

Virale Hepatitiden – was war wichtig / was war neu in 2019?

Jürgen K. Rockstroh

Foto: Pixabay

Neue Ansätze in der Behandlung der Hepatitis B und D

Weltweit sind 250 Millionen Menschen mit dem Hepatitis-B-Virus infiziert. Die Behandlung der chronischen Hepatitis B erfolgt heute mit antiviralen Medikamenten, die eine Virusvermehrung eindämmen, aber die Infektion nicht ausheilen können. Eine zusätzliche Komplikation stellt die Koinfektion mit dem Hepatitis-Delta-Virus (HDV) dar, das vom Hepatitis B Virus abhängig ist. Eine spezifische Therapie der Hepatitis Delta gibt es bisher nicht. Effiziente und nebenwirkungsarme Therapien werden daher dringend benötigt, denn weltweit sind etwa 15 Millionen Menschen mit Hepatitis B und D koinfiziert.

Erfreulicherweise sind mittlerweile neue Wirkstoff-Kandidaten gegen Hepatitis B und auch D identifiziert worden, die sich aktuell in der klinischen Erprobung befinden. Ein potientes Angriffziel stellen dabei die Mechanismen dar, über die das Virus in die

Leberzelle eindringt. Eine Substanz befindet sich dabei bereits in einem fortgeschrittenen Stadium der Entwicklung. Myrcludex B ist ein synthetisches Polypeptid, das den NCTP-Rezeptor blockiert, den das Virus benötigt um an die Zelle anzudocken (1).

Fortschritte gibt es auch bei der Hepatitis B Therapie mit dem Ansatz, die Transkription der Virus-DNA mittels RNA-Interferenz Therapie zu stören. Eine weitere Strategie, die verfolgt wird, besteht darin, den Aufbau des Capsids zu stören und damit den Vermehrungszyklus des Virus zu unterbrechen. Sogenannte „Capsid-Assembly Modulatoren“ (CAM) bewirken, dass das Virus nur noch leeres Capsid generieren kann. Erwähnenswert sind ferne therapeutische HBV-Vakzine Kandidaten, die aktuell in klinischer Prüfung sind. Wenngleich die Fülle der neuen Wirkstoffkandidaten beeindruckend ist, liegen doch noch einige Jahre der klinischen Forschung vor uns, bevor man mit der erfolgreichen Zulassung dieser Substanzen rechnen kann. So lange bleiben Entecavir und

Tenofovir aus der Gruppe der nukleos(t) idanalogen Reverse-Transkriptase-Hemmer die Säulen der Hepatitis B Behandlung. Aber auch hier zu gab es neue Daten in 2019, die nachfolgend zusammengefasst sind.

Switch von Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) zu Tenofovir alafenamide (TAF): Was kann man erwarten?

In 2019 wurden bei der EASL in Wien erstmals Daten zur großen Phase-III Switch Studie „4018“ vorgestellt, bei der Patienten mit chronischer Hepatitis B, die länger als ein Jahr stabil mit TDF behandelt wurden und deren HBV-Viruslast erfolgreich supprimiert war, 1:1 entweder zu TAF 25mg/d gewechselt wurden oder aber ihre ursprüngliche TDF-Therapie beibehielten (2). Insgesamt konnten 488 Patienten eingeschlossen werden. Primärer Studienendpunkt war Anteil der Patienten mit einer HBV-DNA ≥ 20 IU/ml. Zu Woche 48 erhalten dann alle Studienteilnehmer open-label TAF. Zu Woche 48 zeigte sich die Nicht-Unterlegenheit von TAF versus TDF (siehe Abbildung 1). Insgesamt zeigte sich eine erfreulich hohe Suppressionsrate von 96% für beide Studienarme. Es wurden keine virologischen Durchbrüche oder Resistenzbildungen beobachtet.

