

Aktuelle Therapie bei Hepatitis C

Derzeitige Standards und Zukunftsperspektiven

Die Therapie der Hepatitis C hat sich im Laufe des letzten Jahrzehnts dramatisch verbessert. Im Gegensatz zu anderen Viruserkrankungen kann ein hoher Prozentsatz der Hepatitis-C-Patienten heutzutage geheilt werden. Man unterscheidet prinzipiell akute und chronische Hepatitis C, wobei Letztere sehr viel häufiger ist.

FELIX STICKEL

Die derzeitige Standardtherapie – eine Kombination aus pegyliertem Interferon und dem Nukleotidanalogen Ribavirin – weist allerdings einige ungelöste Probleme auf. So führt sie bei nahezu allen Patienten zu mehr oder weniger schwerwiegenden Nebenwirkungen, und sie ist zudem bei der grossen Gruppe von Patienten mit Virusgenotyp-1-Infektion nur eingeschränkt wirksam. Daher werden wirksamere und besser verträgliche Therapiekonzepte benötigt. Die vorliegende Übersicht geht auf die derzeitige Standardtherapie und neue Therapiekonzepte für die Zukunft ein.

Epidemiologie und natürlicher Verlauf

Weltweit sind etwa 170 Millionen Menschen mit dem Hepatitis-C-Virus infiziert. Die Durchseuchungsraten sind regional sehr unterschiedlich. So sind in Afrika und Südostasien wesentlich mehr Menschen infiziert als zum Beispiel in Mitteleuropa und Nordamerika. Obwohl die Inzidenz (Neuerkrankungen) der Hepatitis C mit der regelmässigen und zuverlässigen Testung von Blutprodukten seit 1990 weltweit stetig abnimmt, geht man aufgrund von Modellrechnungen davon aus, dass die höchste Prävalenz (Erkrankungsfälle) an Hepatitis-C-bedingten Komplikationen wie Leberzirrhose und hepatozellulärem Karzinom durch die lange Latenz zwischen Infektion und klinischer Manifestation erst in etwa 10 bis 20 Jahren erreicht wird (1).

Der natürliche Verlauf der Erkrankung nach Inokulation des Hepatitis-C-Virus ist individuell äusserst variabel (*Abbildung 1*), wobei akute Verlaufsformen eher Ausnahmen sind. Dafür ist die Chronifizierungsrate der Viruserkrankung sehr hoch und eine spontane Viruselimination selten. Gefürchtete Komplikationen sind die Entstehung einer Leberzirrhose mit chronischem Leberversagen und die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC). Allerdings gibt es auch einen durchaus relevanten Prozentsatz an Patienten mit persistierender HCV-Infektion mit nur leichten Leberschäden und keinerlei Progressionstendenz zur Zirrhose und HCC.

Die Prävention dieser Komplikationen gelingt nur durch konsequente Diagnostik und Therapie sowie durch Minimierung progressionsfördernder Begleitfaktoren, wie zum Beispiel Alkoholkonsum. Bedauerlicherweise blieben Versuche einer Vakzineentwicklung gegen das Hepatitis-C-Virus bisher erfolglos, sodass neben der Therapie die Expositionsprophylaxe eine wichtige Rolle in der Verminderung von Erkrankungsfällen einnimmt.

Notwendige Abklärungen

Vor einer Indikationsstellung zur Therapie muss eine möglichst frühzeitige und exakte Diagnostik erfolgen, bei der neben dem Erfassen der Schwere der Lebererkrankung auch virologische Aspekte der Hepatitis-C-Infektion ermittelt werden müssen. Dabei gilt es Antworten auf folgende Fragen zu finden:

1. Liegt eine akute oder chronische Hepatitis vor?
2. Welcher Virusgenotyp liegt der Erkrankung zugrunde?
3. Gibt es relevante Komorbiditäten (zum Beispiel Alkoholkrankheit, morbide Adipositas, Koinfektionen mit Hepatitis B oder HIV)?
4. Wie schwer ist der entstandene Leberschaden?
5. Gibt es bezüglich einer antiviralen Therapie Risiken und relative oder absolute Kontraindikationen?

Anamnese

Am Anfang der Diagnostik steht die detaillierte Anamnese. Diese wird erschwert durch den Umstand, dass eine Hepatitis C unter Umständen sehr oligo- bis asymptomatisch verlaufen kann und viele Patienten keine oder nur unspezifische Krankheitssymptome schildern. Das hat zur Folge, dass die Diagnose einer Hepatitis-C-Infektion häufig zufällig bei der Abklärung erhöhter Leberwerte im Rahmen einer Routineuntersuchung

