

Mortalität bei Patienten, bei denen durch eine antivirale Therapie das Hepatitis-C-Virus eliminiert wurde – eine populationsbasierte Analyse [CME]

Die Therapie der Hepatitis C ist eine Erfolgsgeschichte. Wir haben mehrfach darüber berichtet (vgl. ^[1]). Dennoch haben wir immer davor gewarnt, den Begriff „Heilung“ aus den Werbeaussagen der pharmazeutischen Unternehmer (pU) zu übernehmen und darauf hingewiesen, dass Langzeitstudien abgewartet werden müssen, in denen die Wirksamkeit der antiviralen Therapie auf die Mortalität untersucht wird.

Die Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) ist eben nur einer unter mehreren Faktoren, die den Verlauf der chronischen Lebererkrankung und damit auch die Mortalität der Patienten bestimmen. Häufig bestehen bei diesen Patienten mehrere Risikokonstellationen, wie Ko-Infektionen mit anderen Viren, Drogen- oder Alkoholprobleme sowie auch Stoffwechselstörungen, die zur Nichtalkoholischen Steatohepatitis führen können (NASH; neu: MASH = „Metabolic dysfunction-Associated Steatohepatitis“).

Durch die Einführung direkt wirksamer antiviraler Medikamente können jetzt auch Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose erfolgreich behandelt werden, was vorher nicht möglich bzw. kontraindiziert war. So stieg die Zahl der anti-HCV-behandelten Patienten mit Leberzirrhose in Schottland zwischen 2014 und 2019 um das 6-fache von ca. 300 auf 1800 an ^[2]. Die Ergebnisse einiger Studien wurden so interpretiert, dass HCV-infizierte Patienten mit Leberzirrhose nach Elimination des HCV eine etwa gleiche Mortalitätsrate wie die „Normalbevölkerung“ hätten ^[3], ^[4], ^[5], ^[6]. Diese ungesicherte Annahme drängte pU und damit auch Ärzte dazu, möglichst schnell und unkritisch alle HCV-infizierten Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung oder Leberzirrhose bevorzugt zu behandeln.

Nun hat eine Arbeitsgruppe Patienten aus drei Kohorten (British Columbia, England und Schottland) nachverfolgt, bei denen mit Interferon-freier, direkter antiviraler Therapie das HCV eliminiert wurde (SVR = „sustained virological response“, ^[7]).

Methodik: Die Kohorte aus British Columbia schließt Menschen ein, die seit 1990 auf Hepatitis C getestet werden. Alle Daten – mit klinischen Visiten, Krankenhaus-Aufnahmen und Verschreibungen der anti-HCV-Medikamente – konnten mit Informationen zur Mortalität verknüpft und analysiert werden. Die schottische Kohorte erfasst alle Daten HCV-infizierter Patienten, die eine anti-HCV-Therapie erhielten: Art und Dauer der Therapie, Stadium der Lebererkrankung zu Beginn der Therapie sowie Daten zu Mortalität und Ursachen des Todes. Die englische Kohorte umfasst > 10.000 Patienten mit HCV-Infektion und Zirrhose, bei denen das Virus durch antivirale Therapie eliminiert wurde.

Die Studie wurde im Dezember 2019 beendet, um einen Einfluss der COVID-19-Pandemie auszuschalten. Da die Prognose der Lebererkrankung (und damit der Patienten) vom Stadium zu Beginn der antiviralen Therapie abhängt, wurden die Kohorten in 3 Gruppen stratifiziert, abhängig vom Schweregrad der Lebererkrankung zu Beginn der Therapie: 1. Patienten, die keine Leberzirrhose hatten, 2. Patienten mit kompensierter Leberzirrhose ohne hepatozelluläres Karzinom (HCC) und 3. Patienten, die bereits eine Dekompensation der Leberzirrhose (Aszites, Blutungen, Enzephalopathie) erlebt oder ein HCC hatten.

Die alters- und geschlechtsbezogenen Mortalitätsraten wurden mit der entsprechenden Normalbevölkerung verglichen. Die Poisson-Regression wurde angewendet, um Todesursachen zu identifizieren.

