

Therapie der chronischen Hepatitis C – aktueller Standard und Zukunftsperspektiven



Prim. Univ.-Prof. Dr. Michael Gschwantler, Dr. Emina Dulic-Lakovic, Dr. Melisa Dulic

Mit weltweit etwa 200 Millionen Betroffenen stellt die chronische Hepatitis C ein bedeutendes medizinisches und sozioökonomisches Problem dar. Die Prävalenz chronischer Infektionen mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) variiert beträchtlich zwischen verschiedenen Ländern. Für Österreich fehlen exakte Daten. Man nimmt jedoch an, dass ca. 90.000 Menschen (etwa 1% der Bevölkerung) infiziert sind. Hepatitis-C-induzierte Lebererkrankungen stellen in Österreich derzeit die wichtigste Indikation für eine Lebertransplantation dar. Eine frühe Diagnosestellung und Therapie ist entscheidend, um Spätkomplikationen wie Leberzirrhose und hepatozelluläres Karzinom zu verhindern. Im vorliegenden Artikel wird zunächst die derzeitige Standardtherapie der chronischen Hepatitis C

beschrieben. Anschließend wird über aktuelle Neuerungen berichtet.

Was ist die aktuelle Standardtherapie der chronischen Hepatitis C?

Der derzeitige Goldstandard in der Therapie der chronischen Hepatitis C ist die Kombination aus pegyliertem Interferon α plus Ribavirin. Moderne pegylierte Interferone haben im Vergleich zu den früher verwendeten Interferonen den Vorteil einer deutlich verlängerten Serumhalbwertszeit, sodass eine einzige subkutane Gabe pro Woche ausreichend ist. Derzeit stehen in Österreich zwei pegylierte Interferone zur Verfügung: Pegasys® (pegyliertes Interferon α -2a) und PegIntron® (pegyliertes Interferon α -2b). Die empfohlene Dosierung beträgt für Pegasys® 180 mg s.c. einmal wöchentlich, PegIntron® wird nach Körpergewicht dosiert (1,5 μ g/kg KG/Woche).

Die empfohlene Therapiedauer richtete sich bis vor kurzem ausschließlich nach dem Genotyp und betrug sechs Monate für die Genotypen 2 und 3 bzw. 12 Monate für die Genotypen 1 und 4. Derzeit wird das Konzept der individualisierten Therapiedauer favorisiert (siehe unten). Der HCV-Genotyp beeinflusst auch die Dosierung von Ribavirin (Copegus®, Rebetol®), welche bei Patienten, die mit einem Genotyp 1 oder 4 infiziert sind, 1.000 mg täglich bei einem Körpergewicht unter 75 kg, bzw. 1.200 mg täglich bei einem Körpergewicht über 75 kg beträgt. Bei den Genotypen 2 und 3 ist eine Tagesdosis von 800 mg Ribavirin ausreichend. Ribavirin wird in Form von 200 mg Tabletten oral

verabreicht, wobei die Tagesdosis meist zur Hälfte in der Früh und zur Hälfte am Abend eingenommen wird.

Wann sollte eine antivirale Therapie durchgeführt werden und welche Kontraindikationen sind zu beachten?

Im Rahmen der derzeitigen Standardtherapie können eine Reihe von Nebenwirkungen auftreten (siehe Tabelle 1), aus welchen sich zahlreiche Kontraindikationen ableiten (siehe Tabelle 2). Aus diesem Grund muss für jeden Patienten die Indikation zur antiviralen Therapie nach sorgfältigem Abwägen des möglichen Benefits gegen das zu erwartende Risiko und nach genauester Aufklärung gestellt werden. Manchmal kann als Entscheidungshilfe – besonders bei Patienten, die mit einem Genotyp 1 oder 4 infiziert sind – die Durchführung einer Leberbiopsie sinnvoll sein, um die Entzündungsaktivität und das Fibrosestadium zu bestimmen.

