

Wie wirksam sind neue Therapien für Hepatitis C?

Mathematische Modellierung charakterisiert den individuellen Behandlungserfolg

Die derzeitige Therapie der chronischen Hepatitis C ist komplex und mit zahlreichen Nebenwirkungen assoziiert. Um den Therapieerfolg frühzeitig vorhersagen zu können und die Behandlung individuell zu optimieren, greifen Forscher des Frankfurter Leberzentrums auf mathematische Modellierung zurück.

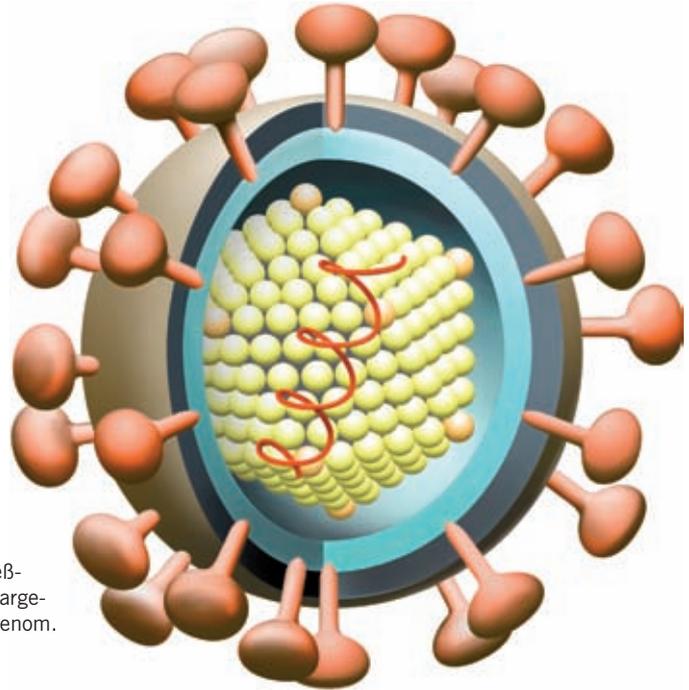
Eine fortgeschrittene Leberschädigung, eine Leberzirrhose, ist ein häufiges und schweres Gesundheitsproblem unserer Zeit. Bei Erwachsenen zwischen 30 und 50 Jahren gehört sie zu den vier häufigsten Todesursachen. Neben Alkohol sind dabei vor allem die virusbedingte Hepatitis B und C die häufigsten Ursachen für chronische Lebererkrankungen, an denen alleine in Deutschland etwa zwei Millionen Menschen leiden. Es wird außerdem geschätzt, dass zwischen 400 000 und 800 000 Menschen in Deutschland mit dem Hepatitis-C-Virus infiziert sind, weltweit ist der Anteil der Infizierten oft noch sehr viel höher.^{1/2}

Hepatitis C wird durch Viren im Blut übertragen

Die Ansteckung mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) erfolgt in der Regel über direkten oder indirekten Blutkontakt. Während sich inzwischen Hepatitis-C-positive Blutspenden frühzeitig identifizieren lassen, war die Ansteckung durch die Übertragung von Blut und Blutprodukten vor 1990 nicht selten. Weitere Übertragungsmöglichkeiten sind verunreinigte Spritzen, insbesondere bei Drogenabhängigen, aber auch Tätowierung und Piercing. Auch eine sexuelle Übertragung sowie die Übertragung der Virusinfektion einer infizierten Mutter auf ihr Kind während Schwangerschaft oder Geburt sind möglich, wenn auch selten. Eine Impfung gegen Hepatitis C steht zurzeit nicht zur Verfügung. Nach einer akuten Infektion mit dem HCV entwickelt sich bei etwa 50 bis 80 Prozent der Patienten eine chronische Infektion. Die Krankheitssymptome der Hepatitis-C-Infektion sind häufig sehr unspezifisch und werden deshalb oft lange Zeit nicht bemerkt. Bei etwa der Hälfte der Patienten entwickelt sich nach der Infektion eine chronisch aktive Hepatitis, die insbesondere bei älteren Patienten nach einem längeren Infektionsverlauf in etwa 30 Prozent der Fälle zu einer Leberzirrhose führen kann. Dabei spricht man von einer Leberzirrhose, wenn mehr als 50 Prozent des Lebergewebes durch Narben- bzw. Bindegewebe ersetzt wird. Die Funktion der Leber als Organ zur Synthese verschiedener lebenswichtiger Stoffe und zur Entgiftung ist dann stark eingeschränkt. Währt eine chronische HCV-Infektion mindestens 10 bis 20 Jahre, so steigt auch das Risiko für die Entwicklung von Leberkrebs, dem hepatozellulären Karzinom, bei den Patienten deutlich an.

