

Dr. Thomas Berg

Hepatitis C: Rationale für die Therapie-Individualisierung

Die Geschwindigkeit des Abfalls der HCV-RNA nach Therapiebeginn ist ein wichtiger prognostischer Parameter für den Erfolg der Behandlung. Patienten mit raschem Abfall können möglicherweise kürzer, Patienten mit langsamem Abfall sollten möglicherweise länger behandelt werden. Wichtig ist in jedem Fall die frühzeitige Kontrolle der Viruslast und der Einsatz eines hochsensitiven Tests zum HCV-Nachweis.

Das Verhalten der Hepatitis C Virämie (HCV-RNA-Kinetik) zeigt unter der antiviralen Kombinationstherapie erhebliche individuelle Unterschiede (Abb. 1). Während die HCV-RNA bei einigen Patienten innerhalb von vier Wochen unter die Nachweisgrenze fällt (rasche virologische Response = RVR), zeigen andere Patienten ein verzögertes virologisches Ansprechen mit Negativierung der HCV-RNA erst in Woche 12 oder 24 (langsame virologische Response). Weniger als ein Drittel aller Patienten erreichen unter Therapie kein komplettes virologisches Ansprechen (Nonresponder).

Welche Faktoren beeinflussen die HCV-Kinetik?

Zu den so genannten Prognosefaktoren für ein anhaltendes virologisches Ansprechen der HCV-Therapie gehören insbesondere der HCV-Genotyp, die Viruslast bei Therapiebeginn, die Höhe der GGT, das Fibrosestadium sowie das Alter des Patienten⁽⁶⁾. All diese Faktoren beeinflussen die HCV-Kinetik und sind somit prädiktiv für den Therapieerfolg. Patienten mit hoher GGT beispielsweise sind signifikant häufiger Nonresponder, während bei hoher Ausgangsviruslast

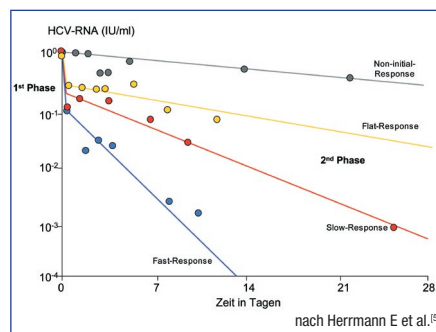


Abb. 1: Unterschiedliche HCV-RNA-Kinetik unter einer antiviralen Kombinationstherapie. Die erste rasche Phase der HCV-RNA-Reduktion wird durch eine Inhibition der HCV-Replikation verursacht, während die langsamere 2. Phase auf einen Verlust der HCV-infizierten Hepatozyten zurückzuführen ist. Die Wahrscheinlichkeit, eine anhaltende Remission der HCV-Infektion (Heilung) zu induzieren, steigt mit der Steilheit des HCV-RNA-Abfalls an. Patienten ohne initialen Abfall der Hepatitis C Virämie haben keine Chance auf eine Viruseradikation und die Therapie kann vorzeitig beendet werden.

sowohl die Nonresponse- als auch die Relapserate erhöht sind. Ein fortgeschrittenes Fibrosestadium (Stadium 3 oder 4) und höheres Alter (> 40 Jahre) sind insbesondere mit einer höheren Relapserate assoziiert. Der signifikant ra-

schere Abfall der HCV-RNA bei Genotyp 2 und 3 im Vergleich zu Genotyp 1 erklärt, warum diese HCV-Genotypen mit einer kürzeren Therapiedauer erfolgreich behandelt werden können⁽⁷⁾ (Abb. 3).

