nur mit Vorsicht durch einen Spezialisten)

Kombination von Proteasehemmern und Polymerasehemmern ohne Interferon α und Ribavirin, um den Patienten jegliche Nebenwirkungen dieser Substanzen zu ersparen.

Dr. Parnaz Ordubadi
 Prim. Univ.-Prof.
 Dr. Michael Gschwantler
 Wilhelminenspital, 4. Medizinische
 Abteilung
 Tel: +43/1/49 150-24 01
 Fax: +43/1/49 150-24 09
parnaz.ordubadi@wienkav.at