



Zusammenfassung EASL 2010 in Wien (Österreich) (14.-18.04.2010)

von Andrea Witteck

Inhalt

Einleitung	3
Hepatitis B (HBV) – EASL-Guidelines 2009 (Schweiz-adaptiert)	3
Epidemiologie	3
8 Genotypen	3
Wann Leberbiopsie?	3
Wen behandeln?	4
Therapieziele	4
Wie behandeln?	4
Besondere Situationen	5
Diverses zum Thema Hepatitis B	6
Hepatitis B: Therapeutische Fortschritte	8
12-week-Stopping-Rule für Peg-IFN bei HBeAg-Negativen (v.rijckborst@erasmusmc.nl)	8
Telbivudin plus Peg-IFN bei HBeAg-Positiven – sehr potente antivirale Wirksamkeit, aber Risiko für periphere Neuropathie (patrick.marcellin@bjn.ap-hop- paris.fr)	9
HCV-Symposium	10
Globale HCV-Prävalenz im Jahre 2010	10
Weltweite HCV-Genotypverteilung	11
Response-guided therapy 2010	12
IL28B	12
Direct acting antivirals (DAAs)	13
Sinn einer (4wöchigen) Lead-in-Phase mit Peg-IFN/RBV vor Zugabe des Proteasehemmers:	14
Was kann man von den DAAs der ersten Generation (Telaprevir/Boceprevir) erwarten?	15
Hepatitis C: Klinische Fortschritte und Therapie	15

Verbesserung der SVR-Rate durch Vitamin D-Zusatz zur Peg-IFN/RBV-Therapie bei therapienaiven Patienten mit HCV-Genotyp 1 (saif@hy.health.gov.il).....	15
Response-guided therapy mit Peg-IFN- α -2a versus -2b plus Telapravir 8stündlich versus 12stündlich plus Ribavirin bei therapienaiven HCV-Genotyp 1-Patienten (Studie C208) (xforns@clinic.ub.es).....	16
Die Expression Interferon-stimulierter Gene in der Leber ist ein besserer Prädiktor des Therapieansprechens bei der chronischen Hepatitis C als der IL28B (IFN λ 3)-Genotyp (michael.dill@unibas.ch)	16
Erster NS5A-Inhibitor (BMS-790052) in Kombination mit Peg-IFN- α 2a und Ribavirin – hohe RVR-Rate bei therapienaiven HCV-Genotyp-1-Patienten (stanislas.pol@cch.aphp.fr)	17
Once-daily NS3/4A-Proteasehemmer BI 201335 in Kombination mit Peg-IFN- α 2a und Ribavirin bei HCV-Genotyp-1-Patienten mit Non-Response gegenüber Peg-IFN/RBV (msulkowski@jhmi.edu).....	17
Metabolische Störungen bei HCV-Infektion	18
Glucosestoffwechsel	18
Lipidstoffwechsel	18
Lebersteatose.....	18
Metabolische Störungen und Ansprechen auf die HCV-Therapie.....	19
HIV-Infektion und Leber.....	19
HIV und Hepatitis C.....	19
HIV und Noncirrhotic portal hypertension sowie NASH	21
Lebertransplantation bei HIV-Infizierten.....	21

Einleitung

Vom 14.-18.04.2010 fand in Wien der 45. Internationale Leberkongress statt. Ursprünglich wäre Nizza in Frankreich als Veranstaltungsort vorgesehen gewesen. Aufgrund einer zu grossen Teilnehmerzahl von 7600 musste man jedoch nach Wien in Österreich ausweichen. Für alle, welche sich angesichts des kräftigen Dauerregens, mit dem Wien seine Kongressteilnehmer empfing, ans Mittelmeer sehnten, wurde in der Eröffnungsveranstaltung das aktuelle Wetter in Nizza gezeigt: alles verschneit. Als sich die Regenwolken dann endlich verzogen hatten, näherte sich die Aschewolke vom Vulkanausbruch in Island und legte den Flugverkehr komplett lahm. Viele Schweizer mussten den Kongress einen Tag früher verlassen und kehrten nicht wie geplant mit einem einstündigen Flug, sondern einer neunstündigen Busreise in die Schweiz zurück. „Wenn jemand eine Reise tut, so kann er was erzählen.“ (Matthias Claudius)

Hepatitis B (HBV) – EASL-Guidelines 2009 (Schweiz-adaptiert)

Kürzlich ist im Swiss Medical Weekly ein Artikel erschienen, welcher die EASL-Guidelines betreffend Hepatitis B ([EASL, J Hepatol 2009](#)) unter Berücksichtigung der in der Schweiz verfügbaren Medikamente darstellt. Hier der entsprechende Link:
<http://www.smw.ch/docs/PdfContent/smw-12969.pdf>.

Epidemiologie

Weltweit haben gegenwärtig >350 Millionen Menschen eine chronische Hepatitis B, welche für jährlich 700.000 Todesfälle verantwortlich ist. In der Schweiz leiden ca. 20.000 an einer chronischen Hepatitis B. Sobald eine Zirrhose vorliegt, beträgt die jährliche Inzidenz des HBV-assoziierten hepatozellulären Karzinoms (HCC) 2-5% ([Fattovich, Gastroenterology 2004](#)). Bemerkenswert ist eine Migration der Bevölkerung aus Hoch- in Niedrig-Prävalenz-Gebiete. Entsprechend stammt ein Grossteil der chronisch Hepatitis B-infizierten nicht aus der Schweiz.

8 Genotypen

Mittlerweile sind 8 verschiedene Genotypen identifiziert (A-H), wobei Genotyp A mit einem besseren Ansprechen auf die Interferon-Behandlung assoziiert ist, mit höheren HBeAg-Serokonversionsraten (47%) als bei Genotyp B (44%), Genotyp C (28%) oder D (25%) ([Zoulim, J Hepatol 2008](#)).

Wann Leberbiopsie?

Gemäss EASL-Guidelines ist eine Leberbiopsie bei erhöhten Transaminasen oder/und HBV-DNA >2000 U/ml empfohlen. Sie wird als nicht notwendig erachtet, wenn die Therapie unabhängig von der Leberhistologie indiziert oder die Zirrhose bereits klinisch evident ist. Unklar bleibt, ob Patienten in der immuntoleranten Phase (hohe HBV-DNA-level, normale Transaminasen, z.B. perinatal infizierte Patienten) biopsiert werden sollen, da mit grosser Wahrscheinlichkeit keine oder nur eine milde Nekro-Inflammation ohne Zirrhose vorliegt, und sich der Entscheid nicht zu therapieren, somit nicht ändert.

Wen behandeln?

Von einer chronischen Hepatitis B spricht man bei positivem HBsAg-Nachweis über mehr als 6 Monate. Die Therapie-Indikation basiert auf der Kombination von drei Kriterien:

1) HBV-DNA, 2) Transaminasen und 3) histologisches Grading/Staging.

Eine Behandlung der chronischen Hepatitis B ist bei folgenden Konstellationen indiziert:

- ALT-Werte oberhalb des Normbereichs (ULN = upper limit of normal) und/oder
- HBV-DNA >2000 U/ml (oder 10.000 Kopien/ml) (ausser bei Patienten in der immuntoleranten Phase) und/oder
- Leberbiopsie mit moderater bis schwerer Nekro-Inflammation und/oder Fibrose (\geq A2 und/oder \geq F2 im Metavir-Score).

Bei Patienten mit **kompensierter Zirrhose** und nachweisbarer HBV-DNA sollte auch dann eine Therapie erwogen werden, wenn die ALT normal ist und/oder die HBV-DNA \leq 2000 U/ml beträgt. Im Falle einer **dekompensierten Zirrhose** ist unabhängig von anderen Parametern eine rasche, vollständige Suppression der HBV-DNA vordringlich.

Therapieziele

Durch dauerhafte Suppression der HBV-Replikation soll eine Progression hin zu Zirrhose und HCC (hepatozelluläres Karzinom) verhindert werden. Eine stabil vollständige Suppression der HBV-DNA unter die Nachweisgrenze von 10 U/ml ist auch in Hinblick auf die Vermeidung einer Resistenzentwicklung essentiell.

Je nach gewählter Therapie (Interferon oder Nukleos(t)id-Analoga, sog. NUCs) ist der zu erwartende Therapie-Endpunkt unterschiedlich:

- 1) komplette und definitive Remission der chronischen Hepatitis B, d.h. HBsAg-Verlust (\pm anti-HBs-Serokonversion),
- 2) bei HBeAg-positiver chronischer Hepatitis: HBeAg-Verlust und Serokonversion zu anti-HBe und
- 3) anhaltend nicht nachweisbare HBV-DNA unter Therapie.

Wie behandeln?

In der Schweiz stehen gegenwärtig **sieben verschiedene Medikamente** zur Behandlung der chronischen Hepatitis B zur Verfügung:

- Pegyliertes Interferon- α 2a (Pegasys®)
- die Nukleosid-Analoga:
 - Lamivudin (3TC) (Zeffix®) (*first line*),
 - Telbivudin (Sebivo®) (*first line*) und
 - Entecavir (Baraclude®) (*first line*) sowie
- die Nukleotid-Analoga:
 - Adefovir (Hepsera®) (*rescue*) und
 - Tenofovir (Viread®) sowie
- die Nucleosid-Nukleotid-Kombination:
 - Tenofovir+Emtricitabin (FTC) (Truvada®),

wobei Viread® und Truvada® bis anhin nur bei HIV/HBV-Koinfizierten zugelassen waren.

Die **Vorteile von Peg-IFN** liegen in einer begrenzten Therapiedauer von 48 Wochen (versus unlimitierte Dauertherapie bei den NUCs), einer höheren HBeAg-Serokonversionsrate von 33% (versus 20% bei den NUCs) sowie einer HBsAg-Serokonversionsrate von bis zu 8% (bei HBeAg-Positiven höher als bei HBeAg-Negativen), was einer Ausheilung entspricht. Im

Gegensatz zu den NUCs besteht kein Risiko einer Resistenzentwicklung. Bei kompensierter Leberzirrhose darf Peg-IFN nur mit Vorsicht eingesetzt werden und bei dekomensierter Leberzirrhose sowie in der Schwangerschaft ist es kontraindiziert.

Gute Chancen auf HBe-Serokonversion unter **Peg-IFN-Therapie** haben **HBe-Ag-positive** Patienten mit geringer Viruslast (HBV-DNA $<10^7$ U/ml), hohen Transaminasen (ALT $> 3x$ ULN (upper limit of normal)), hohem Aktivitäts-Score in der Histologie und HBV-Genotyp A oder B. Ein Abfall der HBV-DNA auf <20.000 U/ml bei Woche 12 sowie die Kinetik des HBsAg-Abfalls können als Prädiktoren für das Therapieansprechen herangezogen werden (vgl. weiter unten).

