

Hepatitis C Update



Ass. Dr. Elisabeth Krones, Univ. Doz. OA. Dr. Peter Fickert

Virologie, Epidemiologie, Übertragung und natürlicher Verlauf der Hepatitis C

Das Hepatitis C Virus (HCV) ist ein RNA Virus aus der Familie der Flaviviridae und wird aktuell in 6 Genotypen (GT 1-6) unterteilt. In der westlichen Welt dominieren die GT 1a und 1b gefolgt von GT 2 und 3, während GT 4 vorwiegend in Ägypten vorkommt. GT 5 und 6 sind sehr selten und werden überwiegend in Südafrika (GT 5) und Südostasien (GT 6) nachgewiesen. Die Ansprechraten auf eine antivirale Therapie sind mitunter abhängig vom Genotyp. So werden bei GT 2 und 3 wesentlich höhere SVR („sustained virological response“ – fehlender Virusnachweis 6 Monate nach Beendigung der antiviralen Therapie) Raten erreicht als vergleichsweise bei GT 1 und 4.

Schätzungsweise 130 bis 210 Millionen Menschen (~3% der Weltbevölkerung) sind mit dem Hepatitis C Virus infiziert.^{1,2} Die Prävalenz liegt in Westeuropa zwischen 0,4% und 3%. Ägypten weist mit bis zu 50% in bestimmten Regionen die weltweit höchste Prävalenz auf. Während vor dem Jahre 1990 Blutprodukte als Hauptübertragungsweg galten, zählt gegenwärtig der intravenöse Drogenkonsum zu den Haupttransmissionsrouten. Durch die Etablierung hochsensibler Testverfahren wurde das HCV-Infektionsrisiko über Blutprodukte minimiert (~1:1,5 Millionen). Die Infektion im medizinischen Bereich (z.B. durch Nadelstichverletzungen), die vertikal materno-fetale Übertragung (Risiko 3-5%) sowie der sexuelle

Kontakt mit HCV-Infizierten zählen zu den selteneren Transmissionswegen. Bei 50-80% der Betroffenen kommt es nach Virusexposition zur chronischen Infektion. In Abhängigkeit begleitender Risikofaktoren entwickeln 10-40% aller Patienten mit chronischer Hepatitis C eine Leberzirrhose.³ Bei bis zu 5% dieser Patienten kommt es zum Auftreten eines hepatozellulären Karzinoms (HCC). Die chronische Hepatitis C zählt europaweit zu den führenden Ursachen für die Entwicklung eines primären HCC.²

Eine HCV-Diagnostik sollte bei folgenden Patientengruppen in Erwägung gezogen werden: Patienten mit unklarer Erhöhung der Transaminasen bzw. klinischen Zeichen einer Lebererkrankung, Empfänger von Bluttransfusionen vor dem Jahre 1992, Transplantatempfänger, Patienten mit chronischer Hämodialyse, aktiv und ehemalige i.v. Drogenkonsumierende, Patienten mit HIV- oder HBV-Infektion, Sexualpartner sowie Haushaltsangehörige von HCV-Infizierten, Menschen mit Migrationshintergrund aus Regionen mit hoher Durchseuchungsrate (z.B. Ägypten), medizinisches Personal sowie Blut- und/oder Organspender.⁴ Zum Nachweis einer HCV-Infektion kommt zum einen der Nachweis des Anti-HCV Antikörpers und zum anderen der direkte Virusnachweis mittels PCR (Polymerasekettenreaktion) zum Einsatz.

Akute Hepatitis C

Bei einer Hepatitis C Infektion, die vor weniger als 6 Monaten erworben wurde, handelt es sich um eine aku-

te Hepatitis C. Diese verläuft klinisch meist inapparent, kann jedoch mit erhöhten Transaminasen und einer Einschränkung der Leberfunktion einhergehen. In seltenen Fällen kann eine akute Hepatitis C auch fulminant verlaufen. Bei etwa 50-85% aller Patienten kann das Virus nicht innerhalb der ersten 6 Monate eliminiert werden und es kommt zum Übergang in eine chronische Hepatitis C (CHC).⁴

Die Einleitung einer antiviralen Therapie ist aufgrund der niedrigen Spontanheilungsrate bei Patienten mit persistierender Virämie innerhalb der ersten 3 bis 4 Monate indiziert. In die Therapieentscheidung sollten sowohl Virämieverlauf und damit verbundene Chancenabwägung bzgl. spontaner Ausheilung als auch mögliche Kontraindikationen miteinbezogen werden. Für die klinische Praxis bedeutet dies im Falle einer Hepatitis C Infektion, die nachweislich nicht länger als 6 Monate zurück liegt, primär zuzuwarten. Wird die Indikation zur antiviralen Therapie gestellt, so kommen bei der akuten Hepatitis C Interferon- α oder pegyliertes Interferon- α (PEG-Interferon- α) mit einer Therapiedauer über 24 Wochen zum Einsatz.

