

Neue Substanzen

Therapie der chronischen Hepatitis B und C

Hepatitis C ist eine der wichtigsten Ursachen einer Leberzirrhose weltweit (1). In der Schweiz ist ca. 1% der Gesamtbevölkerung chronisch infiziert (2). Während in der letzten Dekade Interferon-basierte Therapien mit ausgeprägtem Nebenwirkungsprofil die einzige Behandlungsoption waren, gibt es jetzt neue direkt wirkende Substanzen, die auf eine gänzlich Interferon-freie Therapie aller Genotypen für nur 8 bis 24 Wochen hoffen lassen.

Die erste Generation dieser Proteasehemmer, Boceprevir und Telaprevir, die seit 2011 erhältlich ist, verbesserte, in Kombination mit PegInterferon und Ribavirin, die Ansprechrate auf über 75% (3–6). Diese Therapie war jedoch auf den Genotyp 1 beschränkt und führte zu teils schweren kutanen Nebenwirkungen wie DRESS (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) (7), TEN (toxic epidermal necrolysis) und SJS (Stevens-Johnson Syndrom) (8) mit potenziell letalem Ausgang. Die neuen direkt wirkenden Agenten (direct acting agents, DAAs) sind zum Teil noch in klinischer Erprobung und haben bisher vielversprechende Erfolge gezeigt mit Ansprechraten von bis zu fast 100% und geringem Nebenwirkungsprofil (9). Die Wirkung dieser Substanzen besteht aus der Inhibition der Replikation des Virus durch eine Interaktion mit den dafür notwendigen Proteinen. Die Endungen der Wirkstoffnamen sind dabei wegweisend, welches Virusenzym durch die entsprechende Sub-



Dr. med.
Melanie Schranz
Bern/Lugano



Prof. Dr. med.
Andreas Cerny
Lugano



PD Dr. med.
Andrea De Gottardi
Bern

stanz gehemmt wird: NS3/4A Protease Inhibitoren enden auf -previr (Telaprevir, Boceprevir, Simeprevir, etc.), Inhibitoren der NS5B Polymerase haben die Endung -buvir (Sofosbuvir, Dasabuvir, etc.) und NS5A Replikase Inhibitoren die Endung -asvir (Daclatasvir, Ledipasvir, Ombitasvir, etc.). Bisher in der EU zugelassen sind Sofosbuvir, Simeprevir und Daclatasvir. Anfang 2015 wird eine Welle neuer DAAs erwartet, vor allem auch fixe Kombinationspräparate, die die Einnahme erleichtern und so die Compliance der Patienten weiter fördern sollen. Sofosbuvir (SOF; Sovaldi, Gilead Sciences, Foster City, CA, USA) wird in Kombination mit Ribavirin (jedoch ohne PegInterferon) nach den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Lebererkrankungen (10) nur für Genotyp 2 und 3 empfohlen (Tab. 1). Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Müdigkeit, Kopfschmerzen und Übelkeit. Bekannte Wechselwirkungen gibt es mit Induktoren von P-Glykoprotein wie Rifampicin, Carbamazepin und Phenytoin, da sie die Plasmakonzentration von Sofosbuvir herabsetzen. Da Sofosbuvir vor allem renal eliminiert wird, sollte die Gabe bei schwerer Nierenfunktionseinschränkung mit einer GFR < 30 ml/min/1.73 m² vermieden werden, bis mehr Daten zur Verfügung stehen (2). Derzeit erfolgt eine Kostenübernahme durch die Krankenkassen bei fortgeschrittener Leberfibrose oder -zirrhose (Metavir Stadium F3 und F4 bzw. bei einer Lebersteifigkeit laut FibroScan von > 9.5 kPa nach 2 unabhängigen Messungen im Abstand von ≥ 3 Monaten), bei symptomatischen extrahepatischen Manifestationen der Hepatitis C und bei Patienten auf der Warteliste für eine Lebertransplantation (2). Eine konventionelle Kombinationstherapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin kann nach wie vor in Erwägung gezogen werden bei Patienten mit einem starken Therapiewunsch, die aber nicht die Voraussetzungen für eine Kostenübernahme für Sofosbuvir erfüllen und gute Chancen haben, eine SVR zu erreichen wie zum Beispiel bei Genotyp 1 mit niedriger Viruslast, Metavir Fibrosestadium F2 und RVR oder bei Genotyp 2 mit Metavir Fibrosestadium F2 (2). Die derzeit empfohlenen Therapieoptionen nach den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Lebererkrankungen (EASL) bezogen auf den jeweiligen Genotyp, sind in Tabelle 1 angeführt.