Bei Patienten, die stabil auf eine Substitutionstherapie eingestellt sind, kann eine antivirale Therapie der chronischen Hepatitis C durchgeführt werden. In vielen Fällen ist jedoch eine intensive interdisziplinäre Zusammenarbeit (z.B. mit Psychiatern, Sozialarbeitern oder Drogentherapeuten) erforderlich.

Was ist während der antiviralen Therapie zu beachten?

Vor Therapiebeginn müssen mit dem Patienten mögliche Nebenwirkungen genau besprochen werden (siehe Tabelle 1). Insbesondere muss der Patient darauf

Tabelle 1

Nebenwirkungen der antiviralen Therapie mit Peginterferon α und Ribavirin

Nebenwirkungen von Interferon α

- „grippeartige“ 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

- Laborveränderungen: Hämolytische Anämie, Hyperuricämie
- Teratogenität
- Exantheme, Pruritus
- Appetitlosigkeit
- Husten
- Schlafstörungen

aufmerksam gemacht werden, dass während der Therapie und innerhalb der ersten sechs Monate nach Therapieende auf eine strenge Kontrazeption zu achten ist, unabhängig davon, ob der Mann oder die Frau therapiert werden, da eine teratogene Wirkung von Ribavirin beim Menschen nicht ausgeschlossen werden kann.

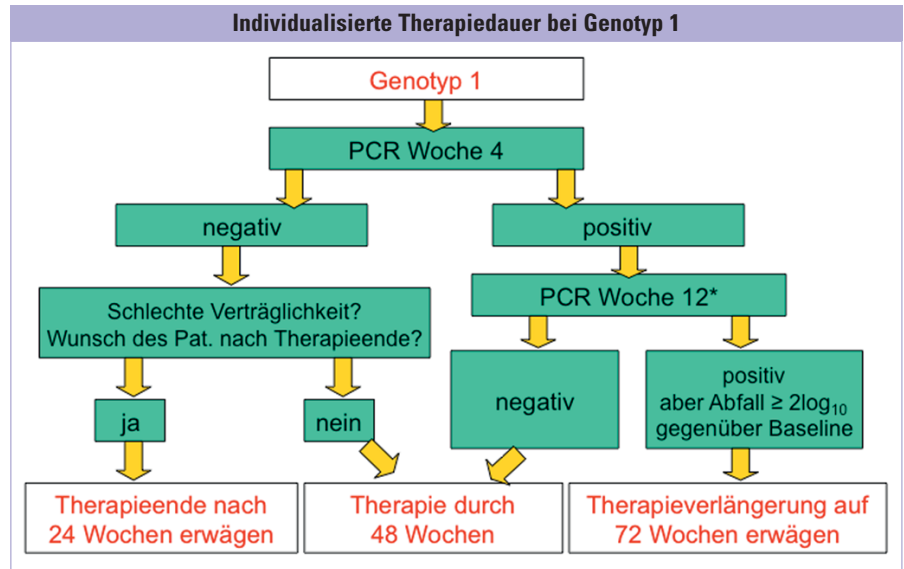
Prinzipiell sollten alle Patienten unter Therapie mit pegyliertem Interferon α und Ribavirin engmaschig (meist in vierwöchigen Intervallen) kontrolliert werden. Im Rahmen der Kontrollen sollte neben den Transaminasen auch das Blutbild bestimmt werden, um therapiebedingte Veränderungen (Anämie, Thrombozytopenie oder Leukozytopenie) zu erfassen und darauf reagieren zu können. Alle drei Monate sollten Kontrollen der Schilddrüsenhormone, der Triglyceride und der Harnsäure durchgeführt werden. Die zur Bestimmung des virologischen Ansprechens empfohlenen PCR-Kontrollen sind in den Abbildungen 1 und 2 zusammengefasst. Bei allen Genotypen sollte zu Woche 4 eine qualitative PCR durchgeführt werden, da daraus – wie neueste Forschungsergebnisse zeigen konnten – eventuell eine Verkürzung der Therapiedauer resultieren kann (siehe unten).

