



Therapie der chronischen Hepatitis C

Darius Moradpour^a, Jean-Jacques Gonvers^a, Hubert E. Blum^b

^a Service de Gastroentérologie et d'Hépatologie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne

^b Abteilung Innere Medizin II, Medizinische Universitätsklinik, Freiburg i. Breisgau, Deutschland

Therapie der chronischen Hepatitis C

Quintessenz

- Die Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) ist weltweit eine der häufigsten Ursachen der chronischen Hepatitis, Leberzirrhose und des hepatozellulären Karzinoms.
- Der natürliche Verlauf der chronischen Hepatitis C wird von verschiedenen Faktoren beeinflusst. Ein umfassendes Management der Hepatitis C berücksichtigt diese Faktoren (Alkoholkarenz bzw. -reduktion, Impfung gegen Hepatitis A und B, Reduktion von Übergewicht).
- Als Standardtherapie gilt heute die Kombinationsbehandlung mit pegyliertem Interferon- α und Ribavirin für 48 (Genotyp 1) bzw. 24 Wochen (Genotyp 2 und 3).
- Therapieziel ist eine anhaltende Viruselimination («sustained virological response»). Diese kann heute bei 40–50% der Genotyp-1- und bei ca. 80% der Genotyp-2- und -3-infizierten Patienten erreicht werden.
- Spezielle Patientengruppen (z.B. akute Hepatitis C, anhaltend normale Transaminasen, fortgeschrittene Lebererkrankung, Hepatitis-B-Virus- oder HIV-Koinfektion, Rezidiv nach Lebertransplantation, chronische Niereninsuffizienz) sollten in Absprache mit einem hepatologischen Zentrum behandelt werden.
- Bei Leberzirrhose im Child-Pugh-Stadium B oder C ist eine Standardtherapie kontraindiziert. Für diese Patienten sollte eine Lebertransplantation erwogen werden.
- Aufbauend auf einem verbesserten Verständnis der molekularen Virologie und Pathogenese der Hepatitis C werden heute vielversprechende neue präventive und therapeutische Strategien exploriert.

Thérapie de l'hépatite C chronique

Quintessence

- *L'infection par le virus de l'hépatite C (HCV) représente, au niveau mondial, une des causes les plus fréquentes d'hépatite chronique, de cirrhose hépatique et de carcinome hépatocellulaire.*
- *L'évolution naturelle de l'hépatite C chronique est influencée par différents facteurs. Une prise en charge approfondie de l'hépatite C tient compte de ces facteurs (abstinence ou réduction de la consommation d'alcool, vaccination contre l'hépatite A et B, diminution de l'excès pondéral).*
- *Le traitement de choix de l'hépatite C est représenté, de nos jours, par une combinaison d'interféron- α pegylé et de ribavirine pendant 48 semaines (génotype 1) respectivement 24 semaines (génotypes 2 et 3).*
- *Le but du traitement est d'obtenir une élimination persistante du virus («sustained virological response»). Ce but peut être atteint chez 40 à 50% des patients infectés par le génotype 1 et dans environ 80% des patients infectés par les génotypes 2 ou 3.*
- *Certains groupes particuliers de patients (hépatite C aiguë, transaminases continuellement normales, hépatopathie avancée, co-infection HBV ou HIV, récurrence après transplantation hépatique, insuffisance rénale chronique) ne doivent être traités qu'après entente avec un centre d'hépatologie.*
- *Dans les cirrhoses Child-Pugh B ou C, un traitement standard est contre-indiqué. Pour ces patients, une transplantation hépatique doit être prise en considération.*
- *Sur la base d'une meilleure compréhension de la virologie moléculaire et de la pathogenèse de l'hépatite C, de nouvelles stratégies, prometteuses pour la prévention et le traitement de l'hépatite C, sont actuellement explorées.*

Traduction Dr G.-A. Berger

Therapy of chronic hepatitis C

Summary

- Infection with hepatitis C virus (HCV) is one of the commonest causes of chronic hepatitis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma worldwide.
- The natural history of chronic hepatitis C is influenced by various factors. Comprehensive management of hepatitis C takes these factors into account (alcohol abstinence or reduction, hepatitis A and B vaccination, reduction of overweight).
- Today the recognised standard therapy is combined treatment with pegylated interferon- α and ribavirin for 48 (genotype 1) or 24 (genotypes 2 and 3) weeks.
- The goal of therapy is lasting virus elimination ("sustained virological response"). Today this is attainable in 40–50% of genotype 1- and in approx. 80% of genotype 2- and 3-infected patients.
- Special patient groups (e.g. acute hepatitis C, persistently normal transaminases, advanced liver disease, HBV or HIV co-infection, relapse after liver transplantation, chronic renal failure) should be managed in consultation with a hepatological centre.
- In Child-Pugh stage B or C liver cirrhosis standard therapy is contraindicated. Liver transplantation should be considered in these patients.
- Building on an improved understanding of the molecular virology and pathogenesis of hepatitis C, promising new preventive and therapeutic strategies are currently being explored.

Translation R. Turnill, MA

* CME zu diesem Artikel finden Sie auf S. 702 oder im Internet unter www.smf-cme.ch.

* Vous trouverez les questions à choix multiple concernant cet article à la page 703 ou sur internet sous www.smf-cme.ch.