Wie bereits auch für entsprechende Switch-Studien im HIV-Bereich gezeigt, führte der Wechsel zu TAF zu einem signifikanten Anstieg der Knochendichte in Hüfte und Wirbelsäule sowie einer Verbesserung der Knochenumsatz-Marker. Ebenso konnte eine

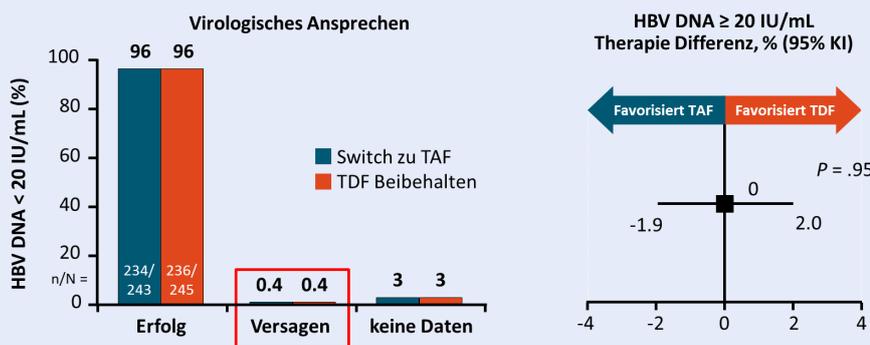


Abb. 1: Studie 4018: HBV DNA ≥ 20 IU/mL zu Woche 48 (Primärer Studienendpunkt)

Verbesserung der quantitativen Proteinurie-Marker unter TAF beobachtet werden. Zusätzlich zeigte sich eine signifikant höhere Rate an GPT-Normalisierungen zu Woche 48 unter TAF gegenüber der fortgeführten TDF Therapie.

Ist Tenofovir (TDF) Entecavir (ETV) überlegen hinsichtlich des Absenkens des Risikos für ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) bei der chronischen Hepatitis B?

Für eine kontroverse Diskussion sorgte eine Studie aus Hongkong, die bei der EASL 2019 vorgestellt wurde, die das HCC Risiko bei Patienten mit chronischer Hepatitis B, die entweder mit Entecavir oder Tenofovir behandelt wurden, verglichen hat (3). Insgesamt wurden 29.350 chinesische Patienten mit chronischer Hepatitis B, die entweder mit TDF (n=1309) oder ETV (28.041) zwischen Januar 2008 und Juni 2018 behandelt wurden eingeschlossen. Ausgeschlossen wurden Patienten mit zusätzlicher Hepatitis C oder HIV-Infektion, Patienten mit HCC oder Z.n. Lebertransplantation vor oder in den ersten 6 Monaten nach Beginn der HBV-Therapie und Patienten mit vorheriger Interferon-Therapie oder Therapie mit anderen Nukleosidanaloga (z.B. 3TC, Adefovir, Telbivudin). Insgesamt wurden 8 HCC bei den mit TDF behandelten Patienten (0.6%) und 1386 HCC-Fälle bei den mit Entecavir behandelten Patienten (4.9%) im Beobachtungszeitraum diagnostiziert. Um eine Balance in den klinischen Charakteristika zwischen den beiden Gruppen herzustellen, wurden Propensity-Score-Gewichtung und -Matching (1:5) eingesetzt. Nach Propensity-Score-Gewichtung waren die Patienten-Charakteristika zu Baseline vergleichbar. Eine TDF-Therapie war nach mit einem niedrigeren HCC-Risiko als eine Entecavir Behandlung assoziiert (Hazard Ratio, 0.36; 95% Konfidenzintervall 0.16–0.80; P =0.013). Kritisch anzumerken ist jedoch, dass die TDF-Patienten jünger und häufiger HBeAg positiv waren und zugleich weniger häufig männlich, eine Zirrhose bei Baseline hatten oder einen Diabetes aufwiesen. Allesamt Faktoren, die auf das HCC Risiko einen Einfluss haben. Ob komplexe statistische Methoden dafür korrigieren können bleibt zweifelhaft angesichts der großen Differenz der Anzahl

der jeweiligen Patienten in den zwei verschiedenen Medikamentengruppen. Bisherige Europäische Beobachtungsstudien zum HCC unter einer laufender Hepatitis B Therapie haben keine Unterschiede zwischen Entecavir oder Tenofovir behandelten Patienten hinsichtlich des HCC-Risikos feststellen können (4-6).