von
**Eva Herrmann
und
Stefan Zeuzem**

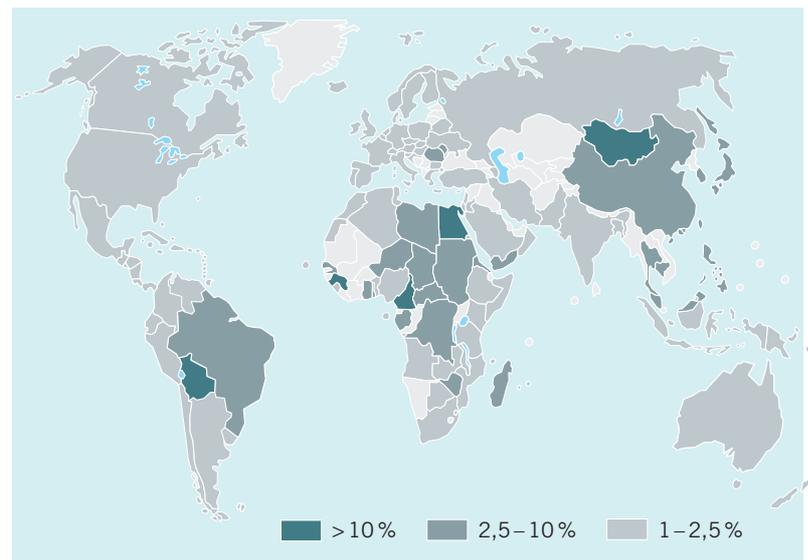
Die Abbildung zeigt eine schematische Darstellung des Hepatitis C Virus. Man erkennt die Virushülle mit den hervorstehenden Hüllproteinen, die an die Wirtszellen binden können. Im Inneren befindet sich das Kapsid und schließlich, hier in Rot dargestellt, das Virus Genom.

