

Hepatitis-C-Virus-Infektionen bei Anti-D-Prophylaxe

Bilanz nach 35 Jahren

Den älteren Kollegen wird dieses Geschehen in Erinnerung sein und kürzlich ist es durch die Fernsehdokumentation „Nur eine Spritze“ wieder ins Bewusstsein gerückt worden (1). Betroffen sind Frauen, die auf Grund ihrer Blutgruppe (Rhesus negativ) zwischen August 1978 und März 1979 eine Anti-D-Charge erhalten hatten, die mit dem damals unbekanntem Hepatitis-C-Virus kontaminiert war (durch die Staatliche Versicherung der DDR als entschädigungspflichtiger Impfschaden anerkannt; Übernahme durch die Versorgungsämter).

Was viele Kollegen vielleicht nicht so genau wissen, ist, dass sich seit Anbeginn eine Reihe hepatologisch tätiger Ärzte sowohl um die Behandlung der Frauen als auch um die wissenschaftliche Datensammlung zum Krankheitsverlauf dieser 1978/79 unbekanntem Hepatitis bemühen. Die Deutsche Leberstiftung unterstützte im Rahmen des Kompetenznetz Hepatitis diese Studie zum Verlauf der Hepatitis-C-Virusinfektion.

Im September 2008 wurde an der Sektion Hepatologie des Universitätsklinikums Leipzig eine organisatorische Plattform geschaffen, an die sich Betroffene mit allen Fragen hinsichtlich Ihrer Hepatitis-C-Viruserkrankung wenden können. Seit August 2013 ist die organisatorische Plattform durch eine Behandlungseinheit ergänzt worden: In einer Spezialsprechstunde der Sektion Hepatologie des Universitätsklinikums Leipzig (Leitung: Prof. Dr. T. Berg) betreut Prof. Dr. Manfred Wiese viele der Betroffenen aus Nordsachsen und anliegenden Regionen. Im Vordergrund dieses Projekts steht die Gesundheit der betroffenen Frauen. So wird untersucht, wie sich die Leberkrankheit über den langen Zeitraum von >35 Jahren bei den chronisch Erkrankten entwickelt hat und mit welchen gesundheitlichen Problemen sie zu kämpfen haben.

Wichtig sind auch Fragen zu Indikation und Erfolgsaussichten einer antiviralen Therapie sowie die Forschung bezüglich neuer Therapien. Diagnostisch werden auch nicht invasive Verfahren wie die Bestimmung des IL28-Genotyps und die Elastografie (FibroScan®, ARFI) angeboten, die den Zustand der Leber und das Ausmaß der Bindegewebsbildung ermitteln können und damit vor einer geplanten antiviralen The-

rapie den Behandlungserfolg mit einer hohen Wahrscheinlichkeit voraussagen lassen.

Weitere Forschungspunkte sind die Auswirkung der Infektion auf die Lebensqualität und die von Immunologen zu beantwortende Frage, weshalb in einem Fall die Krankheit ausbrechen und chronisch werden konnte, während sie im anderen Fall spontan ausheilte oder auch gar keine Erkrankung auftrat.

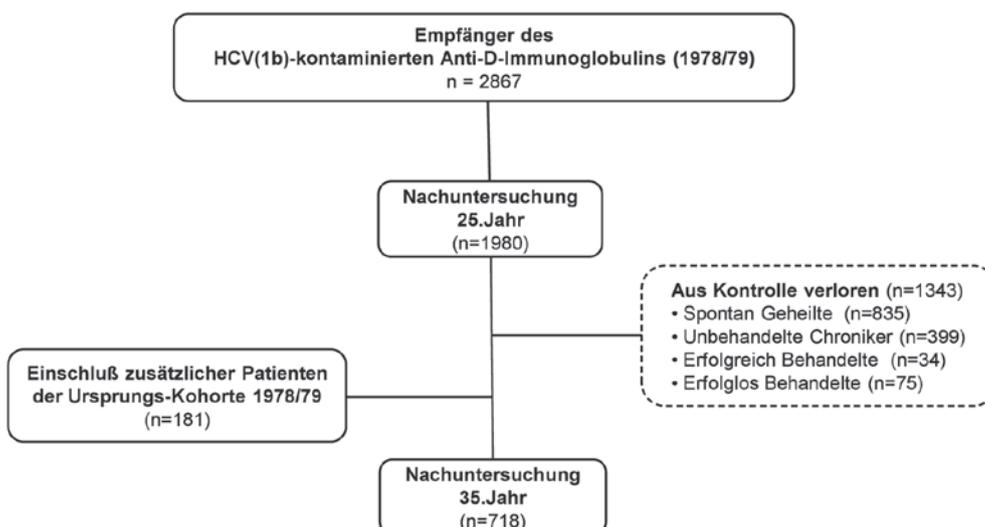
In diesem Jahr haben die beteiligten Hepatologen – zusammengeschlossen im e.V. East German HCV Study Group – die Untersuchungsergebnisse von 718 Betroffenen 35 Jahre nach der Infektion ermittelt (Hepatology 2014; 59:49 – 57). Die wissenschaftlichen Untersuchungen der Anti-D-Kohorte hat deshalb eine so große Bedeutung, weil es weltweit kaum Geschehen gibt, die von einer Infektionsquelle ausgingen und in denen der Infektionszeitpunkt exakt bekannt ist. Nur so ist es möglich, Aussagen über das Ausmaß der Chronifizierung mit drohender Zirrhose- oder HCC-Entwicklung zu machen.