Wie klappt es mit der HCV Microelimination?

Auch 2019 gibt es erneut Berichte über Fortschritte hinsichtlich der HCV-Microelimination insbesondere in gut zugänglichen Patientengruppen wie Hämophile oder Dialysepatienten (7). Die Revolution in der Behandlung von Hepatitis C durch die Entwicklung von direkt wirkenden antiviralen Medikamenten hat international das Interesse an einer globalen Eliminierung der Erkrankung, die als eine Bedrohung der öffentlichen Gesundheit gesehen wird, geweckt. Dafür hat die WHO folgende Zielmarken ausgegeben: Reduktion der Zahl der Hepatitis-Infektionen bis 2030 um 80 Prozent bei gleichzeitiger Reduktion der Sterblichkeit um 65 Prozent. Erste Länder haben dieses Jahr schon das Erreichen der 2030 Ziele in Aussicht gestellt (8). Auch bei der Behandlung der HIV/HCV-koinfizierten Patienten zeigten sich Fortschritte, allerdings bleiben HCV-Reinfektionen eine Herausforderung in der HCV-Elimination innerhalb dieser Patientengruppe.

Kann eine akute Hepatitis C auch mit nur 6 Wochen Sofosbuvir/Velpatasvir behandelt werden?

Dieses Jahr bei der AASLD in Boston wurden

erstmalig Daten der laufenden NIH REACT Studie vorgestellt, die 6 versus 12 Wochen Sofosbuvir/Velpatasvir zur Behandlung der vor kurzem erworbenen Hepatitis C untersucht hat (9). Die rasche Behandlung der neu erworbenen Hepatitis C gerade in Gruppen mit hohem Risiko für Reinfektion und Transmission der HCV-Infektion auf andere ist von größter Wichtigkeit, wenn man die gegenwärtige akute HCV-Epidemie, insbesondere bei Männern die Sex mit Männern haben, eingrenzen möchte. Leider zeigten sich in der Gruppe der Patienten mit der kurzen Behandlungsdauer signifikant mehr HCV-Relapse (6 in Studienarm A versus 0 im Studienarm B), so dass die Studie vorzeitig vom DSMB (Data Safety Monitoring Board) abgebrochen wurde. Die End-of-treatment (ETR) und Sustained-virological response (SVR) 12-Raten für die beiden Studienarme sind in der Tabelle 1 zusammengefasst. Damit sollte eine kürzlich erworbene HCV-Infektion nicht kürzer behandelt werden.

HCV Prä- und Postexpositionsprophylaxe

Bislang lagen keine Daten zur HCV-Prä- oder Postexpositionsprophylaxe mit direkt wirksamen antiviralen Medikamenten vor. Bei der AASLD in Boston wurden dieses Jahr direkt zwei neue Studien vorgestellt, die Patienten mit bevorstehender Organtransplantation von einem HCV-positiven Organspender mit antiviralen HCV-Medikamenten vor und nach Organtransplantation behandelt haben (10,11). In der kanadischen Untersuchung wurden 25 Teilnehmer ohne Hepatitis C oder Lebererkrankung, die eine Herz, Lunge, Nieren

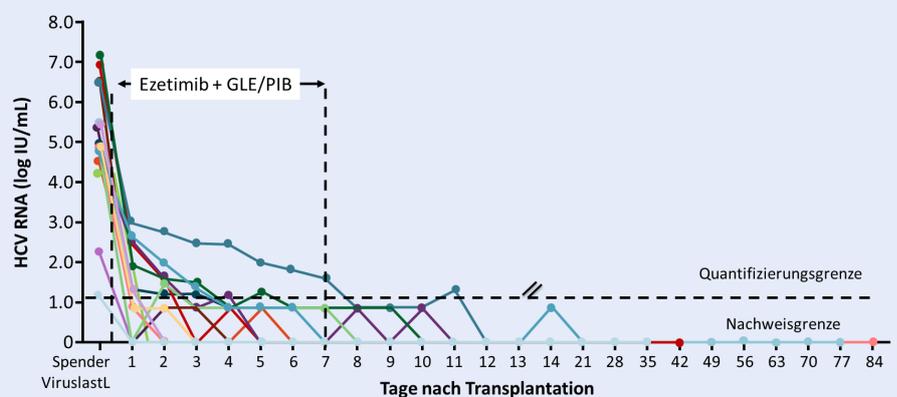


Abb. 2: REACT Verlauf der Serum HCV-RNA nach Organtransplantation von einem HCV-positiven Spender.