TAB. 1 Therapieoptionen nach den Leitlinien der EASL (Europäische Vereinigung zum Studium der Leber) (10)	
Genotyp 1	PEG-INF/Ribavirin/Sofosbuvir PEG-INF/Ribavirin/Simeprevir (nicht empfohlen für Subtyp 1a mit Q80K Mutation in NS3) PEG-INF/Ribavirin/Daclatasvir (nicht empfohlen für Subtyp 1a) Ribavirin/Sofosbuvir (bei KI gegen INF, wenn keine anderen INF-freien Regime verfügbar) Sofosbuvir/Simeprevir Sofosbuvir/Daclatasvir
Genotyp 2	Sofosbuvir/Ribavirin PEG-INF/Ribavirin/Sofosbuvir (bei Zirrhose/nicht Therapie-naiv)
Genotyp 3	PEG-INF/Ribavirin/Sofosbuvir Sofosbuvir/Ribavirin (suboptimal bei Zirrhose/nicht Therapie-naiv) Sofosbuvir/Daclatasvir
Genotyp 4	PEG-INF/Ribavirin/Sofosbuvir PEG-INF/Ribavirin/Simeprevir PEG-INF/Ribavirin/Daclatasvir Sofosbuvir/Ribavirin Sofosbuvir/Simeprevir Sofosbuvir/Daclatasvir
Genotyp 5/6	PEG-INF/Ribavirin/Sofosbuvir Sofosbuvir/Ribavirin (INF-frei, keine Daten vorhanden)

TAB. 2 Therapieansprechen

biochemisch	Normalisierung der ALT/GPT
serologisch	Serokonversion: Bildung von anti-HBe Antikörpern bei HBeAg positiven Patienten bzw. Bildung von anti-HBs Antikörpern
virologisch	HBV DNA <2000 IU/ml unter Therapie mit PEG-INF bzw. nicht nachweisbar unter Therapie mit NAs
histologisch	Abnahme der Nekroinflammation um 2 Punkte im HAI/Ishak Score ohne Verschlechterung der Fibrose im Vergleich zu vor dem Therapiebeginn

Hepatitis B – Diagnose und Therapie

Bei ungefähr einem Drittel der Weltbevölkerung lässt sich serologisch ein Kontakt mit Hepatitis B Virus nachweisen (11). Im Hinblick auf eine Therapie bei chronischer Hepatitis B sollte im Vorfeld ein Zusammenhang mit der Virusinfektion und dem Schweregrad der Leberschädigung ermittelt werden. Im Allgemeinen ist eine Therapie bei denjenigen Patienten vorgesehen, die einen HBV DNA Titer über 2000 IU/ml, ALT/GPT über dem oberen Normwert und histologisch eine signifikante Fibrose zeigen. Auch Patienten mit normaler ALT/GPT können für eine Therapie infrage kommen, wenn die anderen beiden Kriterien erfüllt sind. Andererseits benötigen immuntolerante junge Patienten (< 30 Jahre) mit persistierend normalem ALT/GPT und fehlender positiver Familienanamnese für Zirrhose oder HCC (hepatozelluläres Karzinom) trotz teils sehr hoher Viruslast nicht unbedingt eine Therapie (Transaminasenkontrolle alle 3–6 Monate). Eine Leberbiopsie ist häufig empfohlen, um den Fibrosegrad zu bestimmen und um eine Therapieentscheidung zu treffen. Obwohl eine Biopsie ein invasives Verfahren darstellt, ist die Häufigkeit schwerer Komplikationen sehr gering (1/4000–10000) (12). Eine HBV Infektion kann nicht komplett eradiziert werden, da die Virus DNA in zirkulärer Form im Zellkern von infizierten Hepatozyten verbleibt. Diese cccDNA ist vermutlich für eine Reaktivierung verantwortlich. Darüber hinaus wird das HBV Genom in das Wirtsgenom integriert und könnte so die Entwicklung von HCC begünstigen (13).