Chronische Hepatitis C

Bei einer HCV-RNA, die über 6 Monate hinaus nachweisbar ist, spricht man von einer CHC. Diese fällt klinisch meist durch laborbiochemische Zeichen eines Leberparenchymschades auf, verläuft jedoch meist symptomlos. Aufgrund der erhöhten Morbidität und Mortalität ist nach Ausschluss von

Tabelle 1

Wichtiges Vokabular zur Therapiemonitorisierung bei CHC	
SVR	sustained virological response - Negative HCV-RNA 6 Monate nach Ende der antiviralen Therapie
RVR	rapid virological response - Negative HCV-RNA 4 Wochen nach Beginn der antiviralen Therapie.
EVR	early virological response - Negativierung der HCV RNA bis zur Therapiewoche 12 bei noch nachweisbarer HVC RNA in der Therapiewoche 4
Null response	Abfall der Viruslast um weniger als 2log Stufen bis zur Therapiewoche 12
Partial nonresponse	Abfall der Viruslast um mehr als 2 log Stufen bis zur Therapiewoche 12, jedoch noch nachweisbare HCV RNA bis zur Therapiewoche 24
Breakthrough	Neuerliche Nachweisbarkeit der HCV RNA im Zuge der antiviralen Therapie nach initialem virologischen Ansprechen
Relapse	Neuerliches Auftreten des Virus nach virologischen Ansprechen auf die Therapie

Kontraindikationen bei jeder CHC das Einleiten einer antiviralen Therapie zu erwägen.⁴ Zu den Kontraindikationen einer solchen Therapie zählen schwere unbehandelte psychiatrische und/oder neurologische Erkrankungen, schwere aktive Autoimmunerkrankungen, Malignome mit ungünstiger Prognose, eine dekompensierte Leberzirrhose (Child Pugh Score > 7), Schwangerschaft und Stillzeit, unzureichende Kontrazeption, schwerwiegende kardiopulmonale Erkrankungen, aktiver Alkoholabusus, unkontrollierter Drogenabusus, schwere Zytopenien (Anämien mit einem Hämoglobin von <13 g/dl bei Männern und <12 g/dl bei Frauen, Leukozytopenie < 2G/l, Thrombozytopenie < 50 G/l), Psoriasis sowie unzureichend eingestellte Schilddrüsenfunktionsstörungen.^{2,4}

Bei Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie, Adipositas oder Hyperlipidämie sowie bei Patienten über 65 Jahren ist aufgrund des erhöhten Risikoprofils Vorsicht geboten und das Nutzen-Risikoverhältnis genau abzuwägen. Die antivirale Therapie dieser Patienten sollte spezialisierten Zentren vorbehalten sein und bedarf einer engmaschigen Überwachung. Je früher mit einer antiviralen Therapie begonnen wird, desto höher sind die Chancen auf ein dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR). Das dauerhafte virologische Ansprechen wird als negative HCV-RNA 6 Monate nach Therapiebeginn definiert und ist mit einer Heilung gleichzusetzen.

Bei GT 1 und 4 liegen die SVR-Raten unter der derzeit gebräuchlichen antiviralen Therapie bei rund 50%. Vergleichsweise ist bei den GT 2 und 3 die Wahrscheinlichkeit eines virologischen Ansprechens mit SVR-Raten um 80% deutlich höher. Die aktuell gebräuchliche Kombinationstherapie der CHC besteht aus PEG-Interferon- α und Ribavirin (RBV). PEG-Interferon- α zählt zu den Typ-1-Interferonen. Die Bindung von Interferon an den Typ 1 Interferon Rezeptor führt zur Aktivierung des Janus-Kinase (JAK) - Signal Transducers and Activators of Transcription (STAT) Signalweg. Die Genexpression verschiedener „Interferon-stimulierter Gene“ wird durch STAT-Proteine aktiviert, die in den Zellkern translozieren. Dadurch wird in der Folge die Virusreplikation gehemmt. Interferon- α besitzt außerdem eine immunmodulatorische