Tab. 1: REACT Studie: Effektivität von 6 Wochen SOF/VEL (ARM A) versus 12 Wochen SOF/VEL (ARM B)

	ARM A n/N (%) 95% CI	ARM B n/N (%) 95% CI	Gesamt n/N (%)	p-Wert (A vs B)
ETR	62/67 (93) 83-98	56*/60 (93) 84-98	118/127 (93)	0.861
SVR12	53/67 (79) 67-88	57/60 (95) 86-99	110/127 (87)	0.027

oder Pankreas-Nieren Transplantation von einem HCV-positiven Spender erhielten, eingeschlossen. Die Organempfänger erhielten jeweils eine Dosis Ezetimib sowie Glecaprevir/Pibrentasvir (GLE/PIB) vor Organtransplantation und für 7 Tage fortlaufend nach erfolgter Transplantation. Im Tierversuch blockiert der Cholesterinsenker Ezetimib den Eintritt von HCV in die Leberzelle und mag so die Wirkung der DAA-Prophylaxe verstärken. Die Organspender hatten überwiegend eine HCV-Infektion Genotyp 1a oder 3 und wiesen eine mediane HCV-Viruslast von 5.11 log IU/mL auf. Die Organempfänger erhielten überwiegend eine Lungen- (n=12) oder Herztransplantation (n=8). Primärer Studienendpunkt war nicht nachweisbare HCV-RNA 12 Wochen nach erfolgter Organtransplantation (SVR12). 100% der Patienten wiesen eine nicht nachweisbare HCV-RNA 12 Wochen nach Transplantation auf. Der Verlauf der Serum HCV-RNA der Organempfänger ist in Abbildung 2 dargestellt: 7/25 Organempfängern (28%) erreichten eine SVR6. Von drei Patienten mit detektierbarer HCV-Viruslast nach Therapie-