Einleitung

Die Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) ist eine der weltweit häufigsten Ursachen der chronischen Hepatitis, Leberzirrhose und des hepatozellulären Karzinoms (HCC) [1, 2]. Die dekompensierte Leberzirrhose als Folge einer chronischen Hepatitis C stellt heute die führende Indikation zur Lebertransplantation dar. Obschon die Inzidenz neuer Infektionen seit der Einführung des Anti-HCV-Screenings von Blut und Blutprodukten Anfang der 1990er Jahre deutlich zurückgegangen ist, muss für die nächsten 20–30 Jahre mit einer weiteren Zunahme von Patienten mit Spätfolgen der chronischen Hepatitis C gerechnet werden, wenn nicht effektivere und breit verfügbare Therapiemodalitäten entwickelt werden [3].

Virologie

Das HCV wurde 1989 als häufigster Erreger der posttransfusionellen und sporadischen Non-A-non-B-Hepatitis identifiziert [4]. Es wird heute der Gattung *Hepacivirus* zugeordnet, welche neben den humanpathogenen Flaviviren, den tierpathogenen Pestiviren und den GB-Viren zur Familie der *Flaviviridae* gehört. Verschiedene HCV-Isolate werden entsprechend ihrer Sequenzhomologie in 6 Genotypen und mehrere Subtypen eingeteilt.

Das HCV besitzt ein einsträngiges RNA-Genom von ca. 9600 Nukleotiden Länge und positiver Polarität. Dieses besteht aus einer 5'-nichtkodierenden Region (5'-NCR), einem langen offenen Leseraster, das für einen Polyproteinvorläufer von ca. 3000 Aminosäuren kodiert, und einer 3'-NCR [5, 6] (Abb. 1). Der HCV-Polyproteinvorläufer wird ko- und posttranslational von zellulären und viralen Proteasen in die einzelnen Struktur- und Nichtstrukturproteine prozessiert.

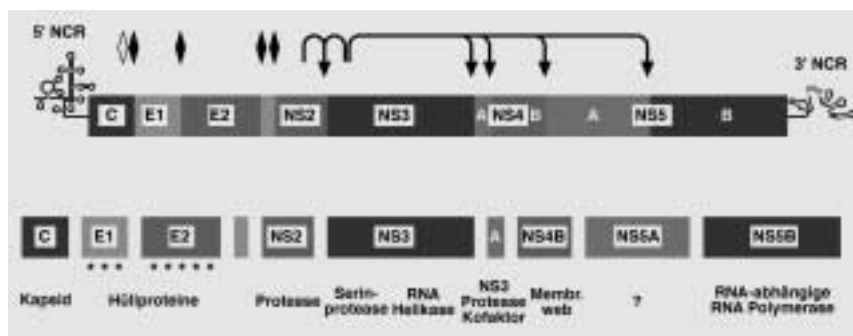


Abbildung 1.

Genetische Organisation und Polyproteinprozessierung des HCV. Die RNA-Sekundärstruktur im Bereich der 5'- und 3'-NCR wird vereinfacht dargestellt. Die schwarzen Rauten zeigen Spaltungsstellen des HCV-Polyproteinvorläufers durch die Signal-Peptidase des endoplasmatischen Retikulums. Die weisse Raute kennzeichnet eine durch die Signalpeptid-Peptidase vermittelte Spaltung. Die von der NS2-3-Autoprotease und der NS3-Serin-Protease vermittelten Spaltungen werden durch Pfeile dargestellt. Die Sterne in der E1- und E2-Region deuten die Glykosylierung der viralen Hüllproteine an.

Die strukturellen Kapsid (C)- und Hüllproteine (E1 und E2) sind im aminoterminalen, die nichtstrukturellen Proteine (NS2 bis NS5B) im Carboxy-terminalen Bereich lokalisiert. Die Abspaltung der Strukturproteine vom Polyproteinvorläufer erfolgt durch die Signal-Peptidase des endoplasmatischen Retikulums. NS2 und das amino-terminale Drittel von NS3 bilden eine Autoprotease, welche die Spaltung zwischen NS2 und NS3 vollzieht. NS3 enthält im amino-terminalen Drittel zusätzlich eine Serin-Protease, welche die nachfolgenden Nichtstrukturproteine prozessiert, und im carboxy-terminalen Anteil eine RNA-Helikase. Das NS4A-Polypeptid dient als Kofaktor für die NS3-Serin-Protease. NS4B induziert eine spezifische Membranalteration («membranous web»), welche als Gerüst für den viralen Replikationskomplex dient. Die Funktion von NS5A, einem Phosphoprotein, ist noch ungeklärt. NS5B ist die RNA-abhängige RNA-Polymerase.

Epidemiologie

In Westeuropa und in den USA sind ca. 1–2% der Allgemeinbevölkerung und weltweit etwa 170 Millionen Personen chronisch HCV-infiziert. Das Virus wird parenteral übertragen, vor Einführung effizienter Screeningverfahren (in den 1980er Jahren Transaminasen, seit Anfang der 1990er Jahre anti-HCV, seit Ende der 1990er Jahre reverse Transkription-Polymerasekettenreaktion [RT-PCR]) am häufigsten durch Blut und Blutprodukte. Insgesamt konnte das Risiko einer HCV-Infektion in den letzten 20 Jahren von ca. 1:100 auf ca. 1:2000000 pro transfundierte Blutkonserve reduziert werden [7]. So erfolgen Neuinfektionen heute in erster Linie durch intravenösen Drogenabusus und seltener sexuell, von Mutter auf Kind, durch Nadelstichverletzungen, iatrogene oder andere Routen [8]. Für viele Infektionen lässt sich kein eindeutiger Transmissionsmodus eruieren (sog. sporadische Hepatitis C).