Bei den **HBeAg-Negativen** wird durch die Therapie mit NUCs nach einem Jahr in 60-90% der Fälle eine vollständige Suppression der HBV-DNA erreicht. Lamivudin (3TC) hat betreffend Resistenzentwicklung die niedrigste Barriere, gefolgt von Telbivudin. Adefovir hat eine mittlere Wirksamkeit/Resistenz-Barriere und ist am teuersten. Die potentesten NUCs mit der höchsten Resistenz-Barriere sind **Tenofovir** und **Entecavir**, was sie zu idealen Kandidaten sowohl für die first-line-Therapie der chronischen Hepatitis B als auch die rescue-Therapie im Falle einer Resistenzentwicklung macht. Im Falle einer Zirrhose können sie eine Dekompensation vermeiden.

Von einem **virologischem Breakthrough** spricht man, wenn es nach initialem Therapieansprechen (>1 log Abfall der HBV-DNA bei Therapiewoche 12) zu einem erneuten Anstieg der HBV-DNA von >1 log kommt. In einem solchen Fall sollte die Adherence überprüft, möglichst eine **genotypische Resistenztestung** veranlasst werden (in der Schweiz derzeit im [CHUV](#) kostenlos durchführbar) und eine **Rescue-Therapie** initiiert werden (add on oder switch). Dabei ist eine **Kreuzresistenz** jeweils innerhalb der Nukleoside (Lamivudin, Telbivudin, Entecavir) und der Nukleotide (Adefovir, Tenofovir) zu beachten. Die beiden potentesten NUCs Entecavir und Tenofovir zeigen somit keine Kreuzresistenz.

Besondere Situationen

Zum Zeitpunkt der **Lebertransplantation** sollte die HBV-DNA vollständig supprimiert sein, um eine Re-Infektion der Transplantat-Leber zu verhindern. Ebenso sollten **Healthcare workers** (v.a. bei Beteiligung an invasiven Eingriffen) mit potenten NUCs behandelt werden, wenn die HBV-DNA ≥ 2000 U/ml ist, um das Risiko einer Übertragung der HBV-Infektion auf Patienten zu minimieren.

Bei immunkompetenten Erwachsenen kommt es im Falle einer **akuten Hepatitis B** in mehr als 95% der Fälle zur spontanen Clearance mit HBsAg-Serokonversion, so dass keine antivirale Therapie indiziert ist (bei Kindern dagegen Chronifizierungsrate von 95% mit in der Regel Immuntoleranz).

Im Falle einer **replizierenden HDV-Ko-Infektion** ist Interferon die einzig wirksame Therapie. Mit Peg-IFN- α 2a sind sowohl HDV-clearance als auch HBsAg-Serokonversion erreichbar (erforderliche Therapiedauer jedoch zuweilen >1 Jahr). (In der Schweiz ist gegenwärtig im [CHUV](#) eine kostenlose Bestimmung von anti-HDV und HDV-RNA möglich (keine Kostenübernahme durch die Krankenkasse, aber bei jeder chronischen Hepatitis B (HBs-Ag positiv) anti-HDV indiziert \rightarrow HDV-RNA, falls anti-HDV positiv).

HIV-HBV-Koinfizierte haben ein höheres Risiko für Zirrhose und HCC als HBV-Monoinfizierte (Therapieindikation gleich wie bei HBV-Monoinfizierten). Zu beachten ist, dass bestimmte NUCs (Lamivudin (3TC), Entecavir, Tenofovir, Emtricitabine (FTC)) in unterschiedlichem Ausmass sowohl gegen HBV als auch HIV wirksam sind. Eine Monotherapie zur HBV-Behandlung verbietet sich bei diesen Substanzen, da es bzgl. HIV

zur Resistenzentwicklung kommen kann. Idealerweise wird eine HAART (2 NUCs + PI (Proteasehemmer) oder NNRTI (Non-Nukleosid-Reverse Transkriptase-Hemmer)) gewählt, welche 1-2 gegen HBV wirksame Substanzen enthält (z.B. Truvada® = Emtricitabin + Tenofovir), sobald eine HIV- oder HBV-Therapie indiziert ist. Sollte ausnahmsweise einmal eine HBV-Monotherapie gerechtfertigt sein, stehen mit Adefovir und Telbivudine zwei Substanzen zur Verfügung, welche keinen Einfluss auf die HIV-Replikation haben (jedoch schlechte Resistenzbarriere und somit eher nicht zu empfehlen).

Betreffend **Schwangerschaft** sind Telbivudin und Tenofovir Medikamente der Kategorie B, Lamivudin, Adefovir sowie Entecavir dagegen Kategorie C. Bis zum 3. Trimenon sollte eine antivirale Therapie grundsätzlich vermieden werden. Bei Müttern mit hoher Virämie konnte Lamivudin während der Schwangerschaft das Risiko einer intra-uterinen und perinatalen HBV-Übertragung senken, wenn es ergänzend zur passiven und aktiven Immunisierung des Säuglings eingesetzt wurde ([van Zonneveld, J Viral Hepat, 2003](#)).

Vor lauter Enthusiasmus über die neuen zur Verfügung stehenden Therapiemöglichkeiten, sollte die **Hepatitis B-Impfung als Präventionsmöglichkeit** nicht vergessen werden. Dies gilt **insbesondere** für die **Umgebung der HBsAg-Positiven**.

Diverses zum Thema Hepatitis B

Der **Fibroscan**, welcher nun der Bestimmung der Lebersteifigkeit dient, wurde ursprünglich dazu entwickelt, den Reifegrad des Käses zu bestimmen. Die Untersuchung vermag zwar gut zwischen keine Fibrose und Zirrhose zu unterscheiden, detektiert niedrigere Fibrosegrade aber weniger gut.

Die Entwicklung eines **HCCs** (hepatozellulären Karzinoms) ist bei der Hepatitis B auch ohne vorgängige Zirrhose möglich. Für den Genotyp C ist das HCC-Risiko grösser ([McMahon, Hepatol Int 2009](#)). In Europa kommen vor allem Genotyp A und D vor.



Im Falle einer **Zirrhose** wird **Telbivudin** betreffend **Nierenfunktion** besser toleriert als **Lamivudin**. Allerdings sollten bei bereits bestehender Zirrhose potentere Substanzen

verwendet werden (z.B. Entecavir (3 Mutationen nötig bevor Resistenz entsteht) oder Tenofovir). Häufig kommt es unter NUC-Therapie zur Rekompensation, so dass die Patienten wieder von der Lebertransplantationsliste gestrichen werden können. Ferner ist ein Screening bzgl. HCC und Ösophagusvarizen indiziert.

Bei einer **Krea-Clearance <30ml/min** sollten Adefovir und Tenofovir nicht mehr verwendet werden. Grundsätzlich ist bei einer **Krea-Clearance <50ml/min** eine Dosisanpassung der NUCs vorzunehmen. Gemäss Zulassung muss bei **Tenofovir** im ersten Jahr alle 4 Wochen, dann 3monatlich und bei **Adefovir** von Anfang an alle 3 Monate das Kreatinin kontrolliert werden. Bei Entecavir sind dagegen keine **Krea-Kontrollen** erforderlich.

HDV benötigt für die Superinfektion nur HBsAg (Hüllprotein). Eine nicht nachweisbare HBV-DNA ist somit nicht protektiv.

Es gibt drei Situationen, in denen eine **rasche Suppression der HBV-DNA essentiell** ist:

- 1) dekompenzierte Leberzirrhose,
- 2) Patienten mit Leberzirrhose, welche bereits auf der Transplantationsliste stehen und
- 3) Reaktivierung unter Chemotherapie/Immunsuppression.

Eine **Resistenzbestimmung vor Therapiebeginn mit NUCs** ist **nicht erforderlich**, da das virologische Ansprechen auch bei vorbestehenden Resistenzmutationen nicht signifikant schlechter ist.

Entecavir

Bereits nach 6monatiger **Entecavir**-Therapie haben 73% eine **vollständig supprimierte HBV-DNA**, nach 12 Monaten sind es 87% und nach 24 Monaten 96%. Nach 12monatiger Entecavir-Therapie kam es in 28% und nach 24monatiger Therapie sogar in 38% zur **HBe-Serokonversion**. Bei 6% (n=4) der HBeAg-positiven Patienten wurde sogar ein **HBsAg-Verlust** beobachtet, so dass nach Entwicklung von anti-HBs die Therapie gestoppt werden konnte. Entecavir bleibt bei Adefovir-Resistenz voll wirksam, wohingegen Tenofovir bei Adefovir-Resistenz nur noch eingeschränkt wirksam ist.

Tenofovir

Nach 96wöchiger Therapie (24 Monaten) lag die Resistenzrate bei 0%, 23% der HBeAg-Positiven hatten eine **HBe-Serokonversion** erfahren und 5% einen **HBsAg-Verlust**. 90% der HBeAg-Negativen und 76% der HBeAg-Positiven waren mit der **HBV-DNA supprimiert** (<400 copies/ml) ([Perry, Drugs 2009](#)).

Peg-Interferon-Therapie bei HBe-Positiven und -Negativen

In einer Italienischen Kohorte, in der der natürliche Verlauf der chronischen Hepatitis B beobachtet wurde, war die **25-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit** bei persistierendem HBeAg 40%, bei HBeAg-Negativen mit HBV-Replikation oder HBeAg-Reversion (bereits einmal negatives HBeAg wird wieder positiv) 50% und bei inaktiven Carriern (HBsAg positiv, HBeAg negativ, TA normal, keine oder nur sehr geringe HBV-DNA) 95% ([Fattovich, Gut 2008](#)). **HBV-DNA-Werte ≥ 10.000 Kopien/ml bzw. 2000 U/ml** sind unabhängig von HBeAg, Transaminasen und Leberzirrhose ein starker Prädiktor für die Entwicklung eines **hepatozellulären Karzinoms** ([Chen, JAMA 2006; REVEAL-HBV Study Group](#)).

Ziel der **Peg-IFN-Therapie** ist ein anhaltendes Therapieansprechen nach einer begrenzten Therapiedauer von 48 Wochen, d.h. bei **HBeAg-Positiven** eine **HBeAg-Serokonversion** und bei **HBeAg-Negativen** eine **Suppression der HBV-DNA auf ≤ 10.000 Kopien/ml bzw. 2000 U/ml**. 31% der HBeAg-negativen erreichen nach einjähriger Therapie eine HBV-DNA ≤ 10.000 Kopien/ml und bei 88% (36/41) bleibt diese Antwort über 5 Jahre erhalten

(Marcellin, APASL 2010, Abstract #PPP209). Die **HBsAg-Clearance-Rate** nahm während des Follow-ups stetig zu und betrug **5 Jahre nach Therapieende** insgesamt **12%** (28% bei denen mit HBV-DNA-Suppression ≤ 10.000 Kopien/ml nach 1 Jahr) (Piratvisuth, APASL 2010, Abstract #PP210).

HBeAg-Negative, welche unter **Peg-IFN** in der **Therapiewoche 24** gegenüber baseline einen **HBsAg-Abfall von $\geq 10\%$** aufweisen, erreichen am Ende der einjährigen Therapie zu 43% (29/67) eine HBV-DNA ≤ 10.000 Kopien/ml und 45% (13/29) von diesen zeigen 5 Jahre nach Therapieende eine HBsAg-Clearance (Marcellin, APASL 2010, Abstract #PPP209).