Hochsensitive HCV-Tests

Die molekularen Methoden zum Nachweis der Serum-HCV-RNA haben sich in den letzten Jahren kontinuierlich verbessert. Inzwischen stehen mit dem TMA-Test (Transcription Mediated Amplification, Versant HCV qualitativ, Bayer Diagnostics) und den real-time PCR-Verfahren (TaqMan-PCR, Roche Diagnostics, Abbott) hoch-sensitive HCV-RNA-Tests zur Verfügung, mit denen noch minimale HCV-RNA-Konzentrationen von 5-10 IU/ml Serum nachgewiesen werden können (Abb. 4). Die hohe Empfindlichkeit dieser Tests ist klinisch relevant, denn der Nachweis einer minimalen Restvirämie bei negativem Standard-Test ist prognostisch bedeutend. So haben Patienten mit

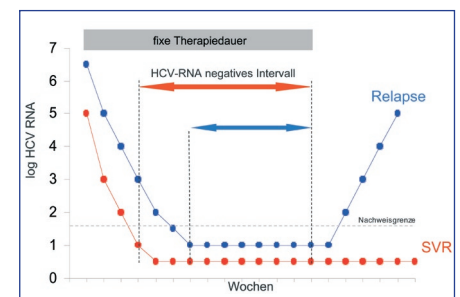


Abb. 2: Das Problem einer fixen Therapiedauer. Das HCV-RNA-negative Intervall ist von entscheidender Bedeutung für die Elimination aller HCV-infizierten Hepatozyten und damit der Ausheilung der HCV-Infektion. Bei Patienten mit langsamer virologischer Response kommt es aufgrund des kurzen HCV-RNA-negativen Intervalls zum Relapse nach Therapieende. Die Therapiedauer sollte daher individuell an die HCV-RNA-Kinetik angepasst werden.

Aktuelle Leitlinien

Die Behandlung der chronischen Hepatitis C Virus (HCV)-Infektion mit pegyliertem Interferon-alpha (PEG-IFN α) plus Ribavirin ist aktueller Standard. Entsprechend der Empfehlungen der DGVS-Konsensus-Konferenz von 2004 sollten Patienten mit HCV-Genotyp 1 (sowie Typ 4, 5 und 6) Infektion über 48 Wochen und HCV-Typ 2 bzw. 3 infizierte Patienten über 24 Wochen behandelt werden⁽¹⁾. Mit dieser Kombinationstherapie können bei HCV-Typ 1 Infektion anhaltende virologische Remissionsraten (SVR) von über 42-52% und bei Typ 2 und 3 Infektion von 76-84% erreicht werden⁽²⁻⁴⁾.

Die Kinetik der HCV-RNA-Negativierung stellt den wichtigsten prognostischen Parameter für einen dauerhaften Therapieerfolg dar⁽⁶⁾. Patienten mit langsamer virologischer Response haben ein deutlich höheres Risiko für einen Relapse nach Therapieende als Patienten mit rascher virologischer Response. Bei fixer d.h. gleich langer Therapiedauer reicht die bei diesen Patienten vergleichsweise kürzere HCV-negative Phase offenbar nicht aus, um alle HCV-infizierten Hepatozyten zu eliminieren (Abb. 2). Diese Erfahrungen bilden die Grundlage für eine individuelle anhand der Viruskinetik adaptierte Therapiedauer bei der HCV-Infektion.

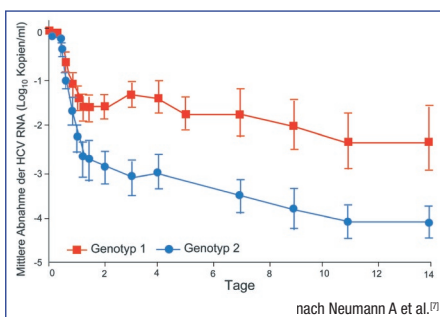


Abb. 3: Unterschiedliche HCV-RNA-Kinetik unter antiviraler Therapie bei HCV-Genotyp 1 und 2. Der signifikant raschere Abfall der HCV-RNA bei Patienten mit HCV-Typ 2 im Vergleich zu Patienten mit HCV-Typ 1 erklärt, warum Genotyp 2 mit einer kürzeren Therapiedauer erfolgreich behandelt werden kann.