Wirkung. Aufgrund der längeren Halbwertszeit kommen fast ausschließlich pegylierte Interferone (PEG-Interferone), welche nur einmal wöchentlich verabreicht werden müssen, zum Einsatz. Die derzeit gebräuchlichen Interferone in der Therapie der CHC sind PEG-Interferon- α 2a (Pegasys®) und PEG-Interferon- α 2b (PEG-Intron®). PEG-Interferon- α 2a wird in einer fixen Dosis von 180 μ g und PEG-Interferon- α 2b körperrgewichtabhängig mit 1,5 μ g pro kg Körpergewicht einmal pro Woche verabreicht. RBV (Copegus®, Rebetol®) ist ein Guanosin-Analogon, welches die Virusreplikation beeinflusst, indem es als virales Mutagen fungiert. Weiters wirkt RBV immunmodulatorisch, wobei die exakten Wirkmechanismen nicht gänzlich geklärt sind. Bei Patienten mit GT 1 und 4 zeigt sich eine Überlegenheit der gewichtsadaptierten Dosierung von RBV, während bei den GT 2 und 3 die starre Dosierung mit 800 mg pro Tag hinsichtlich des virologischen Ansprechens ausreichend ist.

Die Dauer der antiviralen Kombinationstherapie ist von mehreren Faktoren abhängig. Dazu zählen der HCV-Genotyp, die HCV-RNA Konzentration zu Therapiebeginn und das virologische Ansprechen in der 4. und 12. Woche nach Therapiebeginn. Bei GT 1/4 beträgt die Therapiedauer meist 48 Wochen. Bei GT 2/3 ist eine Therapie über 24 Wochen meist ausreichend. Abhängig vom virologischen Ansprechen in der Woche 4 und 12 kann die Therapie im Falle eines „rapid virological response“ („RVR“ - negative HCV-RNA in der Woche 4) bei Genotyp 1 und 4 auf 24 Wochen und bei Genotyp 2 und 3 auf 16 Wochen verkürzt werden. Patienten mit Genotyp 1 und 4, die in

der Woche 12 zwar einen 2 log Stufen Abfall jedoch eine noch nachweisbare HCV-RNA („pEVR“ – partial early virological response) aufweisen, profitieren von einer Therapieverlängerung auf 72 Wochen. Patienten mit einem RVR oder einem negativem HCV-RNA Nachweis zur Woche 12 („cEVR“ – complete early virological response) erreichen wesentlich höhere SVR-Raten als Patienten, die zur Woche 12 nur einen Abfall der HCV-RNA um 2 log Stufen und eine negative HVC-RNA zur Woche 24 aufweisen („slow responder“). Bei Patienten ohne 2 log Stufen Abfall der HCV-RNA in der Woche 12 und noch nachweisbarer Viruslast in der Woche 24 ist die Wahrscheinlichkeit, auf die antivirale Kombinationstherapie anzusprechen, äußerst gering. Diese Patienten gelten als „non responder“, bei denen die Kombinationstherapie zumeist frühzeitig abgebrochen wird.

Nebenwirkungen der antiviralen Kombinationstherapie bei CHC

Zu den häufigsten Interferon-assoziierten Nebenwirkungen zählen grippeartige Symptome, Leukopenie, Thrombozytopenie, dermatologische Nebenwirkungen (Ekzeme, juckende Ausschläge, Lichen ruber, Psoriasis,...), Haarausfall, metabolische Komplikationen im Sinne einer Hypo- oder Hypothyreose, pulmonologische Komplikationen wie die interstitielle Fibrose sowie gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit oder Gewichtsverlust. Durch eine Erniedrigung der synaptischen Serotoninkonzentration im Zuge einer Interferontherapie kann es zum Auftreten von depressiven Episoden oder zur Verstärkung präexistenter Depressionen kommen.⁴