Diese Daten sind für Therapieentscheidungen dringend notwendig. In früheren Analysen unter 1980 betroffenen Frauen (2, 3) konnte nach 20 bzw. 25 Jahren festgestellt werden, dass knapp die Hälfte der Infizierten das Virus spontan eliminiert und nur 0,5 % bereits eine Zirrhose entwickelt hatten.

Wichtig war es nun, weitere Daten zum Langzeitverlauf zu erhalten, um festzustellen, ob mit zunehmendem Lebensalter ein stärkeres Zirrhoserisiko besteht und welchen Einfluss eine erfolgreiche Interferon-Kombinationstherapie auf das Risiko der Zirrhoseentwicklung und die Überlebenswahrscheinlichkeit besitzt.

Im 35. Jahr nach Injektion der HCV(1b)-kontaminierten Anti-D-Chargen konnten wir über 700 Frauen nachuntersuchen (Abb. 1). In der jetzt vorliegenden 35-Jahres-Studie zur Krankheitsprogression bei 718 Patienten der ursprünglichen

Studienüberblick



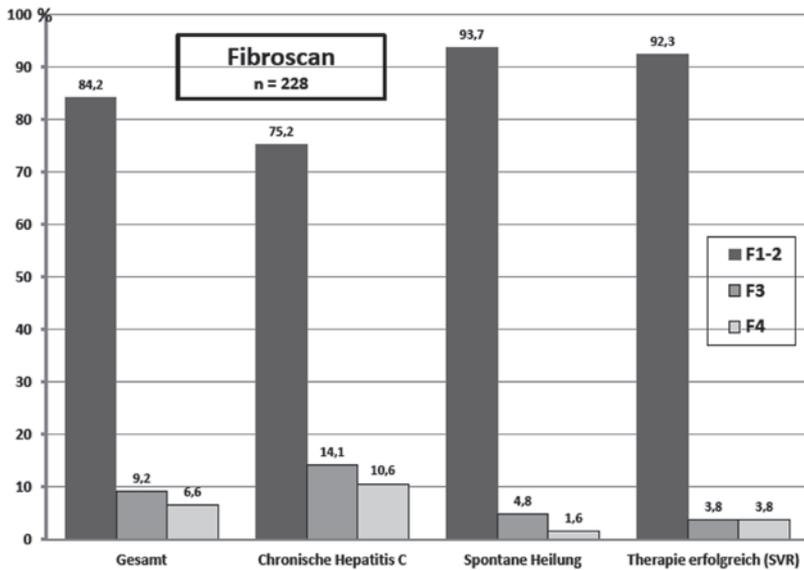


Abb. 2: Die Bestimmung der Lebersteifigkeit mittels Elastografie (FibroScan®, ARFI®) zeigte in einer Subgruppe aller Patientinnen nach 35 Jahren ein deutliches Überwiegen geringer Fibrose-Grade (F1-2). Die höchste Rate fortgeschrittener Fibrosestadien zeigten Patientinnen mit persistierender chronischer Hepatitis. Die Gruppe chronische Hepatitis C umfasst sowohl unbehandelte Patientinnen als auch behandelte, bei denen es nicht zu einer Viruselimination gekommen ist.