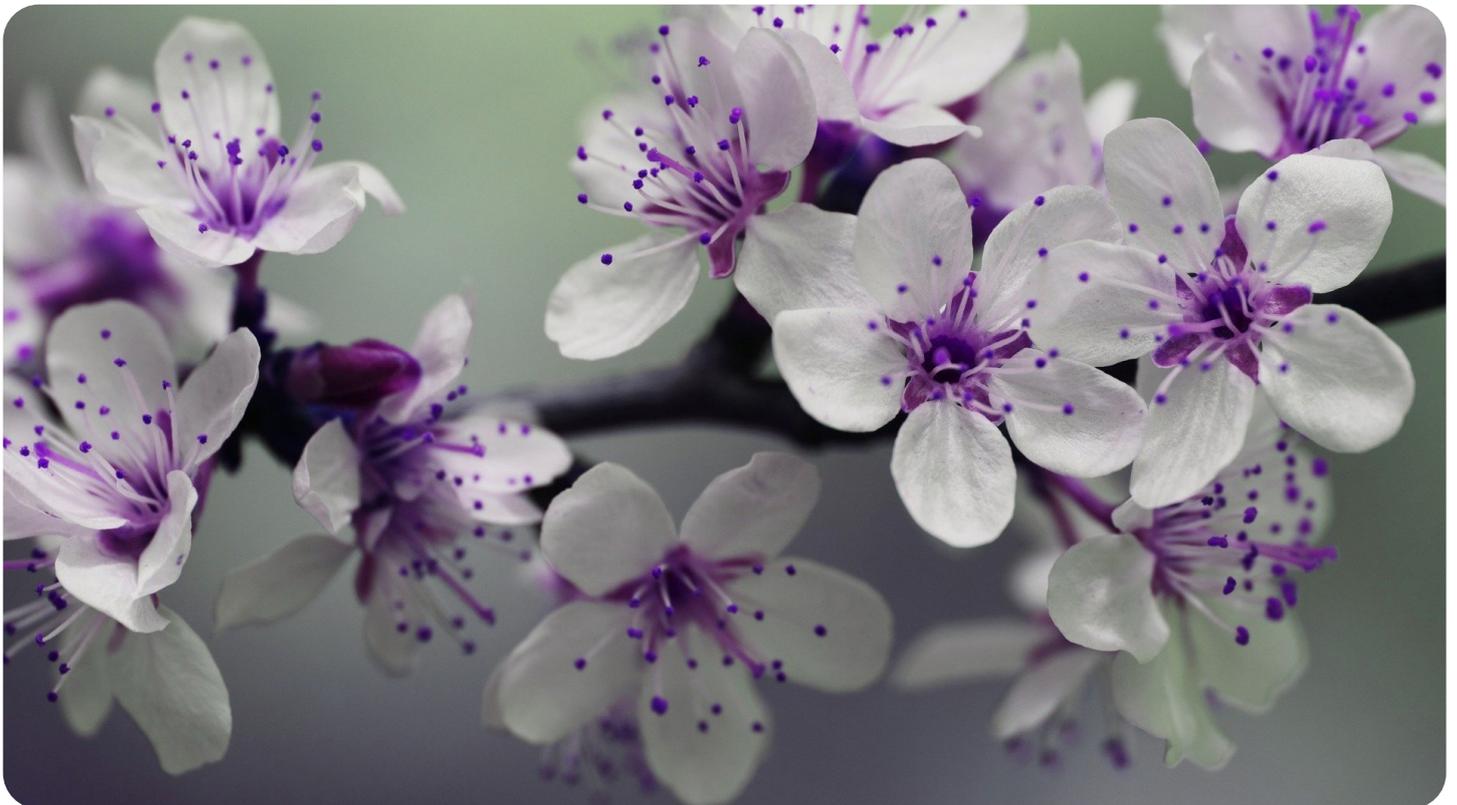
ende erreichten 2 eine SVR12 und 1 eine SVR6.

Ähnlich gute Ergebnisse ergaben sich in einer kleineren Studie an Patienten mit Nierentransplantation, die ebenfalls Organe von HCV-positiven Spendern erhielten. Hierbei erhielten die Nierenempfänger GLE/PIB als Einzeldosis 3 Stunden vor Nierentransplantation und anschließend täglich für 4 Wochen nach Transplantation. Bis jetzt konnte keine HCV-Übertragung bei dieser kleinen Studiengruppe beobachtet werden. Damit dürfte ein erstes „Proof-of-concept“ hinsichtlich einer möglichen HCV Prä- und Postexpositionsprophylaxe im Transplantationsbereich geglückt sein.

Zusammenfassung

Trotz guter Möglichkeiten der langfristigen Virusunterdrückung ist die chronische Hepatitis B für die meisten Betroffenen nach wie vor eine unheilbare Krankheit. Unterschiedliche Strategien für eine dauerhafte Elimination des Virus werden untersucht. Bis zur Einführung neuer Wirkstoffkandidaten bleiben Entecavir und Tenofovir die Säulen

der HBV-Therapie. Mit Einführung von TAF steht eine gleich wirksame HBV Therapie zur Verfügung, die hinsichtlich möglicher Knochen- und Nierentoxizität voraussichtlich einige Vorteile in der Langzeitbehandlung mit sich bringt. Ob Tenofovir möglicherweise ein niedrigeres HCC-Risiko mit sich bringt als eine HBV-Therapie mit Entecavir kann aktuell nicht abschließend geklärt werden, hier sind weitere Beobachtungsstudien notwendig. Bei der Hepatitis C mehren sich erfolgreiche HCV-Eliminations-Berichte, zumindest für einige Schlüsselpopulationen und in einzelnen Ländern mit gut entwickelten Eliminations-Strategien. Bei der vor kurzem erworbenen HCV-Infektion führt eine verkürzte DAA Therapie mit SOF/VEL zu mehr Relapsen und kann somit nicht empfohlen werden. Die HCV-Prä- und Postexpositionsprophylaxe vor und nach Organtransplantation mit einem Organ eines HCV-positiven Spenders scheint zu funktionieren und kann - sobald mehr Daten vorliegen - die Verwendung von Organen HCV-positiver Spender einer neuen Bedeutung zu führen.