Welche Ansprechtypen auf die antivirale Therapie können unterschieden werden?

Für die Beurteilung des Therapieerfolges ist es nötig, die unterschiedlichen Ansprechtypen auf die antivirale Therapie zu kennen:

„Sustained response“: Das Erreichen einer „sustained response“ (SVR) stellt das Ziel der Therapie der chronischen Hepatitis C dar. In diesem Fall sinkt der Virustiter während der Therapie unter die Nachweisgrenze und auch nach Therapieende kann HCV-RNA nicht im Serum nachgewiesen werden. Von einer SVR spricht man per definitionem, wenn sechs Monate nach Therapieende keine HCV-RNA im Serum nachweisbar ist. Große Studien haben gezeigt, dass dies einer Heilung der Infektion entspricht und zu einem späteren Zeitpunkt mit keinen Rezidiven zu rechnen ist.

„Relapse“: Leider kommt es bei einem Teil der Patienten, die primär gut auf die antivirale Therapie ansprechen und während der Therapie HCV-RNA negativ werden, innerhalb der ersten



sechs Monate nach Therapieende zum Wiederauftreten von HCV-RNA im Serum.

„Break-through“: Kommt es während der antiviralen Therapie zum Wiederauftreten des Virus im Serum, nachdem der Virustiter zuvor schon unter der Nachweisgrenze war, so spricht man von einem „break-through“. In diesem Fall sollte die Therapie abgebrochen werden, da eine Interferonresistenz des Virusstammes anzunehmen ist.

„Non-response“: Eine „Non-response“ liegt vor, wenn nach 12 Wochen Therapie die Viruskonzentration im Serum im Vergleich zum Ausgangswert nicht um mindestens zwei dekadische Logarithmen (d.h. > 99%) abgesunken ist oder wenn nach 24 Wochen Therapie immer noch HCV-RNA im Serum nachweisbar ist. Bei Vorliegen einer „Non-response“ sollte die antivirale Therapie abgebrochen werden, da große Studien gezeigt haben, dass bei Fortführung der Therapie die Chance auf eine SVR so gering ist, dass die Erfolgsaussichten der Therapie in keinem vernünftigen Verhältnis zu Risiko und Kosten stehen.

Was versteht man unter dem modernen Konzept der „individualisierten Therapiedauer“?

Es hat sich gezeigt, dass der wichtigste Parameter zur Beurteilung der Chancen, eine SVR zu entwickeln, das virologische Ansprechen während der Frühphase der antiviralen Therapie ist: Je früher im Laufe der Therapie die HCV-RNA aus

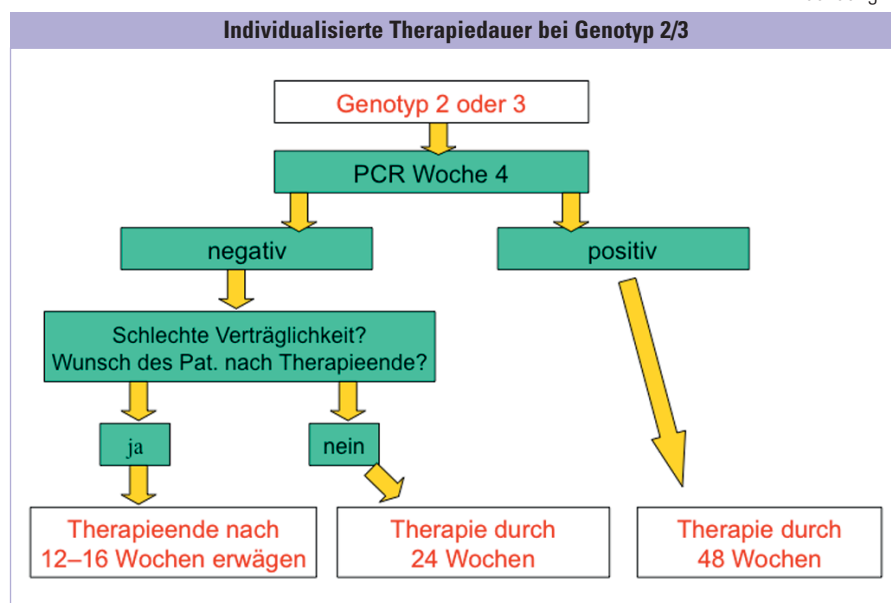
dem Serum verschwindet, desto höher sind die Chancen, eine SVR zu erzielen und desto kürzer ist die Behandlungsdauer, die notwendig ist. Es wird deshalb empfohlen, die Therapiedauer individuell – abhängig vom virologischen Ansprechen des Patienten – zu wählen.