Klinik und natürlicher Verlauf

Die akute Hepatitis C verläuft in der Regel asymptomatisch und geht in ca. 50–80% der Fälle in eine chronische Infektion über [1] (Abb. 2). Auch die chronische Hepatitis C verläuft meist klinisch wenig apparent. Sie kann jedoch über viele Jahre progredient sein und innerhalb von 20 Jahren in ca. 4–20% zu einer Leberzirrhose führen. Das Risiko, auf dem Boden einer HCV-induzierten Leberzirrhose ein HCC zu entwickeln, beträgt 1–6% pro Jahr. In den letzten Jahren wurde in den meisten westlichen Ländern eine Zunahme der HCC-Inzidenz und -Mortalität beobachtet, welche in erster Linie mit der Verbreitung der chronischen Hepatitis C in Zusammenhang stehen dürfte [9].

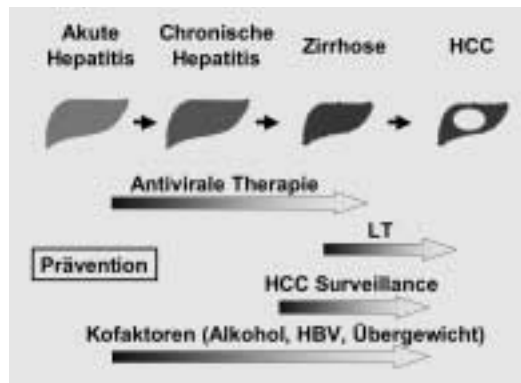


Abbildung 2. Natürlicher Verlauf und Management der Hepatitis C. HCC = hepatozelluläres Karzinom; LT = Lebertransplantation.

Der natürliche Verlauf der chronischen Hepatitis C wird von mehreren Faktoren beeinflusst. Mit einer häufigeren und rascheren Zirrhoseentwicklung assoziiert sind ein höheres Alter zum Zeitpunkt der Infektion, männliches Geschlecht, Alkoholkonsum, Koinfektionen mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV), HIV oder *Schistosoma* sowie Eisenüberladung und «nonalcoholic fatty liver disease» (NAFLD) [1].

Im Rahmen einer chronischen Hepatitis C können verschiedene extrahepatische Manifestationen auftreten, u.a. gemischte Kryoglobulinämie,

membranoproliferative Glomerulonephritis und bestimmte Formen von Non-Hodgkin-Lymphomen.

Diagnostik

Zur Diagnostik der Hepatitis C stehen heute sensitive und spezifische Enzymimmunoassays (EIA) der 3. Generation zur Verfügung. Zudem ist der qualitative Nachweis von HCV-RNA mittels RT-PCR heute standardisiert und zuverlässig. Zur Therapieplanung und -überwachung sind die Analyse des HCV-Genotyps und, bei einer Infektion mit HCV-Genotyp-1, die Virusquantifizierung wichtig (s. unten und Abb. 3 [6]). Für die HCV-RNA-Quantifizierung stehen die quantitative RT-PCR, der sog. «branched DNA (bDNA) assay» oder die «transcription-mediated amplification (TMA)» zur Verfügung.

Eine Leberbiopsie vor Therapiebeginn wird sehr empfohlen, da einerseits die histologische Aktivität (Grading) und das Stadium der Fibrose/Zirrhose (Staging) mit klinisch-chemischen Befunden nicht gut korrelieren, andererseits zusätzliche ätiologische Faktoren (z.B. Alkohol, Eisenüberladung, NAFLD) erkannt werden können. Aufgrund der «sampling variability» ist auf eine ausreichend repräsentative Leberbiopsie zu achten (mindestens 2,0 cm, idealerweise 2,5 cm Biopsiezylinder mit einem Durchmesser von 1,4 mm) [10, 11]. Nicht-invasive Fibrosemarker werden heute aktiv exploriert und teilweise schon kommerziell angeboten, sind aber, insbesondere im Hinblick auf die Differenzierung intermediärer Fibrosegrade, einer Leberbiopsie heute noch nicht gleichwertig [12].

Aktuelle Therapie

Die Standardtherapie der chronischen Hepatitis C besteht heute in einer Kombination von pegyliertem Interferon- α (PEG-IFN- α), das nur einmal wöchentlich subkutan appliziert werden muss, mit Ribavirin, einem oralen Guanosin-Analogon [1, 2]. Beide Substanzen wirken bei der Hepatitis C über nur teilweise verstandene, direkt antivirale und indirekte, immunmodulatorische Mechanismen. Ein aktuelles Therapie-schemata ist in Abb. 3 dargestellt.

