

EASL 2004, Berlin

39th Annual Meeting of the European Association of the Study of the Liver

14.-18. April, 2004



Zusammenfassung von

Dr. Patrick Schmid, St. Gallen

Inhaltsverzeichnis

Hepatitis-B-Infektion	2
HBeAg positive CHB	2
HBeAg negative CHB	2
Telbivudine	3
Hepatitis-C-Infektion	3
Natural history	3
Cannabis als Risikofaktor für Fibroseprogression?	3
HIV/HCV-Coinfektion und HAART	3
Therapie	4
Genotyp 2 / 3	4
Genotyp 1	4
Genotyp 4	4
Normale Transaminasen	5
Neue Medikamente	5
Proteasehemmer	5
Polymerasehemmer	5
Caspase-Hemmer	5
Viramidine	6
HIV/HCV-Coinfektion	6



Hepatitis-B-Infektion

Wie schon bei der Hepatitis C hat sich auch bei der Therapie der Hepatitis B in den letzten Jahren einiges getan. Neben Interferon-alfa und Lamivudin ist nun auch Adefovir in der Schweiz neu zur Behandlung der Chronischen Hepatitis B (CHB) zugelassen, vorerst aber nur bei lamivudinresistenter CHB krankenkassenpflichtig. Alle 3 zugelassenen Medikamente haben Vor- und Nachteile. Adefovir wird v.a. auch sehr teuer sein (monatlich Behandlungskosten ca 950.-SFR). Die baldige Zulassung von Peglnterferon wird erwartet.

HBeAg positive CHB

Das Peglnterferon bei der HBeAg positiven CHB dem konventionellen INF überlegen ist wurde bereits gezeigt (HbeAg loss 24% versus 12%, Cooksley et al, J Viral Hepatitis 2003).

Die Mehrheit der Experten empfiehlt bei der HbeAg-positiven CHB nach wie vor Interferon, respektive demnächst Peglnterferon als first line-Therapie. Die Therapiedauer ist zeitlich begrenzt (idR 4-6 Monate) und die Rate von anhaltendem Therapieansprechen, respektive die Serokonversion deutlich häufiger als unter Therapie mit den zugelassenen Nukleosidanaloga. Schwierig zu behandeln sind aber nach wie vor Patienten mit normaler ALAT, hoher HBV-Viruslast und HBV-Genotyp C (eine HBV-Genotypisierung gehört noch nicht zur Alltagsroutine). Entschliesst man sich zu einer Behandlung mit Lamivudin oder Adefovir soll die Behandlung mindestens 4-6 Monate über die HBV-Clearance hinaus gegeben werden. Die optimale Therapiedauer ist aber unklar und man muss sich bewusst sein, dass meist eine Dauertherapie nötig sein wird.

HBeAg negative CHB

Bei der HbeAg negativen CHB handelt es sich um oft um eine späte Phase in der natural history einer chronischen Hepatitis B. Oft handelt es sich bereits um ältere Patienten. Die Prävalenz nimmt weltweit zu (Mittelmeerraum 50-80% der CHB!, Südostasien 30-40%, Nordeuropa/USA 10-40%). Oft besteht nur eine diskrete oder intermittierende Transaminasenerhöhung aber schon eine fortgeschrittene Fibrose oder gar Zirrhose. Die rezidivierenden Entzündungsschübe sind assoziiert mit einer Leberdekompensation, so dass eine Unterdrückung der Virusreplikation sehr wahrscheinlich das Risiko einer hepatischen Dekompensation verringern kann. Alle 3 Medikamente kommen hier als firstline-Therapie in Frage. In einer grossen Multicenterstudie wurden Patienten (mean ALAT 3xULN) während 48 Wochen mit a) Peglnterferon 180ug + Placebo, b) Peglnterferon + Lamivudin oder c) Lamivudin-Monotherapie behandelt. Bei Therapieende war die Kombinationstherapie bezüglich ALAT-Normalisierung überlegen (60% normale ALAT versus 44% unter Lamivudin Mono), eine HBV-DNA <20'000 wurde bei 43/44% der Patienten unter Peglnterferon aber bei nur 29% der Patienten unter Lamivudin erzielt. Am Ende des Follow-up (week 72) war der Vorteil der kombinierten Behandlung aber verschwunden, d.h. Peglnterferon alleine genau so gut wie Peglnterferon + Lamivudin. Der HBsAg Verlust betrug 4 resp 3% in den Peglnterferon Gruppen, in der Lamivudin-Gruppe wurde ein HBsAg loss bei gar keinem Patienten beobachtet. Die Daten zeigen, dass eine Peglnterferontherapie bei Patienten mit einer HBeAg negativen CHB durchaus in Betracht gezogen werden kann, insbesondere wenn die Transaminasen erhöht sind.