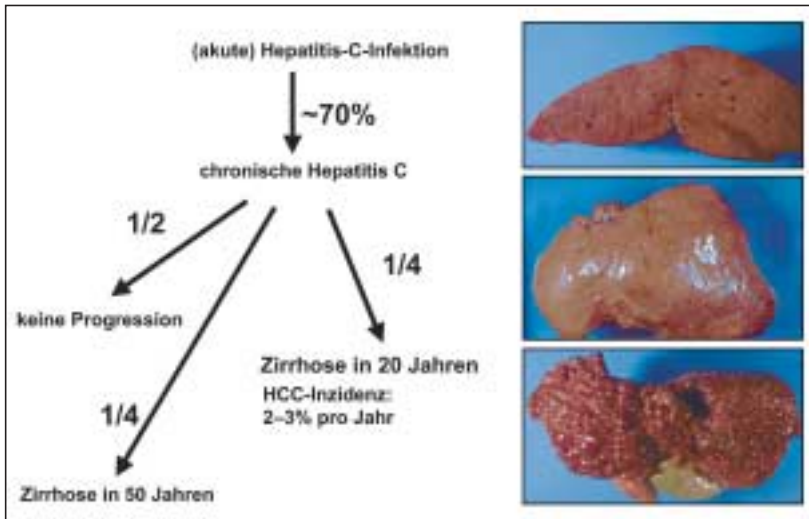


Abbildung 1: Natürlicher Verlauf der Hepatitis-C-Infektion

gestellt wird. Im Gegensatz zu anderen Virushepatitiden (Hepatitis A und B) kommt es nur sehr selten zu ikterischen Verlaufsformen. Sehr viel öfter berichten Patienten hingegen über Allgemeinsymptome wie Müdigkeit, rasche Erschöpfbarkeit, Druckgefühl im rechten Oberbauch und unspezifische abdominale Missempfindungen, die eher an funktionelle Magen-Darm-Beschwerden denken lassen. Seltene, aber dennoch typische extrahepatische Manifestationen einer Hepatitis C kommen ebenfalls vor. Die häufigsten Symptome und extrahepatischen Manifestationen einer Hepatitis C sind in *Tabelle 1* zusammengestellt.

Die sorgfältige Suche nach Risikofaktoren für eine Hepatitis-C-Infektion, wie zum Beispiel der Erhalt einer Bluttransfusion oder anderer risikobehafteter Blutprodukte, intravenöser Drogenabusus, Sexualkontakte mit Infizierten, Tätowierungen und Piercingschmuck können wertvolle Aufschlüsse über die Erkrankungsdauer geben. Wichtige Informationen sind weiterhin der frühere und gegenwärtige Alkoholkonsum, der als Progressionsrisikofaktor gilt, wenn er regelmässig 40 g pro Tag überschreitet (40 g Alkohol entsprechen zirka 0,8 l Bier, 4 dl Wein oder 6 cl Schnaps). Adipositas ist ebenfalls ein wichtiger Aspekt, da diese Patienten häufiger und schneller relevante Leberschäden entwickeln als normalgewichtige Personen.

Bereits im Anamnesegespräch können wichtige Informationen an den Patienten weitergegeben werden wie Reduktion des Alkoholkonsums auf maximal ein- bis zweimal weniger als 50 g Alkohol pro Woche, Gewichtsreduktion und das Vermeiden risikobehafteter Verhaltensweisen (Tauschen der Zahnbürste, Rasiermesser).

Therapiehindernisse

Persistierender intravenöser Drogenkonsum und starker Alkoholkonsum, der die Kriterien einer Alkoholkrankheit erfüllt, gelten gemeinhin als absolute Kontraindikationen für eine antivirale Therapie und müssen daher zuvor erfolgreich behandelt werden, während eine stabile Drogensubstitution, zum Beispiel mit Methadon, durchaus kein Therapiehindernis darstellen muss.

Sehr wichtig vor einer Therapie ist das Erkennen subklinischer und manifester psychischer Störungen wie Depressionen und Psychosen, da diese im Rahmen einer Interferon-gestützten Therapie besonders bedacht und möglicherweise mitbehandelt werden müssen, oder sogar in besonders schweren Fällen Kontraindikationen darstellen.

Laboruntersuchungen

Neben Anamnese und körperlicher Untersuchung sind laborbiochemische und virologische Tests sowie bildgebende Verfahren zentrale Säulen der Diagnostik bei Verdacht auf Hepatitis C (2). Zur laborchemischen Standarduntersuchung gehören die sogenannten Leberwerte Alaninaminotransferase (ALAT; Glutamat-Pyridoxal-Transaminase: GPT), Aspartataminotransferase (ASAT; Glutamat-Oxalazetat-Transaminase: GOT), Gamma-glutamyltranspeptidase (g-GT), alkalische Phosphatase (AP) sowie die Parameter der Leberfunktion Bilirubin (konjugiert und unkonjugiert), Albumin und relative Prothrombinzeit (Quick-Wert). Differenzialdiagnostisch müssen nicht virale Lebererkrankungen ausgeschlossen beziehungsweise deren Vorliegen ermittelt werden, weshalb natürlicherweise auch die Bestimmung von Ferritin und Transferrinsättigung (Hämochromatose), Cholesterin, Triglyzeride, Glukose und HbA_{1c} (nicht alkoholische Fettlebererkrankung), CDT (kohlenhydratdefizientes Transferrin), MCV und IgA (alkoholische Lebererkrankung), Ceruloplasmin (M. Wilson), alpha1-Antitrypsin (zystische Fibrose), Autoantikörper und Immunglobuline (Autoimmunhepatitis) zur regelmässigen Diagnostik gehören.

