

Diagnostik und Therapie der Virushepatitis A - E

Die Virushepatitiden stellen weltweit eine der häufigsten und gesundheitspolitisch bedeutendsten Krankheiten dar. Es wird geschätzt, dass weltweit etwa zwei Drittel der Bevölkerung zumindest mit einem der Viren bereits einmal in Kontakt gekommen ist. Insgesamt sind die Virusinfektionen am häufigsten in Ländern der Dritten Welt sowie in Südostasien verbreitet, jedoch kommen die Erreger auch in den Industrienationen in beträchtlicher Prävalenz vor.

Prinzipiell kann zwischen den fäkal-oral übertragenen, niemals chronifizierenden Hepatitisformen A und E auf der einen Seite, sowie den parenteral übertragenen, in 10-80% der Fälle chronifizierenden Hepatitisformen B, D und C unterschieden werden.

Von den fäkal-oral übertragenen Virusformen ist hier in Europa von Ausnahmen abgesehen praktisch nur die Hepatitis A anzutreffen. Sie heilt – von einzelnen fulminanten Verläufen abgesehen – immer folgenlos aus, kann jedoch bei Patienten mit bereits vorgeschädigter Leber bisweilen den Verlauf der Grunderkrankung exacerbieren. Bei Reisen in Gebiete mit gehäufte Prävalenz und unsicheren hygienischen Bedingungen wird zu einer Impfung geraten, Patienten mit anderweitig vorgeschädigter Leber sollten immer eine Impfung durchführen lassen, wenn noch keine Immunität besteht. Die Hepatitis E ist u.a. in Ländern wie Sri Lanka und Nepal endemisch, und zeigt denselben Verlauf wie die Hepatitis A, wobei im Unterschied hierzu als einzige nennenswerte Komplikation gehäuft fulminante Verläufe bei Schwangeren auftreten können.

Auch die chronischen Hepatitiden B und C treten gehäuft v.a. in Südostasien, Afrika und Lateinamerika auf, jedoch sind auch in Deutschland ca. 500.000 chronisch Hepatitis B Infizierte und ca. 800.000 chronisch Hepatitis C Infizierte anzutreffen. Sowohl die Hepatitis B als auch C können aufgrund ihrer Chronizität zu einer aggressiven Entzündung, und über die Fibrose zur Zirrhose, sowie im extremsten Fall zur Auslösung eines Leberkrebses, des sog. hepatozellulären Karzinoms, führen. Bis Mitte der 90iger Jahre galt die Hepatitis B Infektion als Hauptursache des hepatozellulären Karzinoms, seit ca. 10 Jahren stellt jedoch weltweit hier die Hepatitis C Infektion die häufigste Ursache dar. Obgleich beide Viren vorzugsweise dasselbe Organ befallen und zu denselben Komplikationen Anlaß geben können, sind es doch grundsätzlich unterschiedliche Viren.

Das Oberflächenhüllprotein des Hepatitis B Virus wurde als sog. Australia – Antigen erstmals 1968 beschrieben. Die weitere Erforschung des Virus hat schließlich zur Aufdeckung seiner Erbsubstanz geführt, und so ist es heute möglich, nicht nur die Präsenz des Virus mit Bestimmung des HbsAg zu erfassen, sondern auch die Aktivität mit Bestimmung des HbeAg sowie des HBV – DNA Befundes in der PCR – Reaktion. Weiterhin konnte ein rekombinanter Impfstoff entwickelt werden, welcher seit vielen Jahren weltweit im Einsatz ist und mittlererweile zu einer spürbaren Reduktion der HBV Inzidenz insbesondere unter Neugeborenen in Ländern mit hoher Prävalenz geführt hat. Sobald eines der beiden Aktivitätsmarker (HbeAg oder HBV DNA) positiv ist und außerdem die Leber entzündet ist (GPT erhöht), besteht die Indikation zur antiviralen Therapie, da dann die Gefahr des Fortschreitens der Leberentzündung bis zum zirrhotischen Umbau gegeben ist. Die einzig zugelassene Standard-Therapie war bis vor kurzem die alleinige Therapie mit Interferon alfa, einer Substanz, die zum einen Viren in ihrer Vermehrung direkt hemmen kann, aber auch das Immunsystem stimuliert. Allerdings führt die entsprechende 6-monatige und nebenwirkungsreiche Therapie nur in ca. 20 % aller Fälle zum Erfolg, d.h. zur bleibenden Hemmung der Virusvermehrung und damit auch Leberentzündung. Zudem ist die Therapie ausgesprochen nebenwirkungsreich. Eine komplette Ausheilung der Hepatitis B ist nicht möglich, da sich das Virus (Hepadnavirus) in die Erbsubstanz der Leberzelle integrieren kann, wo es sich prinzipiell jeglicher derzeit verfügbarer Therapie entzieht. Moderne Ansätze zur Therapie der Hepatitis B wurden in den letzten Jahren in Form sogenannter Nukleosidanaloga entwickelt. Diese Medikamente wurden bereits erfolgreich bei der Behandlung der HIV – Infektion eingesetzt und manche sind auch bei der Therapie der Hepatitis B wirksam. Das erste zugelassene Medikament dieser Substanzgruppe war das Lamivudine, welches genauso häufig wie Interferon zur bleibenden Hemmung der Virusvermehrung führt, aber deutlich nebenwirkungsärmer ist. Ein Problem der Therapie mit Lamivudine ist die Möglichkeit von Resistenzentwicklungen des Hepatitis B Virus, die

