

59. Jahresversammlung der European Association for the Study of the Liver (EASL)

## Bei Lebererkrankungen ist der Fortschritt keine Schnecke

Nach Einschätzung der Experten werden die chronischen Hepatopathien insbesondere die chronische Hepatitis C und die nicht-alkoholische Fettleberhepatitis (NASH) mit den sich daraus ergebenden Folgeerkrankungen wie Zirrhose und Leberkarzinom in den nächsten Jahren deutlich zunehmen. Bei der Therapie der chronischen Hepatitis B und C hat es in den letzten Jahren grosse Fortschritte gegeben, aber auch für die NASH sind neue Therapiestrategien in der klinischen Entwicklung.

Die Einführung zahlreicher neuer direkter antiviraler Substanzen (DAA) hat die therapeutischen Möglichkeiten bei der chronischen Hepatitis C in revolutionärer Weise verbessert. Mit der Kombination solcher Substanzen werden bei einer Therapiedauer von 12-24 Wochen heute beim Genotyp 1 Heilungsraten von weit über 90% erreicht und dies ohne das schlecht verträgliche Interferon. Die Interferon-freie Therapie ist ein enormer Fortschritt, der keinem behandlungsbedürftigen Patienten vorenthalten werden sollte.

### Hepatitis C: Interferon-freie Therapie

Die DAAs greifen an verschiedenen Zielstrukturen im HCV-Lebenszyklus an. Diese sind die HCV-Protease, das HCV-NS5-Protein und die HCV-Polymerase, wobei nukleos(t)idische und nicht-nukleosidische Polymeraseinhibitoren unterschieden werden. Bei der Auswahl der Substanzen beim einzelnen Patienten müssen Alter, viraler Genotyp, Begleiterkrankungen insbesondere eine gleichzeitig bestehende HBV- bzw. HIV-Infektion, das Vorliegen einer Niereninsuffizienz, die Begleitmedikation, der Schweregrad der Lebererkrankung und der Vortherapiestatus ebenso berücksichtigt werden wie die antivirale Effektivität und die offiziellen Zulassungskriterien für die Substanz. Häufig eingesetzte Kombinationen sind Sofosbuvir plus Daclastavir, Sofosbuvir plus Ledispavir und Paritaprevir/Ritonavir plus Ombitasvir plus Dasabuvir evtl. in Kombination mit Ribavirin.

### Fortschritte auch bei Problempatienten

Doch es gibt Patientengruppen, bei denen die antivirale Therapie problematisch bleibt oder noch keine ausreichenden Daten vorliegen, um eindeutige Therapieempfehlungen geben zu können. Dazu gehören Patienten mit einer erfolglosen Vortherapie bzw. einer Resistenz, solche mit einer HIV- bzw. HBV-Begleitinfektion, einer chronischen Niereninsuffizienz, einer Leberzirrhose und/oder einer Infektion mit dem Genotyp 3. Nach neueren Studienergebnissen zeigen bestimmte Kombinationen doch auch bei solchen Problempatienten eine vergleichbare Wirkung. Bei Patienten mit einer Leberzirrhose sollte die Therapie allerdings über 24 Wochen und in Kombination mit Ribavirin durchgeführt werden. Bei Patienten mit einer HIV-Begleitinfektion müssen Interaktionen mit den HIV-Medikamenten berücksichtigt werden.



### Aktivierung von Gallensäurenrezeptoren: Eine neues Therapiekonzept

Die primär biliäre Zirrhose (PBC) und die nicht-alkoholische Fettleberhepatitis (NASH) sind chronisch progrediente Lebererkrankungen, die zu einer Fibrosierung der Leber und somit zur Leberzirrhose bzw. einem hepatozellulären Karzinom führen. Die Prognose dieser Erkrankungen korreliert mit dem Ausmass der Fibrose und der Entzündungsaktivität. Standardtherapie für die PBC ist die Ursodeoxycholsäure (UDCA), die das transplantatfreie Überleben verlängert. Doch nicht alle PBC-Patienten sprechen auf diese Therapie an. Für die NASH gibt es bisher keine etablierte medikamentöse Therapie, empfohlen werden lebensdiätetische Massnahmen.