Therapieindikation

Eine Therapieindikation ist gegeben bei Patienten mit chronischer Hepatitis C (d.h. während >6 Monaten erhöhte Transaminasen mit Nachweis von anti-HCV-Antikörpern und HCV-RNA im Serum) und einer mindestens moderaten Entzündungsaktivität sowie Fibrose in der Leberbiopsie, d.h. bei Patienten mit einem erhöhten Risiko, eine Leberzirrhose zu entwickeln [1]. In anderen Fällen ist die Indikation weniger klar definiert und sollte auf individueller Basis gestellt

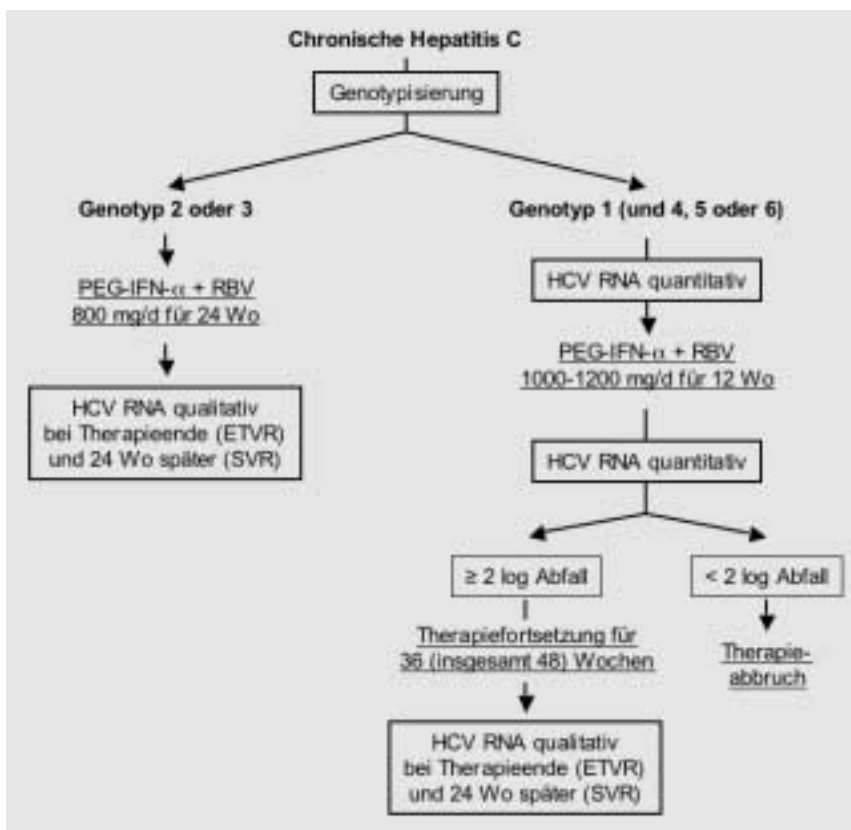



Abbildung 3. Aktuelle Therapie der chronischen Hepatitis C. Basierend auf [1] und [36]. PEG-IFN- α = pegyliertes Interferon- α ; RBV = Ribavirin; ETVR = end-of-treatment virological response; SVR = sustained virological response.

werden. Hierbei müssen das (biologische) Alter und der Allgemeinzustand des Patienten, die aktuellen Lebensumstände (Beruf, Familienplanung usw.), die Dauer der HCV-Infektion, das Risiko, eine Leberzirrhose zu entwickeln, die Wahrscheinlichkeit, auf eine Therapie anzusprechen und Begleiterkrankungen berücksichtigt werden. Da die heute verfügbaren Therapiemodalitäten mit einer hohen Belastung für den Patienten verbunden sind, muss die vorübergehende, im Einzelfall deutliche Einschränkung an Lebensqualität während der Behandlung beim Therapieentscheid berücksichtigt werden.

Prädiktive Faktoren


Faktoren, die für ein günstiges Ansprechen auf eine IFN- α -Therapie sprechen, sind eine Infektion mit Genotyp 2 oder 3, niedrige Virämie und ein geringer Fibrosegrad. Die Bedeutung des Genotyps und der initialen HCV-RNA-Konzentration liegt im wesentlichen in der erforderlichen Therapiedauer (s. unten und Abb. 3). Aus noch nicht verstandenen Gründen sprechen Patienten afrikanischer Herkunft schlechter auf die Kombinationstherapie an als Kaukasier [13, 14]. Ein reduziertes Ansprechen wird auch bei adipösen Patienten beobachtet [15].

Kontraindikationen

Wichtige Kontraindikationen für eine Therapie mit IFN- α bzw. PEG-IFN- α sind in Tabelle 1  zusammengefasst. Aufgrund der potenziellen Teratogenität von Ribavirin ist eine zuverlässige Kontrazeption von Frau und Mann während und bis 6 Monate nach der Behandlung unbedingt erforderlich. Da Ribavirin dosisabhängig zu

einer hämolytischen Anämie führt, umfassen die Kontraindikationen für Ribavirin Zustände, bei denen eine Anämie nicht toleriert würde, z.B. kardiopulmonale Erkrankungen. Bei Niereninsuffizienz kommt es zur Akkumulation von Ribavirin; bei einer Kreatinin-Clearance von <50 ml/min ist dieses kontraindiziert.

