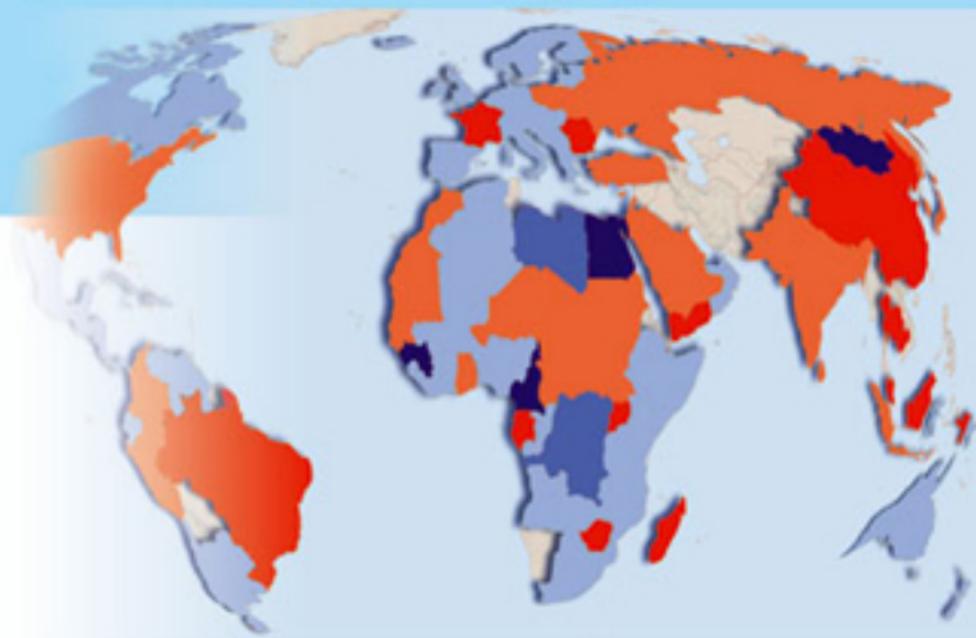


Akute und chronische Hepatitis C

Epidemiologie – Diagnostik – Therapie

Klaus-Peter Maier

2., vollständig überarbeitete Auflage



Thieme



Dieses Dokument ist nur für den persönlichen Gebrauch bestimmt
und darf in keiner Form an Dritte weitergegeben werden!
Aus Maier, K.-P.: Akute und chronische Hepatitis C
(ISBN 9783131161727) © 2002 Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart

Akute und chronische Hepatitis C

Epidemiologie – Diagnostik – Therapie

Klaus-Peter Maier

40 Abbildungen

47 Tabellen

2., vollständig überarbeitete Auflage

Georg Thieme Verlag
Stuttgart · New York

Prof. Dr. Klaus-Peter Maier
Medizinische Klinik
Fachbereich Gastroenterologie
Städtische Kliniken Esslingen
Akad. Lehrkrankenhaus der
Universität Tübingen
Hirschlandstraße 97
73730 Esslingen

Bibliographische Information Der Deutschen Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliographie; detaillierte bibliographische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

© 2002 Georg Thieme Verlag
Rüdigerstraße 14
70469 Stuttgart

Printed in Germany

Umschlaggestaltung:

Thieme Verlagsgruppe

Umschlaggrafik: Martina Berge,
Erbach/Ernsbach

Grafiken: Ziegler+Müller,
Kirchentellinsfurt

Satz: Ziegler+Müller, Kirchentellinsfurt

Druck: Grammlich, Pliezhausen

Buchbinder: F. W. Held, Rottenburg

ISBN 3-13-116172-8

1 2 3 4 5 6

Wichtiger Hinweis: Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Werk eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angabe dem **Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes** entspricht.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und gegebenenfalls nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Buch abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. **Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.** Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm etwa auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden **nicht** besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk, einschließlich aller seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

*Für Jens, für Philipp
und für Constanze*

Vorwort

Innerhalb weniger Jahre hat sich die Therapie von Patienten mit akuter und chronischer Hepatitis wesentlich verändert.