Gallensäuren spielen nicht nur bei der intestinalen Fettemulgerung und Resorption eine wichtige Rolle. Über eine Aktivierung von Kernrezeptoren sind sie auch in die Regulation des Fett- bzw. Kohlehydratstoffwechsels und somit in die Manifestation eines metabolischen Syndroms involviert und entfalten zusätzlich eine immunmodulierende Wirkung. Daraus ergeben sich neue Perspektiven für die Behandlung von bestimmten Lebererkrankungen.

Ein neuer vielversprechender Ansatz für PBC und NASH ist die Aktivierung von Gallensäurenrezeptoren durch modifizierte Gallensäuren, welche im Vergleich mit UDCA eine sehr viel stärkere Bindung an die Gallensäurenrezeptoren zeigen. In ersten klinischen Studien führte die Gabe einer solchen Substanz nämlich Obeticholsäure zu einer deutlichen Verbesserung des histologischen Befundes, d.h. einer Abnahme des Fettgehaltes, der Entzündungsaktivität und der Fibrose. Durch die zusätzliche Gabe eines Statins konnte ein Anstieg des LDL-Cholesterins verhindert werden. Als relevante Nebenwirkung fand sich eine Verschlechterung des Pruritus. Erste Studienergebnisse liegen auch für Patienten mit PBC, die nicht auf UDCA angesprochen haben, vor. Auch bei diesen Patienten führte der Gallensäurenrezeptor-Agonist zu einer signifikant stärkeren Abnahme der alkalischen Phosphatase und des Bilirubins.

### Chronische Hepatitis B: Wann behandeln?

Um eine chronische Hepatitis B-Infektion (HBV) zu erfassen, sollte nicht nur bei Patienten mit erhöhten Leberwerten sondern auch bei Angehörigen von infizierten Patienten und auch bei Personen

mit Migrationshintergrund aus Ländern mit einer erhöhten HBV-Prävalenz nach dieser Infektion gefahndet werden und zwar mit Bestimmung von HBsAg, anti-HBc und anti-HBs. Im Unterschied zur chronischen Hepatitis C kann das HBV nie vollständig eradiziert werden. Therapieziel ist die dauerhafte Senkung der HBV-DNA unter die Nachweisgrenze und der HBsAg-Verlust. Dies führt zu einer Besserung der Leberwerte, der Histologie und verhindert die gefürchteten Komplikationen nämlich Leberzirrhose und hepatozelluläres Karzinom. Behandelt werden sollten Patienten mit einer dauerhaft erhöhten GPT und einer Virusmenge >2000 IU/l, bei Patienten mit Leberzirrhose besteht die Indikation immer unabhängig von den Leberwerten und der Viruslast.

Patienten mit günstigen Therapie-Prädiktoren (hohe Werte für Transaminasen, geringe Viruslast, kurze Infektionsdauer, hohe inflammatorische Aktivität) können über 12 Monate mit PEG-Interferon behandelt werden. Ansonsten kommen Nukleos(t)idanaloga zum Einsatz. Neuere Empfehlungen bevorzugen Entecavir und Tenofovir als Firstline wegen des nur sehr geringen Resistenzrisikos. Lamivudin, Adefovir und Telbivudin haben wegen der höheren Resistenzraten nur noch einen nachgeordneten Charakter.

### Impfungen bei Lebererkrankungen

Patienten mit chronischen Lebererkrankungen haben ein erhöhtes Infektionsrisiko, andererseits können Infektionen, insbesondere Virushepatitiden bzw. Koinfektionen die bereits bestehende Lebererkrankung verschlechtern. Grundsätzlich wird deshalb neben den Standardimpfungen eine Impfung gegen Hepatitis A und B (wenn keine chronische HBV-Infektion vorliegt) empfohlen. Vor einer geplanten immunsuppressiven Therapie sollten auch eine Meningokokken- und Varizellenimpfung erfolgen. Bei Asplenie oder vor einer Lebertransplantation wird auch eine Impfung gegen *Hämophilus influenzae* empfohlen. Die Verträglichkeit solcher Impfungen unterscheidet sich nicht von Gesunden, aber die Immunogenität d.h. der Imperferfolg ist bei fortgeschrittener Hepatopathie und unter Immunsuppression geringer.

▼ Dr. med. Peter Stiefelhagen

Quelle: EASL, 22. bis 26. April 2015 in Wien