Nebenwirkungen

Nebenwirkungen von IFN- α bzw. PEG-IFN- α umfassen grippale Symptome (Fieber, Abgeschlagenheit, Muskel- und Kopfschmerzen), die sich durch geringe Dosen Paracetamol bessern bzw. verhindern lassen und im allgemeinen nach den ersten 1–4 Wochen der Behandlung nachlassen, Leuko- und Thrombopenie, die Anlass zur Dosisreduktion sein können, reversibler Haarverlust, Depression, die unerkannt bis zur Suizidalität führen kann, Hyper- oder Hypothyreose, Juckreiz, Krampfanfälle, Nervosität und Schlafstörungen. Empfehlungen zur Dosisreduktion sind in Tabelle 2  wiedergegeben.

Monitoring

Vor Beginn der Therapie werden neben Blutbild und klinisch-chemischen Routineparametern TSH (Hypo- oder Hyperthyreose), antinukleäre Antikörper und Antikörper gegen glatte Muskelzellen (Autoimmunhepatitis), antimitochondriale Antikörper (primäre biliäre Zirrhose), Ferritin- bzw. Transferrin-Sättigung (Hämochromatose), Coeruloplasmin (Morbus Wilson), HBsAg (HBV-Koinfektion) sowie ein HIV-Test durchgeführt.

Während der Therapie sind regelmässige (während der ersten 2 Monate alle 2 Wochen, dann monatlich bis Therapieende) Kontrollen des Blutbildes sowie der Transaminasen und der Nierenfunktion unerlässlich. Dabei sollte anlässlich der klinischen Untersuchung auf psychische Veränderungen, insbesondere Anzeichen einer sich entwickelnden Depression, geachtet werden. Im Zweifelsfall muss mit den Angehörigen Rücksprache genommen werden. In enger Zusammenarbeit mit einem Psychiater können ggf. Antidepressiva zur Behandlung einer als Nebenwirkung der IFN- α -Therapie auftretenden Depression eingesetzt werden.

Supportive Begleittherapien mit G-CSF oder GM-CSF bzw. Erythropoetin werden zur Zeit exploriert [16], sollten aber nur in Absprache mit einem erfahrenen Zentrum eingesetzt werden.

Dosierung

PEG-IFN- α 2a wird in einer fixen Dosis von 180 μ g/Woche und PEG-IFN- α 2b in einer gewichtsadaptierten Dosis von 1,5 μ g/kg Körpergewicht einmal wöchentlich subkutan verabreicht. Bei Infektionen mit Genotyp 2 und 3 sind 24 Wochen Therapiedauer ausreichend, während bei der häufigeren Genotyp-1-Infektion eine Therapiedauer von 48 Wochen notwendig ist (Abb. 3).

Tabelle 1. Kontraindikationen für eine Therapie mit IFN- α bzw. PEG-IFN- α .

Dekompensierte Leberzirrhose (Child-Pugh-Stadium B/C)
Autoimmunhepatitis oder andere Autoimmunkrankheiten
Endo- oder exogene Immunsuppression
Depression oder andere schwere psychische Erkrankung
Schwere Neutro- oder Thrombopenie
Schwangerschaft
Hyperthyreose
Nieren-, Herz- oder Lungentransplantierte
Drogen- oder Alkoholmissbrauch

Tabelle 2. Dosisanpassung von IFN- α bzw. PEG-IFN- α und Ribavirin.

IFN- α bzw. PEG-IFN- α		
Neutrophile	$<750/\mu$ l $<500/\mu$ l	Dosisreduktion um 30–50% absetzen oder unterbrechen
Thrombozyten	$<50000/\mu$ l $<25000/\mu$ l	Dosisreduktion um 30–50% absetzen oder unterbrechen
Ribavirin		
Hämoglobin*	<10 g/dl $<8,5$ g/dl	auf 600 mg/d reduzieren absetzen

* bei Patienten mit stabiler Herzerkrankung Dosisreduktion auf 600 mg/d bei Abnahme des Hämoglobins ≥ 2 g/dl innerhalb von 4 Wochen bzw. Absetzen bei Hämoglobin <12 g/dl trotz Dosisreduktion.

In Kombination mit PEG-IFN- α 2a wird Ribavirin für Patienten mit Genotyp-1-Infektion in einer Dosis von 1000 (bei Körpergewicht <75 kg) bis 1200 (>75 kg) mg und für Patienten mit Genotyp 2 und 3 in einer Dosis von 800 mg täglich empfohlen. In Kombination mit PEG-IFN- α 2b wird unabhängig vom Genotyp eine Dosis von 800 (<65 kg) bis 1000 (65–85 kg) und 1200 (>85 kg) mg täglich empfohlen. Die Unterschiede in der Ribavirin-Dosierung ergeben sich aus den jeweiligen Zulassungsstudien. In jedem Fall wird Ribavirin, aufgeteilt in zwei Dosen, morgens und abends eingenommen.

Therapieziel

Als Response gilt eine Normalisierung der Transaminasen (biochemische Response), ein Verlust von HCV-RNA im Serum (virologische Response) sowie eine Regredienz der histologischen Entzündungsaktivität und Fibrose (histologische Response) am Ende der Therapie («end of treatment response [ETR]») bzw. am Ende einer 6monatigen Nachbeobachtungsphase («sustained response [SR]») (Abb. 4 [4]). Therapieziel ist eine anhaltende Viruselimination («sustained virological response [SVR]»). Patienten mit normalen Transaminasen und negativer HCV-RNA 6 Monate nach Therapieabschluss haben das Virus in der Regel anhaltend eliminiert. Patienten mit negativer HCV-RNA bei Therapieende,

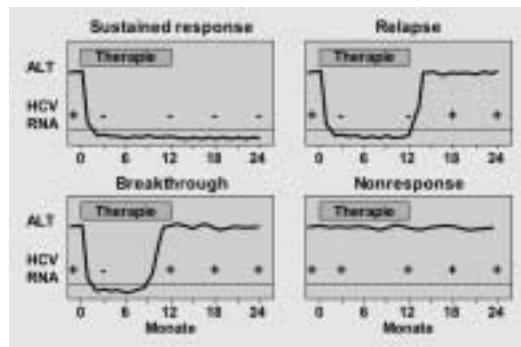


Abbildung 4. Definition von «sustained response», «relapse», «breakthrough» und «nonresponse».

