

Jubiläumsschlaglicht: Hepatologie

Hepatitis C ist heilbar: eine Erfolgsgeschichte der biomedizinischen Forschung

Prof. Dr. med. Markus Heim

Clarunis – Universitäres Bauchzentrum Basel, Basel

Bis vor kurzem war die chronische Hepatitis C die häufigste Ursache für eine Lebertransplantation in der Schweiz. Jetzt ist diese Infektionskrankheit (fast immer) heilbar.

Hintergrund

Um die Jahrtausendwende war die chronische Hepatitis C neben der Alkoholischen Leberkrankheit die Hauptursache einer Leberzirrhose in den westlichen Industrienationen. Die Therapiemöglichkeiten waren beschränkt. Bei 20 bis 30% der Infizierten war der Verlauf einer chronischen Hepatitis C progredient und führte innert 10 bis 40 Jahren zu einer Zirrhose. Obwohl die Zahl der Neuinfektionen durch konsequentes Testen von Blutprodukten und zunehmenden Hygienemassnahmen beim intravenösen Drogenkonsum in den 1990er-Jahren zurückging, stieg wegen der langen asymptomatischen Phase der durch das Hepatitis-C-Virus (HCV) hervorgerufenen Krankheit die Anzahl der Patientinnen und Patienten weiter an. Modellberechnungen anfangs des 21. Jahrhunderts prognostizierten eine düstere Entwicklung mit einem starken Anstieg der Anzahl der Betroffenen mit dekomensierter Leberzirrhose und hepatozellulärem Karzinom und warnten vor einer Überlastung der Lebertransplantationsprogramme.



Markus Heim

Historie der Hepatitis-C-Therapie

Nach der Entdeckung des Hepatitis-B-Virus in den 1960er-Jahren durch den US-amerikanischen Mediziner Baruch Blumberg wurde bald klar, dass nicht alle Transfusions-assoziierten Hepatitiden durch das Testen von Blutprodukten auf Hepatitis B verhindert werden konnten. Damit beginnt die Geschichte der Hepatitis C in den 1970er-Jahren: Harvey Alter und sein Team an den «National Institutes of Health» in Be-

thesda, Maryland, USA, konnten aufzeigen, dass diese «non-A, non-B»-Hepatitis ebenfalls durch ein Virus verursacht wurde [1]. Die Identifizierung des Hepatitis-C-Virus gelang schliesslich dem britischen Virologen Michael Houghton und seinem Team 1989 [2]. Diese Entdeckung ebnete den Weg zur experimentellen Charakterisierung der Virusproteine und der Entwicklung von Zellkultursystemen, in denen das Hepatitis-C-Virus untersucht werden konnte. Dabei haben Charles Rice in New York und Ralf Bartenschlager in Heidelberg mit ihren Forschungsgruppen wichtige Beiträge geleistet und wurden dafür 2016 mit dem Lasker Award ausgezeichnet [3]. Vier Jahre später wurden dann Harvey Alter, Michael Houghton und Charles Rice für die Entdeckung des Hepatitis-C-Virus mit dem Nobelpreis geehrt [4].

Die ersten 25 Jahre nach der Entdeckung des Hepatitis-C-Virus waren die «Interferon-Jahre» (Abb. 1) [5]. In den ersten zehn Jahren dieser Zeitspanne wurden die Erkrankten mit subkutan verabreichtem rekombinantem Interferon- α (rIFN- α) über sechs bis zwölf Monate behandelt. Die Heilungsrate der Erkrankten unter dieser Monotherapie lag unter 20%, und die Nebenwirkungen waren beträchtlich: Fieber, Myalgien, Haarausfall, Stimmungsschwankungen, Gereiztheit, Depressionen, psychische Erschöpfung, Hautausschläge und Appetitverlust beeinträchtigten die Lebensqualität. Therapiert werden konnten nur Betroffene mit kompensierter Leberfunktion und ohne relevante Komorbiditäten. Im zweiten Jahrzehnt konnte die Heilungsrate durch die Kombination von rIFN- α mit Ribavirin und durch die Einführung von pegyliertem rIFN- α (pegIFN- α) schrittweise auf 45%