Erstmals konnte gezeigt werden, dass Patienten mit *akuter* Hepatitis C mit Interferon erfolgreich behandelt werden können. Große Fortschritte sind erzielt worden durch die Einführung pegylierter Interferone („Depotinterferone“) als Monotherapie bzw., wirksamer, in Kombination mit Ribavirin. Im, leider nicht sehr häufigen, Idealfall kann mit einer derartigen Therapie bei mehr als 80% aller Patienten langfristige Virusfreiheit erzielt werden. Neue Aspekte haben sich ergeben aus einem Therapieansatz, der nicht primär auf die Viruselimination abzielt, sondern auf die Fibrosehemmung, ebenfalls ein Therapieeffekt der Interferone. Desgleichen mehren sich die Daten, welche darauf hinweisen, dass eine Interferontherapie auch von erheblicher Bedeutung hinsichtlich der Verhütung eines Leberzellkarzinoms bei Patienten mit fortgeschrittener Hepatitis sein kann.

Alles in allem machte der rasche Fortschritt eine Neuauflage des Buches dringend erforderlich. Unverändert ist es das Ziel dieses Buches, die in vielen Fällen eher verwirrende Datenfülle entsprechend zu sichten, zu ordnen, zu bewerten, um sie damit für Klinik und Praxis nutzbar zu machen. Unverändert blieb daher auch der Aufbau der Kapitel und die jedem Kapitel nachgeschalteten „Folgerungen für die Praxis“. Beides, so hoffe ich, erleichtern dem Leser die Orientierung. Weiterführende Orientierungshilfen findet man auch in den aktualisierten Literaturverzeichnissen am Ende der einzelnen Kapitel.

Exzellente Sekretariatsarbeit hat, wie immer, meine langjährige Mitarbeiterin, Frau Frank, auch bei der Erstellung des revidierten Manuskriptes geleistet. Ihr darf ich ebenso herzlich danken, wie den leitenden Oberärzten meiner Klinik, die mich ebenfalls wesentlich unterstützten. Mein Dank gilt auch dem Thieme Verlag für die langjährige, problemlose Kooperation.

Esslingen, Herbst 2002

K.-P. Maier

er

Inhaltsverzeichnis

- 1 Akute Hepatitis C ... 1**
 - 1.1 Definition ... 1**
 - 1.2 Das Hepatitis-C-Virus (HCV) und seine Varianten ... 1**
 - 1.2.1 Struktur und Molekularbiologie des HCV ... 1
 - 1.2.2 HCV-Genotypen ... 3
 - 1.3 Pathogenese ... 4**
 - 1.4 Epidemiologie ... 7**
 - 1.5 Übertragungswege ... 8**
 - 1.5.1 Parenterale Übertragungswege ... 8
 - 1.5.2 Nichtparenterale Übertragungswege ... 11
 - 1.5.3 Hepatitis-C-Übertragung und Organtransplantation ... 19
 - 1.5.4 „Sporadische“ Hepatitis C ... 20
 - 1.6 Klinik ... 21**
 - 1.7 Diagnostik ... 23**
 - 1.7.1 Virologie ... 23
 - 1.7.2 Histologie ... 26
 - 1.8 Krankheitsverlauf ... 26**
 - 1.9 Therapie ... 29**
 - 1.10 Prophylaxe ... 30**
 - 1.11 Folgerungen für die Praxis ... 33**
 - 1.12 Literatur (Auswahl) ... 34**

- 2 Chronische Hepatitis C ... 38**
 - 2.1 Definition ... 38**
 - 2.2 Klinik ... 38**
 - 2.3 Diagnose und Differenzialdiagnose ... 38**
 - 2.3.1 Virologie ... 41
 - 2.3.2 Histologie ... 43
 - 2.4 Natürlicher Verlauf – Komplikationen –
extrahepatische Krankheitsmanifestationen ... 50**
 - 2.4.1 Natürlicher Verlauf ... 50
 - 2.4.2 Komplikationen ... 59
 - 2.4.3 Extrahepatische Manifestationen der Hepatitis C ... 62

2.5	Therapie	... 63
2.5.1	Spezifische Therapiedeterminanten	... 63
2.5.2	Therapieziele	... 66
2.5.3	Interferone – Ribavirin	... 67
2.5.4	Therapieempfehlungen	... 72
2.5.5	Stellenwert der pegylierten Interferone	... 77
2.5.6	Nebenwirkungen	... 83
2.5.7	Therapieüberwachung	... 84
2.5.8	Antivirale Therapie bei Problempatienten	... 89
2.5.9	Interferon – Langzeittherapie zur Progressionshemmung und Fibrosehemmung	... 101
2.5.10	Sonstige antivirale Medikamente	... 102
2.5.11	Alternative Medikamente/Medikamenten- kombinationen	... 108
2.5.12	Phlebotomietherapie – Antioxidanzien	... 109
2.6	Prophylaxe	... 115
2.7	Folgerungen für die Praxis	... 115
2.8	Literatur (Auswahl)	... 119
	Sachverzeichnis	... 126