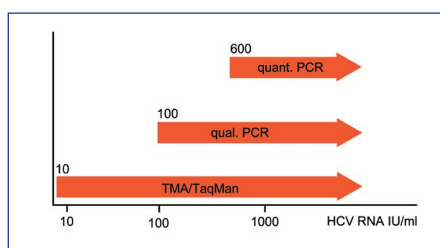


Abb. 4: Unterschiedliche Sensitivität kommerzieller Testsysteme zum Nachweis der Serum-HCV-RNA.

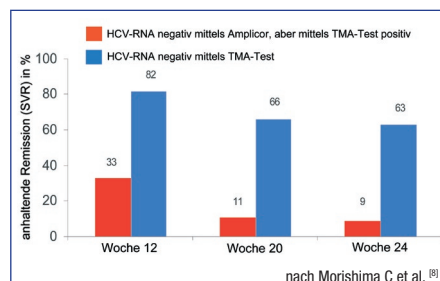


Abb. 5: Bedeutung der Testsensitivität für die Vorhersage einer anhaltenden Remission (SVR). Patienten mit Nachweis einer minimalen Restvirämie (d.h. HCV-RNA im Standard-HCV-Test negativ [HCV-Amplicor qualitativ, Nachweisgrenze 50 IU/ml], aber in hochsensitiven HCV-RNA-Testsystemen positiv [TMA-Test, Nachweisgrenze < 10 IU/ml]) haben nur eine geringe Chance auf eine anhaltende Remission.

Genotyp 1, deren HCV-RNA in Woche 12 auch im hochsensitiven Test negativ war, bei 48-wöchiger Therapiedauer eine über 80%ige Chance auf Heilung⁽⁶⁾. Patienten mit negativem HCV-RNA-Standardtest, aber positivem real-time PCR/TMA-Test haben dagegen eine deutlich höhere Relapserate (siehe Abb. 5). Die neuen hoch-sensitiven HCV-RNA-Tests (Real time PCR- oder TMA-Test) sind deshalb integraler Bestandteil

aktueller Strategien zur Individualisierung der Therapiedauer.

Individualisierung der Therapiedauer

Ziel:

1. bei kürzerer Therapiedauer die gleichen Heilungschancen zu erreichen wie bei der bisherigen Standardtherapie, oder
2. durch eine Verlängerung der Therapiedauer die Heilungsraten, durch Senkung der Relapserate, zu erhöhen.

Konzept:

Die Individualisierung der Therapiedauer bei chronischer Hepatitis C in Abhängigkeit vom HCV-Genotyp ist etabliert. Bei Genotyp 1 soll 48 Wochen, bei Genotyp 2/3 24 Wochen behandelt werden. Aktuelle Studien belegen jedoch, dass man unter bestimmten Voraussetzungen von dieser starren Regel abweichen kann bzw. soll. Ein wichtiger Faktor ist dabei die Viruskinetik, d.h. die Geschwindigkeit der HCV-RNA-Negativierung im hoch-sensitiven Test. Je rascher die HCV-RNA unter die Nachweisgrenze fällt, umso kürzer muss behandelt werden. Umgekehrt profitieren Patienten mit später virologischer Response von einer Verlängerung der Therapiedauer. Neben der Viruskinetik müssen jedoch auch die anderen Prognosefaktoren, z.B. die Fibrosestadium, bei der Planung der individuellen Therapiedauer miteinbezogen werden. Dieses Konzept hat sowohl für die HCV-Genotypen 1 als auch 2 und 3 Gültigkeit (Abb. 6).