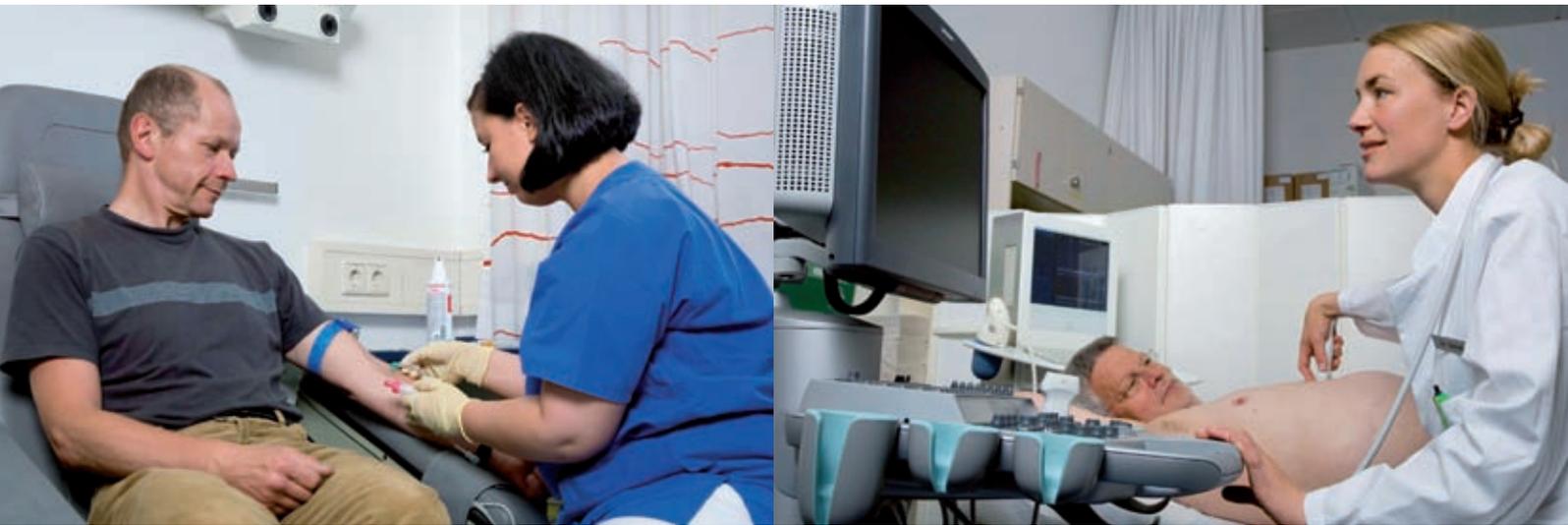


Eine Therapie mit Nebenwirkungen

Die aktuelle Therapie der chronischen Hepatitis-C-Infektion mit Interferon- α in Kombination mit dem antiviralen Medikament Ribavirin ermöglicht es, bei 50 bis 60 Prozent der therapierten Patienten das Virus dauerhaft zu eliminieren. Dies gilt insbesondere für Therapien mit pegylierten Interferonen, die im Vergleich zu den früher verwendeten Standard-Interferonen im Körper gleichmäßiger und länger ver-

² Vorkommen und Häufigkeit der Hepatitis-C-Infektion entsprechend den Angaben der WHO aus dem Jahr 2008.





☒ Eine Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus wird oft erst nach Wochen oder Monaten erkannt, weil die Symptome - Müdigkeit und allgemeine Schwäche – unspezifisch sind. Die Blutabnahme und -testung gibt Gewissheit über eine Infektion. Über die Viruslast im Blut lässt sich auch ermitteln, wie gut ein Patient auf eine antivirale Therapie anspricht.

☒ Die Ultraschall-Aufnahme gibt Aufschluss darüber, wie weit die chronische Virusinfektion bereits die Leber geschädigt hat.

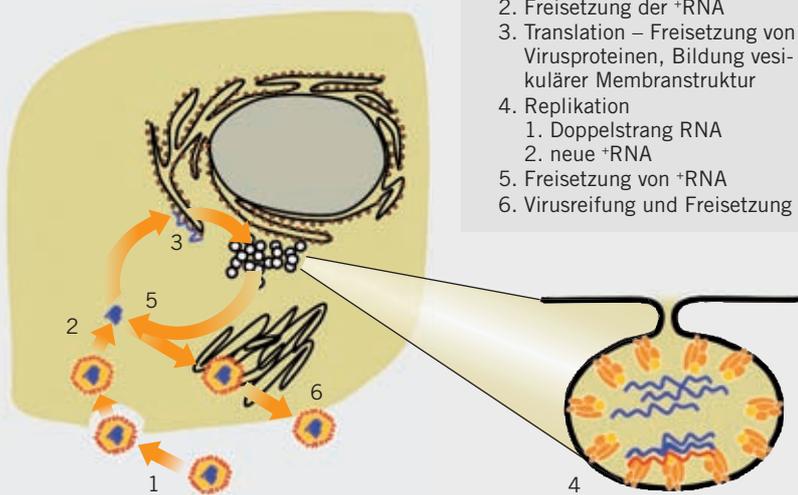
fügar sind und deshalb auch nur einmal die Woche gespritzt werden müssen. Die Therapie ist jedoch insgesamt sehr zeit- und kostenaufwendig und auch mit Nebenwirkungen verbunden. Eine Standardtherapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin benötigt 24 oder 48 Wochen, für eine Gewissheit über ein dauerhaftes Ansprechen auf diese Therapie müssen dann nach Therapieende weitere 12 bis 24 Wochen abgewartet werden.

Aufgrund der Nebenwirkungen können manche Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren jedoch gar nicht therapiert werden, oder die Therapie muss vorzeitig abgebrochen werden. Deshalb wird weiterhin nach neuen Therapieformen sowie nach Möglichkeiten für eine frühzeitige Vorhersage des Therapieansprechens und für eine individuelle Optimierung der Anti-HCV-Therapie gesucht. Als neue Medikamente sind insbesondere solche Wirkstoffe in der klinischen Prüfung, die in den Vermehrungszyklus des HCV eingreifen und dafür notwendige Virusenzyme spezifisch hemmen. Da

aber bei HCV während der Vermehrung häufig Mutationen auftreten, liegt das Virus bei einem einzelnen chronisch infizierten Patienten in vielen Varianten vor. ☒ Dabei können auch Varianten auftreten, deren Virusenzyme sich so sehr unterscheiden, dass sie gegen diese spezifischen Wirkstoffe resistent sind. Deshalb werden aktuell solche Medikamente vor allem in der Kombination mit den bewährten Anti-HCV-Medikamenten, mit Interferon- α und Ribavirin geprüft. Man erhofft sich dabei eine Verkürzung der Therapiedauer im Vergleich zur Standardtherapie, eventuell auch die Möglichkeit zum Einsatz von Interferon und Ribavirin in geringeren Dosierungen und natürlich vor allem eine Erhöhung des Anteils der Patienten, die mit solchen Kombinationstherapien dauerhaft geheilt werden können.^{1,2/}