Tabelle 1: **Symptome der Hepatitis C**

Häufige Symptome

- Müdigkeit
- Antriebslosigkeit
- Appetitmangel
- Schlafstörungen
- Druck im Oberbauch
- dyspepsieartige Beschwerden
- Völlegefühl

Extrahepatische Manifestationen

- Arthralgien
- Arthropathien
- Kryoglobulinämie
- Glomerulonephritis (membranoproliferativ)
- Autoimmunthyreoiditis (Hashimoto)
- Diabetes mellitus Typ I
- Porphyria cutanea tarda
- Sicca-Syndrom

Tabelle 2: **Testverfahren zum Virusnachweis**

Test	Methode	Sensitivität	Kommentar
bdNA	Anlagerung spezifischer Sonden mit Signalamplifikation an die HCV-RNA	600 IE/ml	linearer Bereich bis $> 10^7$ IE/ml
PCR	Umschreiben in cDNA, Amplifikation kleinster Mengen mittels PCR	50–600 IE/ml nur bis zirka 800 000 IE/ml	relativ preisgünstig, Kontaminationsgefahr, linearer Bereich
TMA	zielstrukturvermittelte Signalamplifikation	5–50 IE/ml	nur quantitativ
Real-Time-PCR	NA-Quantifizierung durch zyklussynchrone Amplifikationsmessung	10–50 IE/ml	linearer Bereich zwischen zirka 40 IE/ml und 70 Mio IE/ml

Abkürzungen: bdNA = branched DNA signal amplification; PCR = Polymerasekettenreaktion; TMA = target-mediated amplification

Virusnachweis

Die Veränderung biochemischer Parameter bei Hepatitis C unterscheidet sich nicht grundsätzlich von derjenigen bei anderen akuten oder chronischen Lebererkrankungen, sodass erst spezifische virologische Marker die definitive Diagnosestellung erlauben. Suchtest ist hierbei der Anti-HCV-ELISA. Hier wurden die Testverfahren der ersten und zweiten Generation weitgehend durch Tests der dritten Generation abgelöst. Sie sind heute durch den zusätzlichen Nachweis eines Antigens, der sogenannten NS5-Region, sehr viel zuverlässiger als frühere Antikörpertests. Im Falle eines positiven Ergebnisses des Anti-HCV-ELISA sollte sich obligat eine Untersuchung auf HCV-RNA (Ribonukleinsäure) mittels PCR (Polymerasekettenreaktion) anschliessen, die einem qualitativen Virusdirektnachweis entspricht. Ein Immunoblot bringt gegenüber der Testung auf HCV-RNA keinen zusätzlichen Informationsgewinn. Bei Verdacht auf akute Hepatitis C muss die HCV-RNA bestimmt werden, da HCV-Antikörper mit einer Verzögerung von bis zu drei Monaten auftreten können.

Zur Quantifizierung der Virus-RNA stehen mehrere Testverfahren zur Verfügung, die es ermöglichen, die Virämie (Viruslast) innerhalb bestimmter Messbereiche zu ermitteln. Die Methoden weisen unterschiedliche Vor- und Nachteile auf, haben aber eine Genauigkeit erreicht, um die Virusmenge standardisiert als IE/ml (Internationale Einheit/Milliliter) anzugeben. Von einer hohen Virämie wird heutzutage ab Werten von 400 000 bis 800 000 IE/ml gesprochen. Die zur Verfügung stehenden Nachweisverfahren sind in *Tabelle 2* dargestellt.

HCV-Genotypen und Therapieansprechen

Das Hepatitis-C-Virus weist verschiedene Genotypen auf, welche durch Vergleiche zahlreicher Virusisolate in Bezug auf Nukleotid- und Aminosäurehomologien unterschieden werden.

Insgesamt kann man gemäss eines Konsensus sechs Hauptgenotypen differenzieren, die in Bezug auf das Therapieansprechen von grosser Bedeutung sind. Die häufigen Genotypen 1A und 1B sind schwerer zu behandeln als die etwas selteneren Genotypen 2 und 3, die sehr gut auf eine antivirale Therapie ansprechen. Genotyp 4 nimmt bezüglich des Therapieansprechens eine Zwischenstellung ein. Die Virusgenotypisierung vor einer Therapie ist ausserordentlich wichtig, da unterschiedliche Therapieprotokolle zur Anwendung kommen müssen (3).

Erfassen der Leberschädigung

Zwischen 2001 und 2005 wurden mehrere Laborwerte in Bezug auf ihre diagnostische Wertigkeit zur nicht invasiven Fibrose-diagnostik vorgestellt und einer Evaluation unterzogen (Fibrotest, APRI, Forn-Index, ELF-Score). Sie scheinen allesamt sehr gut zur Detektion einer schweren Fibrose und Zirrhose geeignet zu sein, sind allerdings bei der Detektion der Zwischenstadien, in die die meisten Patienten fallen, zu ungenau (4).