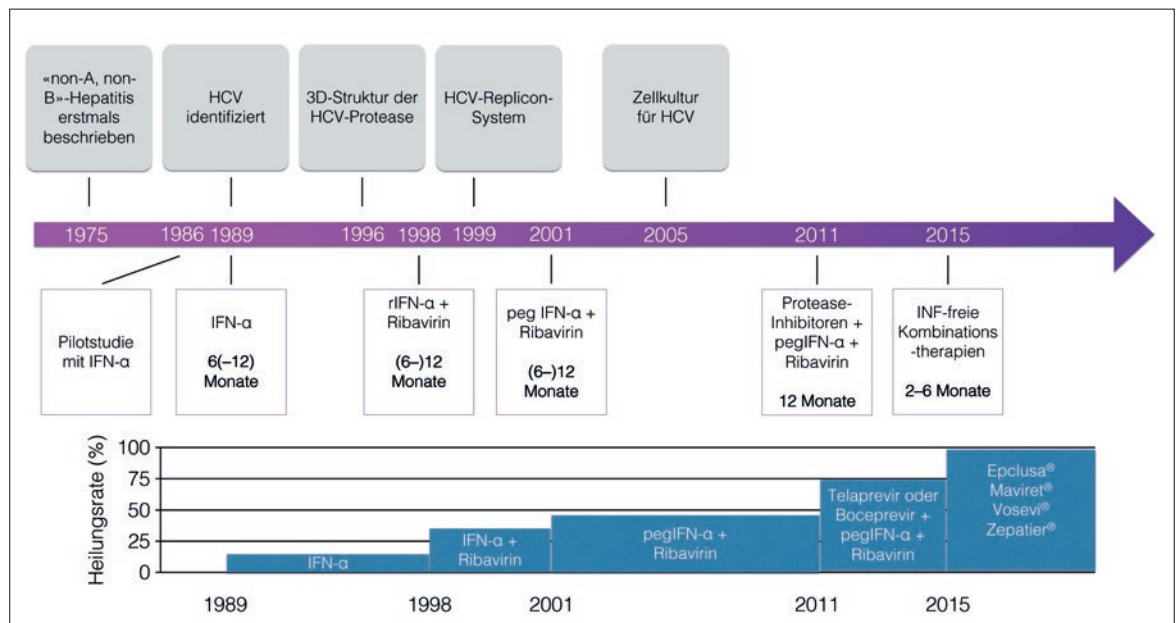


Abbildung 1: Meilensteine der Grundlagenforschung und Entwicklung der Hepatitis-C-Therapie.

Zeitangabe: Behandlungsdauer der an Hepatitis C Erkrankten; HCV: Hepatitis-C-Virus; INF: Interferon; pegIFN-α: pegyliertes IFN-α; rIFN: rekombinantes Interferon-α.

verbessert werden. Doch die Therapiedauer blieb mit sechs bis zwölf Monaten lang – und die Kombination mit Ribavirin führte zu zusätzlichen Nebenwirkungen, vor allem zu Anämien und Müdigkeit. Die Patientinnen und Patienten brauchten eine intensive Betreuung, und die Behandlung der Nebenwirkungen war eine ständige Herausforderung.

In diesen beiden Jahrzehnten wurden aber in der Grundlagenforschung entscheidende Fortschritte gemacht. Die Klonierung des Hepatitis-C-Virus im Jahr 1989 erlaubte die Analyse des viralen Genoms und die Identifizierung der viralen Proteine. 1996 wurde die dreidimensionale Struktur der viralen Protease publiziert, 1999 folgte die Struktur der viralen RNA-Polymerase und 2005 diejenige für das nicht strukturelle Protein 5A (NS5A) des Virus. Gegen alle diese Hepatitisvirusproteine wurden in der Folge sowohl hochpotente antivirale Medikamente als auch experimentelle Systeme entwickelt, um die virale Replikation in Zellkulturen zu untersuchen. Ein wichtiger Durchbruch war die Entwicklung von Replicon-Systemen, in denen ein Teil des viralen Genoms eigenständig replizierte. 2005 wurde dann nach Jahren intensivster Forschungsarbeit ein Zellkultursystem etabliert, in dem der gesamte virale Lebenszyklus (Infektion, Replikation, Zusammensetzung der Viruspartikel, Ausschleusen der Viren aus den Zellen) studiert werden konnte. Diese bahnbrechenden Erfolge in der Grundlagenforschung ermöglichten die Entwicklung von spezifischen und

hochwirksamen antiviralen Medikamenten mit einem hervorragendem Sicherheitsprofil.