Der ideale Therapieendpunkt wäre der HBsAg Verlust. Wahrscheinlicher ist es allerdings mit den heute zur Verfügung stehenden Substanzen, eine anhaltende Unterdrückung der HBV DNA zu erreichen.

Die derzeit zur Verfügung stehenden Medikamente sind Interferon (INF), pegyliertes Interferon (PEG-INF) und Nukleotid-/Nukleosid-Analoga (NA). Es gibt daher zwei Behandlungsstrategien: entweder von begrenzter (INF, PEG-INF) oder unbegrenzter Dauer (NA). (PEG-)INF Therapie hat den Vorteil, dass nach Therapieende anhaltendes virologisches Ansprechen erwartet werden kann und die Möglichkeit eines HBsAg Verlustes besteht. Allerdings ist diese Therapie mit subkutanen Injektionen und teils schweren Nebenwirkungen verbunden. Ausserdem kann (PEG-)INF nicht angewendet werden bei dekompensierter Leberzirrhose, koexistenter Autoimmunerkrankung, bei Patienten mit unkontrollierter Depression oder Psychose oder in der Schwangerschaft. Die Therapie mit PEG-INF hat die Therapie mit INF, falls verfügbar, fast gänzlich abgelöst, hauptsächlich aufgrund der nur einmal wöchentlichen Anwendung. Die Therapie-Dauer beträgt 48 Wochen und wird vor allem bei HBeAg positiven Patienten empfohlen. Entecavir und Tenofovir sind potente HBV Inhibitoren mit hoher Resistenzbarriere (bisher noch keine Resistenzen unter Tenofovir beschrieben) (14, 15).

Diese Substanzen können daher als First-Line-Therapie empfohlen werden. Die anderen drei NAs (Lamivudin, Telbivudin, Adefovir) sollten nur angewendet werden, wenn potentere Substanzen mit hoher Resistenzbarriere nicht zur Verfügung stehen. Obwohl Kombinationstherapien derzeit nicht generell empfohlen sind, gibt es Hinweise für ein signifikant besseres virologisches, biochemisches und histologisches Ansprechen unter PEG-INF in Kombination mit Adefovir (16, 17).

Unter Therapie mit PEG-INF sind regelmässige Kontrollen des Blutbildes und der ALT/GPT (1 x pro Monat) notwendig. TSH sollte alle 3 Monate überprüft werden, da es einen Hyperthyreoidismus induzieren kann (18).

NAs werden renal eliminiert. Es ist daher bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 50 ml/min) Vorsicht geboten bzw. eine Dosisanpassung empfohlen. Darüber hinaus wurden unter Therapie mit Tenofovir Fälle eines Fanconi Syndroms beschrieben, das nach Absetzen der Substanz bzw. Umstellung auf Entecavir aufgehoben werden konnte (19). Unter Therapie müssen daher regelmässige Kontrollen der Nierenfunktionsparameter (inklusive Proteinurie) und Elektrolyte (inklusive Phosphat) erfolgen.

Klinische Studien haben gezeigt, dass eine Suppression der Virus-DNA Dekompensationen vermeiden und das Fortschreiten der Erkrankung verhindern kann. Die Therapie ist lebenslang durchzuführen. Ausserdem zeigen jüngste Daten, dass eine Fibrose und sogar Zirrhose unter Suppression der Virusreplikation regredient ist (20).

Bei HBV/HCV Koinfektion wird das Fortschreiten der Lebererkrankung beschleunigt und das Risiko, ein HCC zu entwickeln, erhöht (21). Die HBV DNA ist dabei oft nicht messbar, und HCV ist verantwortlich für die Aktivität der Erkrankung (22). Diese Patienten erhalten daher primär eine HCV Therapie (23). HBV und HCV können problemlos Seite an Seite in denselben Hepatozyten replizieren (12, 24).