Um die Therapie der chronischen Hepatitis C im Allgemeinen zu optimieren und auch konkret auf die individuelle Ausgangssituation bei den einzelnen Patientinnen und Patienten eingehen zu können, sind weitere Forschungsaktivitäten dringend erforderlich. Dabei ist eine interdisziplinäre Ausrichtung, wie sie an der Goethe-Universität in Frankfurt in Kooperation mit Arbeitsgruppen der Universität des Saarlandes und des Max-Planck-Instituts für Informatik in Saarbrücken im Rahmen einer von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) geförderten Klinischen Forschergruppe verfolgt werden, von entscheidender Bedeutung. Im

Modell zur HCV Replikation



1. Adsorption und Aufnahme
2. Freisetzung der +RNA
3. Translation – Freisetzung von Virusproteinen, Bildung vesikulärer Membranstruktur
4. Replikation
 1. Doppelstrang RNA
 2. neue +RNA
5. Freisetzung von +RNA
6. Virusreifung und Freisetzung

☒ Virus-Replikationsmodell

Wie alle Viren kann auch das Hepatitis-C-Virus sich nur mithilfe seiner Wirtszellen vermehren. Hat es sich Zugang durch die Zellmembran verschafft (1), setzt es seine RNA frei (2). An den Ribosomen, den „Proteinfabriken“ der Wirtszelle, wird die in der Virus-RNA kodierte Information in Virusproteine übersetzt (3). Parallel dazu bildet sich eine Vielzahl von Vesikeln (kleinen Blasen), in denen die Replikation der Virus-Erbinformation mithilfe der verschiedenen gebildeten Virusenzyme erfolgt (4). Anschließend wird die neu gebildete RNA aus dem Vesikel entlassen (5) und setzt entweder den Kreislauf der Replikation durch Bildung neuer Virusproteine an den Ribosomen fort oder wird mit einer Membran umgeben und kann dann die Zelle verlassen und gegebenenfalls neue Zellen infizieren (6).



■ In täglichen Fallkonferenzen besprechen die Ärzte der Medizinischen Klinik I die Therapiemöglichkeiten und -fortschritte ihrer Patienten.

Folgendes soll insbesondere darauf eingegangen werden, wie die Einbindung mathematischer Methoden zur Therapieoptimierung beitragen kann.

Mathematische Modelle messen Therapieerfolg

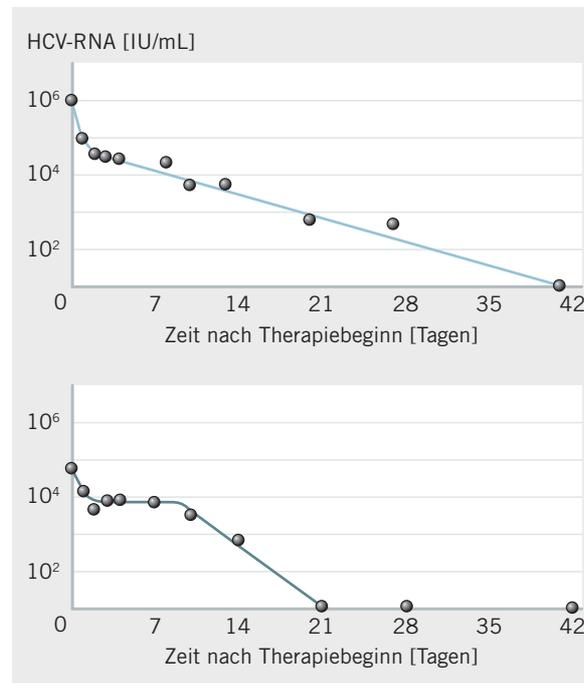
Generell ist eine mathematische Modellierung der Dynamik verschiedener Prozesse auf ganz verschiedenen Ebenen möglich. Einerseits kann insgesamt die Entwicklung des Anteils der infizierten Personen weltweit beziehungsweise in verschiedenen Regionen im Rahmen von epidemiologischen Studien untersucht werden. ■ Andererseits können aber auch die biologischen Prozesse der Virusinfektion in einzelnen Patienten modelliert werden sowie auch, noch fokussierter, die Vermehrungsprozesse des HCV auf zellulärer Ebene.