In einem ersten Schritt wurden Protease-Inhibitoren (Telaprevir oder Boceprevir), noch in Kombination mit pegIFN-α und Ribavirin, eingesetzt. Der eigentliche Durchbruch zur interferonfreien Therapie gelang schliesslich im Jahre 2015. Mit den heutigen Kombinationspräparaten können über 98% der Erkrankten geheilt werden. Alle Präparate sind ausserordentlich gut verträglich und können auch bei Menschen mit dekompensierter Leberzirrhose und Komorbiditäten eingesetzt werden. Hepatitis C ist inzwischen quasi eine heilbare Krankheit geworden. In der Statistik der Lebertransplantationen zeigt die Hepatitis-C-Kurve steil nach unten, und andere Krankheiten wie die Alkoholische und Nicht alkoholische Steatohepatitis und das Hepatozelluläre Karzinom sind gegenüber Hepatitis C mittlerweile häufiger Ursachen für eine Lebertransplantation.

Heilung der Hepatitis C als erstes Ziel erreicht

Die Geschichte der Entdeckung und Erforschung des Hepatitis-C-Virus und die Umsetzung der Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung in eine hochwirksame Therapie sind eindrucksvolle Beispiele für die Leistungsfähigkeit der biomedizinischen Forschung. Die heute zur Verfügung stehenden hochwirksamen antiviralen Medikamente sind das Ergebnis von rationaler, zielgerichteter Forschung und Entwicklung. 15 Jahre

nach der Entdeckung des Hepatitis-C-Virus ist die chronische Hepatitis C von einer weltweit verbreiteten, besorgniserregenden Epidemie zu einer nahezu heilbaren Krankheit geworden [6].

Prävention und Diagnostik fehlen weltweit noch

Trotz der bemerkenswerten Fortschritte in der Therapie der Hepatitis C bleibt die Krankheit eine globale Herausforderung. Schätzungsweise 71 Millionen Menschen leiden weiterhin an der chronischen Form dieser Erkrankung. In vielen Ländern bleibt die Neuinfektionsrate hoch, vor allem durch intravenösen Drogengebrauch. Die meisten der Infizierten leben in Ländern mit niedrigem Durchschnittseinkommen und haben kaum eine Möglichkeit, eine Therapie zu erhalten. Man geht davon aus, dass weit mehr als die Hälfte aller Personen mit einer chronischen Hepatitis C überhaupt nicht diagnostiziert ist. Diesbezüglich braucht es eine globale Anstrengung – unter anderem auch die Entwicklung von kostengünstigen diagnostischen Tests. Diagnostizierte an Hepatitis C Erkrankte müssen als Konsequenz aber auch behandelt und geheilt werden, und hier bleiben die Kosten für die Therapie ein Hindernis vor allem in einkommensschwachen Ländern. Es gibt auf diesem Gebiet vielversprechende Bemühungen sowohl der «World Health Organization» (WHO) [7] und verschiedener Länder weltweit als auch von Non-Governmental-Organisationen (NGOs) und Pharmafirmen. Schlussendlich wird aber eine präven-

tive Impfung gegen das HCV gebraucht, um die Hepatitis-C-Pandemie nachhaltig zu beenden. Bisher sind bei der Entwicklung einer entsprechenden Impfung leider noch keine Durchbrüche gelungen. Es ist zu hoffen, dass die spektakulären Erfolge bei der COVID-19-Impfung der Entwicklung einer HCV-Impfung entscheidende Impulse verleihen werden.

Disclosure statement

Der Autor hat keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

- 1 Alter HJ, Purcell RH, Holland PV, Popper H. Transmissible agent in non-A, non-B hepatitis. *Lancet*. 1978;311(8062):459–463. doi: 10.1016/S0140-6736(78)90131-9.
- 2 Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 1989;244(4902):359–62. doi: 10.1126/science.2523562.
- 3 Lasker Foundation [Internet]. New York: Hepatitis C replicon system and drug development – 2016 Lasker-DeBakey Clinical Medical Research Award [cited 2022 Feb 15]. Available from: <https://laskerfoundation.org/winners/hepatitis-c-replicon-system-and-drug-development>.
- 4 Nobel Foundation [Internet]. Stockholm: Press release: The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2020 [cited 2022 Feb 15]. Available from: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2020/press-release>.
- 5 Heim MH. 25 years of interferon-based treatment of chronic hepatitis C: an epoch coming to an end. *Nat Rev Immunol* 2013;13(7):535–42. doi: 10.1038/nri3463.
- 6 European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *J Hepatol*. 2020;73(5):1170–1218. doi: 10.1016/j.jhep.2020.08.018.
- 7 World Health Organization [Internet]. Genf: Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021. c2016 [cited 2022 Feb 15]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/246177>.

Korespondenz:
Prof. Dr. med. Markus Heim
Clarunis – Universitäres
Bauchzentrum Basel
Postfach
CH-4002 Basel
[markus.heim\[at\]unibas.ch](mailto:markus.heim[at]unibas.ch)