Allerdings sind die Daten von Adefovir (79% HBV-DNA <1000Kop/ml nach 3 Behandlungsjahren, 5,9% Resistenz) doch vielversprechend (Hadziyannis et al. EASL 2004).

Shiffmann et al zeigten, dass unter Adefovir (wenn auch sehr selten) eine HbsAg-Serokonversion beobachtet werden kann. 9 der 578 Patienten (1,9%) mit ADV-Monotherapie erreichten eine Serokonversion nach im Mittel 72,6 Wochen. Dies ist jedoch kaum mehr als die spontane HBsAg loss-Rate, die in westlichen Ländern auf 1-2%/J, in Endemiegebieten auf 0.05-0.8%/J geschätzt wird. 6 der 9 Patienten mit Serokonversion hatten einen HBV-Genotypen A.

Telbivudine

LdT (= Telbivudine) ist ein spezifischer und potenter Hemmer der HBV-Replikation. Han et al haben LdT alleine versus LdT + Lamivudin, versus Lamivudin-Mono verglichen. Nach einem Jahr war LdT signifikant besser als Lam bezüglich Virussuppression und ALAT-Normalisierung. Erstaunlicherweise schnitt die Kombinationsbehandlungsgruppe schlechter ab (nicht signifikant) als die LdT-Monotherapiegruppe. Die Ursache dafür ist unklar, ein kompetitiver Mechanismus der beiden Nukleosidanaloga wäre denkbar.

Hepatitis-C-Infektion

Natural history

Cannabis als Risikofaktor für Fibroseprogression?

Eine französische Gruppe (Grenard et al, AASLD 2002) hat kürzlich eine up-Regulation des Cannabinoidrezeptors CB1 in den hepatischen Myofibroblasten bei Zirrhosepatienten beschrieben. Aus der gleichen Gruppe (Hezode et al.) kommt nun eine epidemiologische Studie, die erstmals eine Assoziation von täglichem Kannabiskonsum und Fibroseprogression bei Patienten mit Hepatitis C aufzeigt (OR = 3.8). Wie wir wissen, ist aber der genaue Zeitpunkt der Infektion oft schwierig zu definieren. Auf möglich confounders wurde in der Arbeit nicht eingegangen. Es handelt sich somit um eine interessante und klinisch relevante Hypothese, die aber noch bestätigt werden muss.

HIV/HCV-Coinfektion und HAART

HIV-HCV-Coinfizierte Patienten haben eine raschere Progression der Hepatopathie als HCV-Monoinfiziert und die HCV-bedingte Morbidität und Mortalität spielt in dieser Patientenpopulation eine immer grössere Rolle. Ob sich die HIV-Therapie (HAART) auch günstig auf die Progression der Hepatopathie auswirkt, war bisher unklar. Die Puerto Rico-New York Hepatitis C Study Group (Bräu et al) hat 685 HCV-Monoinfizierte und 297 Coinfizierte, bei denen eine Leberbiopsie durchgeführt wurde, untersucht. Die HIV-Viruslast war stark assoziiert mit der Fibroseprogression, die CD4-Zellzahl erstaunlicherweise nur leicht. Bei Patienten mit vollständig supprimierter HI-Viruslast war die Fibroseprogression vergleichbar mit derjenigen der



HCV-Monoinfizierten. Auf die Dauer der HAART wurde nicht eingegangen. Auch wurden verschiedene Anti-HIV-Regime nicht verglichen.