Für die Therapieoptimierung haben sich dabei insbesondere relativ einfache mathematische Modelle zur Beschreibung der wesentlichen Prozesse bewährt, die der Dynamik der Virusinfektion während einer chronischen Infektion in einem individuellen Patienten zugrunde liegen. Mithilfe von Blutuntersuchungen lässt sich der HCV über seine Erbinformation (die HCV-RNA) direkt qualitativ und quantitativ nachweisen. Solche Messungen bilden die Grundlage zur Entwicklung und Anpassung mathematischer Modelle, die den Virusabfall während einer antiviralen Therapie – die Viruskinetik – analysieren. Auf diese Weise lassen sich schon kurz nach Beginn der Therapie Rückschlüsse über Art und Ausmaß ihrer Wirkungen ziehen. Es hat sich gezeigt, dass sich vielfältige Einflüsse sowie die unterschiedliche Therapieeffizienz verschiedener Dosierungen und Medikamente bereits in der initialen Viruskinetik widerspiegeln. Bestimmt man die Viruslast vor Beginn der Therapie sowie den Virusabfall nach vier oder zwölf Therapiewochen, lässt sich der Therapieerfolg bereits vorhersagen. Effektiver hierfür ist jedoch die Auswertung mehrerer Quantifizierungen der HCV-RNA während der ersten Therapiewochen mithilfe von mathematischen »Kompartiment«-Modellen.

Die Dynamik des Virusverlusts

Während der Anfangsphase einer der aktuell verfügbaren oder in der klinischen Prüfung befindlichen Therapie kann bei den einzelnen Patienten mit chronischer Hepatitis C in der Regel eine ganz typische Dynamik des Rückgangs der HCV-RNA im Blut beobachtet werden. ■ Nach Therapiebeginn und eventuell einer kurzen Verzögerung von etwa acht Stunden setzt ein schneller Virusverlust während der ersten ein bis zwei Tage ein, der sich anschließend verlangsamt.^{13/} Diese beiden Phasen zeigen jeweils für sich einen nahezu exponentiellen Abstieg. Bildet man die Viruslast in Abhängigkeit von der Zeit mit einer logarithmischen Achsenskalierung ab, ist der Verlauf jeweils nahezu linear.

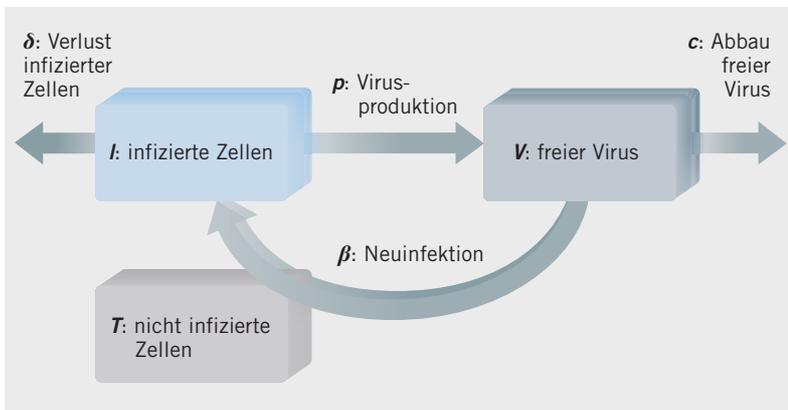
Um einen solchen biphasischen Rückgang der HCV-RNA mithilfe von Kompartiment-Modellen zu erklären, werden einige wenige Kompartimente eingeführt und die Wechselwirkung aufeinander durch Abbau- beziehungsweise Übergangsraten erklärt. Unter einem Kompartiment versteht man hier getrennte Bereiche des Körpers, die für die Virusinfektion eine Rolle spielen. Das Basismodell zur Hepatitis-C-Viruskinetik verwendet ein Kompartiment (V) zur Modellierung der Viruslast im Blut, ein Kompartiment (I)



■ Typische Viruskinetikverläufe von zwei Patienten, die beide mit HCV Genotyp 1 infiziert waren und eine Therapie mit pegyliertem Interferon α -2a und Ribavirin für insgesamt 48 Wochen erhielten. Beide Patienten sprachen dauerhaft auf die Therapie an. Gezeigt werden jeweils Quantifizierungen der HCV-RNA (Kreise) sowie eine mit dem beziehungsweise triphasischen Viruskinetik-Modell angepasste Kurve (durchgezogene Linie). Die obere Kurve zeigt einen Patienten mit biphasischer Viruskinetik. Die untere Kurve zeigt einen Patienten mit triphasischer Viruskinetik. Werte unterhalb der Nachweisgrenze sind auf der horizontalen Achse eingezeichnet.