Prof. Dr. med. Andreas Cerny

Epatocentro Ticino, 6900 Lugano
andreas.cerny@hin.ch

PD Dr. med. Andrea De Gottardi

Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie und Medizin Hepatologie
Inselspital, 3010 Bern

Dr. med. Melanie Schranz

Epatocentro Ticino, 6900 Lugano
Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie und Medizin, Hepatologie
Inselspital, 3010 Bern

Take-Home Message

- ◆ Die Behandlungsmöglichkeiten für Hepatitis B und C haben sich in den letzten Jahren dramatisch verbessert
- ◆ Effektive und besser verträgliche Medikamente sind verfügbar und ermöglichen es im Fall der Hepatitis B, das Virus langfristig zu unterdrücken und damit die Leberfunktion zu erhalten
- ◆ Bei der Hepatitis C ist die definitive Heilung der meisten Patienten in nächster Zukunft möglich
- ◆ Ungelöst bleibt das Problem, dass ein grosser Teil der Patienten mit chronischer Hepatitis B und C noch nicht diagnostiziert ist: Es ist eine Herausforderung für den Grundversorger, hier ein korrektes Screening durchzuführen

Literatur:

1. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:107-115
2. Written by: Darius Moradpour AR, Jan Fehr and Beat Müllhaupt, Reviewed and approved by: Andreas Cerny ADG, Markus H. Heim, Beat Helbling, Francesco Negro, Laura Rubbia-Brandt, David Semela and Christian Toso for SASL as well as Hansjakob Furrer, Claude Scheidegger and Pietro Vernazza for SSI. Treatment of Chronic Hepatitis C - September 2014 Update. Swiss Association for the Study of the Liver and Swiss Society for Infectious Diseases 2014.
3. Bacon BR et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1207-17
4. Jacobson IM et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;364:2405-16
5. Poordad F et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1195-1206
6. Zeuzem S et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011;364:2417-28
7. Montaudie H et al. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms due to telaprevir. *Dermatology* 2010;221:303-5
8. Picard O, Cacoub P. Dermatological adverse effects during genotype-1 hepatitis C treatment with the protease inhibitors telaprevir and boceprevir. Patient management. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012;36:437-40
9. Lawitz E, Gane EJ. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013;369:678-9
10. Pawlotsky J-M et al. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2014. 2014
11. Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2003;23:47-58
12. Contributors: George Papatheodoridis (Coordinator & EASL Governing Board) MB, Markus Cornberg, Harry Janssen, David Mutimer, Stanislas Pol, Giovanni Raimondo; Reviewers: EASL Governing Board, Geoffrey Dusheiko, Anna Lok, Patrick Marcellin. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology* 2012;57:167 - 185
13. Jiang Z et al. The effects of hepatitis B virus integration into the genomes of hepatocellular carcinoma patients. *Genome Res* 2012;22:593-601
14. Chang TT, Lai CL. Hepatitis B virus with primary resistance to adefovir. *N Engl J Med* 2006;355:322-323; author reply 323
15. Marcellin P et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2008;359:2442-55
16. Wursthorn K et al. Peginterferon alpha-2b plus adefovir induce strong cccDNA decline and HBsAg reduction in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2006;44:675-84
17. Lutgehetmann M et al. Sequential combination therapy leads to biochemical and histological improvement despite low ongoing intrahepatic hepatitis B virus replication. *Antivir Ther* 2008;13:57-66
18. Bohbot NL et al. Interferon-alpha-induced hyperthyroidism: a three-stage evolution from silent thyroiditis towards Graves' disease. *Eur J Endocrinol* 2006;154:367-72
19. Gracey DM et al. Tenofovir-associated Fanconi syndrome in patients with chronic hepatitis B mono-infection. *Antivir Ther* 2013;18:945-8
20. Chang TT et al. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010;52:886-93
21. Chu CJ, Lee SD. Hepatitis B virus/hepatitis C virus coinfection: epidemiology, clinical features, viral interactions and treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:512-20
22. Donato F et al. A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 1998;75:347-54
23. Potthoff A et al. The HEP-NET B/C co-infection trial: A prospective multicenter study to investigate the efficacy of pegylated interferon-alpha2b and ribavirin in patients with HBV/HCV co-infection. *J Hepatol* 2008;49:688-94
24. Bellecave P et al. Hepatitis B and C virus coinfection: a novel model system reveals the absence of direct viral interference. *Hepatology* 2009;50:46-55