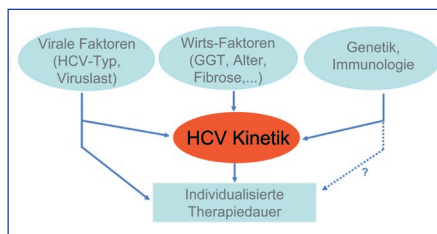


Abb. 6: Konzept der Therapie-Individualisierung bei der HCV-Infektion. Bestimmte Virus- und Wirtsfaktoren sind von prognostischer Bedeutung für das Therapieansprechen. Diese Faktoren beeinflussen in unterschiedlichem Ausmaß die Dynamik der HCV-RNA-Abnahme unter Therapie. Die HCV-RNA-Kinetik ist daher der beste prognostische Prädiktor für den individuellen dauerhaften Therapieerfolg und die Planung der Therapiedauer.

Genotyp 1

Wann kürzer therapieren?

Eine Verkürzung der Therapiedauer auf 24 Wochen bei Genotyp 1 ist bei Patienten mit folgenden Charakteristika möglich:

- Keine fortgeschrittene Fibrose oder Zirrhose
- HCV-RNA im Serum bei Therapiebeginn < 600.000 – 800.000 IU/ml
- Rasche virologische Response in Therapie-Woche 4 (d.h. HCV-RNA < 10 IU/ml mittels Real-time PCR- oder TMA-Test)
- Keine signifikante Dosisreduktion von Peg-IFN α oder Ribavirin

Bei Patienten mit diesen Voraussetzungen ist eine 24-wöchige Therapie mit Heilungsraten von ca. 90% ebenso effektiv wie die bisherige Standardtherapie über 48 Wochen⁽⁹⁻¹¹⁾. Dies hat zur Zulassung von Peginterferon alpha-2b plus Ribavirin für die 24-wöchige Therapie bei niedrig-virämischen HCV-Typ 1 infizierten Patienten mit RVR geführt (Abb. 7).

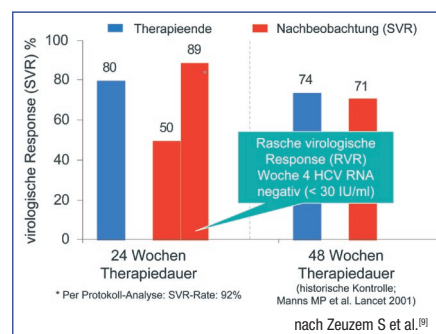


Abb. 7: 24 Wochen Therapiedauer mit 1.5 μ g Peg-IFN α -2b plus 800-1.400 mg Ribavirin bei Patienten mit HCV-Typ 1 und einer Ausgangsviruslast < 600.000 IU/ml. In der Gesamtgruppe lag die SVR-Rate bei 50% und damit signifikant niedriger als in der historischen Kontrollgruppe, die über 48 Wochen behandelt wurden (SVR-Rate 71%). Die Subgruppe der HCV-Typ 1 infizierten Patienten mit rascher virologischer Response (definiert als HCV RNA < 30 IU/ml mittels real-time PCR zur Woche 4) erreichte jedoch mit 89% vergleichbar hohe Heilungsraten.

Wann 48 Wochen?

HCV-Typ 1 infizierte Patienten ohne RVR, die jedoch zur Woche 12 mittels hoch-sensitiver Tests HCV-RNA-negativ geworden sind (<10 IU/ml), haben bei 48-wöchiger Therapiedauer eine über

80%ige Chance auf Heilung. Für diese Patientengruppe ist daher weiterhin die bisher als Standard etablierte 48-wöchige Therapie optimal^(8, 12).

Wann länger behandeln?

Patienten mit langsamer virologischer Response haben aufgrund hoher Relapseraten nur eine geringe Chance auf eine anhaltende Response^(12,13). Je später ein Patient unter Therapie HCV-RNA-negativ wird, umso höher ist das Risiko, einen Relapse nach Therapieende zu erleiden. Erste Studien belegen, dass eine Verlängerung der Therapiedauer auf 72 Wochen bei Patienten mit später virologischer Response (d.h. HCV-RNA zur Woche 12 noch positiv, aber zur Woche 24 negativ) signifikant zur Senkung der Relapserate beitragen kann (Abb. 8)⁽¹²⁾. Von der Verlängerung der Therapiedauer profitieren v.a. Patienten mit einer HCV-RNA-Konzentration von < 6.000 IU/ml zur Therapiewoche 12.