Tabelle 2

Nebenwirkungen der antiviralen Therapie und deren Management

- **Grippeartige Nebenwirkungen**
Paracetamol
- **Depressionen** (Erniedrigung der synaptischen Serotoninkonzentrationen)
SSRI (z.B. Cipralex®)
- **Hämolytische Anämie**
Hb < 10 g/dl: Reduktion von Ribavirin
Hb < 8,5 mg/dl: Pausieren von Ribavirin
Gabe von EPO erwägen
- **Neutropenie**
Neutrophile < 750/µl: Reduktion von Interferon
Neutrophile < 500/µl: Pausieren von Interferon
- **Thrombozytopenie**
Thrombozyten < 50 G/l:
Reduktion von Interferon
Thrombozyten < 25 G/l:
Pausieren von Interferon
- **Dermatologische Nebenwirkungen**
(Ekzeme etc.)
Hautpflege
Dermatologische Abklärung bei schwerer Ausprägung

Zu den RBV-assoziierten Nebenwirkungen zählen in erster Linie die hämolytische Anämie, Hautausschläge sowie metabolische Komplikationen wie Gichtanfälle. Außerdem ist RBV potenziell teratogen, was die Notwendigkeit einer ausreichenden Kontrazeption während und zumindest 6 Monate nach Beendigung der antiviralen Kombinationstherapie nahe legt. Bei etwa 75% aller Patienten kommt zumindest eine der oben genannten Nebenwirkungen vor. Neben Depressionen zählen hämatologische Nebenwirkungen zu den häufigsten Gründen für den Abbruch einer antiviralen Therapie. Im Falle von leicht- bis mittelgradigen depressiven Episoden sollte bevorzugt eine Therapie mit Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) begonnen werden.⁴ Bei Auftreten von hämatologischen Nebenwirkungen sind Dosisreduktionen vorzunehmen. Bei einer Anämie mit einem Hämoglobin von unter 10 g/dl soll die RBV-Dosis reduziert werden. Ab einem Hämoglobinwert unter 8,5 mg/dl empfiehlt es sich, RBV zu pausieren. Die therapieassoziierte Anämie ist für die Patienten subjektiv mit starken Nebenwirkungen verbunden. Die Gabe von Erythropoietin (EPO) zur Steigerung der Hämatopoese kann im Falle einer therapieassoziierten Anämie hilfreich sein. Die neutrophilen Granulozyten fallen unter der antiviralen Kombinationstherapie durchschnittlich

um 40 bis 50% vom Ausgangswert ab. Bei einer Neutrophilenzahl von unter 750 pro µl soll die Interferon-Dosis reduziert werden. Bei unter 500 Neutrophilen pro µl soll Interferon pausiert werden. Bei einer Thrombozytenzahl unter 50 G/l wird von den Herstellern die Reduktion und ab unter 25 G/l das Pausieren von Interferon empfohlen. Generell ist aber anzumerken, dass die therapieassoziierten Neutropenien äußerst selten durch opportunistische Infektionen kompliziert werden und auch Thrombozytopenien meist klinisch kein Problem darstellen.

Einflussfaktoren auf die antivirale Therapie bei CHC

Zu den Faktoren, die das Therapieansprechen bei CHC beeinflussen, zählen neben viralen Faktoren (Virusgenotyp und Ausgangsviruslast) auch Faktoren wie Alter, Geschlecht, ethnische Herkunft, Gewicht, Grad der Leberfibrose, Steatose und Insulinresistenz. Eine niedrige Viruslast zu Therapiebeginn ist mit höheren Ansprechraten assoziiert.

Innerhalb einer genomweiten Assoziationsstudie mit über 1600 Patienten des IDEAL Studienkollektivs (therapienaive Patienten mit GT1, Vergleich PEG-Interferon-α 2a/RBV vs. PEG-Interferon-α 2b/RBV) wurde die Assoziation des Therapieansprechens mit einem Single-Nukleotid-Polymorphismus am Chromosom 19 nahe der IL28B Genregion (rs12979860) entdeckt.⁵ Hierbei korreliert der CC-Genotyp (besonders häufig bei Asiaten und Kaukasiern zu finden) positiv mit den SVR-Raten (im Gegensatz zu CT-Genotyp und TT-Genotyp). Der IL28B Polymorphismus gilt derzeit als stärkster positiver Prädiktor des Therapieansprechens. Der klinische Stellenwert dieser bahnbrechenden Entdeckung wird gegenwärtig evaluiert und weitere therapeutische Implikationen sind zu erwarten.