zur Modellierung der Menge der produktiv infizierten Zellen sowie ein Kompartiment (T) von nicht infizierten Ziel-Zellen des Virus. Außerdem beschreibt das Modell die Wechselwirkungen der Kompartimente miteinander durch Abbau- beziehungsweise Übergangsraten. Mathematisch werden die Größen dieser Kompartimente als zeitabhängige Funktionen beschrieben. Die Dynamik des Virusverlusts ergibt sich aus der zeitlichen Änderung der Kompartimentfunktionen in Abhängigkeit von der Größe der Kompartimente und kann über Eigenschaften der Ableitungen dieser Funktionen mit Differenzialgleichungen beschrieben werden.

Vor Beginn einer Therapie werden typischerweise nur geringe Schwankungen in der Viruslast beobachtet, so dass von einem Gleichgewicht zwischen Virus-



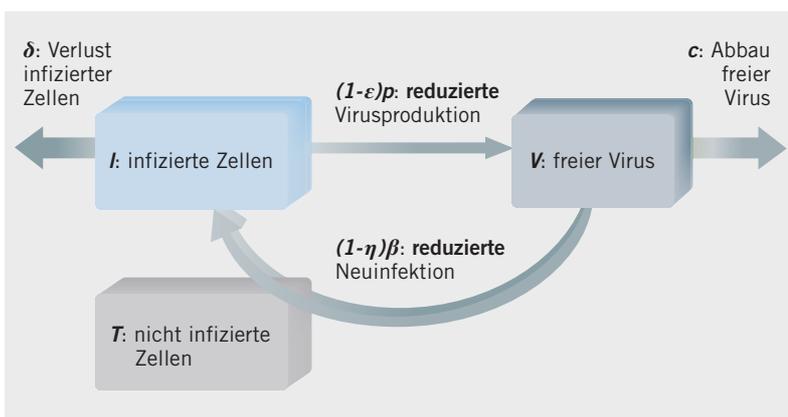
■ Kompartiment-Modell zur Hepatitis-C-Viruskinetik. Hier ist die Situation vor Therapiebeginn gezeigt, bei der sich Virusproduktion, Abbau und Neuinfektion im Gleichgewicht befinden.

produktion, Virusabbau durch das Immunsystem und Neuinfektion während der chronischen und unbehandelten Virusinfektion ausgegangen werden kann. Dieses Gleichgewicht kann bereits durch ein Kompartimentmodell mit konstanten Übergangsraten, nämlich der Abbaurrate für den freien Virus (c), der Verlustrate infizierter Zellen (δ), der Virusproduktionsrate (p) sowie der Neuinfektionsrate (β) modelliert werden. ■

Die zwei wesentlichen Differenzialgleichungen, die das Modell beschreiben, sind dann über

$$\begin{aligned} V'(t) &= p I(t) - c V(t) \\ I'(t) &= \beta T(t) V(t) - \delta I(t) \end{aligned}$$

für Zeitpunkte t vor Beginn der Therapie gegeben.^{14/ 15/} Die Tatsache, dass die Prozesse sich im Gleichgewicht befinden, kann nun über die zusätzliche Bedingung $V'(t) = I'(t) = 0$ für Zeitpunkte t vor Beginn der Therapie (üblicherweise wird der Therapiebeginn als Zeitpunkt $t=0$ festgelegt) beschrieben werden. Das Modell kann nun einfach auf die Situation während einer Therapie verallgemeinert werden. Nicht zuletzt aus der Analyse verschiedener mathematischer Modelle und später natürlich auch von biologischen Systemen konnte als Hauptwirkung der Therapie eine Hemmung der Virusproduktion erkannt werden. Das heißt, dass während einer Therapie die Virusproduktion nicht mehr durch den Proportionalitätsfaktor p , sondern durch den kleineren Faktor $(1-\varepsilon)p$ beschrieben wird. Der Effizienzparameter ε zur Virusproduktion nimmt dabei Werte zwischen 0 und 1 an. Dabei entspricht $\varepsilon=0$ keinem Therapieeffekt auf die Virusproduktion und $\varepsilon=1$ einer vollständigen Hemmung der Virusproduktion, dazwischen liegende Werte modellieren einen partiellen Effekt auf die Virusproduktion. ■ Indem man die Lösungsfunktionen des Differenzialgleichungssystems an die gemessenen Werte der HCV-RNA einzelner Patienten während einer Therapie anpasst, kann man die unbekanntenen Ratenparameter und den Effizienzfaktor individuell schätzen. Auf dieser Grundlage lässt sich die antivirale Effizienz zu Beginn einer Therapie quantitativ beurteilen.