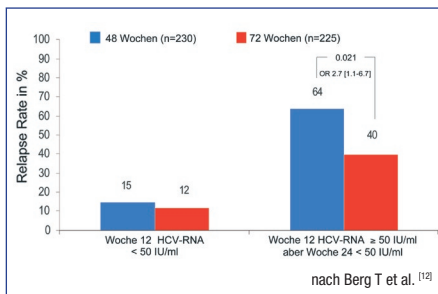


Abb. 8: Vergleich der Relapserate bei 48 vs. 72 Wochen Therapie mit 180 µg Peg-IFN α -2a plus 800 mg Ribavirin bei HCV-Typ 1. Patienten mit später virologischer Response profitieren von der 72-wöchigen Therapiedauer aufgrund einer signifikant niedrigeren Relapserate. Bei Patienten mit kompletter virologischer Response zur Woche 12 (HCV-RNA-negativ) sind die Relapseraten mit 15% bzw. 12% in beiden Therapiegruppen vergleichbar.

Genotyp Typ 2/3

Wann kürzere Therapie?

Der Effekt der Verkürzung der Therapiedauer bei Genotyp 2 bzw. 3 auf entweder 12, 14 oder 16 Wochen bei Patienten mit rascher virologischer Response (d.h. HCV-RNA-negativ im hochsensitiven Test in Woche 4) wurde in drei unabhängigen Studien untersucht. Im Gegensatz zu den aktuellen Empfehlungen wurde Ribavirin in allen Studien Gewichts-adaptiert mit 800-1.400 mg dosiert⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ (Abb. 9a und b).

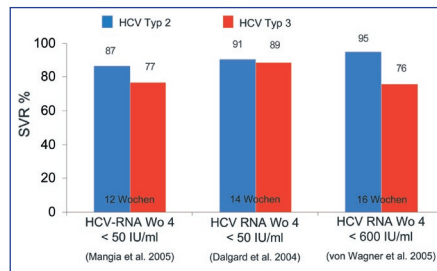


Abb. 9a: SVR-Raten nach 12-, 14- oder 16-wöchiger Therapie bei HCV-Typ 2 bzw. 3 mit rascher virologischer Response (HCV-RNA zur Woche 4 < 50 bzw. 600 IU/ml).

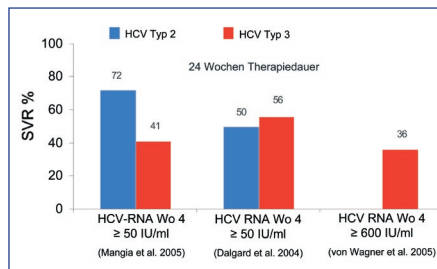


Abb. 9b: SVR-Raten nach 24-wöchiger Standardtherapie bei HCV-Typ 2 bzw. 3 ohne rasche virologische Response (HCV-RNA zur Woche 4 ≥ 50 bzw. 600 IU/ml)^(nach 14-16).

Die Ergebnisse dieser Studien lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- Patienten mit HCV-Typ 2 zeigen insgesamt höhere SVR-Raten als Patienten mit HCV-Typ 3.
- Die Kurzzeittherapie über 12-16 Wochen war mit SVR-Raten von 76-95% der Standardtherapie über 24 Wochen nicht signifikant unterlegen.
- Eine hohe Ausgangsviruskonzentration (> 800.000 IU/ml) stellt insbesondere bei HCV-Typ 3 einen ungünstigen prognostischen Parameter für das dauerhafte Therapieansprechen dar.
- Patienten ohne rasche virologische Response haben auch bei 24-wöchiger Therapiedauer nur geringe SVR-Chancen.

