

«Offenbar gelingt es dem Virus bei diesen Patienten, unentdeckt zu bleiben»

Ein Gespräch mit dem Basler Hepatologen Markus Heim über neue Erkenntnisse bei chronischer Hepatitis C

Patienten mit chronischer Hepatitis C droht bei progredientem Verlauf eine Fibrosierung der Leber bis hin zu Zirrhose und Leberzellkarzinom. Die heutige Kombinationsbehandlung mit pegyliertem Interferon alpha und Ribavirin bringt teilweise unbefriedigende virologische Heilungsraten. Welche Mechanismen dafür verantwortlich sind, erklärt in diesem Interview der Basler Hepatologe Markus Heim.

ARS MEDICI: Eine chronische Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion kann, muss aber nicht zu einer Zirrhose und einem

ARS MEDICI: Es gibt somit doch noch einigen Verbesserungsbedarf. Woran liegt es, dass gewisse Patienten nicht auf die Kombinationstherapie mit einem Peginterferon alpha (PegINF- α) plus Ribavirin ansprechen?

Heim: Ein häufiger Grund für einen fehlenden Therapieerfolg ist eine ungenügende Dosierung der Medikamente oder gar ein frühzeitiger Therapieabbruch wegen Unverträglichkeit der Medikamente. Sowohl PegINF- α als auch Ribavirin haben relevante Nebenwirkungen.

ARS MEDICI: Aber auch bei konsequenter Durchführung der Therapie können viele Patienten nicht geheilt werden ...

Heim: Ein wichtiger Grund dafür ist, dass bei vielen Patienten die Leberzellen wenig oder überhaupt nicht auf Interferon reagieren. Normalerweise bindet Interferon an Zelloberflächenrezeptoren und stimuliert den Jak-STAT-Signalübermittlungsweg. Die Aktivierung der STAT-Proteine (signal transducer and activator of transcription) führt dann zur Aktivierung von

«Häufiger Grund für einen fehlenden Therapieerfolg ist eine ungenügende Dosierung der Medikamente oder gar ein frühzeitiger Therapieabbruch wegen Unverträglichkeit der Medikamente.»

konsekutiven Leberzellkarzinom führen. Wann besteht eine Indikation zur Therapie?

Prof. Dr. med. Markus Heim: Eine Behandlung ist bei Patienten indiziert, bei denen die chronische Hepatitis C einen progredienten Verlauf zeigt. Das sind alle Patienten mit einer höhergradigen Leberfibrose oder -zirrhose.

ARS MEDICI: Wie hat die Therapie dann nach dem aktuellen Erfahrungsstand auszusehen?

Heim: Die heutige Standardbehandlung besteht aus subkutan injiziertem, pegyliertem Interferon alpha (1-mal pro Woche) und der peroralen Einnahme von Ribavirin. Die Behandlung dauert je nach HCV-Genotyp und Therapieansprechen zwischen 6 und 18 Monaten.

ARS MEDICI: Und wie hoch sind die Heilungsraten?

Heim: Bei Genotyp-1-Infektionen liegt die Heilungsrate bei 40 bis 50 Prozent, bei den Genotypen 2 und 3 bei 70 bis 90 Prozent.

einigen hundert Genen, die für die intrazelluläre Immunabwehr wichtig sind. Die kollektive Wirkung dieser Gene wird mit dem Begriff «antiviral state» (antiviraler Zustand der Zelle) beschrieben. Untersuchungen an Leberbiopsien, die 4 Stunden nach der ersten Injektion von PegINF- α entnommen wurden, haben gezeigt, dass der Jak-STAT-Signalübermittlungsweg bei vielen Patienten überhaupt nicht aktiviert wird.

ARS MEDICI: Hepatitis-C-Viren sind also in der Lage, frühe Signale innerhalb der befallenen Wirtszellen, die sonst zu Abwehrmechanismen führen würden, zu hemmen. Dies scheint aber nicht die therapeutische Wirkung bei allen Patienten zu beeinträchtigen. Woran liegt das?