■ Kompartiment-Modell zur Hepatitis-C-Viruskinetik. Hier ist die Situation nach Therapiebeginn gezeigt. Die antivirale Therapie führt durch eine deutliche Hemmung der Virusproduktion, gegebenenfalls auch durch eine zusätzliche Hemmung der Neuinfektion zu einem Virusrückgang.



Die Autoren

Prof. Dr. Stefan Zeuzem, 49, ist seit Januar 2007 Direktor der Medizinischen Klinik I mit den Schwerpunkten Gastroenterologie, Hepatologie, Pneumologie, Endokrinologie und Ernährungsmedizin am Klinikum der Goethe-Universität. Er gründete außerdem im März 2007 gemeinsam mit Vertretern anderer Fachrichtungen das Frankfurter Leberzentrum, das als interdisziplinäres hepatobiliäres Zentrum das erforderliche komplette Spektrum für sämtliche medizinische Fragestellungen auf dem Gebiet der Lebererkrankungen anbietet.

Prof. Dr. Eva Herrmann, 46, ist seit Mai 2008 Direktorin des Instituts für Biostatistik und mathematische Modellierung

am Fachbereich Medizin der Goethe-Universität. Zu ihren Aufgaben gehören neben Forschung und Lehre auch die biometrische Beratung und Betreuung von Forschungsprojekten und klinischen Studien des Fachbereichs Medizin.

Einen wichtigen Schwerpunkt der Forschungsaktivitäten beider Autoren bildet die Diagnostik und Therapie der infektiösen Hepatitiden und die Kooperation im Rahmen der Klinischen Forschergruppe KFO 129 zu »Mechanismen der Resistenzentwicklung und Optimierung antiviraler Strategien bei Hepatitis-C-Virusinfektionen unter Einbeziehung integrativer Modelle der Biomathematik und Bioinformatik« (Sprecher Prof. Dr. S. Zeuzem, Leiterin Prof. Dr. E. Herr-

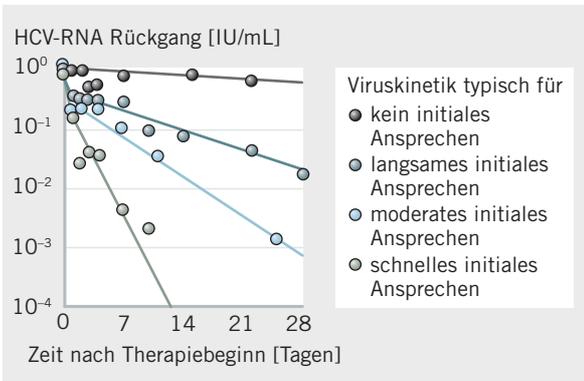
mann). Diese Forschergruppe wird bereits seit Anfang 2005 gefördert und wurde Ende 2007 erfolgreich begutachtet. Sie basiert auf einer bisher einzigartigen Kooperation von acht Arbeitsgruppen der klinischen Medizin und Grundlagenwissenschaften mit Standorten in Frankfurt und im Saarland (Medizinische Klinik I des Klinikums der Goethe-Universität, Institut für Biostatistik und mathematische Modellierung der Goethe-Universität, Abteilung Bioinformatik des Max-Planck-Instituts für Informatik, Institut für Virologie des Universitätsklinikums des Saarlandes, Pharmazeutische und Medizinische Chemie der Universität des Saarlandes sowie das Institut für Klinische Pharmakologie der Goethe-Universität).

zeuzem@em.uni-frankfurt.de

<http://www.kgu-med1.de/common/forschung/forschungsverbunde/dfg>

herrmann@med.uni-frankfurt.de

<http://www.kgu.de/zgw/ibmm/forschung/projekte.htm>



Therapien individuell optimieren

Bereits mithilfe solcher Basismodelle zur Viruskinetik können wichtige Faktoren identifiziert werden, die das Ansprechen auf eine Therapie beeinflussen. Ebenso lässt sich die Effizienz verschiedener Therapien vergleichen. Die Modelle bieten auch den Ansatzpunkt für individualisierte Therapien, da bei Patienten, die zu Beginn sehr gut auf die Behandlung ansprechen, eine Verkürzung in Betracht gezogen werden kann. Umgekehrt muss bei Patienten, die nur moderat reagieren, über eine Therapieverstärkung oder -verlängerung diskutiert werden. Auch der Abbruch einer wenig Erfolg versprechenden Therapie bei Patienten mit sehr schlechtem initialem Ansprechen ist denkbar. Solche Therapieoptimierungen im Vergleich zur Standardtherapie werden aktuell in klinischen Studien geprüft.