Therapiestrategien bei Hepatitis C

In den letzten Jahren wurden zahlreiche neue potente antivirale Substanzen identifiziert, deren Anwendung idealerweise im Vergleich zur aktuellen Standardtherapie mit PEG-Interferon-α + RBV mit höheren SVR-Raten und niedrigeren Nebenwirkungsraten verbunden sein sollte. Potenzielle Angriffspunkte dieser modernen Subs-

tanzen umfassen sämtliche Schritte der Virusaufnahme in die Zelle und die Virusreplikation. So konnten neue Protease- und Polymeraseinhibitoren in Kombination mit der Standardtherapie im Rahmen klinischer Studien erfolgreich getestet werden und lassen höhere Heilungsraten bei CHC erhoffen. Zu den am besten untersuchten Substanzen zählen die NS3/4A Proteasehemmer Telaprevir, Boceprevir und MK7009.

Telaprevir ist der bislang am besten untersuchte Proteasehemmer und wird derzeit in Phase III Studien in Kombination mit PEG-Interferon-α und RBV untersucht. Mit dieser Dreierkombination konnten signifikant höhere SVR-Raten bei therapienaiven Patienten mit Genotyp 1 erzielt werden, wobei es bei Patienten, die mit Telaprevir behandelt wurden, häufiger zu schweren Hautnebenwirkungen kam, die oftmals auch zum Therapieabbruch führten. Ein weiterer Proteasehemmer, der aktuell in Phase III Studien untersucht wird, ist Boceprevir (bereits in Österreich und den USA zugelassen). Auch diese Substanz findet ihre Anwendung in einer Dreierkombination mit PEG-Interferon-α und RBV. Wie auch in der Kombination mit Telaprevir konnten durch die Kombination der Standardtherapie mit Boceprevir signifikant höhere SVR-Raten bei therapienaiven GT 1 Patienten erzielt werden. Als häufigste Nebenwirkung unter Boceprevir wurden Anämien beobachtet.

Neben den bereits genannten Proteasehemmern der ersten Generation existiert eine Vielzahl an weiteren Substanzen (z.B. TMC435350, MK-7009, BI 201335 oder VX-500). Diese Substanzen lassen eine noch bessere antivirale Wirksamkeit sowie eine geringere Nebenwirkungsrate erhoffen. Die NS5B-Polymeraseinhibitoren werden in Nukleosid- und Non-Nukleosid-Polymeraseinhibitoren unterteilt. Diese Substanzen werden zurzeit in Phase II Studien in Kombination mit der Standardtherapie untersucht. Die Ergebnisse sind vielversprechend. Neben Protease- und Polymeraseinhibitoren existieren noch NS5A- und NS4B-Inhibitoren sowie Substanzen, die das Eindringen in die Wirtszelle verhindern („Entry-Inhibitoren“). Bei Patienten mit initialem „non-response“ konnte mit täglichen Infusionen von Silibinin (Mariendisteleextrakt, Legalon®, bis zu

20mg/kg/d für 14 Tage) und überlappen- der Einleitung der Standardtherapie mit PEG-Interferon- α und RBV am Tag 8 ein signifikanter Abfall der HCV-Viruslast erzielt werden.⁶ In näherer Zukunft sind vor allem die Dreifach- kombinationen mit Proteaseinhibito- ren als möglicher neuer Therapiestan- dard interessant. Sorgfältige klinische Studien und deren Analysen werden zu klären haben, welche Patienten für diese komplexen und auch sehr teuren zukünftigen Therapien idealerweise in Betracht gezogen werden.

LITERATUR

1. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver Int* 2009;29 Suppl 1:74-81.
2. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011.
3. Afdhal NH. The natural history of hepatitis C. *Semin Liver Dis* 2004;24 Suppl 2:3-8.
4. Sarrazin C, Berg T, Ross RS, et al. [Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis C virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection]. *Z Gastroenterol* 2010;48:289-351.
5. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009;461:399-401.
6. Ferenci P, Scherzer TM, Kerschner H, et al. Silibinin is a potent antiviral agent in patients with chronic hepatitis C not responding to pegylated interferon/ribavirin therapy. *Gastroenterology* 2008;135:1561-7.

*Ass. Dr. Elisabeth Krones,
Univ. Doz OA. Dr. Peter Fickert
Klinische Abteilung für Gastroen-
terologie und Hepatologie, Uni-
versitätsklinik für Innere Medizin,
Medizinische Universität Graz,
Auenbruggerplatz 15, 8036 Graz
Tel.: +43 316 385 14388
Fax: +43 316 385 17560
elisabeth.krones@medunigraz.at*