Bei **HBeAg-Positiven** mit einem **HBsAg von < 1500 U/ml** unter **Peg-IFN** in der **Therapiewoche 24** erreichten 54% eine HBeAg-Serokonversion. Bei diesen kam es 6 Monate nach Therapie in 20% auch zur HBsAg-Clearance (Piratvisuth, APASL 2010, Abstract #PP211).

Die **HBsAg-Level** spiegeln für **HBeAg-Positive und -Negative** die **cccDNA** (covalently closed circular DNA) wider. Sie eignen sich besser als die HBV-DNA, um die Interferon-Antwort zu monitorisieren. Geeignete Zeitpunkte für die HBsAg-Bestimmung sind unter Therapie Woche 12 und 24 sowie im Follow-up Woche 72 und 96 (d.h. 6 und 12 Monate nach Therapieende).

Zur **Optimierung** der **Peg-IFN-Therapie** sind einerseits eine **Verlängerung der Therapiedauer** und andererseits eine **Kombinationstherapie mit einem Nukleosid/Nukleotid** denkbar:

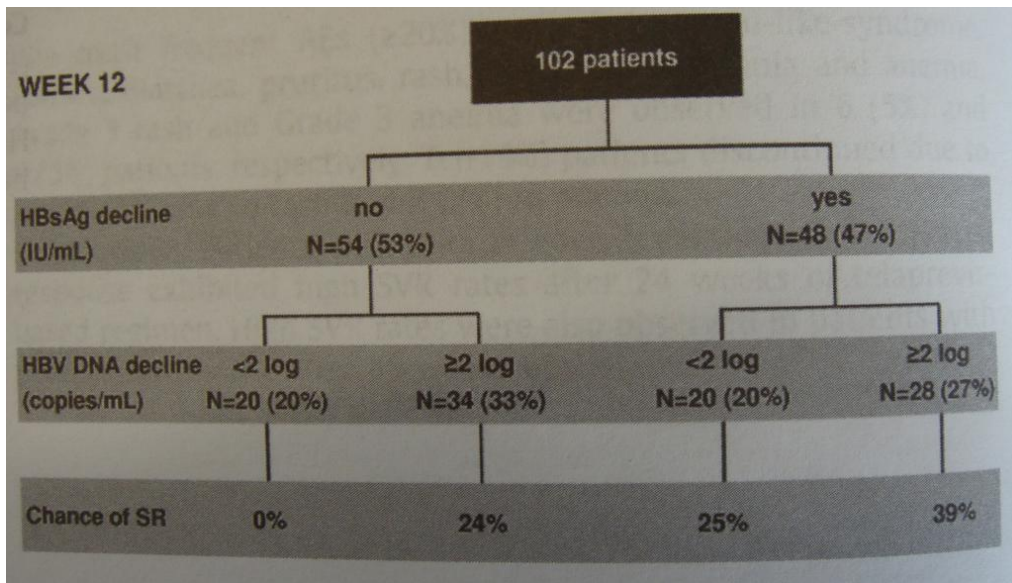
HBeAg-Negative (Genotyp D), welche **90 statt 48 Wochen** mit **Peg-IFN** behandelt wurden, hatten höhere Ansprechraten (31% versus 10% HBV-DNA ≤ 2000 U/ml 1 Jahr nach Therapie und 9 versus 0% HBsAg-Clearance) (Lampertico, EASL 2010, Abstract #1867).

Die **Kombination** von **180ug Peg-IFN- α 2a** und **Adefovir 10mg/d für 48 Wochen** führte sowohl bei HBeAg-Positiven als auch -Negativen zu hohen Raten von Therapieansprechen und HBsAg-Clearance (Takkenberg, Hepatology 2009 (Interimsanalyse)).

Hepatitis B: Therapeutische Fortschritte

12-week-Stopping-Rule für Peg-IFN bei HBeAg-Negativen (v.rijckborst@erasmusmc.nl)

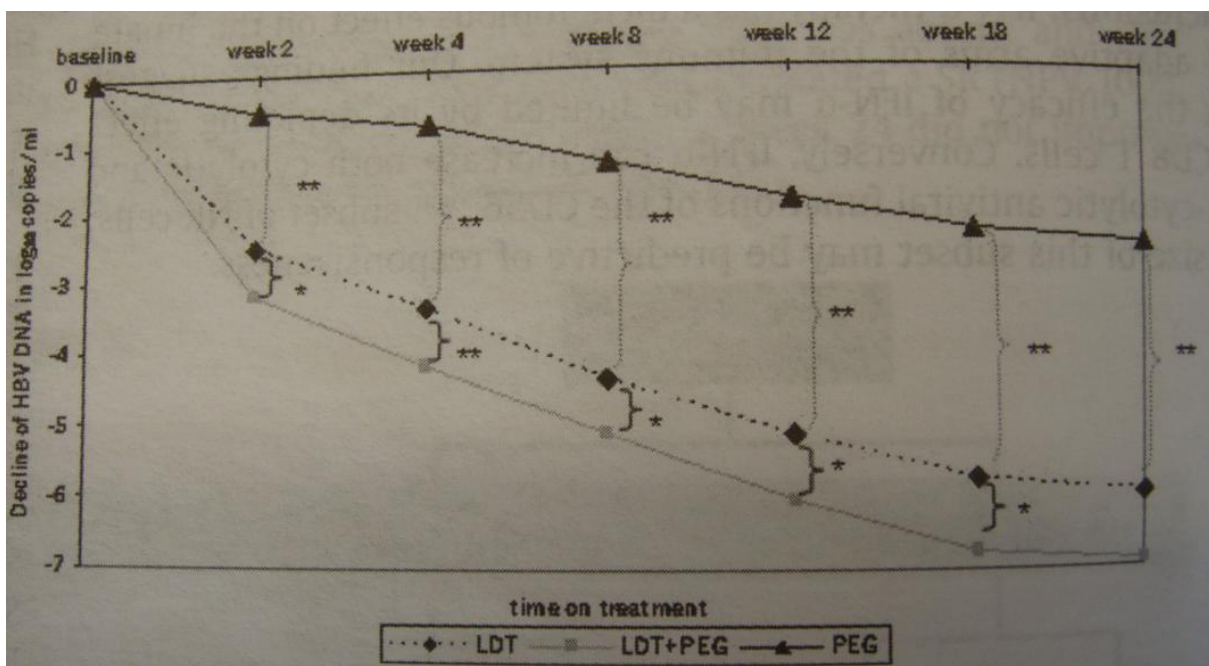
In einer Studie, welche bei HBeAg-Negativen Peg-IFN- α 2a 180ug plus Placebo bzw. Ribavirin 1000/1200mg verglichen hat (vergleichbares Therapieansprechen: 26% (14/53) ohne versus 19% (10/54) mit Ribavirin, $p=0,33$) wurde unter Verwendung von HBsAg- und HBV-DNA-Abfall bei Woche 12 eine Stopping-Rule entwickelt:



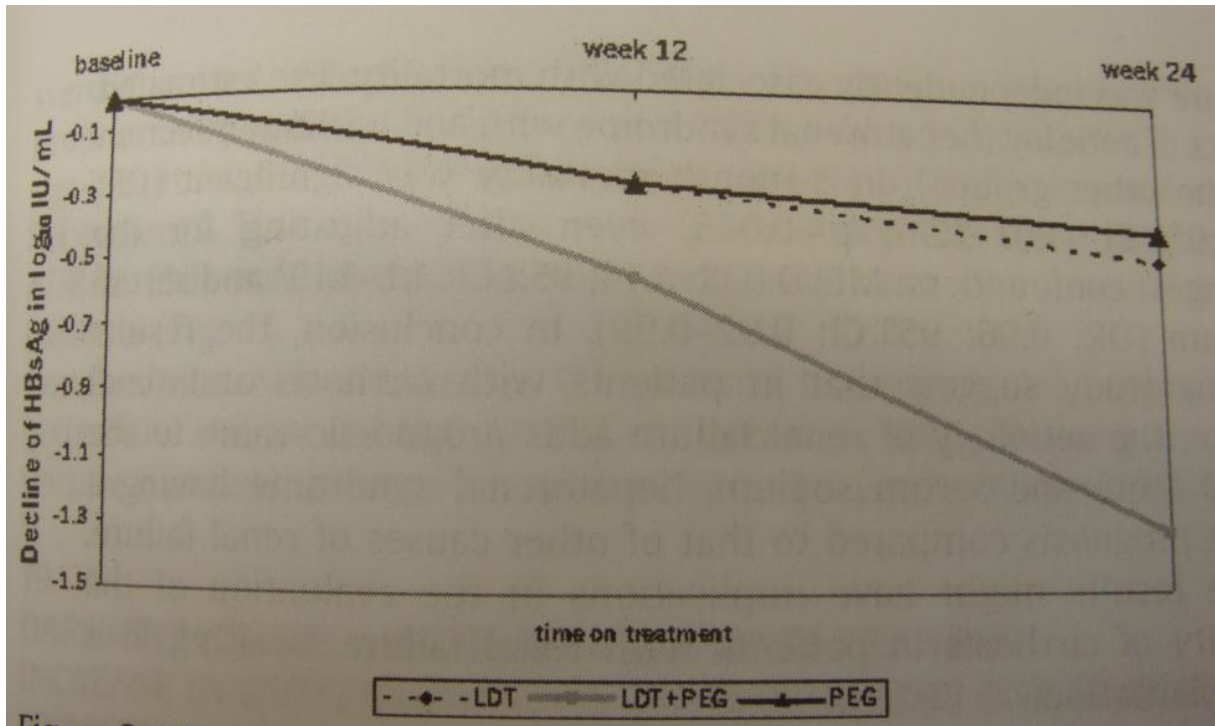
Wird in der **Therapiewoche 12** bei **HBeAg-Negativen** unter **Peg-IFN-Therapie** weder ein **HBsAg-Abfall** (immunologischer Effekt) **noch** ein **HBV-DNA-Abfall** von ≥ 2 log (direkt antiviraler Effekt) erreicht, ist die Chance auf ein anhaltendes Ansprechen gleich 0%, entsprechend einem **NPV** von **100%**, was ein vorzeitiges Absetzen der Peg-IFN-Therapie (Wechsel auf eine Behandlung mit NUCs) rechtfertigt.

Telbivudin plus Peg-IFN bei HBeAg-Positiven – sehr potente antivirale Wirksamkeit, aber Risiko für periphere Neuropathie (patrick.marcellin@bjn.ap-hop-paris.fr)

159 **HBeAg-positive Patienten** mit chronischer Hepatitis B wurden randomisiert (55 **Telbivudin**, 54 **Peg-IFN**, 50 **Peg-IFN+Telbivudin**). 110 Patienten (49 Telbivudin, 43 Peg-IFN, 18 Peg-IFN+Telbivudin) erreichten Therapiewoche 24, wobei die Studie wegen gehäuften Auftretens schwerer Polyneuropathie im Peg-IFN+Telbivudin-Arm (16% (8/50)) vorzeitig abgebrochen werden musste. Bei **Woche 24** hatten 35% in der Telbivudin-Gruppe, 7% in der Peg-IFN-Gruppe und 71% in der Peg-IFN+Telbivudin-Gruppe eine **nicht nachweisbare HBV-DNA**.