Therapie

Genotyp 2 / 3

Bei der chronischen Hepatitis C ist der Genotyp der wichtigste Prädiktor für ein anhaltendes Therapieansprechen auf eine auf Interferon basierende Therapie. Die kürzlich publizierte Studie von Hadziyannis et al (Ann Intern Med 2004) zeigt, dass bei G2/3 eine Therapiedauer von 24 Wochen und eine Ribavirindosis von 800mg/d genügen. In der DITTO-Studie (n = 77) wurde dieser Behandlungsalgorithmus bestätigt. Dabei wurde die initiale HC-Viruskinetik unter Therapie untersucht: 94% der Patienten mit G2/3 waren "rapid viral responders", während bei G1 nur 51% "rapid responders" waren.

Es stellt sich die Frage, ob bei G2/3 die Therapiedauer weiter verkürzt werden kann. In der italienischen Studie von Mangia et al wurden die Patienten 3:1 randomisiert in eine Gruppe A (Behandlungsdauer = 12 Wo, sofern HCV-RNA nach 4 Wochen negativ) und eine Gruppe B (Behandlungsdauer = 24 Wo). Die verwendete PegInterferon-Dosierung lag mit 1.0mcg/kg leider tiefer als die üblicherweise empfohlene Dosierung von 1.5mcg/kg. Der EVR war bei den 130 Pat die 12 Wo behandelt wurden mit 99.2% exzellent, die sustained virologic response rate betrug 89.2%, was natürlich ein sehr gutes Resultat ist. Dennoch 10% der Patienten zeigten nach Absetzen der Therapie einen Relapse. Eine wesentlich grössere Studie mit dem Namen "ACCELERATE" (PegInterferon alfa-2, 1400 Patienten!) vergleicht nun 16 versus 24 Wo Therapie und wird die Frage nach der optimalen Therapiedauer bei G2/3 hoffentlich beantworten können.

Genotyp 1

Patienten mit G1 sind immer noch schwierig zu behandeln, aber auch hier hat sich die SVR verbessert und beträgt ca 50%. Strategien zur Verbesserung der Ansprechrate sind:

- Verlängerung der Therapiedauer (72 Wochen)
- Verbesserung der Adherence
- neue Kombinationstherapien (Amantadin, Thymosin α 1-ein Immunmodulator)
- neue Dosierungsstrategien von PegInterferon + Ribavirin

Die Mehrheit der Studien zeigt trendmässig eine leichte Ueberlegenheit von Trippletherapien gegenüber der 2er-Therapie. Die Datenlage ist hier aber nicht konklusiv.

Berg et al (AASLD 2003) zeigten die Ueberlegenheit einer verlängerten Therapie, wenn gleichzeitig 3 ungünstige Prädiktoren (G1, hohe Viruslast, BMI > 25kg/m²) vorhanden sind: 48 Wo : SVR 22%, 72 Wo SVR 51%.

Genotyp 4

Der HCV-Genotyp 4 gilt traditionell als "difficult to treat". Diago et al (Ann Intern Med 2004) haben gezeigt, dass Patienten mit G4 zwar 48 Wochen und mit der Standard-Ribavirin-dosis (1000-1200mg/d) behandelt werden sollen. Die SVR beträgt dann aber 79% und ist damit vergleichbar mit G2/3.



Normale Transaminasen

1/3 der Pat (bis zu 46%) mit chronischer Hepatitis C haben persistierend normale Transaminasen. In der Histologie hat die Mehrheit dieser Patienten einen gewissen Leberschaden. Mehrheitlich ist dieser mild, einige Patienten zeigen aber doch eine relevante Fibrose oder bereits Zirrhose (6% Brückenfibrose, 6% Zirrhose; Schiffmann et al, J Infect Dis. 2000). Die erste und einzige grössere (n=514) Studie bei Patienten mit persistierend normalen Transaminasen ("PNALT", d.h. ALAT mindestens 3x normal während 6 bis 18 Monaten) ist nun abgeschlossen. Die Patienten wurden randomisiert (3:3:1) in Behandlung 24 Wo, 48Wo und keine Therapie. Die Resultate waren annähernd so gut wie bei den Patienten mit erhöhten Transaminasen. Die overall SVR-Rate betrug in der Gruppe, die 48 Wo behandelt wurden, 78%. Die widerspricht der früheren Annahme, dass Patienten mit normalen Transaminasen schlechter auf eine auf Interferon basierende Therapie ansprechen. Auch bei den Patienten mit normalen Transaminasen hat sich der Genotyp-abhängige Behandlungsalgorithmus bewährt. Im Vergleich zu den "non-Respondern" zeigten die Patienten mit SVR eine Abnahme der Müdigkeit und eine Verbesserung der Lebensqualität. Zudem zeigten die Patienten, die auf die Therapie ansprachen, einen weiteren Abfall der ALAT (innerhalb des Normbereiches) von ca 50U/l auf 10-20U/l. Interessant auch, dass in der Kontrollgruppe doch bei ca 50% im Verlauf ein diskreter Anstieg der ALAT zu beobachten war.