Komplexere Modelle berücksichtigen zusätzlich die Dynamik des Kompartiments nicht infizierter Zielzellen sowie weitere biologische Prozesse. Sie enthalten weitere Kompartimente sowie die Vermehrungsprozesse der infizierten und nicht infizierten Zielzellen. Ebenso gilt es, den schwankenden Wirkspiegel der Medikamente zwischen den Dosisintervallen einzubeziehen.^{15/16/17/18/}

Typische Viruskinetikverläufe von vier Patienten mit unterschiedlichem initialem Ansprechen auf eine Therapie mit pegyliertem Interferon α-2a und Ribavirin. Bei Patienten mit langsamem initialem Ansprechen beträgt die dauerhafte virologische Ansprechrates etwa 20 Prozent, bei Patienten mit moderatem initialem Ansprechen etwa 32 Prozent, während sie bei Patienten mit schnellem initialem Ansprechen bei 77 Prozent liegt.

Hier bietet die mathematische Modellierung gerade in Zusammenarbeit mit Pharmakologen und Hepatologen auch eine gute Möglichkeit, Dosis und Dosisintervalle für neue Medikamente zu optimieren. Dies ist insbesondere für die in der klinischen Prüfung befindlichen neuen lang wirkenden Interferone interessant.

Darüber hinaus ist es möglich, parallel verschiedene Klassen von Virusvarianten zu modellieren. Auf dieser Grundlage können auch Resistenzen bei der Modellierung der Viruskinetik berücksichtigt werden, was für die aktuellen Kombinationstherapien mit Hemmstoffen für Virusenzyme besonders aufschlussreich ist. Mithilfe solcher Modelle lässt sich prognostizieren, welche Kombinationstherapien im Hinblick auf Effizienz, Resistenzentwicklung und das dauerhafte Ansprechen besonders interessant sind und deshalb in der klinischen Forschung weiter untersucht werden sollten. ♦

Referenzen

^{11/} Robert-Koch-Institut *Virushepatitis B, C und D im Jahr 2007* Epidemiologisches Bulletin 2008; 46: 395–405.

^{12/} Zeuzem S *Interferon-based therapy for chronic hepatitis C: current and future perspectives* Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol. 2008; 5: 610–622.

^{13/} Herrmann E, Lee JH, Marinus G, Modi M, Zeuzem S *Effect of ribavirin on hepatitis C viral kinetics in patients treated with pegylated interferon* Hepatology 2003; 37: 1351–1358.

^{14/} Neumann AU, Lam NP, Dahari H et al. *Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon-alpha therapy* Science 1998; 282: 103–107.

^{15/} Perelson AS, Herrmann E, Micol F, Zeuzem S *New kinetic models for the hepatitis C virus* Hepatology 2005; 42: 749–754.

^{16/} Dahari H, Lo A, Ribeiro RM, Perelson AS *Modeling hepatitis C virus dynamics: liver regeneration and critical drug efficacy* Journal of Theoretical Biology 2007; 247: 371–381.

^{17/} Pugnale P, Herrmann E, Neumann AU et al. *Hepatitis C viral kinetics in plasma and peripheral blood mononuclear cells during pegylated interferon-alpha2a/ribavirin therapy* Journal of Hepatology 2008; 48: 932–938.

^{18/} Subramanian GM, Fiscella M, Lamoussé-Smith A, Zeuzem S, McHutchison JG *Albinterferon alpha-2b: a genetic fusion protein for the treatment of chronic hepatitis C* Nat Biotechnol. 2007; 25: 1411–1419.



Mein Leben, mein Vorteil, meine Frankfurter Sparkasse

„Spielend in den Ruhestand gehen? Wer später nicht im Aus landen will, muss wie ich am Ball bleiben und rechtzeitig privat vorsorgen.“

Die Vorsorgekonzepte der Frankfurter Sparkasse – Spiel, Satz und Sieg in jeder Lebensphase.



Paul M. | Polizeibeamter | Kunde seit 1967