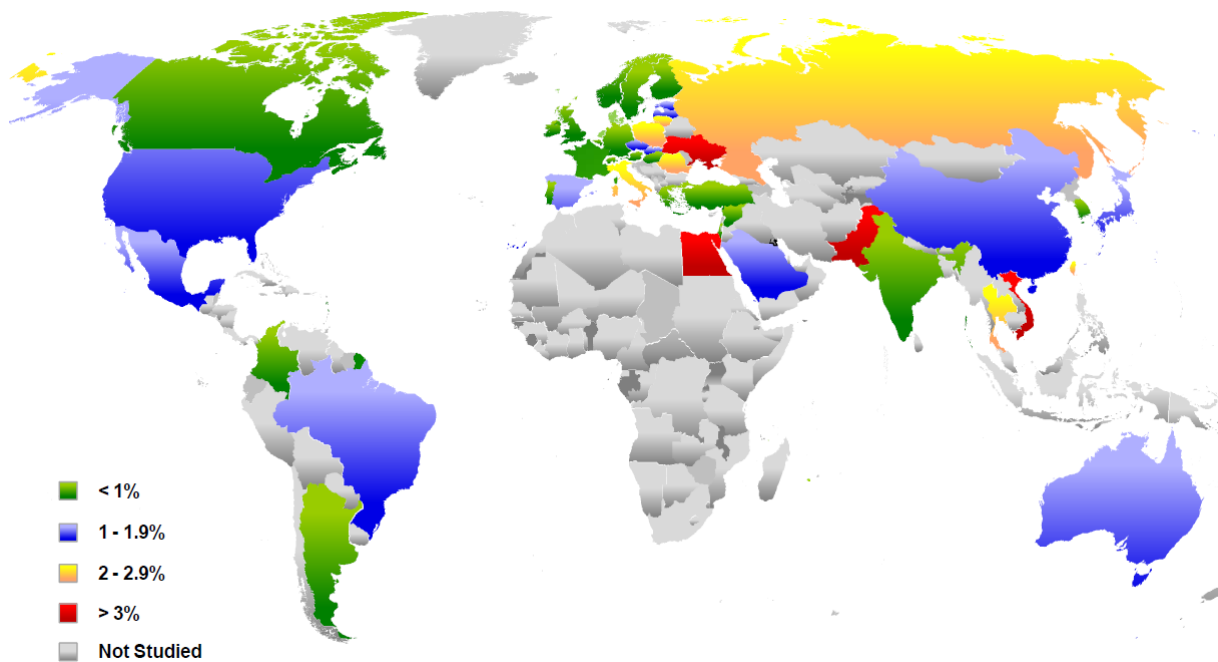


Der **HBsAg-Abfall bei Woche 24** (Prädiktor für späteren HBsAg-Verlust) war mit Telbivudin oder Peg-IFN ähnlich, mit der Kombination Peg-IFN+Telbivudin aber deutlich ausgeprägter.

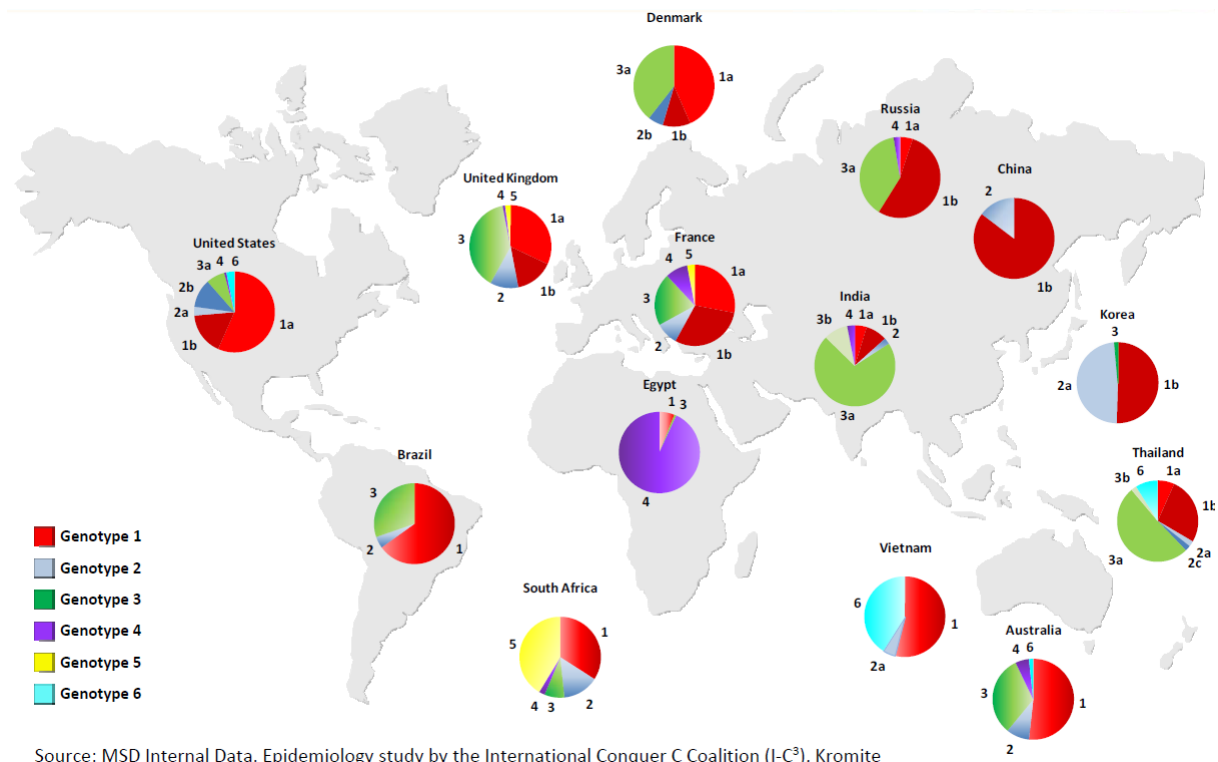


HCV-Symposium

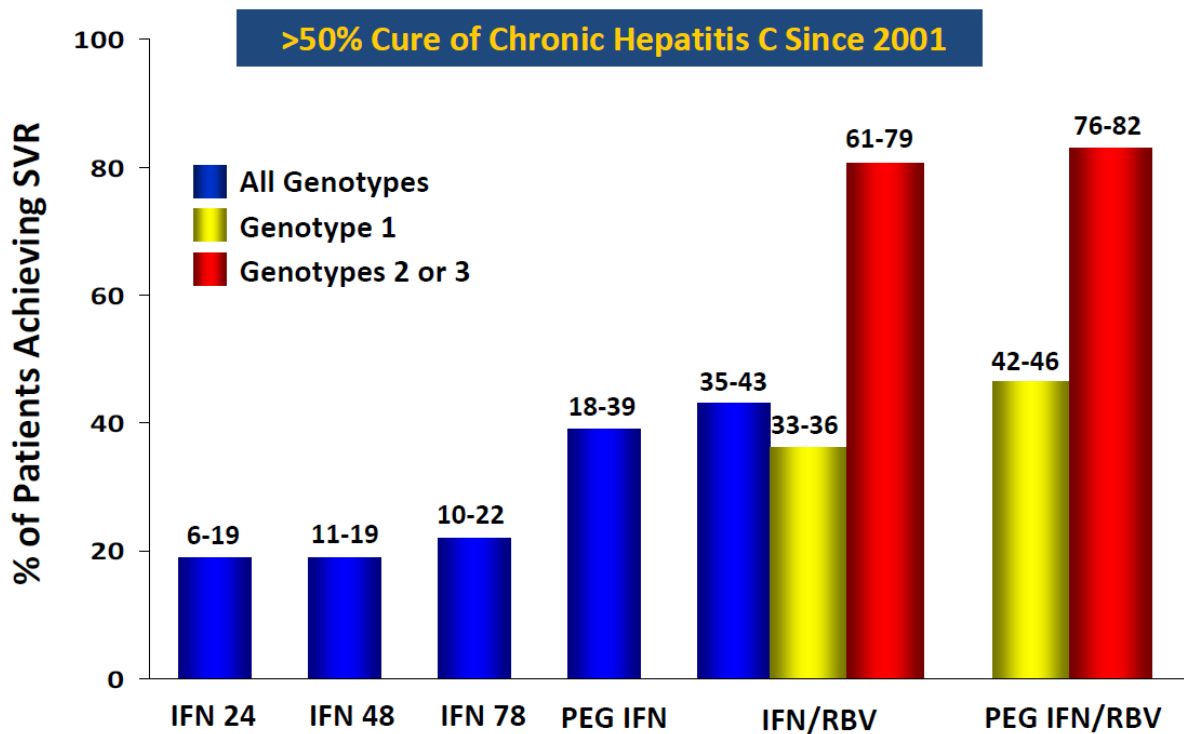
Globale HCV-Prävalenz im Jahre 2010



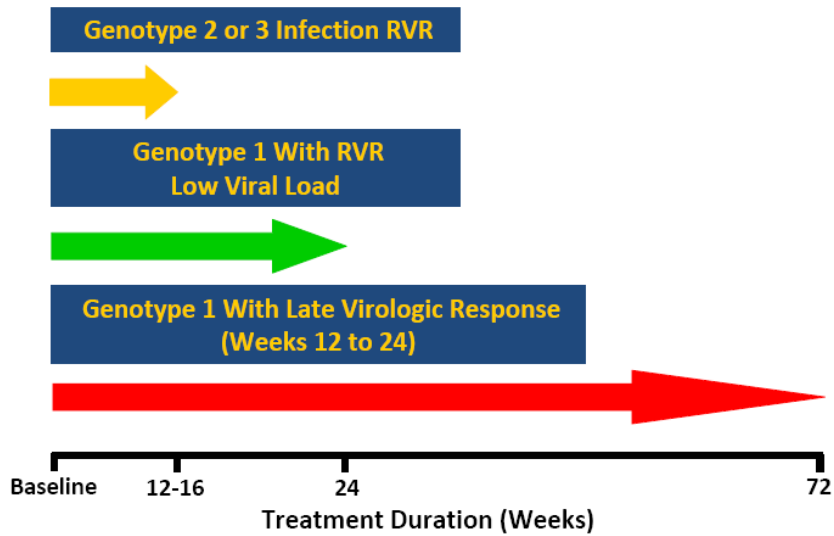
Weltweite HCV-Genotypverteilung



Die **Erfolgsquote** der **HCV-Therapie** hat sich in den letzten Jahren stetig verbessert und beträgt gegenwärtig mit der Kombinationstherapie **Peg-Interferon- α -2a oder -2b + Ribavirin** für **Genotyp 2/3 76-82%** (24 Wochen) und für **Genotyp 1/4 42-46%** (48 Wochen).