Individualisierte Therapiedauer bei Genotyp 1

Vier Wochen nach Therapiebeginn sollte erstmals eine PCR durchgeführt werden. Einige Studien zeigten, dass bei Patienten, die bereits zu Woche 4 PCR-negativ sind (man spricht in diesem Zusammenhang von einer „rapid virologic response“, RVR), auch bei einer Verkürzung der Therapiedauer auf 24 Wochen sehr gute Heilungsraten (SVR 77–90%) erzielt werden können. Dies gilt insbesondere für Patienten, die vor Therapiebeginn eine niedrige Viruslast aufweisen (je nach Studie < 600.000 IU/ml bzw. < 800.000 IU/ml). Trotz dieser Erfolge empfehlen wir speziell bei Patienten, die vor Therapiebeginn eine hohe Viruslast aufweisen, keine generelle Therapieverkürzung auf 24 Wochen, da es Hinweise gibt, dass auch bei Patienten mit RVR die SVR-Raten durch eine 48-wöchige Therapie noch um einige Prozentpunkte gesteigert werden können. Besonders bei schlechter Verträglichkeit der antiviralen Therapie sollte jedoch die Möglichkeit einer Therapieverkürzung mit dem Patienten diskutiert werden.

Nach 12 Wochen Therapie wird der Virustiter im Serum neuerlich bestimmt. Falls zu diesem Zeitpunkt die Viruskon-

Abbildung 2



zentration nicht um mindestens zwei dekadische Logarithmen (d.h. um mehr als 99%) im Vergleich zum Ausgangswert vor Therapiebeginn gesunken 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). Ist zu diesem Zeitpunkt das Virus im Serum mittels PCR noch nachweisbar, wird die Therapie abgebrochen.

Tabelle 2

Kontraindikationen gegen eine antivirale Therapie
Kontraindikationen gegen Interferon α
<ul style="list-style-type: none"> • Thrombozytopenie ($< 50.000/\mu\text{l}$), Leukozytopenie ($< 2.000/\mu\text{l}$) • schwere Allgemeinerkrankungen • Autoimmunerkrankungen • Schwangerschaft oder unzureichende Kontrazeption • endogene Depression, Schizophrenie, Epilepsie • aktiver Drogen- oder Alkoholabusus • Psoriasis und andere Hauterkrankungen • dekompensierte Leberzirrhose • hepatische Enzephalopathie, Aszites, Ösophagusvarizen
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)

Bei negativer PCR zu Woche 24 wird die Therapie bis Woche 48 fortgesetzt, falls zu Woche 12 kein Virus mehr im Serum nachweisbar war. Falls der Patient zu Woche 12 noch PCR-positiv war, wird die Therapie bis Woche 72 fortgesetzt. Den rationalen Hintergrund für diese Vorgangsweise lieferten mehrere Studien, die zeigten, dass bei Patienten, bei denen zu Woche 12 die Viruskonzentration zwar um mehr als 99% gesunken ist, aber immer noch das Virus nachweisbar ist, die SVR-Raten durch eine Verlängerung der Therapie auf 72 Wochen (im Vergleich zu einer Therapie durch 48 Wochen) signifikant erhöht werden können. Die Wahl der Therapiedauer in Abhängigkeit von der Viruskinetik beim Genotyp 1 ist in Abbildung 1 zusammengefasst.