bei einer 4 jährigen Therapie immerhin bis zu 60 % betragen kann. Jedoch gibt es auch hier neuere Therapieansätze wie das Adefovir, welches auch bei lamivudine-resistenten Viren noch wirksam ist und seit zwei Jahren zugelassen ist. Weitere Substanzen wie Entecavir, Tenofovir, Emtricitabine, Telbivudine sind bereits mit der Indikation zur Behandlung der HIV Infektion zugelassen, befinden sich derzeit kurz vor der Zulassung oder werden derzeit in grossen Studien geprüft. Die Zukunft der Behandlung der Hepatitis B wird sehr wahrscheinlich ähnlich wie bei der HIV – Infektion in einer Kombinationstherapie verschiedener Nukleosidanaloga und ähnlicher Medikamente bestehen. Neuere Interferone wie pegylierte Interferone sind zur Behandlung der Hepatitis B ebenfalls vor kurzem zugelassen worden, wobei Interferone derzeit nur zur Behandlung des sog. Wildtyps des Hepatitis B, also der HbeAg positiven Hepatitis, hinzugezogen werden. Alternative Ansätze wie DNA – Impfung und Antisense-Nukleotide haben derzeit noch reinen experimentellen Charakter.

Das sog. Delta Virus (Hepatitis D) benötigt, um sich vermehren zu können, Bestandteile des Hepatitis B Virus. Demzufolge kann eine Hepatitis D niemals alleine, sondern immer nur im Gefolge einer Hepatitis B auftreten. Insgesamt ist sowohl die simultane Doppelinfektion als auch Superinfektion eher selten. Ihre Bedeutung liegt darin, dass sie schneller und häufiger zu Komplikationen Anlaß geben kann, als eine alleinige Hepatitis B Infektion. Deshalb sollte sie wenn immer möglich therapiert werden, wobei bislang als alleinige Therapie die mit höher dosiertem Interferonen gilt, die allerdings bei der Delta Infektion in ihre Effizienz deutlich geringer einzuschätzen sind als bei der Hepatitis B Monoinfektion. Eine Behandlung der Delta Infektion mit Nukleosidanaloga ist ineffektiv.