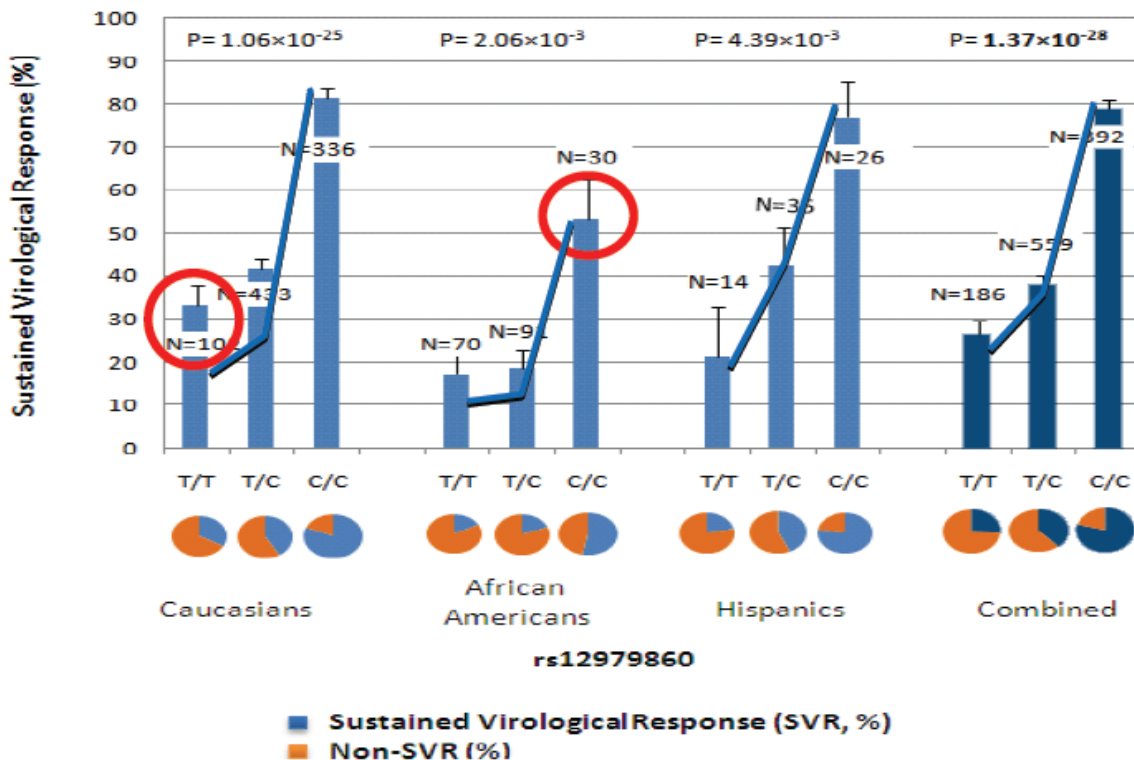
Response-guided therapy 2010



Für **Genotyp 2/3**-Patienten, welche eine **RVR** (rapid virological response = nicht nachweisbare HCV-RNA bei Woche 4) erreichen, kann die Dauer der HCV-Therapie von **24 auf 12-16 Wochen verkürzt** werden ([Mangia, NEJM 2005](#)).

Bei **Genotyp 1**-Patienten mit **RVR und niedriger Viruslast** ist eine **Verkürzung** der HCV-Therapie-Dauer von **48 auf 24 Wochen** zulässig ([Zeuzem, J Hepatol 2006](#)). Dagegen profitieren Genotyp 1-Patienten, welche **erst zwischen Woche 12 und 24 eine vollständige Virussuppression** erreichen, von einer **Therapieverlängerung** von 48 auf 72 Wochen ([Berg, Gastroenterology 2006](#)).

IL28B



Das **IL28B-Allel C** ist mit dem Erreichen einer **SVR assoziiert**. **C/C-Träger** haben eine SVR-Rate von ca. **80%**, **T/C-Träger** eine von knapp **40%** und **T/T-Träger** eine von **25%** ([Ge, Nature 2009](#)). Bezüglich **ethnischer Unterschiede** ist die **globale Verteilung der C- bzw. T-Allele** bemerkenswert. In Südost-Asien ist die Prävalenz des C-Allels am grössten (ca. 90%) (entsprechend höchste SVR-Raten), in Europa ca. 2/3 und in Afrika nur ca. 1/4 (entsprechend niedrigste SVR-Raten) ([Thomas, Nature 2009](#)).

Werden IL28B-C/C-Patienten mit der heutigen Standardtherapie mit Peg-IFN/RBV behandelt, ist eine SVR-Rate von 70% zu erwarten, welche mit einer Tripple-Therapie bestehend aus Peg-IFN/RBV und einem direkt gegen HCV gerichteten Medikament (DAA = direct acting antiviral) nicht weiter verbessert werden kann. Dagegen haben IL28B-non-C/C-Patienten mit der aktuellen Peg-IFN/RBV-Therapie nur eine Chance von 20-30% auf eine SVR, so dass auf die Verfügbarkeit von DAAs gewartet werden sollte, welche in Kombination mit Peg-IFN/RBV auch bei diesen Patienten eine SVR-Rate von ca. 70% erwarten lassen.

Direct acting antivirals (DAAs)

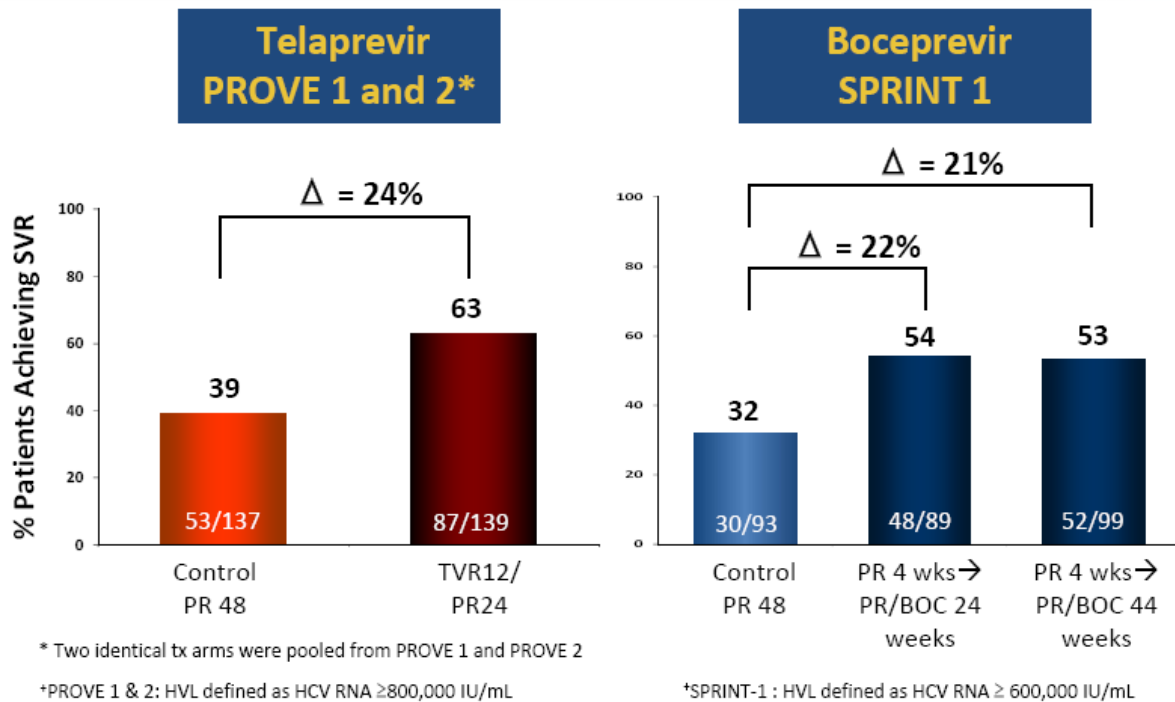
Die Resultate der Zulassungsstudien (Phase 2, therapienaiv) für die beiden in absehbarer Zeit auf den Markt kommenden Proteasehemmer **Boceprevir (BOC)** (**SPRINT1**: 48 Wo PR vs 4 Wo PR → 24 Wo PR/BOC vs 4 Wo PR → 44 Wo PR/BOC) und **Telaprevir (TVR)** (**PROVE1+2**: 48 Wo PR vs 12 Wo PR/TVR vs 12 Wo PR/TVR → 12 Wo PR vs 12 Wo PR/TVR → 36 Wo PR) wurden vorgestellt. (vgl. dazu auch die beiden folgenden Links: <http://www.infekt.ch/index.php?artID=1689> und http://www.infekt.ch/updown/documents/kongresse/Saanen_2010.pdf)

SPRINT 1 (BOC)	PROVE 1 (TVR)	PROVE 2 (TVR)
N= 595	N= 250	N= 334
US, Canada and EU	US only	Austria, France, Germany and UK
Backbone: Peg-IFN α 2b (1.5 ug/kg/wk) and weight based RBV (800-1400 mg/day) (one arm with low dose RBV 400-1000 mg/day)	Backbone: Peg-IFN α 2a (180 ug/wk) and RBV (1000-1200 mg/day)	Backbone: Peg-IFN α 2a (180 ug/wk) and RBV (1000-1200 mg/day) (one arm without RBV)
Treatment: Boceprevir; 800 mg TID	Treatment: Telaprevir; 1250 mg on Day 1, 750 mg q8h	Treatment: Telaprevir; 1250 mg on Day 1, 750 mg q8h
Key inclusion criteria	Key inclusion criteria	Key inclusion criteria
G1	G1	G1
F0-F4	F0-F3	F0-F3
Key exclusion criteria	Key exclusion criteria	Key Exclusion criteria
Decompensated liver disease	Cirrhosis	Cirrhosis

Betreffend **Telaprevir** musste festgestellt werden, dass eine Therapiedauer von nur **12 Wochen nicht ausreicht** ([Hézode, NEJM 2009](#); [McHutchison, NEJM 2009](#)). Sowohl für Telaprevir als auch Boceprevir (Kwo, EASL 2009) ist die Kombination mit **Ribavirin nicht verzichtbar**. Die RVR (rapid virological response) ist auch bei der Verwendung der beiden Proteasehemmer ein starker Prädiktor für das Erreichen einer SVR (<10% relapse bei Erreichen einer RVR).

Telaprevir und Boceprevir verbessern in Kombination mit Peg-IFN/RBV die SVR-Raten bei **schwierig behandelbaren Subgruppen** (Schwarzafrikaner, hohe Viruslast, fortgeschrittene Fibrose/Zirrhose) (Everson, AASLD 2009) sowie bei **früheren Null-Respondern** (Telaprevir → PROVE3 (9%→39%) ([McHutchison, NEJM 2010](#)) und Study 107 (13%→57%) (Berg, EASL 2010); Boceprevir→ Kwo, AASLD 2009 (6% → 25-55%). Wesentliche Nebenwirkungen sind Anämie und Hautausschlag.