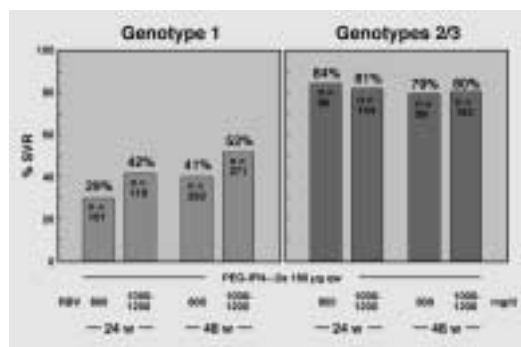


Abbildung 5. SVR in Abhängigkeit von Genotyp, Therapiedauer und Ribavirin-Dosis (Resultate der Studie von Hadziyannis et al. [20]).

die während der 6monatigen Nachbeobachtungsphase wieder positiv werden, bezeichnet man als «relapser». Patienten, die überhaupt nicht auf die Therapie ansprechen, als «non-responder». Patienten, die nach 12 Wochen PEG-IFN- α - plus Ribavirin-Kombinationstherapie keinen Abfall der Virämie um mindestens 2 Logstufen aufweisen («early virological response [EVR]»), haben eine sehr geringe Chance, eine SVR zu erreichen [17, 18]. In diesen Fällen kann die Therapie deshalb nach 12 Wochen abgebrochen werden [1] (Abb. 3).

Ansprechraten

Mit der PEG-IFN- α - plus Ribavirin-Kombinationstherapie kann eine SVR bei ca. 40–50% der Genotyp-1- und bei ca. 80% der Genotyp-2- oder -3-infizierten Patienten erreicht werden [17, 19, 20]. Als Beispiel sind die Resultate der Studie von Hadziyannis et al. [20], welche die Grundlage für die aktuelle Therapieempfehlung des NIH bildete [1], in Abb. 5 [5] dargestellt. Bei optimaler Compliance liegt die Ansprechrate beim Genotyp 1 möglicherweise noch höher. Allerdings qualifiziert im klinischen Alltag ein erheblicher Anteil der Patienten aufgrund von Kontraindikationen oder mangelnder Compliance nicht für die o.g. Standardtherapie.

Interessanterweise scheint IFN- α in einzelnen Studien auch ohne anhaltende virologische Response die Fibroseprogression zu verzögern oder sogar die HCC-Inzidenz zu reduzieren. Die praktische Bedeutung eines möglichen antifibrotischen und antiproliferativen Effektes von IFN- α lässt sich aber noch nicht abschätzen und rechtfertigt ohne entsprechende prospektive, kontrollierte Studien derzeit keine IFN- α -Langzeitbehandlung.

Therapieversager

Patienten, die auf eine IFN- α -Monotherapie nicht angesprochen haben, können mit einer PEG-IFN- α -Ribavirin-Kombinationstherapie in 25–40% eine SVR erreichen. Bei Nonresponse auf eine vorangegangene IFN- α -Ribavirin-Kombinationstherapie liegen die SVR-Raten bei 10% [21]. In diesen Fällen muss die Indikation für eine Retherapie im Einzelfall sehr sorgfältig geprüft werden. Eine Kontaktaufnahme mit einem hepatologischen Zentrum [37] wird empfohlen. Die Studien zu Kombinationen von IFN- α mit Amantadin bzw. IFN- α mit Ribavirin plus Amantadin («Tripeltherapie») sind bisher nicht schlüssig und lassen aktuell keine Empfehlungen für die Praxis zu.

Insgesamt können heute ca. 50% der Patienten mit chronischer Hepatitis C geheilt werden. Hier zielen aktuelle Bestrebungen darauf ab, die Verträglichkeit der Therapie durch individuelle Anpassung der Dosierung und Therapiedauer sowie durch ein optimales Monitoring zu verbessern. Ca. 50% der Patienten sprechen nicht

dauerhaft auf eine auf IFN- α -basierte Therapie an. Für diese Patienten müssen neue therapeutische Strategien entwickelt werden (s. unten).

Akute Hepatitis C

Die Behandlung der akuten Hepatitis C wurde in zahlreichen kleinen Studien und in einer prospektiven, allerdings nicht kontrollierten klinischen Studie an 44 Patienten untersucht. In dieser Studie konnte mit 5 Mio. E IFN- α täglich für 4 Wochen, dann 3mal pro Woche für weitere 20 Wochen bei 98% der Patienten eine SVR erzielt werden [22]. Angesichts der im Bereich von 50% liegenden spontanen Eliminationsrate bei Patienten mit symptomatischer akuter Hepatitis C und dem immer noch günstigen Ansprechen bei einem um 3 Monate verzögerten Therapiebeginn wird bei symptomatischen Patienten alternativ ein zurückhaltenderes Vorgehen empfohlen [23]. Bei akuter Hepatitis C sollte mit einem hepatologischen Zentrum Kontakt aufgenommen werden.