Ergebnisse: In die Studie wurden zwischen 2014 bis 2019 insgesamt 21.790 Patienten eingeschlossen. Bei allen wurde eine SVR erreicht.

Insgesamt starben 1.572 (7%) Studienteilnehmer während der Nachverfolgung. Die relativ häufigste Todesursache war mit Drogen assoziiert ($n = 383$; 24%), gefolgt von Leberversagen ($n = 286$; 18%) und HCC ($n = 250$; 16%). Die Zeit der Nachverfolgung aller Kohorten betrug 53.370 Personenjahre, auf individuellem Level 2,2 Jahre in British Columbia, 2,5 Jahre in Schottland und 3,9 Jahre in England. Die Gesamtmortalität (Tod pro 1.000 Personenjahre) für die jeweiligen Kohorten betrug 31,4 (95%-Konfidenzintervall = CI: 29,3-33,7), 22,7 (CI: 20,7-25,0) und 39,6 (CI: 35,4-44,3) für die jeweiligen Kohorten. Die Mortalität betrug in Schottland 16,10 (CI: 14,13-18,35) in der Gruppe ohne Leberzirrhose, 35,25 (CI: 30,24-41,0) in der Gruppe mit kompensierter Leberzirrhose und 63,56 (CI: 48,68-82,98) in der Gruppe mit schwerer Lebererkrankung.

Die Gesamtmortalität war in diesen Kohorten erheblich höher als in der entsprechenden Normalbevölkerung. Bemerkenswert ist, dass selbst in der Gruppe ohne Zirrhose die Mortalität in British Columbia 3-mal so hoch war wie in der Normalbevölkerung, in Schottland sogar 4,5-mal so hoch. Wie erwartet waren höheres Alter, weiter bestehender Drogen- oder Alkohol-Missbrauch und Begleiterkrankungen die wichtigsten Einflussgrößen auf die Mortalität. Das relative Risiko zu sterben stieg in British Columbia im Vergleich mit der Normalbevölkerung vom 2,96-fachen (CI: 2,71-3,22) bei Patienten ohne Leberzirrhose auf das 13,61-fache (11,94-15,49) bei Patienten mit schwerer Lebererkrankung.

Wichtig ist auch der Befund, dass die Mortalität in Schottland in dieser Studie viel höher war als in einer vorangegangenen Studie derselben Arbeitsgruppe bei Patienten, die das HCV unter einer Therapie mit Interferon-alpha (Jahre 2000-2013) eliminiert hatten (5). Das liegt u.a. wohl daran, dass auch Patienten mit schwerer Lebererkrankung antiviral behandelt wurden; möglicherweise war auch die Nachkontrolle weniger gründlich und die Drogenentzugs-Strategie weniger strikt.

Fazit

Im Gegensatz zu optimistischen Interpretationen der Ergebnisse industriegesponserter Studien ist die Mortalität nach erfolgreicher anti-HCV-Therapie – insbesondere bei Patienten mit Leberzirrhose – nicht annähernd in den Bereich der Normalbevölkerung gesunken. Die Ergebnisse dieser großen Studie zeigen, dass es wichtig ist, diese Patienten konsequent weiter zu betreuen und andere Faktoren und Erkrankungen zu behandeln, die die Mortalität erhöhen.

Literatur

1. AMB 2010, 44, 68. AMB 2011, 45, 44. AMB 2011, 45, 51. AMB 2013, 47, 38a. AMB 2014, 48, 53. AMB 2015, 49, 50. AMB 2015, 49, 91. AMB 2019, 53, 39. ([Link zur Quelle](#))
2. Innes, H., et al.: Liver Int. 2022, 42, 561. ([Link zur Quelle](#))
3. van der Meer, A.J., et al.: JAMA 2014, 312, 1927. ([Link zur Quelle](#))
4. Bruno, S., et al.: J. Hepatol. 2016, 64, 1217. ([Link zur Quelle](#))
5. Innes, H., et al.: J. Hepatol. 2017, 66, 19. ([Link zur Quelle](#))
6. D'Ambrosio, R., et al.: J. Hepatol. 2022, 76, 302. ([Link zur Quelle](#))
7. Hamill, V., et al.: BMJ 2023, 382, e074001. ([Link zur Quelle](#))