Im Gegensatz zur Hepatitis B ist die Hepatitis C erst 1989 identifiziert worden. Sie gilt als hauptsächlichlicher Erreger der früher als Posttransfusionshepatitis oder Non A, Non-B - Hepatitis bezeichneten Leberentzündung. Sie führt zu denselben Problemen wie eine Hepatitis B, sie wird allerdings wesentlich häufiger chronisch. Die Hepatitis C ist inzwischen weltweit die häufigste Ursache des Leberzellkarzinoms und ist in westlichen Ländern die Hauptursache für Lebertransplantationen. Ähnlich wie bei der Hepatitis B kann auch bei der Hepatitis C die Aktivität der Virusinfektion durch die molekularbiologische Diagnostik in Form der HCV RNA Bestimmung festgestellt werden. Standardtherapie der Hepatitis C war lange ebenfalls die Therapie mit Interferon alfa, welche allerdings nur in etwas über 16 % aller Fälle zur Ausheilung der Virusinfektion geführt hat. Seit 1998 hat man durch das Hinzufügen des Ribavirin die Ansprechquote auf ca. 40 % deutlich erhöhen können, jedoch sind durch diese Kombinationstherapie auch die Nebenwirkungen der Behandlung deutlich angestiegen. Aktuelle Verbesserungen der Therapie stellen neuere Interferone wie Depotinterferone (pegylierte) Interferone, welche nur einmal pro Woche appliziert werden müssen sowie das Consensus Interferon, welches eine erhöhte Affinität zum Interferonrezeptor und damit höhere antivirale Aktivität aufweist, dar. Durch die pegylierte Interferone in Kombination mit Ribavirin, welches die aktuelle Standardtherapie darstellt, konnte die Ausheilungsrate der Hepatitis C auf ca. 50 – 56% heraufgesetzt werden. Für Patienten mit einer Nonresponse, also einen Nichtansprechen auf eine erstmalige antivirale Therapie stellt die Therapie mit Consensus Interferon mit täglicher Applikation eine sinnvolle Ergänzung dar, die entsprechende Zulassungsstudie in den USA steht kurz vor der Beendigung. Weiterhin wird in Kürze das Ribavirin durch das Viramidine ersetzt werden, welches bei gleicher Effektivität eine geringere hämolytische Aktivität aufweist. In der klinischen Testung sind derzeit weitere Ansätze wie Therapien mit Proteasenhemmern sowie RNA Polymerase – Inhibitoren, die jedoch wahrscheinlich erst in > 10 Jahren zu einem grösseren klinischen Einsatz kommen dürften.

Haben die antiviralen Therapiemaßnahmen versagt, so besteht die Möglichkeit des Fortschreitens der Lebererkrankung bis zur Zirrhose oder dem Leberkarzinom. Eindeutig wirksame Ansätze zur Hemmung der Fibrose sind zur Zeit noch nicht erkennbar, jedoch gibt es deutliche Hinweise für einen antifibrotischen Effekt von Interferonen. Dieser Effekt wird derzeit von 3 grossen Studien in den USA im Rahmen einer Langzeittherapie mit niedrig dosierten pegylierten Interferonen untersucht, die entsprechenden Ergebnisse dürften allerdings erst in ca. 2 -3 Jahren vorliegen. Haben alle medikamentösen Therapieformen versagt, so kommt als nächste Stufe die Möglichkeit der Lebertransplantation in Betracht. Mit dieser Methode kann heute vielen terminal leberkranken Menschen effektiv geholfen werden. Diese allerdings sehr aufwendige und teure Methode wird jedoch langfristig nicht die Notwendigkeit des Organersatzes lösen können, weshalb alternative Wege beschritten werden müssen. Die derzeit aussichtsreichsten Strategien dürften die Möglichkeit der Leberzelltransplantation und der Leberzellrepopulation. Jedoch sind alle diese Methoden derzeit noch rein experimentell und ein klinischer Routineeinsatz derzeit nicht absehbar.

Aufgrund der obigen Ausführungen ergibt sich, dass bei der Gefahr der Entwicklung einer chronischen Lebererkrankung aufgrund einer Virushepatitis B und/oder C kausale Therapieansätze wie präventive

Ansätze in Form einer Impfung (bei der Hepatitis B) sowie antivirale Therapien immer im Vordergrund stehen sollten. Zwischenzeitlich gilt die Hepatitis B Impfung weltweit als eine der erfolgreichsten Massnahmen der modernen Medizin und Gesundheitsvorsorge überhaupt und speziell als erfolgreichste kanzeroprotektive Massnahme. Die antivirale Therapie speziell der Virushepatitis C hingegen gilt (neben der hochaktiven antiretroviralen Therapie der HIV Infektion) als einer der effektivsten Therapieformen nicht nur der Infektiologie sondern der gesamten Inneren Medizin. Andererseits sollte bei entsprechendem Therapieversagen frühzeitig auf die Supplementierung der Organfunktion durch spezifische medikamentöse Ansätze, bzw. an die vorbereitenden Massnahmen zur Durchführung einer Lebertransplantation geachtet werden.