Triple Therapy Increases SVR in Patients With High Viral Load (HVL)⁺

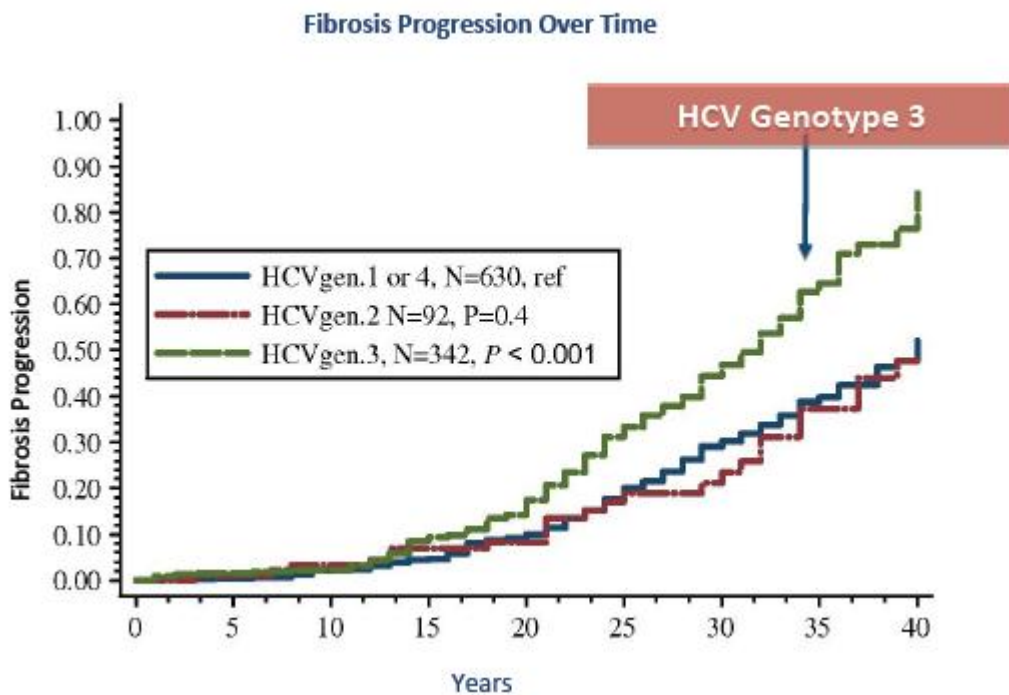


In weiterführenden, noch laufenden Studien zu Boceprevir und Telaprevir wird nun auch das Konzept der response-guided therapy berücksichtigt. Ausserdem sind Studien bei HIV/HCV-Koinfizierten im Gange. In der ADVANCE-Studie werden 8 versus 12 Wochen Telaprevir-Zugabe miteinander verglichen (Hoffnung auf weniger Ausschlag, da dieser erst relativ spät unter Therapie auftritt).

Sinn einer (4wöchigen) Lead-in-Phase mit Peg-IFN/RBV vor Zugabe des Proteasehemmers:

- Erreichen eines steady states von IFN und RBV vor Ergänzung des DAAs (direct acting antivirals)
 - Heraufregulation von „immune response elements“
 - Reduktion von Viruslast und Quasispecies (Vermeidung von Resistenzentwicklung gegenüber dem DAA → weniger virological breakthrough (kritische Phase = erste 4 Wochen))
- Identifikation von Rapid- und Null-Respondern (z.B. DAA verzichtbar, wenn IL28B C/C-Genotyp, niedrige Viruslast und RVR)
- Abschätzen der Verträglichkeit von Peg-IFN/RBV (insbesondere Frage nach RBV-bedingtem Ausschlag → Differenzierung von Proteasehemmer-bedingtem Ausschlag)

Interessanterweise ist die **Fibrose-Progression** bei Patienten mit dem schon jetzt mit Peg-IFN/RBV gut behandelbaren **Genotyp 3 rascher** ([Bochud, J Hepatol 2009](#)). Um so wichtiger ist es, diese Patienten **jetzt zu behandeln**.



Was kann man von den DAAs der ersten Generation (Telaprevir/Boceprevir) erwarten?

- hohe SVR-Raten (>70% versus bisher <50%) für therapienaive HCV-Genotyp 1-Patienten
- >50% SVR bei schwierig behandelbaren Patienten
- für die Mehrheit der HCV-Genotyp 1-Patienten kürzere Therapiedauer (24-28 Wochen)
- durch response-guided therapy Identifizierung von schwierig behandelbaren Patienten, welche von einer längeren Therapiedauer (36-48 Wochen) profitieren

Hepatitis C: Klinische Fortschritte und Therapie

Verbesserung der SVR-Rate durch Vitamin D-Zusatz zur Peg-IFN/RBV-Therapie bei therapienaiven Patienten mit HCV-Genotyp 1 (saif@hy.health.gov.il)

Die SVR-Rate bei Afrikanischen Amerikanern ist verglichen mit der bei Kaukasischen Amerikaner deutlich tiefer (19 versus 52%) und bei Nicht-Lateinamerikanischen Weissen besser als bei Lateinamerikanern (49 versus 34%). **Je dunkler die Pigmentierung, desto grösser** auch das **Risiko** für einen **Vitamin D-Mangel**. Zwischen Vitamin D-Spiegel und **SVR-Rate** besteht eine positive **Korrelation**.

Vitamin D ist ein **direkter Immunmodulator** mit direkter Wirkung auf **T-Zellen** (Regulation der Differenzierung und Aktivierung von CD4-Zellen). Im Falle eines Mangels kommt es unter Vitamin-D-Substitution zur Normalisierung der T-Zell-Funktion.

Von 157 therapienaiven HCV-Genotyp-1-Patienten hatten 84% tiefe Vitamin D-Spiegel und 1/3 einen schweren Vitamin D-Mangel. 58 Patienten wurden auf 2 Gruppen **randomisiert**: 27 erhielten **Peg-IFN-α2b** (1,5ug/kg KG 1x/Wo) plus **Ribavirin** (1000-1200mg/d) plus **Vitamin D3** (1000-4000 U/d, Serum-Spiegel >32ng/ml) und 31 die **gleiche Therapie ohne**

Vitamin D. 96% (26/27) der mit Vitamin D behandelten und 48% (15/31) der ohne Vitamin D behandelten Patienten hatten bei Woche 12 eine nicht nachweisbare HCV-RNA ($p < 0,0001$) (cEVR). 24 Wochen nach Therapieende (**SVR**) waren in der **Vitamin D-Gruppe 86%** (13/15) und in der **Kontrollgruppe 41%** (5/12) HCV-RNA-negativ ($p < 0,0001$). (Vitamin D wurde mit Peg-IFN/RBV gestoppt.)

Offenbar hemmt Vitamin D die HCV-Replikation, wohingegen Vitamin E die HCV-Replikation verstärkt. Ferner verbesserte Vitamin D die Insulinresistenz, was nach vierwöchiger Vitamin D-Substitution zu einer signifikanten Reduktion des HOMA-Scores führt.

Response-guided therapy mit Peg-IFN- α -2a versus -2b plus Telaprevir 8stündlich versus 12stündlich plus Ribavirin bei therapienaiven HCV-Genotyp 1-Patienten (Studie C208) (xforns@clinic.ub.es)

Telaprevir ist ein selektiver NS3-4A-Proteasehemmer-Inhibitor, dessen Wirksamkeit in Kombination mit Peg-IFN und Ribavirin in der PROVE 1 und 2-Studie gezeigt wurde. Die Studie C208 ist eine open-label, Multicenter-Phase 2-Studie, welche bei 161 therapienaiven Patienten mit chronischer Hepatitis C Genotyp 1 **Telaprevir 8stündlich 750mg oder 12stündlich 1125mg entweder mit Peg-IFN- α -2a (180ug/Woche) oder -2b (1,5ug/kg/Woche) plus Ribavirin** verglichen hat (ca. 40 Patienten pro Therapiearm). Die **SVR-Raten lagen in allen vier Therapiearmen bei 81-85%**, so dass Telaprevir auch bei einer zweimal täglichen directly observed therapy (DOT) in Heroin-Programmen eingesetzt werden könnte.

Nach den ersten **12 Wochen Triple-Therapie wurden nochmals 12 Wochen Peg-IFN/RBV** angeschlossen, wenn die **HCV-RNA bei Woche 4 nicht nachweisbar war, andernfalls** waren es nochmals **36 Wochen** Peg-IFN/RBV (somit Gesamttherapiedauer 24 oder 48 Wochen, je nachdem, ob eine RVR erzielt wurde).

Durchschnittlich 68% (je nach Arm 56-75%) qualifizierten für eine insgesamt 24wöchige Therapie (\rightarrow 93-100% SVR unabhängig vom Peg-IFN-Typ und Telaprevir-Dosierungsschema) und 18% (je nach Arm 10-24%) für eine insgesamt 48wöchige Therapie (\rightarrow 70-89% SVR unabhängig vom Therapiearm). Bei 14% wurde die Therapie vor Erreichen der Woche 24 abgebrochen (8x virologisches Versagen, 11x Therapieabbruch wegen Nebenwirkungen (hauptsächlich Hautausschlag und Anämie), 4x andere).

Die Expression Interferon-stimulierter Gene in der Leber ist ein besserer Prädiktor des Therapieansprechens bei der chronischen Hepatitis C als der IL28B (IFN λ 3)-Genotyp (michael.dill@unibas.ch)

Eine **vorbestehende Aktivierung des endogenen Interferonsystems in der Leber** ist mit einem **Nicht-Ansprechen auf die HCV-Therapie** assoziiert. Kürzlich wurden in sogenannten „genome-wide association studies (GWAS)“ **Assoziationen** zwischen **Allel-Varianten** in der Nähe des **IL28B (IFN λ 3)-Gens** und **HCV-Therapie-Ansprechen bzw. einer spontanen Clearance** des HC-Virus gefunden. Nun wurde untersucht, ob der IL28B-Genotyp die konstitutive Expression Interferon-stimulierter Gene in der Leber von Patienten mit chronischer Hepatitis C bestimmt.

93 Patienten mit chronischer Hepatitis C wurden bzgl. 3 IL28B single nucleotide polymorphisms (SNPs) genotypisiert und aus ihren Leberbiopsien RNA extrahiert, um die Expression von IL28B und 8 Interferon-stimulierten Genen (ISG) zu quantifizieren. Für letztere wurde in einer früheren Untersuchung gezeigt, dass sie zwischen Patienten mit SVR und Non-Response diskriminieren können.

Das **minor IL28B-Allel** (schlechtes HCV-Therapieansprechen) war mit einer **erhöhten Expression** der **Interferon-stimulierten Gene** assoziiert und überraschenderweise mit einer **verminderten IL28B-Expression**. Die Einteilung der Patienten in SVR und Non-Responder ergab, dass **ISG-Expression und IL28B-Genotyp voneinander unabhängig**

mit dem HCV-Therapieansprechen korrelierten, d.h. egal bei welchem IL28B-Genotyp – die Expression Interferon-stimulierter Gene war bei Non-Respondern verglichen mit SVR jeweils erhöht.

Die ROC-Kurven für die IL28B SNPs zeigten eine AUC von 0,66 (error rate 0,38), während eine Einteilung mit Hilfe der drei am besten klassifizierenden Interferon-stimulierten Gene eine AUC von 0,94 (error rate 0,15) ergab. Die **prädiktive Power der drei Interferon-stimulierten Gene** konnte **durch Ergänzung des IL28B-Genotyps nicht mehr weiter verbessert** werden. Somit scheint die hepatische Expression Interferon-stimulierter Gene verglichen mit dem IL28B-Genotyp betreffend HCV-Therapieansprechen der bessere Prädiktor zu sein.