Autor dieser Ausgabe

Prof. Dr. J.K. Rockstroh

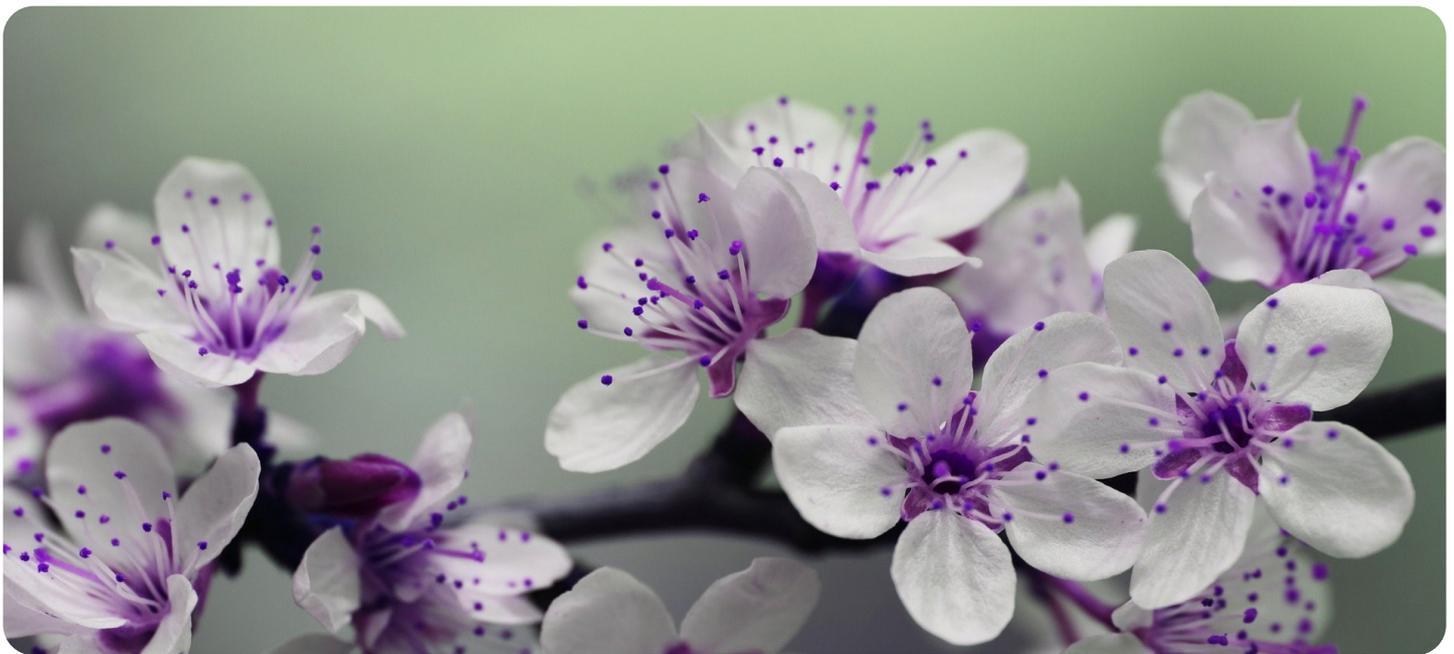
Medizinische Klinik und Poliklinik I

Universitätsklinikum Bonn

Campus-Venusberg 1, Gebäude 26, 53127 Bonn

Literatur

1	Huan Yan, et al. Sodium taurocholate cotransporting polypeptide is a functional receptor for human hepatitis B and D virus. eLife 2012, 1:e00049. doi: 10.7554/eLife.00049. Epub Nov. 13
2	Lampertico P, et al. A Phase 3 Study Comparing Switching From Tenofovir Disoproxil Fumarate to Tenofovir Alafenamide With Continued TDF Treatment in Virologically Sup-
3	Yip T.C.-F et al. Tenofovir is associated with lower risk of hepatocellular carcinoma than entecavir in patients with chronic HBV infection in China Gastroenterology 2020;158:215-
4	Papatheodoridis G.V. et al. Similar risk of hepatocellular carcinoma (HCC) development during long-term entecavir (ETV) or tenofovir disoproxil fumarate (TDF) therapy in Cauca-
5	PoI S, ANRS/AFEF HEPATHER Study Group. Tenofovir versus entecavir in HBV chronic infection: impact on HCC and other liver-related complications occurrences. Hepatology
6	Lampertico P, Papatheodoridis GV. Is Tenofovir Superior to Entecavir in Reducing the Risk of Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis B? The Controversy Continues. Gastro-
7	Fransen L, et al. Elimination of hepatitis C virus infection in patients with haemophilia in Belgium: A single-centre experience. Haemophilia. 2019 Nov;25(6):1028-1034.
8	Olafsson S et al. Iceland may already have reached the WHO 2030 targets for diagnosis and treatment of hepatitis C virus infection. Results from the Treatment as Prevention for
9	Matthews G et al. Short course duration sofosbuvir/velpatasvir is inferior to standard duration therapy in the treatment of recently acquired HCV infection. Results from REACT study. AASLD 2019;LP2
10	Feld J et al. Transplantation From HCV-Infected Donors to HCV Uninfected Recipients: Short Course Therapy to Prevent Transmission. AASLD 2019; abstract 38