Der seit kurzem eingesetzte Fibroscan® (transiente Elastografie), welcher durch Messung der Gewebesteifigkeit ein Surrogat der Fibrose ermittelt, scheint den Laborwerten überlegen zu sein. Bei den häufigeren mässigen Fibrosestadien gibt es jedoch auch hier Probleme in der Sensitivität und Spezifität, und das Verfahren ist bei zirka 5 bis 10 Prozent der Patienten (Adipositas, Aszites) technisch nicht durchführbar (5).

Leberbiopsie

Wichtige Informationen über das Krankheitsgeschehen liefert eine Leberbiopsie, da sie derzeit noch die zuverlässigste Methode zur Ermittlung der Entzündung (Grad) und der Fibrose (Stadium) ist. Auch lassen sich nur durch eine Biopsie andere Begleitpathologien (Fettleber, Eisenüberladung, Autoimmunhepatitis) detektieren. Ob eine Biopsie jedoch in allen

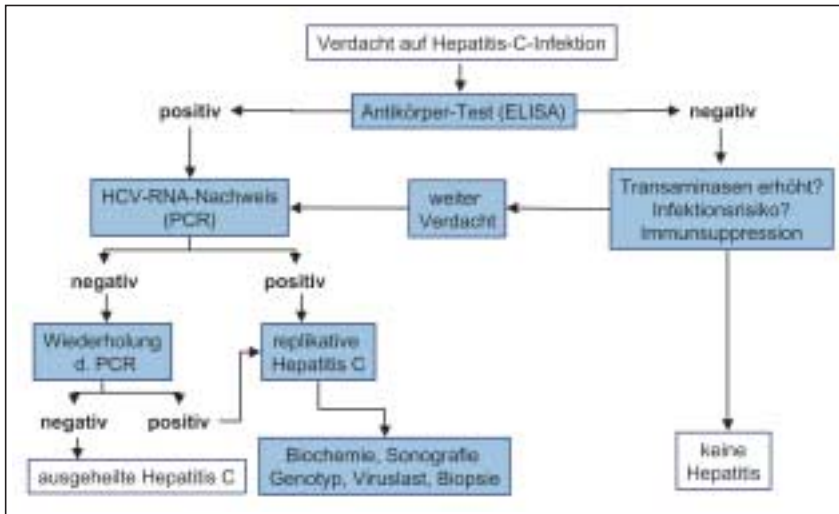


Abbildung 2: Diagnosealgorithmus bei Verdacht auf eine Hepatitis-C-Infektion

Fällen notwendig ist, wird gegenwärtig kontrovers diskutiert, besonders bei Patienten mit normalen Transaminasen, solchen mit Genotyp-2- und -3-Infektion und Patienten mit klinisch eindeutiger Zirrhose. Allerdings überwiegt in den meisten Fällen der diagnostische Nutzen einer Biopsie die sehr geringen Risiken. Dies gilt insbesondere für Patienten, die ein hohes Fibroseprogressionsrisiko aufweisen. Faktoren, die mit einem hohen Progressionsrisiko assoziiert sind, sind in *Tabelle 3* zusammengefasst. Zur histologischen Einteilung existieren verschiedene Scores, von denen sich der Ishak- und der Metavir-Score am meisten durchgesetzt haben. Allgemeiner Konsens ist, dass Patienten mit einem Fibrosestadium 2 (Metavir = Ishak) eine relevante und behandlungsbedürftige Fibrose haben (6). *Abbildung 2* zeigt einen diagnostischen Algorithmus bei Verdacht auf Hepatitis C.

Indikationsstellung

Die Behandlung mit einem Interferon-gestützten Schema ist eine belastende Therapie für den Erkrankten und bedarf einer sorgfältigen Vorbereitung, einer stetigen Therapiebegleitung

Tabelle 3: Risikofaktoren für eine Fibroseprogression
■ männliches Geschlecht
■ lange Erkrankungsdauer
■ höheres Lebensalter (> 40 Jahre)
■ relevanter Alkoholkonsum (> 50 g/Tag)
■ Koinfektion mit Hepatitis B/HIV
■ metabolisches Syndrom (Steatose)
■ ethnische Zugehörigkeit (Kaukasier)

und gegebenenfalls einer Nachsorge. Einige Begleiterkrankungen und Rahmenbedingungen einer chronischen Hepatitis C gelten als absolute Kontraindikationen, und bei anderen muss vor der Entscheidung zur Therapie eine strenge Nutzen-Risiko-Abwägung vorgenommen werden. Als absolute Kontraindikationen gelten zum Beispiel schwere neuropsychiatrische Erkrankungen, Schwangerschaft oder eine floride bakterielle Infektion. Depressionen in der Anamnese sind jedoch keine Ausschlussdiagnosen, da ihre Behandlung während einer antiviralen Therapie mit Interferon durchaus erfolgreich sein kann. Das Vorliegen einer Zirrhose macht eine Therapie nicht unmöglich, solange die

Leberfunktion weitgehend erhalten ist (zum Beispiel im Stadium Child A). Die wichtigsten absoluten und relativen Kontraindikationen zeigt *Tabelle 4*.