Erster NS5A-Inhibitor (BMS-790052) in Kombination mit Peg-IFN- α 2a und Ribavirin – hohe RVR-Rate bei therapienaiven HCV-Genotyp-1-Patienten (stanislas.pol@cch.aphp.fr)

In einer Phase IIA-Studie wurden 48 therapienaive HCV-Genotyp-1-Patienten 1:1:1 auf eine 48wöchige Therapie mit entweder Placebo, 3mg, 10mg oder 60mg BMS-790052 in Kombination mit Peg-IFN- α 2a und Ribavirin (P/R) randomisiert. Primärer Endpunkt war der Anteil Patienten mit „extended rapid virological response“ (eRVR), definiert als HCV-RNA <10U/ml sowohl in Woche 4 als auch in Woche 12.

Eine eRVR erreichten 42%, 83% und 75% der Patienten im 3mg, 10mg und 60mg BMS-790052 + P/R-Arm, verglichen mit 8% im Placebo + P/R-Arm. Die Nebenwirkungen waren in allen Therapiearmen vergleichbar und entsprachen denen von Peg-IFN und Ribavirin. Bis zur Woche 12 wurde im 10mg und 60mg BMS-790052-Arm kein virologischer Breakthrough beobachtet.

Once-daily NS3/4A-Proteasehemmer BI 201335 in Kombination mit Peg-IFN- α 2a und Ribavirin bei HCV-Genotyp-1-Patienten mit Non-Response gegenüber Peg-IFN/RBV (msulkowski@jhmi.edu)

In einer doppelblinden, randomisierten Studie (SILEN-C2) wurden HCV-Genotyp-1-Patienten mit dokumentiertem Nichtansprechen auf eine mindestens 12wöchige Peg-IFN/RBV-Therapie im Verhältnis 1:2:1 auf (1) 1x tgl. 240mg BI 201335, (2) 1x tgl. 240mg BI 201335 nach einer 3tägigen lead-in-Phase mit PegIFN/RBV und (3) 2x tgl. 240mg BI 201335 nach einer 3tägigen lead-in-Phase mit PegIFN/RBV randomisiert. Relapser und Patienten mit Leberzirrhose wurden ausgeschlossen. Alle Patienten erhielten die Therapie in Kombination mit Peg-IFN (180ug/Woche) und RBV (1000/1200mg/d) für insgesamt 24 Wochen.

8% brachen die Therapie vorzeitig wegen Nebenwirkungen ab. Die häufigsten Nebenwirkungen waren gastrointestinale Störungen, meist milder Ikterus (Erhöhung des unkonjugierten Bilirubins) (9,2%, 14,2% und 34,3% in den Gruppen 1, 2 und 3) und meist milder bis moderater Hautausschlag oder Photosensitivitätsreaktion (schwerer Hautausschlag in 1,3, 0,7 und 5,7% in den Gruppen 1, 2 und 3). Eine RVR (nicht nachweisbare HCV-RNA bei Woche 4) wurde in 61,8%, 64,1% bzw. 68,9% und eine cEVR (complete early virological response, d.h. HCV-RNA <25 U/ml bei Woche 12) in 68,4%, 68,3% und 62,9% in den Gruppen (1) (n=76), (2) (n=142) und (3) (n=70) erreicht.

Die Dosierung 1x tgl. 240mg BI 201335 in Kombination mit Peg-IFN/RBV wird nun in der Behandlung von HCV-Genotyp-1-Patienten mit früherem Nichtansprechen auf Peg-IFN/RBV weiterverfolgt.

Metabolische Störungen bei HCV-Infektion

Glucosestoffwechsel

Patienten mit chronischer Hepatitis C Genotyp 1 und 3 haben eine 3,5fach reduzierte Insulinsensitivität. Ausserdem stören Opiate und Methadon den Glucose-Metabolismus. Die HCV-Replikation supprimiert die Glukose-Aufnahme in die Leber, in dem sie den Glukose-Transporter GLUT2 herunterreguliert ([Kasai, J Hepatol 2009](#)) (Bemerkung: GLUT4 = Glucosetransporter der Muskulatur). Ausserdem führt die HCV-Replikation zu einer erhöhten intrahepatischen Lipidoxidation und je höher die Lipide, desto geringer die Glucose-Verwertung ([Vanni, Hepatology 2009](#)).

Interessanterweise scheint der Mechanismus der Insulinresistenzentstehung Genotyp-spezifisch zu sein. Das HCV-core-Protein von Genotyp 3a führt über eine Herunterregulation des PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ ; Bemerkung: Rosiglitazon = PPAR γ -Agonist, d.h. Insulinsensitizer) und eine Heraufregulation des SOCS-7 (suppressor of cytokine signal 7) zur Degradation des IRS-1 (insulin receptor substrate 1), während das HCV-core-Protein von Genotyp 1b dies durch die Aktivierung von mTOR (mammalian target of rapamycin) bewirkt ([Pazienza, Hepatology 2007](#)).

HOMA, als Mass für die Insulinresistenz, korreliert mit dem Fibrosegrad. Die Hyperinsulinämie führt zu einer Heraufregulation von Bindegewebs-Wachstumsfaktoren. Stellate cells (Kupffer'sche Sternzellen = Leber-Makrophagen) werden zur Proliferation und Sekretion extrazellulärer Matrix angeregt.

Bei HCV-Positiven ist Diabetes mellitus Typ 2 häufiger, wobei HCV allein nicht in der Lage ist, einen Diabetes auszulösen, sondern zusätzliche Risikofaktoren vorhanden sein müssen.

Lipidstoffwechsel

HCV ist nicht nur mit Insulinresistenz assoziiert, sondern auch mit Lebersteatose und Hypo- β -Lipoproteinämie (Apo B und LDL-Cholesterin vermindert; bei einem Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie führte die HCV-Infektion zur Senkung des LDL-Cholesterin-Spiegels ([Bima, Ann Clin Biochem 2009](#))). Im Blut chronisch infizierter Patienten sind Hepatitis C-Viruspartikel mit Lipoproteinen assoziiert und bilden sogenannte Lipo-viral-particles (LVPs), welche Triglycerid- und Cholesterin-reich sind, an den LDL-Rezeptor binden und infektiös sind (LDL-Rezeptor = HCV-Rezeptor).

HCV infiziert die beiden Organe, welche ApoB-Lipoproteine produzieren. Neben der Leber ist der Dünndarm somit ein HCV-Replikationsort und ein zweites HCV-Reservoir. Häufiger als die Virus-haltigen, kompletten LVPs sind die sogenannten „empty LVPs (eLVP)“, welche ApoB und die HCV-Hüllproteine E1 und E2 enthalten ([Icard, PLoS One 2009](#)).

Lebersteatose

Ca. 50% der Patienten mit chronischer Hepatitis C haben eine Steatose. Das Auftreten und der Schweregrad der Steatose sind mit dem HCV-Genotyp 3 assoziiert. Die Steatose ist ein zytopathischer Effekt des Hepatitis C-Virus. Nur bei Genotyp 3 korrelieren die HCV-RNA-Level mit dem Steatose-Score. Im Falle eines virologischen Ansprechens auf IFN α verschwindet die Steatose und falls es zu einem Relapse kommt, ist sie wieder da. In Gegenwart von HCV-core-Protein Genotyp 3a kommt es zu einer gestörten Lipoprotein-Sekretion und einer gesteigerten Fettsäuresynthese ([Yamauchi, Dig Dis Sci 2005](#); [Piodi, Hepatology 2008](#)).

Bei Patienten mit chronischer Hepatitis C korreliert ApoB invers mit dem Steatose-Score. HCV-Genotyp 3 senkt den Cholesterinspiegel (Genotyp-spezifische Eigenschaft, nicht bei HCV-Genotyp 1 oder 4 beobachtet). Im Falle einer SVR (sustained virological response = anhaltendes Therapieansprechen) verschwindet die Hypocholesterinämie und die Werte normalisieren sich ([Hofer, Am J Gastroenterol 2002](#)).

Im Gegensatz zu anderen Genotypen scheint die HCV-Genotyp 3-induzierte Steatose das Therapieansprechen (d.h. die SVR-Rate) nicht negativ zu beeinflussen. Die Steatose ist eine Folge der Insulinresistenz und nicht umgekehrt.

Metabolische Störungen und Ansprechen auf die HCV-Therapie

Bei Genotyp 1 ist das Vorliegen einer Insulinresistenz (HOMA>2) mit einem schlechteren HCV-Therapieansprechen, d.h. mit einer geringeren SVR-Rate, assoziiert. Nach der HCV-Clearance nimmt die Insulinresistenz ab ([Petta, Antivir Ther 2009](#)) und der Glucose-Metabolismus normalisiert sich.

Die Insulinresistenz verbessert die virale Fitness, verhindert das Erreichen einer SVR und führt zu Steatose und Fibrose-Progression. Durch Behandlung der Insulinresistenz, d.h. Ergänzung der Standardtherapie mit Peg-IFN/RBV durch Metformin (→ Reduktion des HOMA-Scores) konnte in einer Spanischen randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie die SVR-Rate bei therapienaiven Genotyp 1-Patienten insgesamt um 10% und bei Frauen (→ kurzfristiger Gewichtsverlust) sogar um 28% gesteigert werden ([Romero-Gómez, Hepatology 2009](#)).

Eventuell muss mit dem Insulinsensitizer Pioglitazon - wegen des verzögerten Wirkungseintritts - bereits vor Beginn der eigentlichen HCV-Therapie begonnen werden, damit der HOMA-Score bei Start mit Peg-IFN/RBV bereits genügend gesenkt ist ([Serfaty, J Hepatol 2009](#); [Overbeck, J Hepatol 2008](#)). Bei therapienaiven HCV-Genotyp 4-Patienten mit Insulinresistenz war eine Tripel-Therapie mit Pioglitazon, Peg-IFN/RBV der Standardtherapie mit Peg-IFN/RBV überlegen ([Khattab, Liver Int 2009](#)).

HIV-Infektion und Leber

Betreffend **HBV- bzw. HCV-Koinfektion bei HIV-Patienten** wurde auf die **EACS-Guidelines** verwiesen, welche unter folgendem Link zu finden sind:

http://www.europeanidsclinicalociety.org/guidelinespdf/3_Chronic_Hepatitis_B_&_C.pdf.

Weitere Guidelines zum Thema HIV sind unter dem folgenden Link abrufbar:

<http://www.europeanidsclinicalociety.org/guidelines.asp>.