1 Akute Hepatitis C

1.1 Definition

Akute Virushepatitis, hervorgerufen durch ein einsträngiges, sphärisches, etwa 50 nm großes RNA-Virus, genomisch den Flaviviren nahestehend, primär identifiziert und charakterisiert durch molekularbiologische Verfahren und erst unlängst auch elektronenoptisch dargestellt.

1.2 Das Hepatitis-C-Virus (HCV) und seine Varianten

1.2.1 Struktur und Molekularbiologie des HCV

Aus Plasma eines artifiziell infizierten, chronisch an einer „Non-A-non-B-Hepatitis“ erkrankten Schimpansen gelang Ende der 80er Jahre die Isolierung des Genoms des Hepatitis-C-Virus. Die Sequenzierung des Genoms ergab, dass es sich um ein einzelsträngiges RNA-Virus von positiver Polarität mit einer Länge von etwa 9400 Nukleotiden handelt.

Die Struktur des HCV ist in der Zwischenzeit gut bekannt: Sie besteht aus einer Hülle mit unterschiedlichen Hüllproteinen (E1 und E2), einem Kernprotein (Core) und der Erbsubstanz (RNA-Genom). Im Gen unterscheidet man verschiedene Abschnitte: solche, die für Hüll- und Strukturproteine (C, E1, E2) kodieren, sowie nichtstrukturelle Gene (NS2, NS3, NS5), die für regulatorische Proteine kodieren.

Das Genom (Abb. 1) besteht aus einer 5'-nicht-kodierenden Region, einem offenen Leserahmen, kodierend für ein Vorläuferprotein von ca. 3000 Aminosäuren und einer 3'-nicht-kodierenden Region.

Nach proteolytischer Spaltung des Vorläuferproteins durch zelluläre und viruskodierte Proteasen entstehen drei strukturbildende Proteine (s. Abb. 1), nämlich Protein C (Core), E1 und E2 (Hüllproteine) sowie die Nichtstrukturproteine NS2-NS5 B.

Die Replikation des Virus erfolgt über die Transkription genomischer (+)-Strang-RNS in (-)-Strang-RNS.

Da die Transkriptionsgenauigkeit der HCV-Polymerase niedrig ist, resultiert eine hohe Genomvariabilität – ganz analog zu anderen RNS-Viren. Das HCV mutiert in infizierten Personen sehr rasch, wobei auf Nukleotidebene die E1- und die E2-Regionen die höchsten Mutations-