Therapie bei akuter Hepatitis C

Die akute Hepatitis C ist nach Einführung der Testung von Blutprodukten in den letzten 15 Jahren relativ selten geworden. Häufigste Ursache für eine akute Verlaufsform ist heute intravenöser Drogenkonsum. Weitere Risiken für eine akute Hepa-

Tabelle 4: Kontraindikationen für eine Therapie mit (PEG-)Interferon und Ribavirin

Absolute Kontraindikationen

- schwere/unkontrollierte psychiatrische Erkrankungen
- schlecht eingestellte Epilepsie
- aktive und schwerwiegende Infektionskrankheit (Ausnahme HBV und HIV)
- Schwangerschaft/inadäquate Kontrazeption
- schwere Herzerkrankung
- dokumentierte schlechte Patientencompliance
- Hämoglobinopathien
- fortgesetzter unkontrollierter Alkohol- und Drogenkonsum

Relative Kontraindikationen

- hepatische Leberdekomensation
- transplantierte Patienten (Ausnahme Leber)
- Autoimmunerkrankungen (Ausnahme Autoimmunthyreoiditis)
- Neutropenie (< 0,75 x 10⁹/l; < 750/µl)
- Thrombozytopenie (< 50 x 10⁹/l; < 50 000/µl)
- schwere Anämie

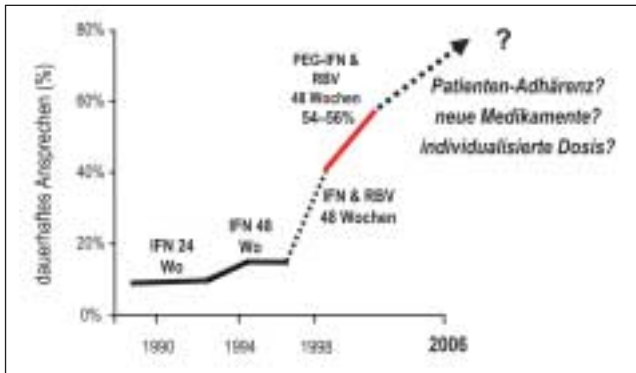


Abbildung 3: Entwicklung der Therapie bei chronischer Hepatitis C

titis C können medizinische Eingriffe, Geschlechtsverkehr mit Infizierten, Akupunktur, Nadelstichverletzungen, Tätowierungen und Piercings sein. Die wahrscheinlichen Infektionsursachen bei 133 Patienten, die in zwei klinischen Studien zur Therapie der akuten Hepatitis C zwischen 1998 und 2004 behandelt worden sind, waren sexuelle Übertragung (22,5%), i.v.-Drogenabusus (21,8%), Nadelstichverletzungen (18%), medizinische Eingriffe (18%) und andere beziehungsweise unbekannte Infektionswege (19,7%).

Die frühzeitige Identifikation von Patienten mit akuter HCV-Infektion ist äusserst wichtig für eine erfolgreiche Behandlung. Die umgehende Behandlung mit rekombinantem Standardinterferon oder pegyliertem Interferon als Monotherapie für die Dauer von 24 Wochen kann die Chronifizierung in etwa 90 Prozent der Fälle verhindern. Dabei ist eine Kombination mit Ribavirin wie in Fällen chronischer Hepatitis C nicht notwendig. Patienten mit symptomatischer akuter Hepatitis C zeigen jedoch häufig auch eine spontane Viruselimination, sodass möglicherweise keine Therapie benötigt wird. Derzeit wird unter-

sucht, ob eine abwartende Haltung bis zwölf Wochen nach Infektion mit anschliessender Therapie ebenso erfolgreich ist wie ein sofortiger Therapiebeginn (7).

Therapie bei chronischer Hepatitis C

Die Behandlung bei chronischer Hepatitis C hat sich in der letzten Dekade erheblich gewandelt und verbessert (Abbildung 3). Nach der initialen Therapie mit Standardinterferon als Monotherapie, über die Kombination mit Ribavirin und schliesslich die Pegylierung der Interferone (PEG-IFN) mit verbesserter Halbwertszeit ist derzeit bei Patienten mit chronischer Hepatitis C mit einem anhaltenden virologischen Ansprechen von 54 bis 63 Prozent zu rechnen (7).

Es stehen zwei PEG-IFN zur Verfügung: PEG-IFN alpha-2b (PegIntron®) und PEG-IFN alpha-2a (Pegasys®). Die Pegylierung erlaubt aufgrund der verbesserten Pharmakokinetik eine wöchentliche Einmalgabe. Es scheint keine wesentlichen Wirksamkeitsunterschiede zwischen den beiden PEG-IFN zu geben, die Koppelung an unterschiedlich grosse Polyethylenglykol-(PEG-)Moleküle bedingt jedoch Unterschiede ihrer Verteilungsvolumina und ihrer Dosierung. Während PEG-IFN alpha-2b nach Körpergewicht dosiert werden muss (1,5 µg/kg Körpergewicht einmal wöchentlich), wird PEG-IFN alpha-2a in einer fixen Dosierung (180 µg einmal wöchentlich) verabreicht. Ribavirin muss ebenfalls an das Körpergewicht angepasst werden. Eine Dosierung von zirka 11 mg/kg Körpergewicht gilt als die in Studien verwendete optimale Dosierung, das heisst, in der Kombination mit PEG-IFN alpha-2a wird das vom selben Hersteller stammende Ribavirin (Copegus®) in einer Dosis von 1000 mg täglich bei einem Körpergewicht < 75 kg und 1200 mg täglich bei Personen mit > 75 kg dosiert, wenn eine Infektion mit dem Virusgenotyp 1 besteht. Bei Patienten mit den Genotypen 2 und 3 empfiehlt der Hersteller eine Ribavirin-