Spezielle Patientengruppen


Bei den in Tabelle 3  aufgeführten speziellen Patientengruppen sollte eine Therapie mit einem hepatologischen Zentrum abgestimmt werden. Umfassende Daten zur Behandlung von Personen mit anhaltend normalen Transaminasen [24, 25] und Patienten mit HIV-Koinfektion [26, 27] liegen jetzt vor. Dennoch sollte auch für diese Patienten vor Therapiebeginn mit einem hepatologischen Zentrum Kontakt aufgenommen werden.

Tabelle 3. Spezielle Patientengruppen.

Akute Hepatitis C
Anhaltend normale Transaminasen
Fortgeschrittene Lebererkrankung
HBV- oder HIV-Koinfektion
Rezidiv nach Lebertransplantation
Chronische Niereninsuffizienz oder Hämodialyse

Begleitende Massnahmen

Besonders wichtig ist die Verhütung anderer Lebererkrankungen bzw. -schädigungen. Neben der Vermeidung von Alkohol und hepatotoxischen Medikamenten ist die aktive Impfung gegen HAV und HBV bei gefährdeten Patienten möglich und angezeigt.

HCC-Überwachung

Bei Patienten mit Leberzirrhose sollten zur Früherkennung eines HCC alle 6 Monate das α -Fetoprotein bestimmt und eine Sonographie durchgeführt werden.

Lebertransplantation

Bei Leberzirrhose im Child-Pugh-Stadium B oder C sollte eine Lebertransplantation erwogen werden. Praktisch immer kommt es zu einer HCV-Reinfektion des Transplantates. Leider entwickeln ca. zwei Drittel der transplantierten Patienten ein Rezidiv der Hepatitis C und ca. ein Drittel schon innerhalb von 5 Jahren eine Zirrhose der Transplantatleber, mit oft rascher Dekompensation [28, 29]. Die PEG-IFN- α -Ribavirin-Kombinationstherapie der Rezidiv-Hepatitis-C nach Lebertransplantation ist aufgrund ihrer in dieser Situation oft eingeschränkten Verträglichkeit und relativ geringen Ansprechraten schwierig. Zudem sind der optimale Zeitpunkt und die Dauer einer Therapie noch nicht geklärt [30].

Der Mangel an Spenderorganen stellt ein immenses Problem dar [3]. Die Lebertransplantation durch Leberlebendspende wird deshalb weltweit zunehmend praktiziert. Die damit verbundenen medizinischen und ethischen Probleme für Spender und Empfänger machen jedoch eine im Einzelfall sehr sorgfältige und kritische Abwägung aller Aspekte erforderlich.

Neue antivirale Strategien

Fortschritte im Verständnis der molekularen Virologie der Hepatitis C bilden die Grundlage für die Entwicklung neuer antiviraler Strategien [31]. So werden heute spezifische Inhibitoren der viralen Serin-Protease und RNA-Helikase sowie der RNA-Polymerase entwickelt und teilweise schon in klinischen Studien geprüft [32, 33]. Zusätzlich zu diesen klassischen pharmakologischen Strategien werden genterapeutische Konzepte exploriert, mit dem Ziel, die HCV-Replikation und -Genexpression zu blockieren. Ausgehend vom Konzept, dass eine qualitativ und/oder quantitativ unzureichende zelluläre Immunantwort an der Viruspersistenz beteiligt sein könnte, werden zudem verschiedene immuntherapeutische Strategien exploriert, mit dem Ziel, die Immunreaktion gegen HCV zu verstärken [34].

Impfstoffentwicklung

Die Entwicklung eines rekombinanten Impfstoffes gegen HCV wird durch die hohe genetische Variabilität des Virus erschwert [35]. Zudem sind die Korrelate der Immunprotektion bei der Hepatitis C noch unzureichend definiert. So steht bisher keine passive oder aktive Impfprophylaxe der HCV-Infektion zur Verfügung. Aufgrund der aktuellen Datenlage erscheint es schwierig, eine «sterilisierende» Immunität zu erzielen. Realistischer erscheint die Induktion einer Immunität, welche die Entwicklung einer chronischen Infektion verhindern kann.