Heim: Bei all denjenigen Patienten, bei denen PegINF- α den Jak-STAT-Signalübermittlungsweg aktiviert, wird eine therapeutische Wirkung erzielt, und häufig werden diese Patienten dann auch definitiv geheilt. Es ist nur eine Untergruppe von Patienten, bei denen der Jak-STAT-Signalübermittlungsweg



Zur Person

Prof. Dr. med. Markus Heim ist Leitender Arzt Hepatologie am Departement Innere Medizin/Gastroenterologie am Universitätsspital Basel. Sein Forschungsteam hat die molekularen Auswirkungen von Interferon auf die Leber studiert.

nicht funktioniert. Paradoxerweise sind dies genau jene Patienten, die als Reaktion auf die Virusinfektion das körpereigene Interferonsystem in der Leber schon aktiviert haben. Interferone werden ja normalerweise als Reaktion auf virale Infekte in den befallenen Zellen produziert und in die Umgebung abgegeben, wo sie dann in den Nachbarzellen den erwähnten «antiviral state» auslösen und damit die Ausbreitung der Virusinfektion bekämpfen. Im Falle einer Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus geschieht dies aber bei vielen Patienten nicht. Offenbar gelingt es dem Virus bei diesen Patienten, unentdeckt zu bleiben. Da bei diesen Patienten keine körpereigenen Interferone produziert werden, findet sich dann auch in den Leberbiopsien, die vor der Behandlung entnommen werden, keinerlei Aktivierung von interferonstimulierten Genen. Genau diese Patienten sind es, die dann auf eine Therapie in der Regel sehr gut ansprechen. Die andere Gruppe von Patienten, die eigentlich auf die HCV-Infektion adäquat mit der Aktivierung des körpereigenen Interferonsystems reagieren, spricht auf die Therapie mit PegINF- α nicht an. Möglicherweise ist dies eine Folge der chronischen Exposition

«Gerade jene Patienten, die eigentlich auf die HCV-Infektion adäquat mit der Aktivierung des körpereigenen Interferonsystems reagieren, sprechen auf die Therapie mit PegINF- α nicht an.»

gegenüber dem körpereigenen Interferon, welche die Zellen gegenüber dem therapeutischen PegINF- α unempfindlich macht. Man spricht von einem refraktären Zustand des Jak-STAT-Signalübermittlungswegs. Es ist gegenwärtig nicht klar, was die genauen Ursachen sind, die für die Präaktivierung verantwortlich sind.

ARS MEDICI: Patienten mit den schlechter zu behandelnden Genotypen 1 und 4 haben häufiger ein präaktiviertes endogenes INF-System. Viele, aber nicht alle werden daher schlechter auf die Therapie ansprechen. Interessant wäre ein Test, der die Personen mit höherer Ansprechwahrscheinlichkeit identifiziert ...

«Man kann damit rechnen, dass in einigen Jahren die Heilungschancen für viele Patienten deutlich besser werden.»

Heim: Es gibt mehr und mehr Hinweise, dass die Bestimmung der Expressionshöhe von interferonstimulierten Genen in der Leberbiopsie, die vor der Behandlung im Rahmen der klinischen Abklärung stattfindet, eine sehr gute Voraussage erlaubt, ob jemand auf die Therapie ansprechen wird oder nicht. Es gibt allerdings noch keinen kommerziell erhältlichen, diagnostischen Test, der in der Routinediagnostik durchgeführt werden kann.

ARS MEDICI: Die Grundlagenforschung zum Aufeinandertreffen von HCV, menschlichem Organismus und therapeutischer Interaktion hat einige aufregende Erkenntnisse gebracht, noch scheinen aber viele Fragen offen. Ist in nächster Zeit dennoch mit einer Verbesserung der Therapie bei einer chronischen HCV-Infektion zu rechnen?

Heim: Davon kann man ausgehen. Es werden zurzeit Dutzende von neuen Medikamenten gegen die chronische Hepatitis C in klinischen Studien erprobt. Man kann damit rechnen, dass in einigen Jahren die Heilungschancen für viele Patienten deutlich besser werden.

ARS MEDICI: Vorderhand wird aber die Kombinationstherapie PegINF- α plus Ribavirin Standard bleiben?

Heim: Für alle Patienten, die nicht in eine der neuen klinischen Studien eingeschlossen werden, bleibt die Kombinationstherapie PegINF- α plus Ribavirin Standard.

ARS MEDICI: Professor Heim, wir danken Ihnen für das Gespräch.

Das Interview führte Halid Bas.