Dosierung von 800 mg täglich. In der Kombination mit PEG-IFN alpha-2b erhalten Patienten mit einem Körpergewicht < 65 kg 800 mg Ribavirin (Rebetol®), solche mit 65 bis 85 kg 1000 mg Ribavirin, und Patienten mit > 85 kg werden mit 1200 mg Ribavirin behandelt.

Mehrere Studien zeigten, dass Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion 48 Wochen lang mit einer der beiden Präparatekombinationen behandelt werden müssen, um ein optimales Therapieergebnis zu erreichen, während Patienten mit HCV-Genotyp-2- und -3-Infektion nach 24 Wochen ausreichend behandelt sind. Die derzeitigen Standardempfehlungen zur Therapie der chronischen Hepatitis C sind in Tabelle 5 aufgeführt.

80-80-80-Regel

Zur Erzielung eines optimalen Behandlungsergebnisses ist eine möglichst gute Therapieadhärenz notwendig, die sich in der sogenannten 80-80-80-Regel ausdrückt. Dabei gilt ein Patient als therapieadhärent, der mindestens 80 Prozent

Tabelle 5: **Derzeitige Empfehlungen zur Standardtherapie bei chronischer Hepatitis C**

HCV-Genotyp	Dauer	PEG-IFN-Dosis (1 x/Woche s.c.)	Ribavirin-Dosis
Genotyp 1 Genotypen 4-6*	48	180 µg PEG-IFN alpha-2a	1000 mg (< 75 kg) 1200 mg (> 75 kg)
		1,5 µg/kg PEG-IFN alpha-2b	800 mg (< 65 kg) 1000 mg (65-85 kg) 1200 mg (> 85 kg)
Genotypen 2 + 3	24	180 µg PEG-IFN alpha-2a	alle 800 mg
		1,5 mg/kg PEG-IFN alpha-2b	800 mg (< 65 kg) 1000 mg (65-85 kg) 1200 mg (> 85 kg)

* HCV-Genotypen 4-6 sprechen vermutlich etwas besser auf PEG-IFN/RBV an als Genotyp-1-Patienten. Für Patienten mit Genotyp 4 sind unter Umständen 36 Wochen Therapie ausreichend. Für Genotyp 5 und 6 existieren nur wenige Studien.

Tabelle 6: **Prädiktive Faktoren für ein anhaltendes virologisches Ansprechen**

- nicht Genotyp 1
- niedrige Viruslast (< 600 000 IE/ml)
- niedriges Körpergewicht (< 75 kg)
- Alter < 40 Jahre
- ethnische Zugehörigkeit (nicht Afroamerikaner)
- niedriges Fibrosestadium, fehlende Steatose
- Adhärenz zur Therapie (80-80-80-Regel)
- Body-Mass-Index < 30
- weiblich

der empfohlenen PEG-IFN-Dosis und 80 Prozent der Ribavirin-Dosis über mindestens 80 Prozent der vorgesehenen Therapiedauer erhalten hat. Eine der ersten Studien, die den Einfluss der Therapieadhärenz auf das Therapieergebnis untersuchten, demonstrierte demgemäß ein anhaltendes virologisches Therapieansprechen von 63 Prozent bei Patienten, die nach der 80-80-80-Regel behandelt werden konnten, gegenüber 52 Prozent bei Patienten, die keine 80 Prozent Adhärenz erreichten. Neben der Therapieadhärenz existieren weitere unabhängige Prädiktoren eines anhaltenden virologischen Ansprechens (sustained virological response; SVR), die in *Tabelle 6* aufgeführt sind.