Es gilt also die Strategie "watch and wait" zu überdenken.

Denn die Chance für eine SVR nimmt um ca 8% ab, wenn mit der Therapie 10 Jahre zugewartet wird (Forster et al., AASLD-meeting 2003). Die Transaminasenerhöhung wird in Zukunft an Bedeutung verlieren und die Indikation zur Leberbiopsie und gegebenenfalls Therapie wird man in dieser Patientengruppe grosszügiger stellen.

Neue Medikamente

Proteasehemmer

Der Serinproteasehemmer BILN-2061 zeigt eine gute anti-virale Aktivität bei Patienten mit Hepatitis C (Genotyp 1) und kann oral verabreicht werden. Eine Dosisfindungsstudie und ein mathematisches Viruskinetikmodell wurden vorgestellt (Herrmann et al.). Vielversprechend ist v.a. der rasche initiale Abfall der HCV-RNA, der im Vergleich mit den aktuellen, auf Interferon basierenden Therapien deutlich stärker ist.

Polymerasehemmer

Eine erst klinische (Dosis findungs-) Studie mit NM283 wurde gezeigt. Eine weitere Testung (alleine und in Kombination mit PegInterferon alfa) ist geplant. Weitere Substanzen sind in der pipeline.

Caspase-Hemmer

Bei verschiedenen Lebererkrankungen (HCV, HBV, NASH, PBC) wird eine erhöhte Apoptose-Rate in der Leber beobachtet. IDN-6556, ein oral verfügbarer antiapoptotischer Caspasehemmer senkt die Transaminasen bei HCV-Patienten



(n=48) signifikant und scheint eine gute Verträglichkeit aufzuweisen (Behandlungsdauer bisher 14 Tage).

Viramidine

Viramidine ist die Prodrug von Ribavirin, die Umwandlung erfolgt in der Leber durch die Adenosin Deaminase. In einer Phase 2 Studie kam es unter Viramidine + PegInterferon im Vergleich zu Ribavirin + PegInterferon zu signifikant weniger Anämien bei vergleichbarer Wirksamkeit.

HIV/HCV-Coinfektion

Obwohl die Durchführung einer HCV-Therapie bei koinfizierten Patienten aufgrund der rascheren Progression der Hepatopathie sehr wichtig ist, gestaltete sich die Therapie bei den Koinfizierten bisher sehr schwierig. Die SVR-Rate unter konventionellem Interferon + Ribavirin beträgt im Mittel nur gerade ca. 20%. APRICOT ist die erste grosse HCV-Therapiestudie bei Koinfizierten (G1 61%, Zirrhose 16%, mittlere CD4-Zellzahl 520, Therapiedauer in allen 3 Behandlungsarmen =48Wo). Die Resultate wurden erstmals am CROI 2004 in San Francisco vorgestellt und nun auch hier am EASL gezeigt: Peginterferon alfa-2a + Ribavirin ist besser PegInterferon alleine und deutlich besser als INF-alfa + Ribavirin. Die SVR unter PegInterferon + Ribavirin betrug 40% (G1 29%, G 2/3 62%). Die Ribavirindosierung in dieser Studie betrug für alle Genotypen 800mg/d. Aufgrund der neueren Erfahrung bei den Monoinfizierten würde man bei Genotyp 1/4 heute eine höhere Dosierung wählen. Der Vorteil ist bei den Koinfizierten aber noch nicht klar gezeigt. Es zeichnet sich ab, dass HIV-positive Patienten mit Genotyp 2/3 länger als Monoinfizierte behandelt werden müssen. Nach einer 24-wöchigen Therapie beträgt die Relapserate nämlich ca 50%.