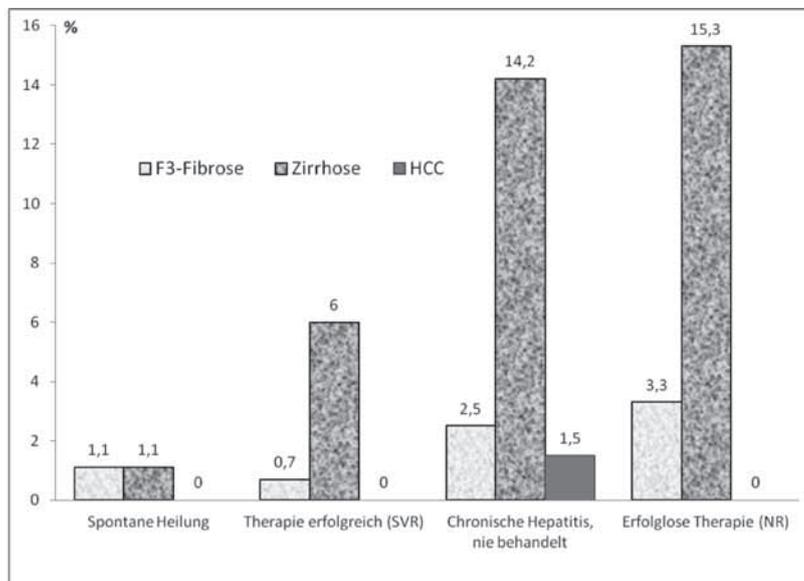


Abb. 3: Prozentuale Verteilung von Leberendzuständen in den Gruppen spontane Heilung, therapienaiv, erfolglose (NR) und erfolgreiche (SVR) Therapie nach 35 Jahren. Leberzirrhosen sind ohne Unterscheidung ihrer Ätiologie (teils ethyltoxisch bedingt bei gleichzeitig positiver HCV-PCR) erfasst worden.

Anti-D-Kohorte wurden die Patientinnen mit spontan oder therapeutisch ausgeheilten HCV-Infektion (n = 189 bzw. 149) mit denen verglichen, die weiterhin HCV-positiv waren (n = 380). Zur letzten Gruppe gehören die Patientinnen, die nie antiviral therapiert worden waren (Therapienaive, n = 197) und die, die HCV nach antiviraler Therapie nicht elimi-

nieren haben (Nonresponder, n = 183). Die erhobenen Daten werden in den Abb. 2 – 5 dargestellt (Abb. modifiziert nach Hepatology 2014; 59: 49 – 57).

Insgesamt ergab sich in der Kohorte der bei Anti-D-Prophylaxe HCV(1b)-infizierten Frauen nach 35 Jahren eine signifikante, aber im Vergleich

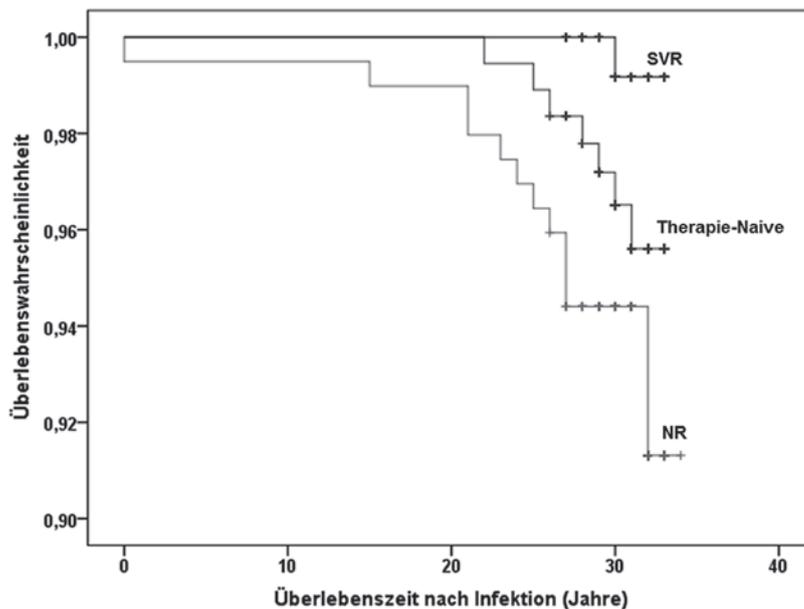


Abb. 4a: Überlebenswahrscheinlichkeit 35 Jahre nach HCV(1b)-Infektion für Therapie-naive, erfolgreich (SVR) und nicht erfolgreich Therapierte (NR).

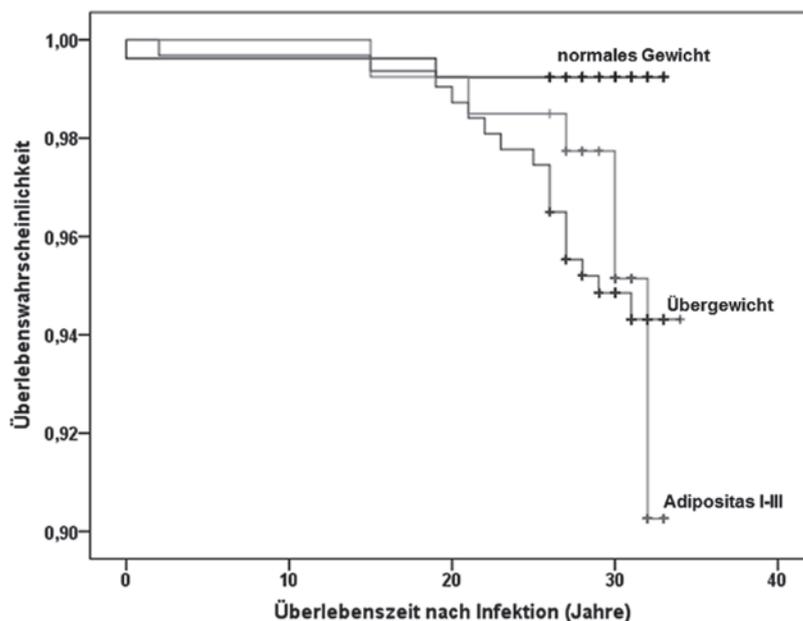


Abb. 4b: Überlebenswahrscheinlichkeit 35 Jahre nach HCV(1b)-Infektion für Normalgewichtige (BMI < 25 kg/m²), Übergewichtige (BMI < 30 kg/m²) und Adipöse (BMI > 30 kg/m²).

mit anderen Kohorten, zum Beispiel der österreichischen (4,5), nur milde Progression. Aktuell zeigten 9,3 % der Patienten klinische Anzeichen einer Leberzirrhose. Die Progression zur Zirrhose war wesentlich von der Persistenz der Hepatitis-C-Virämie abhängig: Patientinnen mit spontaner oder Therapie-induzierter Elimination der HCV-Infektion hatten das

geringste Risiko für die Zirrhoseentwicklung (6 % bzw. 1 %). Am höchsten war das Risiko bei den unbehandelten Patientinnen und solchen, die nicht auf die Therapie angesprochen haben (Nonresponder 15 %) ($p = 6.2 \times 10^{-6}$). Diese Beobachtung wurde durch Leberbiopsien und die transiente Elastographie (vgl. Abb. 2) bestätigt.

Die vorliegende Studie liefert damit weitere Belege dafür, dass Patienten mit spontan eliminierten HCV-Infektion oder anhaltendem Ansprechen der antiviralen Therapie (SVR) vor einer progressiven Lebererkrankung geschützt sind. Gleichzeitig konnte gezeigt werden, dass die Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit erfolgreicher Therapie (Viruselimination) gegenüber unbehandelten Patienten und solchen ohne anhaltendes Ansprechen signifikant besser ist und dass die Adipositas einen zusätzlichen Risikofaktor für eine reduzierte Überlebenswahrscheinlichkeit darstellt.

Obwohl die 35-Jahres-Interimsanalyse abgeschlossen ist, können sich Frauen der „Anti-D-Gruppe“ auch weiterhin für eine Kontrolluntersuchung in unserer Anti-D-Spezialsprechstunde vorstellen (Anmeldungen unter 0341 97-12278 oder -12230). Angesprochen werden dabei nicht nur die chronisch kranken Patientinnen, sondern auch die spontan oder durch eine Therapie ausgeheilten Frauen. Allen Interessierten bieten wir die Untersuchung mit dem FibroScan an.

Wir bitten alle Hausärzte, betroffene Frauen auf die im Folgenden genannten Behandlungszentren hinzuweisen, zumal seit 2014 auch neue Interferon-freie Therapien zur Verfügung stehen.

Behandlungszentren für HCV-(Anti-D)-Infizierte in Sachsen (zugleich Koreferenten der Studie und Mitglieder der EAST GERMAN HCV STUDY GROUP) sind:

Prof. Dr. med. Manfred Wiese,
Spezialsprechstunde Anti-D, Leberambulanz,
Universitätsklinikum Leipzig,
Liebigstraße 20, 04103 Leipzig
(Tel. Anmeldung: 0341 9712278;
manfred.wiese@medizin.uni-leipzig.de)

Prof. Dr. med. Thomas Berg und Mitarbeiter,
Sektion Hepatologie, Klinik und Poliklinik für
Gastroenterologie und Rheumatologie,
Liebigstraße 20, 04103 Leipzig

Prof. Dr. med. Ingolf Schiefke,
Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie,
Klinikum St. Georg GmbH,
Delitzscher Straße 141, 04129 Leipzig

OÄ Dr. med. Ulrike Kullig, III. Medizinische
Klinik, Krankenhaus Dresden-Friedrichstadt,
Friedrichstraße 41, 01067 Dresden

Dr. med. Thomas Heuchel, Carolastr. 1,
09111 Chemnitz

Dr. med. Ingrid König, Töpferstraße 17,
02625 Bautzen

Dr. med. Holm Hönicke, Helios-Klinikum Aue,
Gartenstraße 6,
08280 Aue

Benachbarte Regionen:
Dr. med. Uwe Göbel, Gastroenterologische
Schwerpunktpraxis,
Leipziger Straße 45b,
03048 Cottbus

Dr. med. Alexander Zipprich, Klinik und
Poliklinik für Innere Medizin I,
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg,
E.-Grube-Straße 40,
06120 Halle

Literatur beim Verfasser

Anschrift für die Verfasser:
Prof. Dr. med. Manfred Wiese
Universitätsklinikum Leipzig,
Liebigstraße 20,
04103 Leipzig

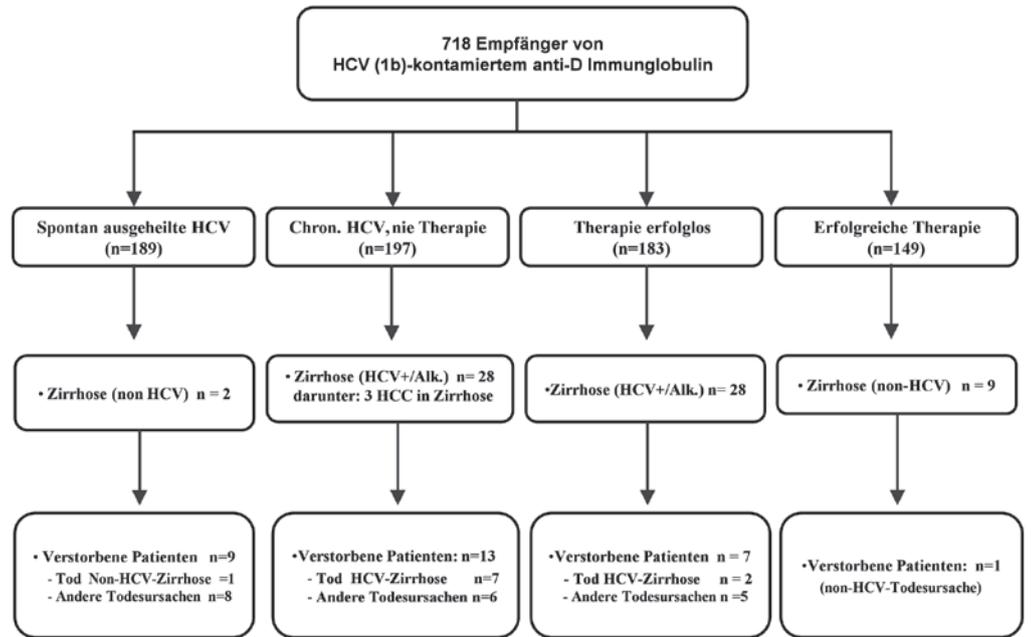


Abb. 5: Endpunkte der Studie: Zahl der Leberzirrhosen ohne Unterscheidung der Ätiologie (HCV- und ethylisch bedingt) und Anzahl der Todesfälle in den Gruppen spontane Heilung, therapie-naiv, erfolglose (NR) und erfolgreiche (SVR) Therapie nach 35 Jahren. Von den insgesamt 30 Verstorbenen waren 20 HCV-positiv, aber nur bei 9 ist die Hepatitis C als Todesursache anzusehen. Andere Todesursachen umfassen Herztod, Unfälle, Nicht-Leber-Malignome, und Schlaganfall.