



Für den Inhalt verantwortlich: Prof. Dr. Franz X. Heinz
Redaktion: Prof. Dr. H. Holzmann, Prof. Dr. Th. Popow-Kraupp
Department f. Virologie d. Med. Universität Wien
1095 Wien, Kinderspitalgasse 15
Tel. +43 1 40160-65500 Fax: +43 1 40160-965599
e-mail: virologie@meduniwien.ac.at
homepage: www.virologie.meduniwien.ac.at

virologie

Prognostische Faktoren für die Behandlung der chronischen Hepatitis C – Ein Update

Lukas Weseslindtner und Heidemarie Holzmann

In der letzten Ausgabe der Virusepidemiologischen Information haben wir über neue Therapieoptionen bei der chronischen Hepatitis C (CHC) berichtet (siehe VEI 09/2011). Als Ergänzung möchten wir Sie nun mit dem aktuellen Stand der klinischen Forschung vertraut machen, wie das Ansprechen auf die Therapie frühzeitig eingeschätzt werden kann. Zu diesem Thema sind vor kurzem zahlreiche Publikationen erschienen, deren neue Erkenntnisse entscheidend dazu beitragen werden, die Behandlung von chronisch mit Hepatitis C Virus (HCV) infizierten Patienten zu verbessern.

Nach wie vor stellt die CHC ein massives globales Gesundheitsproblem dar. Dies ist zum einen durch die weltweit hohe Prävalenz der chronischen HCV Infektion und zum anderen durch die Möglichkeit der damit verbundenen Langzeitfolgen bedingt. Zu den schwerwiegendsten Folgeerkrankungen einer CHC gehört die durch die Virusinfektion induzierte Leberzirrhose, die in der westlichen Welt inzwischen die häufigste Indikation für eine Lebertransplantation darstellt. Da die HCV Infektion, sofern sie sich einmal im chronischen Stadium befindet, nicht von alleine ausheilen kann, ist eine medikamentöse Therapie das einzige Mittel die mögliche Entstehung einer Leberzirrhose zu verhindern. Wie wir zuletzt berichtet haben, werden zwar stets neue Medikamente entwickelt, kurz- und mittelfristig werden pegyliertes Interferon- α und Ribavirin allerdings weiterhin das Grundgerüst der Therapie bilden (siehe VEI 09/2011). Bei der Verwendung dieser beiden Substanzen stehen Heilungsraten von 50-80% dem häufigen Auftreten von sehr belastenden Nebenwirkungen gegenüber. Als häufigste Nebenwirkungen werden

Müdigkeit, Fieber und depressive Verstimmungen beschrieben, die vor allem auf die Wirkung des Interferons zurückzuführen sind und bei einem erheblichen Anteil der Behandelten letztlich zum Absetzen der Therapie führen. Für den Behandlungserfolg der CHC ist es daher entscheidend, Dosis und Dauer der Therapie individuell an den jeweiligen Patienten anzupassen. Für diese Optimierung ist es allerdings erforderlich, die individuelle Heilungswahrscheinlichkeit für einzelne Patienten vor Beginn der Therapie möglichst exakt einschätzen zu können.

Seit längerem stehen zur Einschätzung des Therapieerfolges bestimmte virale Faktoren wie die initiale Viruslast, der Genotyp des infizierenden Virus, sowie die Viruskinetik in der Frühphase der Therapie zur Verfügung. Diese prädiktiven Parameter werden durch Wirtsfaktoren wie Geschlecht, Alter und ethnische Herkunft der Patienten ergänzt. Nach langjähriger Suche nach weiteren prognostischen Faktoren konnte vor kurzem gezeigt werden, dass die Untersuchung eines bestimmten Gensegments, das sich auf Chromosom 19 befindet, eine noch genauere Prognose der individuellen Heilungsrate erlaubt (siehe VEI 13/2010). Die besagte Stelle im Genom liegt jener Region nahe, die für das Humane Interleukin (IL)-28B kodiert. Sofern bei einem Individuum an besagter Position eine Nukleotidvariante vorliegt, bei der es auf beiden Chromosomen zu einem Nukleotidaustausch von Cytosin (C) gegen Thymin (T) gekommen ist und somit die Allelkombination C/C vorliegt, ist dies mit einer entschieden besseren Heilungsrate assoziiert (siehe VEI 13/2010).