Individualisierte Therapiedauer bei Genotyp 2 und 3

Auch bei den Genotypen 2 und 3 sollte bereits nach vier Wochen Therapie die Virusmenge im Serum kontrolliert werden. Mehrere Studien zeigten, dass Patienten, die eine RVR aufweisen, d.h. bei denen bereits nach vier Wochen Therapie kein Virus mehr im Serum nachweisbar ist, auch im Falle einer Therapieverkürzung auf 12 bis 16 Wochen eine sehr hohe Chance auf eine SVR haben. Die größte bisher publizierte Studie ergab jedoch, dass bei Patienten mit RVR die SVR-Raten nach 24 Wochen Therapie signifikant höher sind als nach 16 Wochen Therapie. Eine Verkürzung der Therapiedauer auf 12–16 Wochen ist daher auch bei Patienten mit RVR nur

dann zu empfehlen, wenn die antivirale Therapie sehr schlecht vertragen wird oder der Patient dies ausdrücklich wünscht.

Patienten, die zu Woche 4 noch PCR positiv sind, weisen in allen Studien nach einer 24-wöchigen Therapie relativ niedrige SVR-Raten auf. Es wird daher empfohlen, bei diesen Patienten die Therapiedauer auf 48 Wochen zu verlängern, obwohl es für diese Vorgangsweise bisher in der Literatur keine überzeugenden Belege gibt. Die Wahl der Therapiedauer in Abhängigkeit von der Viruskinetik bei den Genotypen 2 und 3 ist in Abbildung 2 zusammengefasst.

Wie hoch sind die Heilungschancen mit der derzeitigen Standardtherapie?

Der wichtigste Faktor, der die Erfolgsaussichten einer antiviralen Therapie determiniert, ist der Genotyp: Die Heilungschancen bei Genotyp 1 betragen 40–50%, bei den Genotypen 2 und 3 hingegen trotz der kürzeren Therapiedauer und der niedrigeren Ribavirindosis 80–90%. Weitere Faktoren, die in Studien als positive Prädiktoren hinsichtlich des Ansprechens auf die antivirale Therapie identifiziert wurden, sind: niedrige Viruslast vor Therapiebeginn, junges Alter, niedriger BMI, präzirrhotisches Stadium, Fehlen einer signifikanten Steatosis hepatis sowie Nichtvorhandensein eines Diabetes mellitus. Afroamerikaner hatten in klinischen Studien regelmäßig geringere SVR-Raten als Kaukasier.

Was sind die wichtigsten Limitationen der derzeitigen Standardtherapie?

Leider können mit der derzeitigen Standardtherapie nicht alle Patienten geheilt werden, sondern die Erfolgsaussichten sind „nur“ 40–50% für Infektionen mit dem Genotyp 1 und 80–90% für Infektionen mit den Genotypen 2 und 3. Es stellt sich daher die Frage, wie man jene Patienten behandeln soll, die auf die Standardtherapie nicht angesprochen haben. Dabei muss zwischen „Relapsen“ und „Nonrespondern“ unterschieden werden: „Relapser“ haben eine akzeptable Heilungschance, wenn die Standardtherapie ein zweites Mal durchgeführt wird und die Therapiedauer dabei sechs Monate länger dauert als bei der Ersttherapie.

Patienten hingegen, die auf eine Ersttherapie mit pegyliertem Interferon plus Ribavirin eine „Nonresponse“ zeigten, haben auch im Falle einer Zweittherapie mit dem derzeitigen Standardregime sehr niedrige Erfolgsaussichten (etwa 6–10%).

Ein weiteres großes Problem besteht darin, dass aufgrund von Kontraindikationen (siehe Tabelle 2) nur ein relativ geringer Anteil aller Patienten mit chronischer Hepatitis C für eine antivirale Therapie geeignet ist. Aus den genannten Gründen ist die Entwicklung effektiverer und nebenwirkungsärmerer Medikamente von größter Bedeutung.