Kürzere Therapie bei bestimmten Patienten

Derzeit wird intensiv diskutiert, ob eine Individualisierung durch Verkürzung oder Verlängerung der Therapiedauer das Behandlungsergebnis verbessern beziehungsweise unnötig lange Therapieregime verhindern hilft. Dabei können manche Patienten mit Genotyp 2 und 3 nach 12 bis 16 Wochen Kombinationstherapie ausreichend behandelt werden, wenn bestimmte Voraussetzungen erfüllt sind. Wichtiges Kriterium für eine verkürzte Therapiedauer ist das frühe virologische Ansprechen (early virological response; EVR), definiert als negative HCV-RNA mittels PCR nach vier Wochen Therapie. Die hierzu durchgeführten drei Studien zeigten übereinstimmend, dass nur jene Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit eine SVR erreichten, die vier Wochen nach Therapiebeginn negativ für HCV-RNA waren. Neben der EVR gelten aber auch andere Faktoren als assoziiert mit einem SVR. Genotyp-2-Patienten schneiden besser ab als Patienten mit Genotyp 3, und innerhalb der letzteren Gruppe erreichen Patienten mit niedriger Viruslast (< 600 000–800 000 IE/ml) häufiger eine SVR als solche mit hoher Viruslast (> 600 000–800 000 IE/ml). Insgesamt geht die Tendenz zu einer verkürzten Therapie bei Patienten mit EVR und niedriger Viruslast, während man die Therapie bei denjenigen auf 48 Wochen verlängert, die keine EVR zeigen und eine hohe Viruslast haben. Bezüglich Patienten mit Genotyp-1-Infektion zeigen erste Studien, dass auch diese Patienten bereits nach 24 Wochen ein anhaltendes virologisches Ansprechen er-

 Tabelle 7: **IFN/RBV-Therapie: seltene Nebenwirkungen**

- | | |
|---|---|
| Psychiatrisch <ul style="list-style-type: none"> ■ akute Psychose ■ schwere Depressionen ■ Suizid ■ Persönlichkeitsveränderungen ■ Gedächtnisstörungen ■ Suchtdruck | Neurologisch <ul style="list-style-type: none"> ■ Tinnitus ■ Hörverlust ■ Sehstörungen ■ Neuropathien ■ Krampfanfälle |
| Dermatologisch <ul style="list-style-type: none"> ■ Fotosensitivität ■ generalisiertes Exanthem ■ Abszessbildung ■ Aktivierung einer Psoriasis ■ Alopezie | Immunologisch <ul style="list-style-type: none"> ■ Autoantikörper-Induktion ■ Hypothyreose/Hyperthyreose (Hashimoto) ■ Diabetes mellitus Typ 1 ■ idiopathische thrombozytopenische Purpura ■ SLE ■ Autoimmunhepatitis ■ Myasthenia gravis |
| Andere <ul style="list-style-type: none"> ■ interstitielle Pneumonitis ■ akutes Nierenversagen ■ Aggravation einer Herzinsuffizienz ■ Herzrhythmusstörungen ■ Angina pectoris/Myokardinfarkt ■ TIA | |

warten können, wenn sie eine EVR und eine niedrige Viruslast aufweisen. Eine verlängerte Therapiedauer auf 72 Wochen hat in den ersten klinischen Studien nicht die erhoffte Verbesserung der SVR-Rate erbracht, da sich die deutlich vermehrten Nebenwirkungen negativ auf Compliance und Adhärenz auswirkten.

Nebenwirkungen

Ein klinisch wichtiges Problem bei der Therapie der chronischen Hepatitis C sind die häufigen, unangenehmen und teilweise auch schwerwiegenden Nebenwirkungen Interferon-gestützter Therapien, die häufig Dosisreduktionen (20–30%) und sogar Therapieabbrüche (bis 10%) notwendig machen. Hauptnebenwirkungen der Interferone sind die bei fast allen Patienten auftretenden grippeähnlichen Symptome, Blutbildveränderungen (vor allem Leukopenie/Neutropenie, Thrombopenie), neuropsychiatrische Nebenwirkungen und Autoimmunsyndrome, während die Hauptnebenwirkung des Ribavirins eine dosisabhängige hämolytische Anämie ist. Die wichtigsten häufigen und selteneren Nebenwirkungen Interferon-gestützter Therapien sind in *Abbildung 4* und *Tabelle 7* genannt. Die Erkennung und Behandlung der unerwünschten Wirkungen einer antiviralen Therapie der chronischen Hepatitis C kann neben der Linderung der Beschwerden auch einen relevanten Beitrag zur Verbesserung der Adhärenz und damit der SVR-Rate leisten.

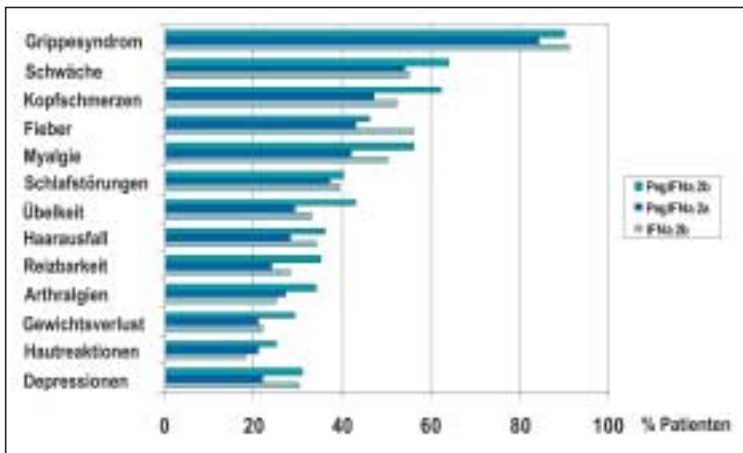


Abbildung 4: Häufige (> 20%) Nebenwirkungen der Interferon/Ribavirin-Therapie bei chronischer Hepatitis C

Sonstige Therapieansätze

Gegenwärtig werden intensive Anstrengungen unternommen, die Therapie bei chronischer Hepatitis C weiter zu verbessern. Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung zur Wirt-Virus-Interaktion sowie der Biologie des Hepatitis-C-Virus haben dazu beigetragen, dass mittlerweile eine ganze Reihe vielversprechender Substanzen entwickelt wurden, die bereits zur Therapie zugelassen sind beziehungsweise in präklinischen und klinischen Studien getestet werden (8).

