

Allelvarianten des Interleukins IL28B als Prädiktoren des Therapieerfolgs bei Hepatitis C

■ Einleitung

Die Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) ist weltweit eine der Hauptursachen für die chronische Leberentzündung, die eine Leberzirrhose, ein hepatozelluläres Karzinom und letzten Endes eine Lebertransplantation zur Folge haben kann. Die derzeitige Standardtherapie der chronischen HCV-Infektion ist eine 24- oder 48-wöchige Kombinationstherapie mit pegyliertem Interferon alfa (PEG-IFN alfa) und Ribavirin (RBV). Das Behandlungsziel ist ein dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR), definiert als nicht nachweisbare HCV-RNA im Serum 24 Wochen nach Therapieende. Das Ansprechen auf die Behandlung ist variabel, da sowohl die Virusmerkmale (Viruslast, Genotyp, Varianten) als auch die Charakteristika des Patienten (Alter, Geschlecht, Schwere der Leberfibrose, Compliance) den Therapieerfolg beeinflussen. Rund 50 % der behandelten Patienten sprechen auf die Behandlung an.

Der Virusgenotyp ist der wichtigste bestimmende Faktor für das Therapieansprechen: Bei den mit dem Virusgenotyp 1 infizierten Patienten wird nach 48-wöchiger Behandlung mit PEG-IFN und RBV nur in 40 % aller Fälle ein SVR erreicht. Bei den Patienten, die mit den Genotypen 2, 3 oder 4 infiziert sind, beträgt hingegen die SVR-Rate nach nur 24-wöchiger Behandlung mit PEG-IFN/RBV 90 %, 80 % bzw. 60 %.

Eine Negativierung der Virämie schon nach 4 Wochen (rasches virologisches Ansprechen [RVR]) ist stark prädiktiv für ein SVR, während die fehlende Reduktion der HCV-RNA-Spiegel um mindestens 2 log₁₀ IE/ml nach 12-wöchiger Behandlung auf ein Therapieversagen hinweist und das Absetzen der Therapie oder einen Wechsel von der Zweifach- zu einer Dreifachkombinationstherapie erfordert.

■ Die Allelvarianten des Interleukins IL28B können die Wirksamkeit der antiviralen Therapie sowie die spontane HCV-Clearance (Abteilung der Infektion ohne Therapie) vorhersagen

Bei Patienten, die mit dem HCV-Genotyp 1 infiziert sind und mit der Zweifachkombination PEG-IFN α /RBV behandelt werden, sind zwei Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs) - rs12979860 und rs8099917 - nahe dem Gen, das für IL28B (Interferon- λ -3, IFN- λ -3) codiert, mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für ein SVR sowie mit einer besseren spontanen HCV-Clearance assoziiert.

Bei Patienten mit HCV-Genotyp 2 oder 3, insbesondere denjenigen, die trotz des günstigen Genotyps kein rasches virologisches Ansprechen gezeigt haben, bedeuten diese IL28B-Polymorphismen ebenfalls eine höhere Wahrscheinlichkeit für ein SVR.

Dreifachkombinationstherapien (PEG-IFN/RBV/DAA) mit direkt wirkenden antiviralen Medikamenten (DAA) können besonders Non-Respondern unter Zweifachkombinationstherapie empfohlen werden. Der SNP rs8099917 ist prädiktiv für ein positives Ansprechen auf eine Dreifachkombinationstherapie mit Telaprevir, insbesondere im Falle einer Wiederholungstherapie.

Der Genotyp von IL28B hat sich auch bei der HIV/HCV-Koinfektion als bedeutsam herausgestellt: Patienten, die homozygot für das günstige Allel sind, zeigen doppelt so hohe SVR-Raten wie die übrigen Patienten.

■ Klinische Bedeutung für die Therapie der chronischen Hepatitis C

Die Bestimmung des Genotyps von IL28B ermöglicht in Verbindung mit den klinischen Parametern eine optimale personalisierte Therapie und eine Vorhersage des Ansprechens vor Einleitung der Behandlung (siehe Tabelle).

Host IL28B genotype (rs12979860)		
T/T	C/T	C/C
<i>Other important pretreatment factors</i>		
Genotype 1	Viral genotype	Genotypes 2 and 3
> 600,000	Viral load (IU/ml)	< 600,000
African American (AA)	Race	Non-AA
F3 and F4	Fibrosis (METAVIR grade)	F0 and F1
Male	Gender	Female
> 40	Age (years)	< 40
Less likely to respond ←		→ More likely to respond

Paul J. Clark et al. Am J Gastroenterol. 2011



Bei günstigem IL28B:

- Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion ohne rasches virologisches Ansprechen (RVR) haben eine Heilungschance von 65 %.
- Die Patienten sprechen mit höherer Wahrscheinlichkeit auf eine Zweifachkombinationstherapie an. Dies bedeutet: Leichtere Compliance, weniger Nebenwirkungen, niedrigere Kosten.
- Eine kürzere Therapiedauer könnte in Erwägung gezogen werden, vor allem bei Dreifachkombinationstherapie mit einem zusätzlichen DAA.

Bei ungünstigem IL28B:

- Diese Patienten sind mit der Zweifachkombinationstherapie potenziell schwieriger zu behandeln und erreichen bei Dreifachtherapie mit direkt wirkenden antiviralen Präparaten wie z. B. Proteasehemmern (PEG-IFN α /RBV/DAA) höhere SVR-Raten.

■ Vorteile

Aufgrund der hohen Behandlungskosten und erheblicher Nebenwirkungen, die bei 10-15 % der behandelten Patienten zum Absetzen der Therapie der Hepatitis C führen, ist die prätherapeutische Bestimmung von IL28B als prädiktiver Faktor für das Ansprechen auf die Behandlung mit PEG-IFN α /RBV von Nutzen, um die Wahrscheinlichkeit eines dauerhaften virologischen Ansprechens zu beurteilen und die richtige Therapie zu wählen.

Die Testergebnisse liegen innerhalb von 2 Werktagen vor.

■ Probenmaterial und -volumen

1 Röhrchen EDTA-Blut (1 x 2,5 ml)

■ Testverfahren

Extraktion der genomischen DNA aus Vollblut mit anschliessender allelspezifischer PCR und Schmelzkurvenanalyse.

■ Tarif

CHF 180,00 (Pos. 3349.00)

■ Literatur

Paul J., Clark et al.: IL28B Genomic-Based Treatment Paradigms for Patients With Chronic Hepatitis C Infection: The Future of Personalized HCV Therapies
Am J Gastroenterol. 2011 106(1):38-45

■ Weitere Informationen

Dr. sc. nat. Dieter Lüscher	058 864 58 57
Dr. med. Salvatore Spada	071 227 45 18
FAMH Hämatologie	
Dr. rer. nat. Dieter Von Au	071 227 06 01
FAMH Medizinische Genetik	