In Analogie zu den Ergebnissen bei HCV-Typ 1 lässt sich schlussfolgern, dass bei Patienten mit HCV-Typ 2 und 3, die keine Zirrhose und eine niedrige Viruslast haben, die Therapiedauer auf ca. 16 Wochen verkürzt werden kann (bei Gewichts-adaptierter Ribavirindosis!), wenn die HCV-RNA mittels sensitiver Tests bereits zur Therapiewoche 4 negativ ist. Auf der anderen Seite erscheint eine Verlängerung der Therapiedauer bei Patienten ohne rasche virologische Response zur Woche 4 auf 36 oder 48 Wochen gerechtfertigt. Hierfür fehlen

jedoch bislang noch prospektive Untersuchungen.

Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Berg
Medizinische Klinik m. S. Hepatologie
und Gastroenterologie
Universitätsklinikum Charité
Campus Virchow-Klinikum
Universitätsmedizin Berlin
Augustenburger Platz 1 · D - 13353 Berlin
Tel.: ++ 49 30 450 553071
Fax.: ++ 49 30 450 553903
e-mail: thomas.berg@charite.de

T. Berg wird im Rahmen des durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Kompetenznetz Hepatitis (Hep-Net) (BMBF-Förderkennzeichen: 01 KI 0437 unterstützt).

Literatur

- Zeuzem S. Standardtherapie der akuten und chronischen Hepatitis C. *Z. Gastroenterol* 2004; 42: 714
- Fried MW, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347:975-82
- Hadziyannis SJ et al. Peginterferon-alfa2 and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. A randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140: 346-55
- Manns MP 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
- Herrmann E, Zeuzem S. The role of viral kinetics for monitoring therapy of chronic Hepatitis infection. *Hepatology Rev* 2005; 2: 49-56
- Berg 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
- Neumann AU et al. Differences in viral dynamics between genotypes 1 and 2 of hepatitis C virus. *J Infect Dis* 2000; 182: 28-35
- Morishima C, Morgan TR, Gretch DR, Wright EC, Everhart JE. Utility of TMA Testing during antiviral treatment of advanced hepatitis C. *Hepatology* 2005; 42: Suppl. 1; 219A
- Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, Sperl J, Horsmans Y, Cianciara J, Ibranyi E, Weiland O, Noviello S, Brass C, Albrecht J. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pre-treatment viremia. *J Hepatology* 2006; 44: 97-103
- Zeuzem S et al. International, multicenter, randomized, controlled study comparing dynamically individualized versus standard treatment in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2005; 43: 250-257
- Ferenci P et al. *Hepatology* 2005: Abstract
- Berg T, von Wagner M, Nasser S, Sarrazin C, Heintges T, Gerlach T, Buggisch P, Goesser T, Rasenack J, Pape GR, Schmidt WE, Kallinowski B, Klinker H, Spengler U, Martus P, Alshuth U, Zeuzem S. Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 vs. 72 weeks of peginterferon alpha-2a plus ribavirin. *Gastroenterology* 2006; 130:1086-97
- Sanchez-Tapias JM et al. Longer treatment duration with peginterferon alfa-2a (40KD) and ribavirin in naive patients with chronic hepatitis C and detectable HCV RNA by week 4 of therapy: final results of the randomized, multicenter TERA-VIC-4 study. *Hepatology* 2004; 40 (suppl. 1): 218A
- Dalgard O et al. Treatment with pegylated interferon and ribavirin HCV infection with genotype 2 or 3 for 14 weeks: a pilot study. *Hepatology* 2004;40:1260-5
- Mangia A et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2005; 352:2609-17
- von Wagner M, Huber M, Berg T, Hinrichsen H, Rasenack J, Heintges T, Bergk A, Häussinger D, Herrmann E, Zeuzem S. Randomized multicenter Study comparing 16 vs. 24 weeks of combination therapy with Peginterferon alfa-2a plus ribavirin in patients chronically infected with HCV genotype 2 or 3. *Gastroenterology* 2005; 129: 522-527