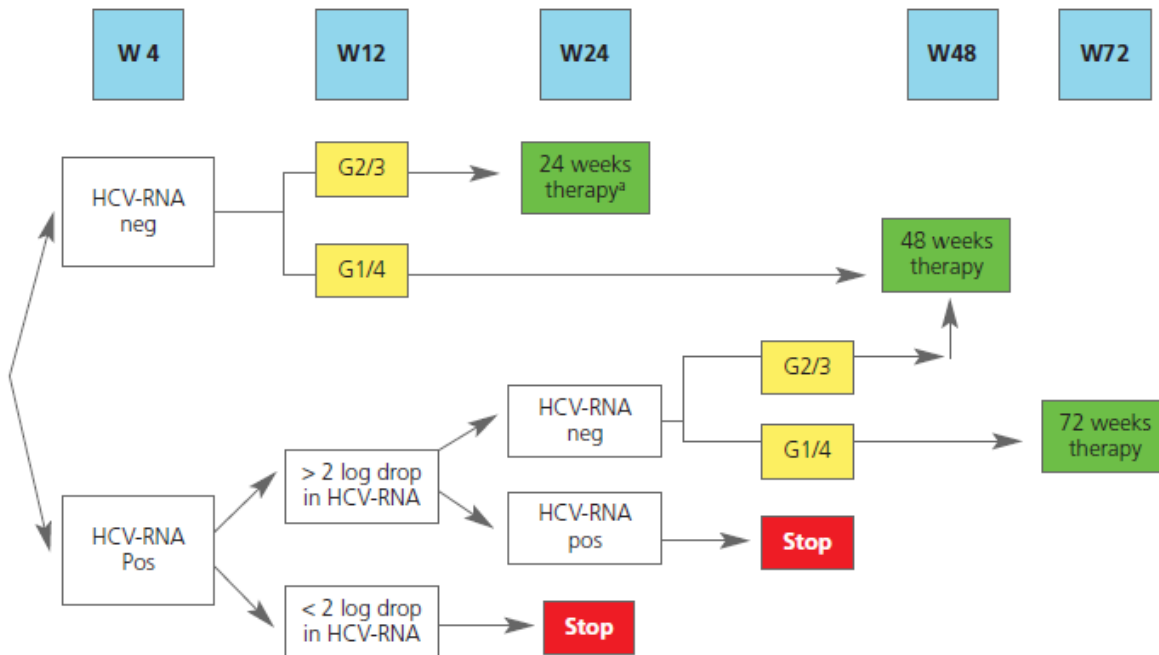
HIV und Hepatitis C

Erwähnenswert ist, dass das **48 Wochen-Dogma bei der HCV-Therapie HIV-Koinfizierter** mittlerweile einer sogenannten „**response-guided therapy**“ gewichen ist.

Wie dem unten abgebildeten Schema zu entnehmen ist, können HIV-Koinfizierte mit HCV-**Genotyp 2/3** während nur **24 Wochen** mit Peg-IFN/RBV behandelt werden, wenn ihre HCV-RNA bereits nach 4 Therapie-Wochen nicht mehr nachweisbar ist (RVR = rapid virological response), ihre Ausgangs-HCV-RNA <400.000 U/ml war und nur eine minimaler Fibrose vorlag. Andernfalls beträgt die Therapiedauer weiterhin **48 Wochen**.

Erreichen HIV-Koinfizierte mit **HCV-Genotyp 1/4** nach 4 Behandlungswochen eine nicht mehr nachweisbare HCV-RNA wird eine **48wöchige HCV-Therapie** empfohlen, andernfalls verlängert sich die Therapiedauer auf **72 Wochen**.

Figure 3: Proposed optimal duration of HCV therapy in HCV/HIV co-infected patients



a) In patients with baseline low viral load (<400 000 IU/ml) and minimal liver fibrosis.

Hilfreich sind sicherlich auch die ausführlichen **AASLD-Practice Guidelines zum Thema Hepatitis C:**

http://www.aasld.org/practiceguidelines/Documents/Bookmarked%20Practice%20Guidelines/Diagnosis_of_HEP_C_Update.Aug%20_09pdf.pdf.

Bei einem Ribavirin-Spiegel >2,2ug/ml ist der negative Effekt von **Abacavir** als Bestandteil der **HIV-Therapie** auf den Erfolg der HCV-Therapie offenbar vernachlässigbar ([Morello, CROI 2009](#)). Bei Gewichts-adaptierter Ribavirin-Gabe kann Abacavir somit **während der HCV-Therapie** weiter gegeben werden ([Amarosa, CROI 2009](#)). Andernfalls ist unter Beachtung allfälliger HIV-Resistenzen eher eine Umstellung auf **Tenofovir** zu empfehlen. **ddl** (Didanosin) ist während der HCV-Therapie gänzlich kontraindiziert. **AZT** (Zidovudin) kann in Kombination mit Ribavirin die Anämie verstärken und **d4T** (Stavudin) erhöht in Kombination mit Ribavirin das Lipodystrophie-Risiko, weshalb diese HIV-Medikamente während der HCV-Therapie ebenfalls vermieden werden sollten (heutzutage jedoch nur noch selten eingesetzt).

Betreffend **Akuter Hepatitis C bei HIV-Positiven** wurde auf ein Poster am CROI 2010 verwiesen: <http://www.retroconference.org/2010/PDFs/640.pdf>.

	Clearance	chronic HCV	predictive value
pRVC	22	3	PPV 88%
no pRVC	4	23	NPV 85%

Ein HCV-RNA-Abfall um >2 log U/ml 4 Wochen nach HCV-Diagnosestellung (pRVC = partial rapid virological response) hat einen positiven prädiktiven Wert (PPV) von 88% und einen negativen prädiktiven Wert (NPV) von 85% für eine spontane Clearance.

In einer multizentrischen Studie an 330 HIV-HCV-Koinfizierten wurde untersucht, ob es zwischen **Insulinresistenz** (IR; **HOMA**) und **Lebersteifigkeit** (LS; **Fibroscan**) eine Korrelation gibt. 150 Patienten (45%) hatten eine signifikante Fibrose (LS \geq 9kPa). Der mediane HOMA-Wert bei Patienten mit LS \geq 9kPa war 3,30 (IQR 2,17-5,16) und 2,09 (IQR 1,37-3,22) bei LS $<$ 9kPa ($p<0,0001$). 39% der Patienten mit HOMA $<$ 4 und 63% mit HOMA \geq 4 zeigten eine LS \geq 9kPa ($p<0,0001$) (ähnliche Resultate bei Ausschluss von Zirrhose-Patienten). In der multivariaten Analyse waren Alter \geq 40 Jahre (AOR 1,85; CI: 1,03-3,29), CD4-Zahl $<$ 200/ul (AOR 3,45; CI: 1,67-7,11), HBV-Koinfektion (AOR 9,25; CI: 2,42-35,31) und HOMA \geq 4 (AOR 5,33; CI: 2,70-10,49) **unabhängige Prädiktoren für eine LS \geq 9kPa** ([Merchant, Gut 2009](#)).

HIV und Noncirrhotic portal hypertension sowie NASH

Eine noch nicht sehr lange bekannte, HIV-assoziierte Lebererkrankung ist die Nicht-zirrhatische portale Hypertension (NCPH = **noncirrhotic portal hypertension**). In der Schweizerischen HIV-Kohorte wurden 15 Patienten mit NCPH charakterisiert und im Rahmen einer Case-Control-Studie mit 75 Kontrollen verglichen. Alle 15 NCPH-Patienten hatten endoskopisch dokumentierte Ösophagusvarizen und in der Leberbiopsie keine Zirrhose. 4 von ihnen verstarben an hepatischen Komplikationen. Eine **längere Didanosin (ddl)-Exposition** konnte als unabhängiger Risikofaktor identifiziert werden ([Kovari, CID 2009](#)). Diese Assoziation wurde auch von anderen bestätigt ([Maida, Antivir Ther 2008](#)). Als möglicher Mechanismus für die Entstehung einer NCPH wird folgender Ablauf diskutiert: ART (ddl) / Immunhyperaktivierung durch HIV \rightarrow Endothelschaden \rightarrow Venenthrombose / erworbene Thrombophilie \rightarrow hepatoportale Stenose \rightarrow parenchymale Ischämie \rightarrow NCPH ([Mallet, AIDS 2009](#)).

Ferner kann bei HIV-Patienten, welche antiretroviral behandelt werden und eine nicht durch Hepatitis B- oder -C-Koinfektion oder Alkohol erklärable chronische Transaminasenerhöhung aufweisen, häufig eine **NASH** (non-alcoholic steatohepatitis) auf dem Boden einer Insulinresistenz diagnostiziert werden ([Ingiliz, Hepatology 2009](#)).

Lebertransplantation bei HIV-Infizierten

Dank HAART ist die Lebenserwartung der HIV-Positiven gestiegen. Die AIDS-bedingte Mortalität nimmt ab und die Leber-bedingte Mortalität zu. Das Thema Lebertransplantation bei HIV-Infizierten wird in nächster Zeit an Bedeutung gewinnen.

	West-Europa	Nordamerika
HIV-positiv	540.000	1.125.000
Anteil HBV-koinfiziert	33%	28%
Anteil HCV-Koinfiziert	9%	9%

Eine HIV-Koinfektion führt bei HCV-Infizierten zu einer beschleunigten Progression der Lebererkrankung und zu einer verkürzten Lebenserwartung. Auf der Transplantationswarteliste ist die Mortalität bei HIV-HCV-Koinfizierten mit 25-35% deutlich höher als bei HCV-Monoinfizierten. Eine vollständig supprimierte HI-Virämie ist mit einem besseren Überleben assoziiert.

In Spanien werden in allen Transplantationszentren auch HIV-Patienten transplantiert, während das in Deutschland nur in 1/3 der Transplantationszentren der Fall ist. Bezüglich Überleben nach Lebertransplantation gibt es zwischen HBV-HIV-Koinfizierten und HBV-Monoinfizierten keinen Unterschied (HBV-Reinfektion durch Immunglobuline und anti-HBV-

Medikamenten gut vermeidbar). Das kurzfristige Patienten- und Transplantat-Überleben ist bei HIV-HCV-Koinfizierten und HCV-Monoinfizierten ähnlich ([Ragni, JID 2003](#)). Das mittel- bis langfristige Outcome bei HIV-HCV-Koinfizierten aber schlechter ([Miro, CROI 2009](#)). Als prognostisch ungünstig haben sich u.a. folgende Faktoren erwiesen: HCV-Genotyp 1 (HR 2,38) und Zentrum mit <5 Lebertransplantation bei HIV-Positiven (HR 3,23). In der Schweiz werden jährlich(?) 10 Lebertransplantationen bei HIV-Positiven durchgeführt. Gemäss EACS-Guidelines sollten Patienten mit einem MELD-Score <15, einer CD4-Zellzahl >100/ul und Optionen für eine dauerhaft effektive HAART bezüglich Lebertransplantation evaluiert werden. Insbesondere ist bei HCV-HIV-Koinfizierten mit Zirrhose und der ersten Dekompensation die Evaluation einer Lebertransplantation angezeigt, da das Einjahres-Überleben schlecht ist. Schwierigkeiten sind unter anderem das Management einer HCV-Re-Infektion nach Transplantation (tiefe SVR-Rate bei Peg-IFN/RBV-Therapie mit Therapiebeginn 7 (5-11) Monate nach Transplantation: insgesamt 22% (n=41), Gt1/4 11%, Gt2/3 46%) sowie additive Medikamententoxizität und -interaktionen ([Miro, J HIV Ther 2007](#)).