Wie zahlreiche einschlägige Publikationen nun zeigen, kann - unabhängig von IL-28B - ein weiterer Marker die Ansprechrate der Therapie mit hoher Genauigkeit vorhersagen. Es handelt sich dabei um ein Chemokin, also einen Botenstoff des Immunsystems, das den Namen „Interferon inducible Protein of 10 kiloDaltons (IP-10)“ trägt. IP-10 wird von infizierten Zellen gebildet, in den Blutstrom abgegeben und bindet in der Folge an zirkulierende Natürliche Killerzellen (NK) und T- Zellen, die anschließend dem Konzentrationsgradienten von IP-10 folgen und dadurch an den Ort der Infektion gelockt werden. Da vermehrt T-Helferzellen von Typ 1 (Th1), denen bei der Abwehr von Virusinfektionen eine entscheidende Rolle zukommt, jenen Rezeptor tragen, an den IP-10 bindet, kommt es durch die Wirkung von IP-10 zu einer stetig zunehmenden Ansammlung von antiviralen Effektoren in jenem Organ, in dem die Virusreplikation

gerade stattfindet. Dass die Serumkonzentration von IP-10 bei akuten Virusinfektionen massiv ansteigt, konnte außer für HCV bereits für zahlreiche andere virale Erreger wie z.B. für das Humane Immundefizienz Virus (HIV) oder das Humane Zytomegalie Virus gezeigt werden (Stacey et al., J Virol 83, 2009; Weseslindtner et al., Am J Transpl 11, 2011). Weiters wurde festgestellt, dass in der chronischen Phase der HCV Infektion die IP-10 Plasmakonzentration mit der entzündlichen Aktivität in der Leber korreliert, was durch die beschriebene Wirkung von IP-10 auf NK und Th1 Zellen erklärt werden kann (Zeremski et al., Hepatology 48, 2008).

Wie erwähnt, findet die Messung der IP-10 Serumkonzentration neuerdings bei der Therapie der CHC zur Prognose der Ansprechrate klinische Anwendung. Zahlreiche Studien der letzten Jahre kamen zu dem Ergebnis, dass hohe Serumspiegel von IP-10 mit deutlich niedrigeren Ansprechraten auf die Behandlung assoziiert sind, während niedrigere Plasma IP-10 Werte einen günstigen Verlauf der Behandlung vorhersagen (Butera et al., Blood 15, 2005; Diago et al., Gut 55, 2006; Romero et al., J Infect Dis 194, 2006). Dies gilt interessanterweise auch für chronisch mit HCV infizierte Patienten, die zusätzlich eine Koinfektion mit HIV aufweisen (Reiberger & Aberle et al., Antivir Ther 13, 2008).

Wenn nun beide prognostische Faktoren, die IP-10 Serumkonzentration und der IL-28B Genotyp, in Kombination eingesetzt werden, so erreicht die Vorhersagbarkeit eines Therapieansprechens eine erstaunliche prädiktive Genauigkeit. Eine vor kurzem veröffentlichte Studie untersuchte im Vergleich 115 CHC Patienten, die auf die Therapie nicht ansprachen und 157 chronisch mit HCV infizierte Personen, die erfolgreich behandelt werden konnten (Darling et al., Hepatology 53, 2010). Dabei zeigte sich, dass von jenen Patienten, die IL-28B Genotyp C/C aufwiesen und bei denen vor der Therapie zudem niedrige IP-10 Serumkonzentrationen (<600pg/ml) gefunden wurden, in der Folge 89% erfolgreich behandelt werden konnten. Im Gegensatz gelang bei Vorliegen einer IL-28B Allelkombination T/T bei zugleich hohen IP-10 Ausgangsspiegeln (>600 pg/ml) bei nur 20% der Behandelten ein Ausheilen unter Therapie. Besonders hilfreich ist die Bestimmung von IP-10 für das Einschätzen des Behandlungserfolges bei den nicht CC-Genotypen (CT, TT). Welche funktionellen Grundlagen für den Zusammenhang verantwortlich sind, konnte bis dato noch nicht aufgeklärt werden.

Allerdings wurde vor kurzem die Beobachtung gemacht, dass bei Patienten mit einem günstigen IL-28B Genotyp und niedrigen IP-10 Ausgangswerten die Viruslast insbesondere während der ersten vier Tage der Therapie - also in der unmittelbaren Frühphase - stark abfällt (Lagging et al., PLOS One 6, 2011).

In Anbetracht der guten Aussagekraft der neuen prädiktiven Faktoren ist bei behandlungsbedürftigen CHC Patienten eine Testung der IP-10 Serumkonzentration und des IL-28B Genotyps vor Beginn der Therapie sinnvoll und angezeigt. Den jeweiligen Testergebnissen entsprechend kann anschließend die Ansprechrate für jeden einzelnen Patienten genau eingeschätzt und Dosis und Dauer der Behandlung individuell eingestellt werden. Der Einsatz von IL-28B und IP-10 als prognostische Faktoren wird letztlich dazu beitragen, die Lebensqualität von behandelten CHC Patienten zu verbessern, Nebenwirkungen zu verringern und damit die Erfolgchancen der Therapie weiter zu erhöhen.

Am Department für Virologie besteht nunmehr die Möglichkeit beide Parameter zu bestimmen. Bei der Einsendung von Probenmaterial bitten wir zu beachten, dass für die Messung der IP-10 Konzentration Serum und für die Bestimmung des IL-28B Genotyps EDTA-Blut erforderlich ist.