Literatur

- 1 National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: management of Hepatitis C: 2002. *Hepatology* 2002;36(Suppl 1):S2–20.
- 2 Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004;39:1147–71.
- 3 Davis GL, Albright JE, Cook SF, Rosenberg DM. Projecting future complications of chronic hepatitis C in the United States. *Liver Transpl* 2003;9:331–8.
- 4 Choo Q-L, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989;244:359–62.
- 5 Moradpour D, Blum HE. A primer on the molecular virology of hepatitis C. *Liver Int* 2004;24:519–25.
- 6 Penin F, Dubuisson J, Rey FA, Moradpour D, Pawlotsky JM. Structural biology of hepatitis C virus. *Hepatology* 2004;39:5–19.
- 7 Stramer SL, Glynn SA, Kleinman SH, Strong DM, Sally C, et al. Detection of HIV-1 and HCV infections among antibody-negative blood donors by nucleic acid-amplification testing. *N Engl J Med* 2004;351:760–8.
- 8 Alter MJ. Prevention of spread of hepatitis C. *Hepatology* 2002;36(Suppl 1):S93–8.
- 9 El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma: recent trends in the United States. *Gastroenterology* 2004;127:S27–34.
- 10 Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:1449–57.
- 11 Colloredo G, Guido M, Sonzogni A, Leandro G. Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller the sample, the milder the disease. *J Hepatol* 2003;39:239–44.
- 12 Bissell DM. Assessing fibrosis without liver biopsy: are we there yet? *Gastroenterology* 2004;127:1847–9.
- 13 Jeffers LJ, Cassidy W, Howell CD, Hu S, Reddy KR. Peginterferon alfa-2a (40 kd) and ribavirin for black American patients with chronic HCV genotype 1. *Hepatology* 2004;39:1702–8.
- 14 Muir AJ, Bornstein JD, Killenberg PG. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in blacks and non-Hispanic whites. *N Engl J Med* 2004;350:2265–71.
- 15 Bressler BL, Guindi M, Tomlinson G, Heathcote J. High body mass index is an independent risk factor for nonresponse to antiviral treatment in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:639–44.
- 16 Afdhal NH, Dieterich DT, Pockros PJ, Schiff ER, Shiffman ML, et al. Epoetin alfa maintains ribavirin dose in HCV-infected patients: a prospective, double-blind, randomized controlled study. *Gastroenterology* 2004;126:1302–11.
- 17 Fried M, Shiffman M, Reddy K, Smith C, Marinos G, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975–82.
- 18 Berg T, Sarrazin C, Herrmann E, Hinrichsen H, Gerlach T, et al. Prediction of treatment outcome in patients with chronic hepatitis C: significance of baseline parameters and viral dynamics during therapy. *Hepatology* 2003;37:600–9.
- 19 Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958–65.
- 20 Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346–55.
- 21 Shiffman ML, Di Bisceglie AM, Lindsay KL, Morishima C, Wright EC, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment. *Gastroenterology* 2004;126:1015–23. Discussion 1947.
- 22 Jaeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H, Santantonio T, Mayer J, et al. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *N Engl J Med* 2001;345:1452–7.
- 23 Gerlach JT, Diepolder HM, Zachoval R, Gruener NH, Jung MC, et al. Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance. *Gastroenterology* 2003;125:80–8.
- 24 Jacobson IM, Ahmed F, Russo MW, Lebovics E, Dieterich DT, et al. Interferon alpha-2b and ribavirin for patients with chronic hepatitis C and normal ALT. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1700–5.
- 25 Zeuzem S, Diago M, Gane E, Reddy KR, Pockros PJ, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* 2004;127:1724–32.
- 26 Chung RT, Andersen J, Volberding P, Robbins GK, Liu T, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. *N Engl J Med* 2004;351:451–9.
- 27 Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, Lissen E, Gonzalez-Garcia J, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2004;351:438–50.
- 28 Gane E. The natural history and outcome of liver transplantation in hepatitis C virus-infected recipients. *Liver Transpl* 2003;9:S28–34.
- 29 Neumann UP, Berg T, Bahra M, Puhl G, Guckelberger O, et al. Long-term outcome of liver transplants for chronic hepatitis C: a 10-year follow-up. *Transplantation* 2004;77:226–31.
- 30 Garcia-Retortillo M, Forns X. Prevention and treatment of hepatitis C virus recurrence after liver transplantation. *J Hepatol* 2004;41:2–10.
- 31 Brass V, Blum HE, Moradpour D. Recent developments in target identification against hepatitis C virus. *Expert Opin Ther Targets* 2004;8:295–307.
- 32 Lamarre D, Anderson PC, Bailey M, Beaulieu P, Bolger G, et al. An NS3 protease inhibitor with antiviral effects in humans infected with hepatitis C virus. *Nature* 2003;426:186–9.
- 33 Hinrichsen H, Benhamou Y, Wedemeyer H, Reiser M, Sentjens RE, et al. Short-term antiviral efficacy of BILN 2061, a hepatitis C virus serine protease inhibitor, in hepatitis C genotype 1 patients. *Gastroenterology* 2004;127:1347–55.
- 34 Nevens F, Roskams T, Van Vlierberghe H, Horsmans Y, Sprengers D, et al. A pilot study of therapeutic vaccination with envelope protein E1 in 35 patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:1290–6.
- 35 Forns X, Bukh J, Purcell RH. The challenge of developing a vaccine against hepatitis C virus. *J Hepatol* 2002;37:684–95.
- 36 Pawlotsky JM. Use and interpretation of virological tests for hepatitis C. *Hepatology* 2002;36(Suppl 1):S65–73.
- 37 Weitere Informationen und mögliche Ansprechpartner finden sich z.B. auf den Internetseiten der Swiss Experts in Viral Hepatitis (www.sevhep.ch) und der Swiss Association for the Study of the Liver (www.sasl.ch).

Korrespondenz:

Prof. Dr. Darius Moradpour
 Service de Gastroentérologie
 et d'Hépatologie
 Centre Hospitalier Universitaire
 Vaudois
 Rue du Bugnon 46
 CH-1011 Lausanne
Darius.Moradpour@hospvd.ch