Amantadin

Erste Berichte über eine mögliche Wirksamkeit von Amantadin zur Verbesserung der SVR bei chronischer Hepatitis C erschienen 1997, nachfolgende Studien endeten jedoch teilweise widersprüchlich und zeigten maximal eine Verbesserung der SVR um zirka 8 Prozent gegenüber der Standardtherapie, so dass Amantadin zumindest keine entscheidende Verbesserung der Therapie zu sein scheint.

Modifizierte Interferone

Consensus-Interferon (Interferon Alfacon 1; Infergen®, Inferax®) ist ein gentechnisch hergestelltes Typ-1-Interferon, welches aus den häufigsten Aminosäuresequenzen mehrerer natürlich vorkommender Typ-1-Interferone zusammengesetzt ist und in vitro eine stärkere Interferon-Wirkung entfaltet. Consensus-Interferon ist vermutlich etwas wirksamer als Standardinterferon, direkte Vergleiche mit PEG-IFN existieren jedoch nicht. Insgesamt hat Consensus-Interferon keine weite Verbreitung gefunden, und die derzeitigen Erwartungen bezüglich dieser Substanz ruhen auf der Verbesserung der Wirksamkeit durch Pegylierung.

Eine deutlich längere Halbwertszeit von fast zwei Wochen erreicht man mit Albuferon-alpha, einem Interferon alpha-2b, gekoppelt an Albumin. Die Ergebnisse einer Phase-II-Studie demonstrierten eine hohe antivirale Wirksamkeit in Monotherapie, und man darf gespannt sein auf die Resultate einer

derzeit durchgeführten Phase-III-Studie, in der Albuferon mit Ribavirin kombiniert wird.

Andere Substanzen

Derzeit in Erprobung sind zahlreiche Substanzen, die lebenswichtige Enzyme des Virusreplikationszyklus hemmen, ohne in Stoffwechselschritte oder immunologische Vorgänge des Menschen einzugreifen. Dabei gelten Inhibitoren der Virusprotease (z.B. VX-950, SCH503034) und der HCV-Polymerase (Valopicitabin, R1626) als besonders vielversprechend. Diese Substanzen befinden sich bereits in Phase-I- und Phase-II-Studien, das heisst in erster Testung beim Menschen, und die nächste Zukunft wird weisen, ob die damit verbundenen Hoffnungen auf verbesserte Therapieaussichten gerechtfertigt sind.

Zusammenfassung

Die Therapie der Hepatitis C hat sich erheblich verbessert, und derzeit können nahezu alle Patienten mit akuter Hepatitis C bei rechtzeitiger Therapie geheilt werden. Die Therapie der chronischen Hepatitis C erzielt in 50 bis 60 Prozent der Fälle ein anhaltendes virologisches Ansprechen. Patienten mit Genotyp 2 und 3 sind leichter zu behandeln als solche, die mit Genotyp 1 oder 4 infiziert sind. Interferon-gestützte Therapien haben zahlreiche und unangenehme Nebenwirkungen, deren Erkennung und Behandlung integraler Bestandteil der Therapie sein muss. ■

PD Dr. med. Felix Stickel

Oberarzt

Institut für Klinische Pharmakologie

Universität Bern

Murtenstrasse 35, 3010 Bern

Tel. 031-632 87 15, Fax 031-632 49 97

E-Mail: felix.stickel@ikp.unibe.ch

Interessenkonflikte: keine

Literatur:

1. Davis G, Albright J, Cook S, et al. Projecting future complications of chronic hepatitis C in the United States. *Liver Transpl* 2003; 31: 777-782.
2. Patel K, Muir AJ, McHutchison JG. Diagnosis and treatment of chronic hepatitis C infection. *BMJ* 2006; 332: 1013-1017.
3. Simmonds P, Bukh J, Combet C, et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 2005; 42: 962-973.
4. Rockey DC, Bissell DM. Noninvasive measures of liver fibrosis. *Hepatology* 2006; 43 (2 Suppl 1): 113-120.
5. Verveer C, de Knecht RJ. Non-invasive measurement of liver fibrosis: application of the FibroScan in hepatology. *Scand J Gastroenterol Suppl* 2006; 243: 85-88.
6. Marcellin P, Asselah T, Boyer N. Fibrosis and disease progression in hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36 (5 Suppl 1): S47-56.
7. Manns MP, Wedemeyer H, Cornberg M. Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects, and complications. *Gut* 2006; 55: 1350-1359.
8. Pawlotsky JM. Therapy of hepatitis C: from empiricism to eradication. *Hepatology* 2006; 43: 207-220.

Erstpublikation in TMJ 1/2007.