11	Durand C et al. Short Course Pre & Post Exposure DAA Prophylaxis in Hepatitis C Negative Recipients of Hepatitis C Nucleic Acid Positive Kidney Transplants. AASLD 2019, abstract 42



abbvie



Chemsex-Beratung: Dr. med. Martin Viehweger **Datenmanagement:** Dr. med. Stefan Preis **Dermatologie:** Dr. med. Robert Jablonka
Diabetologie/Endokrinologie: Dr. med. Sebastian Noe **Genetik:** Dr. rer. nat. Dipl. Biol. Eckart Schnakenberg
Gynäkologie: PD Dr. med. Andrea Gingelmaier **Hepatologie:** Prof. Dr. med. Markus Cornberg, Dr. med. Patrick Ingiliz,
PD Dr. med. Johannes Vermehren, PD Dr. med. Christian Wasmuth **Immunologie:** Dr. med. Hans Heiken
Infektiologie: Dr. med. Tim Kümmerle, Dr. med. Anja Meurer, Prof. Dr. med. Jürgen Rockstroh, PD Dr. med. Christoph Wyen,
PD Dr. med. Christoph D. Spinner **Kardiologie:** Dr. med. Jost Stalke **Klinische Forschung:** Dr. Eva Wolf, MPH
Lipidologie: Prof. Dr. med. Werner Richter **Nephrologie:** Dr. med. Ansgar Rieke **Neurologie:** Prof. Dr. med. Gabriele Arendt
Onkologie: PD Dr. med. Christian Hoffmann, Dr. med. Jan Siehl **Pädiatrie:** Dr. med. Cornelia Feiterna-Sperling
Pharmazie: Nikola Hanhoff – Pharm., Leonie Meemken – Pharm. **Pneumologie:** Dr. med. Meike Probst
Psychiatrie: Dr. med. Christian Perro **Suchtmedizin:** Dr. med. Uwe Naumann **Virologie:** Patrick Braun - Dipl.biol.,
PD Dr. med. Jens Verheyen **Arzt- und Medizinrecht:** Christoph Klein – Rechtsanwalt

InXFo hat die Informationen nach bestem Wissen recherchiert. Durch die fortschreitende Forschung auf dem Gebiet HIV/Hepatitis kann keine Verantwortung und Haftung für die Vollständigkeit oder Richtigkeit der Newsletter-Inhalte übernommen werden.

Herausgeber: InXFo GmbH, Lutterothstraße 73, 20255 Hamburg
Logistik-Team: Patrick Braun, Leonie Meemken, Eva Wolf
Technischer Support: Stefan Preis, Clinovate