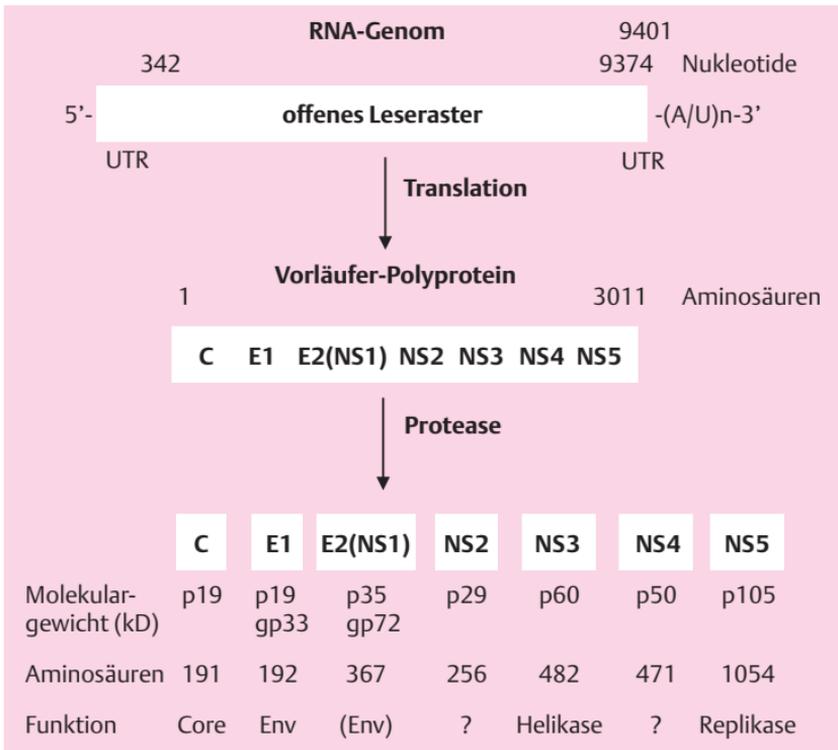


Abb. 1 Aufbau des HCV-Genoms.

raten aufweisen. Diese Befunde deuten darauf hin, dass eine spezifische Region des Hüllproteins des HCV unter besonderem immunologischen Selektionsdruck steht. Bemerkenswerterweise konnte unlängst bei einem agammaglobulinämischen Patienten mit chronischer HCV-Infektion nachgewiesen werden, dass diese Region über 2,5 Jahre unverändert blieb – was auf die Bedeutung der humoralen Immunantwort hinweist.

Zusammenfassend kann daher die chronische C-Virus-Infektion als ein Zustand permanenter Virusreplikation einerseits und aktiver, aber ungenügender Immunantwort andererseits verstanden werden, wobei sowohl unterschiedliche Viruspopulationen als auch unterschiedlich ausgeprägte Störungen der Leberarchitektur resultieren.

Das HCV weist einen beträchtlichen Polymorphismus auf. Man unterscheidet 6 Haupt-Genotypen (1 – 6) mit jeweils verschiedenen Subtypen.

Das HCV zirkuliert demzufolge als eine durch punktuelle Mutationen im Virusgenom hervorgerufene, heterogene Population verwandter Virussequenzen (Quasispezies).

Die hohe Variabilität des HCV ist wahrscheinlich auch Ursache dafür, dass der Organismus nicht in der Lage ist, langfristig eine protektive Immunität aufzubauen und somit die Infektion in einem hohen Prozentsatz persistiert („immune escape“).

1.2.2 HCV-Genotypen

Wie ausgeführt zirkuliert HCV im Blut eines Infizierten als Quasispezies, also einer „Mixtur“ nahe verwandter, jedoch unterschiedlicher Genome. Neben den 6 hauptsächlichen Genotypen werden über 100 Subtypen differenziert.

Genotypen 1, 2 und 3 sind die weltweit am häufigsten beobachteten. Betrachtet man die Subtypenverteilung, so zeigt sich, dass der Typ 1a in Nordeuropa und Nordamerika bei weitem dominiert, während Typ 1b der hauptsächlichste Genotyp in Japan, Süd- und Osteuropa ist.

Genotyp 3, endemisch in Südostasien, stellt bei jüngeren Patienten einen häufig beobachteten Typ dar, vor allem bei Patienten, die i. v. Drogenabusus betreiben.

Typ 4 ist der hauptsächlichste Genotyp im Mittleren Osten, Ägypten und Zentralafrika, während man den Genotyp 5 nahezu ausschließlich in Südafrika findet, Genotyp 6 in Hongkong und Vietnam (Abb. 2).

Worin liegt die allgemeine Bedeutung dieser Genotypen?

In Deutschland liegt die Prävalenz des Genotyps 1 (1a – 1b) bei mehr als 80%, gefolgt von Genotyp 2 und Genotyp 3a. Verschiedene Genotypen können in ein und demselben Patienten, vorzugsweise bei polytransfunden oder hämophilen Patienten, vorkommen.

Welche klinische Bedeutung weisen die Genotypen auf?

Zunächst wurde angenommen, dass die Infektion z. B. mit Genotyp 1b mit einem schwereren Verlauf der Erkrankung korreliert sein könnte als bei einer Infektion mit anderen Genotypen – Befunde, die sich nicht bewahrheiteten. Sicher ist jedoch der Einfluss auf den Therapieerfolg. Daher ist die Kenntnis des Genotyps bedeutsam als prädiktiver Faktor hinsichtlich des Verlaufes einer antiviral therapierten C-Virusinfektion.

Praktisch bedeutsam sind daher Zahlen aus dem deutschsprachigen Raum: