

Über den natürlichen Verlauf der HCV-1b-Infektion bei Frauen, die durch HCV-1b infizierte Chargen des anti-D Immunglobulins mit HCV infiziert wurden

Prof. Dr.med. Manfred Wiese
East German HCV Study Group, Leipzig

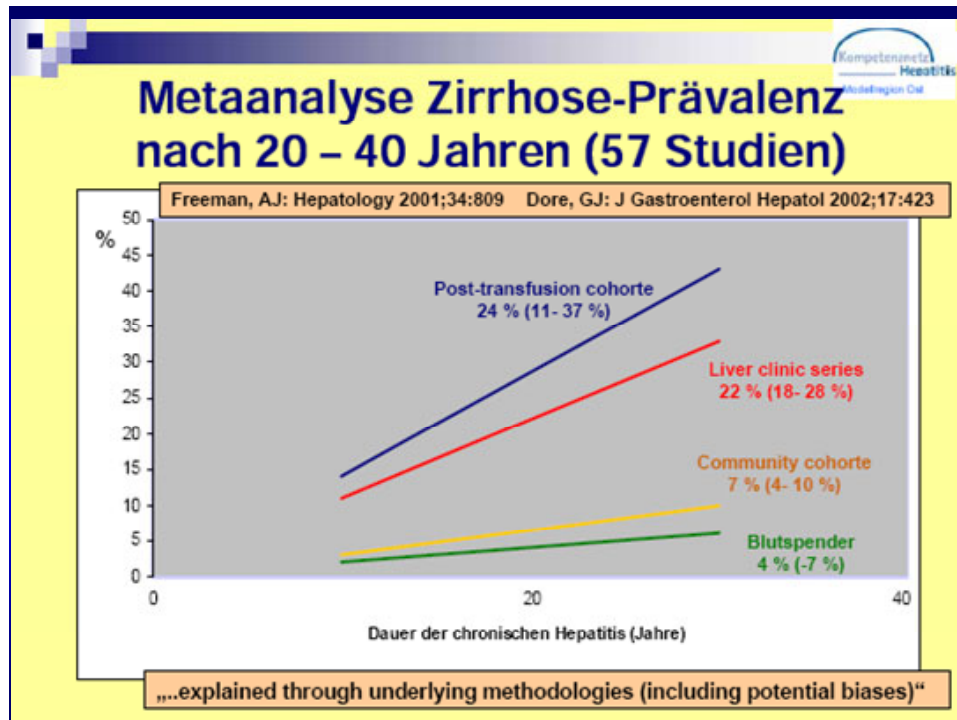
Sowohl Patienten als auch Ärzte benötigen Kenntnisse über den natürlichen (unbehandelten) Verlauf der HCV-Infektion, die ersteren zur Planung ihres individuellen Lebens, die letzteren zur Entscheidung, ob sie ihrem Patienten eine Interferon-Ribavirin-Therapie empfehlen sollten.

Man könnte annehmen, dass die Frage nach dem natürlichen HCV-Verlauf eine einfach zu beantwortende Frage ist. Viele Jahre lang wurden auch die Ergebnisse anfänglicher Studien, die besagten, dass 30 % der Betroffenen nach 20 Jahren eine Leberzirrhose entwickelt hätten, ständig wiederholt. Erst nach und nach bemerkte man, dass dies wohl doch nicht die volle Wahrheit ist.

Die Schwierigkeit, zu diesem Problem der Hepatitis C verlässliche Aussagen zu machen, liegt besonders darin, dass die Mehrzahl der Betroffenen keine sicheren Angaben machen kann, wann die Infektion erfolgt ist bzw. die akute Virushepatitis C begonnen hat. Letzteres liegt darin begründet, dass sehr viele der akut Erkrankten keinerlei oder nur sehr schwache/unspezifische Symptome verspüren (in unserer Untersuchungsgruppe haben z.B. 2/3 gar nichts oder fast nichts während des Akutverlaufes verspürt, so dass sie deshalb niemals einen Arzt aufgesucht hätten, obwohl sie zu diesem Zeitpunkt sehr starke Leberwerterhöhungen hatten). Selbst wenn es vor 1990 einen operativen Eingriff beim Patienten gegeben hatte und wir geneigt sind, dies als Infektionszeitpunkt anzusehen, ist dies letztendlich keineswegs sicher.

SEEFF hatte auf dem Kongreß der Amerikanischen Gesellschaft zum Studium der Lebererkrankungen (AASLD) im Jahr 1997 darauf hingewiesen, dass es weltweit nur 6 prospektive Studien zum natürlichen Verlauf der Hepatitis C gibt, bei denen der Infektionszeitpunkt bekannt ist.

Die Studien, die ursprünglich besagten, dass 30 % der Betroffenen nach 20 Jahren eine Leberzirrhose entwickelt hätten, waren in international bedeutenden Leberkliniken durchgeführt worden, in die natürlich nur die schweren Hepatitis-(transplantations-)fälle eingeliefert wurden (die leichteren Fälle also von vornherein fehlten), so dass durch diesen Ausgangspunkt sich eine ungünstige Prognose der Hepatitis C ergeben musste.




Welche Anforderungen sind also an eine zuverlässige Analyse des natürlichen Verlaufes der HCV-Infektion zu stellen?

1. Bekanntes Infektionsdatum;
2. Einschluß des gesamten Spektrums der akuten Hepatitis-C-Verläufe (d.h. auch diejenigen, die keine Symptome verspürt haben oder nach Infektion gar nicht erkrankt sind);
3. keine Therapieeinflüsse;
4. kontinuierliche Nachuntersuchung vom Zeitpunkt der Infektion bis zum Endpunkt (Transplantation, Tod);
5. Existenz einer Kontrollgruppe für den Endpunktvergleich.

In der „Anti-D-Studie“ sind diese hohen Forderungen an eine zuverlässige Analyse in hohem Maße erfüllt.

Welchen Beitrag zum Studium des natürlichen HCV-Verlaufes konnten wir erbringen?

In der 2005 von uns im J. Hepatology publizierte Studie haben wir die Ergebnisse nach 25 Jahren bei fast 2000 Patientinnen ausgewertet, die 1978/79 in Ostdeutschland bei einer Anti-D-Immunprophylaxe HCV-infiziert worden waren. Anti-D-Immunprophylaxe heißt, dass Rhesusfaktor-negative Frauen, die ein Rhesusfaktorpositives Kind gebären, zur Verhinderung von Rh-Konflikten bei späteren Schwangerschaften ein „Anti-D-Serum“ injiziert bekommen, das 1978 HCV-kontaminiert war. Die Infektion ging von einer Blutspenderin mit normaler ALAT und negativem HBsAg (das, was man damals in Blutspenden kontrollieren konnte) aus. Ursache des „Anti-D-Geschehens“ waren Unkenntnis (HCV war damals noch nicht entdeckt) und Fahrlässigkeiten im Anti-D-Produktionsverfahren, das man damals fälschlicherweise für virussicher gehalten hatte. Solche HCV-Geschehen durch Blutprodukte hat es zu dieser Zeit in vielen Ländern auf der Welt gegeben.



HCV-Geschehen mit einheitlicher Infektionsquelle (kontaminiertes Anti-D)

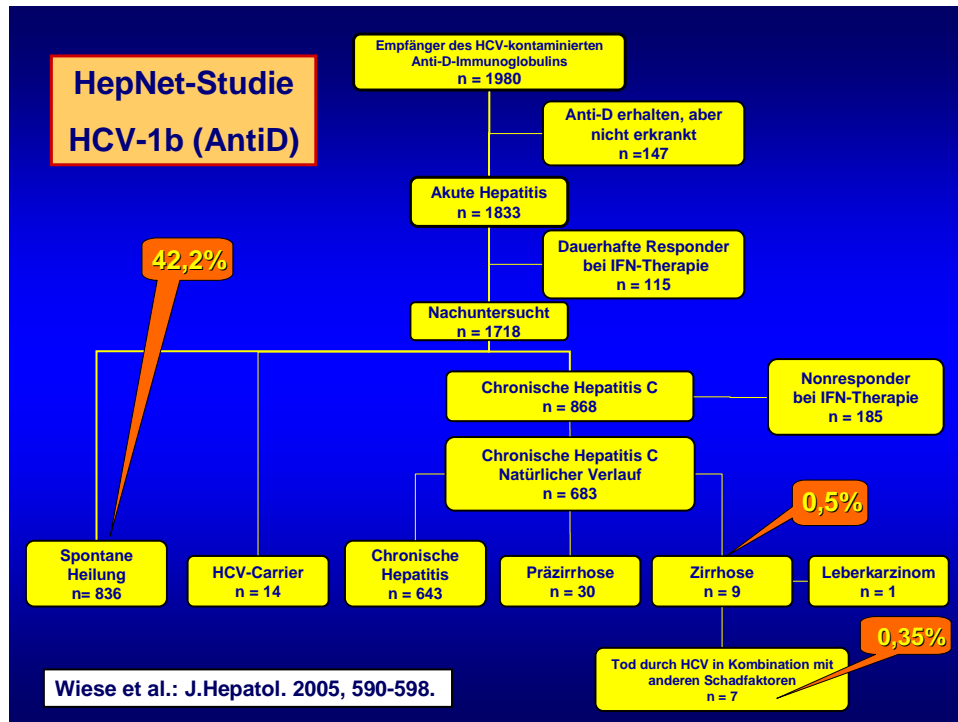
- I. **Erythrozytenspenderin**
Rh-positiv, geb. 17.11.1929, unbekannter HCV-Carrier,
Spende Jan. 1978: ALAT normal, HBsAg neg.
- II. **5 geboosterte Plasmaspender**
April/Mai 1978: Hepatitis (4 ikterisch, 1 anikterisch)
- III. **Anti-D-IgG-Pool (14 Chargen)**
- IV. **Verabreichung an 2867 Frauen**
Dosis: 1 ml Anti-D-Immunglobulin
- V. **Entwicklung einer Hepatitis bei >90 % der Inokulierten**
- VI. **Kinder der Frauen (vor/nach der Inokulation geboren)**

So negativ das Anti-D-Geschehen für die Betroffenen persönlich ist, stellt es doch für die wissenschaftliche Erforschung des natürlichen (unbehandelten) Hepatitis-C-Verlaufes eine Möglichkeit dar, die üblicherweise nicht gegeben ist.. Während bei anderen Geschehen meist Schwerkranke (z.B. Herzoperierte) betroffen waren, wo viele Faktoren auf den Verlauf einwirkten, kann man bei den (damals) jungen Frauen wirklich alles Beobachtete auf die HCV-Infektion beziehen. Da alle betroffenen Frauen, die in den Entbindungskliniken durch die Kreishygiene vollständig ermittelt werden konnten, nach Auftreten der ersten Hepatitisfälle in Kliniken untersucht und bis heute weiterbetreut wurden, haben wir exakte Kenntnisse über den natürlichen Verlauf einer HCV-Infektion (im Gegensatz dazu begann die (Teil-)Nachuntersuchung beim Anti-D-Geschehen in Irland erst 17 Jahre nach Infektion).

Welche Ergebnisse haben wir nach 25 Jahren festgestellt?

6 Monate nach Injektion des Anti-D-Immunglobulins entwickelten 96 % von den 1980 Nachuntersuchten eine akute Hepatitis C, d.h. 147 Frauen erkrankten nicht (immun gewesen?). Typisch war das Fehlen subjektiver Beschwerden trotz hoher ALAT-Werte bei 2/3 der Patientinnen.

Nach 25 Jahren hatten 46 % weiterhin eine positive HCV-PCR (= Virusnachweis im Blut) und biochemisch u./o. histologisch eine chronische Hepatitis C. 0,8 % waren HCV-Carrier (= Träger des Virus ohne Leberentzündung). Bei 876 Frauen war die HCV-Infektion spontan ausgeheilt; bei weiteren 115 war sie nach erfolgreicher IFN-Therapie erloschen. Nur 0,5 % entwickelten bisher eine Zirrhose; zusätzlich hatten 1,6 % eine fortgeschrittene Leberfibrosierung. Bei einer Patientin bestand ein HCC (vgl. Abb. 4). Verstorben waren nach 25 Jahren 16 Frauen, davon 7 durch Folgen der HCV-Infektion und weiterer schädigender Einflüsse (insbesondere Alkoholkonsum). Die 7 verstorbenen Frauen hatten sich auch nicht der kontinuierlichen medizinischen Betreuung in Leberzentren angeschlossen.

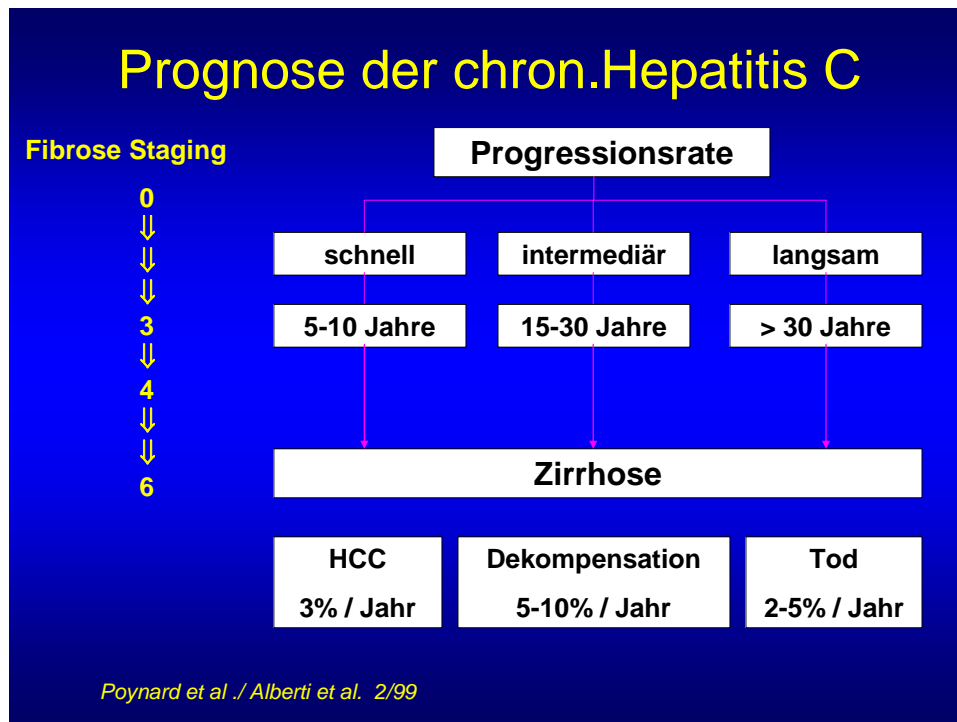


Wie sind unsere Ergebnisse im Kontext mit anderen Studienergebnissen zu werten? Hat die HCV-Infektion eine gute oder eine lebensbedrohende Prognose?

Die 25-Jahres-Ergebnisse in unserer Gruppe mit nur 0,5 % Leberzirrhosen sind außerordentlich günstig. Dabei ist zu bedenken, dass die Betroffenen am Beginn ihrer Erkrankung ermittelt worden waren und sich aus der Kenntnis ihrer Erkrankung in der überwiegenden Mehrheit einer Lebensweise ohne weitere Schadeinflüsse befleißigt haben. Außerdem bestand kontinuierliche ärztlicher Betreuung. Natürlich sind dies Faktoren, die bei der Mehrzahl anderer HCV-Patienten, die oft erst im Spätverlauf von ihrer HCV-Infektion erfahren, nicht bestehen.

Trotzdem handelt es sich um eine sehr „saubere“ Studie, deren Ergebnisse sich in andere gründliche Studien einordnen. Z.B. hatte die französische Gruppe um POYNARD in einer histologischen Studie festgestellt, dass es unterschiedliche Fibrosierungsgeschwindigkeiten der Leber bei Hepatitis C gibt: Ein Drittel der Patienten hatte eine sehr langsame Fibrosierung, bei der die Zirrhoseentwicklung 30 - 50 Jahre dauern würde. Das waren, wie in unserer Studie, Frauen, die Zeitig im Leben infiziert wurden und keinen Alkohol tranken. Im Gegensatz dazu gab es ein Drittel Patienten, bei denen sich die Zirrhose sehr schnell (in ca. 10 Jahren) entwickelte. Das waren Männer, die in fortgeschrittenem Alter infiziert worden waren und aus Unkenntnis auch eine bestimmte Menge Alkohol getrunken hatten. Ein weiteres Drittel lag in der Fibrosierungsgeschwindigkeit dazwischen.

Wenn man alle Literaturstellen zusammenfasst, muß man konstatieren, dass es nicht eine einzige feststehende Jahreszahl für die Entstehung der Leberzirrhose geben kann, da die Einflussfaktoren zu variabel sind.



Was kann man aus den Studien über den natürlichen HCV-Verlauf hinsichtlich einer Entscheidung für oder gegen eine PegIFN-Ribavirin-Therapie entnehmen?

Da eine absolut sichere Prognose nicht gegeben werden kann, sollte man sich auch in jungen Lebensjahren bei – nach unseren Analysen - langsamer Fibroseprogression, aber noch hoher Lebenserwartung für eine Therapie entscheiden. Standard ist derzeit die Therapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin. Anders könnte man bei einem > 65jährigen entscheiden, wenn durch Leberbiopsien im Abstand mehrerer Jahre eine nur langsame Weiterentwicklung der chronischen Hepatitis festgestellt wird. Unbedingt sollte darauf geachtet werden, dass nicht zusätzliche Leberschadefaktoren existieren. Auch ein geringer Alkoholkonsum, der Gesunden nicht schadet, beschleunigt beim Hepatitis-C-Kranken die Zirrhoseentstehung! Zudem muß stets bedacht werden, dass biologische Prozesse nicht immer gleichbleibend verlaufen; es kann plötzliche Aktivierungen geben. Bei den Überlegungen für oder gegen eine Therapie ist auch zu bedenken, dass die Therapie zum einen teuer, nebenwirkungsreich und nicht für jeden Patienten gleichermassen geeignet ist. Zum anderen zeigen neuere Ergebnisse, dass eine Eradikation des Virus (= Nachweis HCV-RNA im Serum negativ sechs Monate nach Ende der Therapie) langfristig anhält und die so erfolgreich behandelten Patienten eine sehr gute Prognose bezüglich ihrer Lebererkrankung haben.

Literatur:

1. Bericht der Staatlichen Hygiene-Inspektion vom 26. November 1979, Ministerium für Gesundheitswesen der DDR. In: Deutsche Bundestag; Bundesdrucksache 13/2732 vom 24.10.1995. Bonn: Bundesanzeiger Verlagsgesellschaft mbH 1995.

2. Wiese M, Haupt R, Kirsch W D. Zum gegenwärtigen Erkenntnisstand bei Non-A-Non-B Hepatitis (NANBH) - Eigene Ergebnisse zu Klinik und Epidemiologie. Z Klin Med. 1988; 43: 759 - 64.
3. Wiese M. NonA-nonB-Hepatitis. Virushepatitis C. Stuttgart: Fischer, 1991.
4. Wiese, M., F. Berr; M. Lafrenz; H. Porst, U. Oesen: Low frequency of cirrhosis in a hepatitis C (Genotype 1b) single-source outbreak in Germany: A 20-year multicenter study. Hepatology 2000; 32: 91 - 96.
5. Wiese, M.; K. Grüngreiff; W. Güthoff; M. Lafrenz; U. Oesen; H.Porst: Outcome in a hepatitis C (genotype 1b) single source outbreak in Germany – a 25-year multicenter Study. J. Hepatol. 2005; 590 – 598.
6. Kenny-Walsh E., for the Irish Hepatology Research Group. Clinical outcomes after Hepatitis C infection from contaminated Anti-D immune globulin. N Engl J Med 1999; 340: 1228-33.
7. Sheehan M M, Doyle C T, Whelton M, Kenny-Walsh E. Hepatitis C virus liver disease in women infected with contaminated anti-D immunoglobulin. Histopathology 1997, 30: 512-7.
8. Seeff, L B. Natural History of Hepatitis C. Hepatology 1997; 26(Suppl.1): 21S - 28S.
9. Poynard T, Bedossa P, Opolon P, for the OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR and DOSVIRC groups. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. Lancet 1997; 349: 825-832.
10. Pradat, P. et al (2007): Long-term Follow-up of the Hepatitis C HENCORE Cohort: Response to Therapy and Occurrence of Liver-related Complications J Viral Hepat. 2007;14(8):556-563
11. Wiese, M. (2006): Hepatitis C: Lebenserwartung bei unbehandeltem Verlauf der HCV-Infektion. Lebenszeichen 2006 Ausgabe1; 4-6