Welche aktuellen Neuerungen gibt es auf dem Gebiet der Therapie der chronischen Hepatitis C?

In einer genomweiten Assoziationsstudie konnte vor kurzem gezeigt werden, dass ein Single-Nukleotid-Polymorphismus im Bereich rs12979860 am Chromosom 19 (19q13.13), nahe dem Gen für Interleukin 28B, hochsignifikant mit der Wahrscheinlichkeit, eine SVR zu erreichen, assoziiert ist. Der Genotyp mit günstiger Prognose ist bei Kaukasiern wesentlich häufiger zu finden als bei Afroamerikanern. Das unterschiedliche Ansprechen von Kaukasiern und Afroamerikanern auf die antivirale Therapie ist demnach zur Hälfte durch den genannten Polymorphismus erklärbar. Auch für einige andere Polymorphismen konnte ein Einfluss auf die

Erfolgsaussichten der Therapie nachgewiesen werden. Es ist daher zu erwarten, dass die Bestimmung zumindest einiger dieser Polymorphismen in Zukunft klinischer Standard werden wird, um bereits vor Therapiebeginn die Erfolgsaussichten der Therapie genauer abschätzen zu können und vielleicht auch die genaue Therapiedauer auf individueller Basis besser planen zu können.

Eine ganze Reihe von Substanzen, die spezifisch bestimmte Moleküle des HCV hemmen (darunter Protease-, Polymerase-, und Helicaseinhibitoren) oder das Immunsystem modulieren, befinden sich derzeit in klinischer Testung. Das Konzept, gezielt im Labor Substanzen zu synthetisieren, die bestimmte HCV-Enzyme hemmen, wird als STAT-C („specificity targeted antiviral therapy for HCV“) bezeichnet.

Am weitesten fortgeschritten ist in diesem Zusammenhang die Entwicklung von sogenannten Proteasehemmern. Besonders zwei Proteasehemmer (Telaprevir und Boceprevir) zeigten in Phase-2-Studien sehr vielversprechende Ergebnisse und werden wohl in etwa zwei Jahren Marktreife erlangen. Diese Substanzen werden vorläufig nur in Kombination mit Interferon und Ribavirin angewandt. Die bisher vorliegenden Studienergebnisse lassen erwarten, dass mit Hilfe dieser Substanzen die SVR-Raten bei Genotyp 1 um etwa 20% gehoben werden können (und das obwohl – zumindest bei Anwendung von Telaprevir – die Therapiedauer auf sechs Monate verkürzt werden kann).

Auch für Genotyp-1-Patienten, die auf die Standardtherapie eine „Nonresponse“ zeigten, bieten Proteasehemmer neue Chancen: In einer Phase-2 Studie konnte durch die Gabe von Peginterferon plus Ribavirin plus Telaprevir durch 12 Wochen gefolgt von Peginterferon plus Ribavirin durch weitere 12 Wochen bei 39% der Patienten eine SVR erzielt werden.

Das Fernziel der Therapie der chronischen Hepatitis C besteht darin, durch eine Kombination aus Proteasehemmern und Polymerasehemmern (eventuell zusammen mit weiteren kleinen Molekülen, die gezielt die Replikation von HCV hemmen) eine SVR zu erreichen. In diesem Fall könnte man den Patienten die potentiellen Nebenwirkungen von Interferon und Ribavirin ersparen. Erste wissenschaftliche Studien vermitteln den Eindruck, dass dieses Ziel bereits in nicht allzu ferner Zukunft erreicht werden könnte und dass die Therapie der chronischen Hepatitis C daher vor einem Quantensprung steht.

*Prim. Univ.-Prof. Dr. Michael Gschwantler, Dr. Emina Dulic-Lakovic, Dr. Melisa Dulic
Wilhelminenspital der Stadt Wien
4. Medizinische Abteilung
Montleartstraße 37, A-1160 Wien
Tel.: +43/1/49 150-24 01, Fax-Dw: -24 09
michael.gschwantler@wienkav.at*