

INTERVIEW



Prof.
Michael P.
Manns

**Zu wenig erkannt,
zu wenige behandelt!**

In Europa werden nur etwa 3% der Hepatitis-B-Patienten behandelt. Wie sieht es in Deutschland aus?

Prof. Manns: Bei solchen Angaben muss man genau hinsehen. Wie viel Prozent von welcher Population sind da gemeint? Von den HbAge-Trägern? Von allen, die jemals Kontakt mit dem Virus hatten? Geht man von der Therapieindikation hohe Transaminasen, HBV-Last >100.000 Kopien/ml und histologisch chronische Hepatitis aus, werden in Deutschland zwar mehr Patienten behandelt als in Europa, aber auch hier sind es gerade mal 10%.

Warum werden so wenige therapiert?

Prof. Manns: Weil die meisten Fälle nicht diagnostiziert sind. Nach den bisherigen Empfehlungen sollen ja nur Risikogruppen getestet werden. Aber welcher Patient macht den Arzt darauf aufmerksam, dass er einer Risikogruppe angehört? Und welcher Arzt fragt seine Patienten konsequent nach Risikofaktoren wie Prostitution, Drogenabhängigkeit, Homosexualität usw.? Eine weitere Risikogruppe mit einer hohen Hepatitis-B-Durchseuchung sind zudem die Migranten, nicht nur aus Griechenland oder der Türkei, sondern auch aus der früheren Sowjetunion.

Welche Rolle spielt HDV bei der Hepatitis B?

Prof. Manns: Jeder Patient mit chronischer Hepatitis B muss auf anti-HDV getestet werden, denn die HBV/HDV-Koinfektion hat eine schlechtere Prognose als die HDV-Monoinfektion und ist kaum behandelbar. Patienten mit HDV induzierter Leberzirrhose sind 10 Jahre jünger als Patienten mit Leberzirrhose bei Hepatitis B.

Sollte man den HBV-Genotyp bestimmen?

Prof. Manns: Nein, das wäre noch zu früh. Man weiß noch viel zu wenig über die Bedeutung der Genotypen. Bei den >

40th Annual Meeting of The European Association for the Study of the Liver, 13. - 17. April 2005 in Paris

Neue Therapiemöglichkeiten – neue Therapieziele

Die Jahrestagung der EASL ist der zweitwichtigste Kongress im Terminkalender der Leberspezialisten. Ähnlich wie in vielen anderen Fachbereichen ist der entsprechende amerikanische Kongress größer und bietet auch mehr wissenschaftliche Neuigkeiten. Dennoch sind zum diesjährigen EASL mehr als 4.000 Gastroenterologen, Infektiologen und auch ein paar HIV-Spezialisten angereist und einige neue Aspekte gab es auch...

Bei der Hepatitis B gewinnt die Viruslast als wichtiger prognostischer Parameter immer größere Bedeutung. In der großen prospektiven Kohortenstudie REVEAL (The Risk Evaluation of Viral Load Elevation and Associated Liver Disease/Cancer)-HBV-Studie, an der fast 4.000 Taiwanesen mit chronischer Hepatitis B teilnahmen, hatten Patienten mit einer HBV-Viruslast von mehr als 10^5 Kopien/ml ein sechsmal höheres Risiko für ein hepatozelluläres Karzinom als Patienten mit <300 Kopien/ml. Patienten mit einer konstant hohen Replikationsrate waren stärker gefährdet und das Risiko korrelierte mit der Viruslast (Chen CJ et al., Abstract 35).

Zur Therapie der Hepatitis B wurden einige Langzeitdaten vorgestellt und viel zu neuen Medikamenten berichtet. Zu Adefovir, das auch bei Lamivudin-Resistenz wirkt, liegen mittlerweile 4-Jahres-Daten vor. Lediglich 18% der Patienten hatten in diesem Zeitraum eine Resistenz entwickelt. Ein hoher HBV-Serumspiegel über $6 \log_{10}$ Kopien/ml nach 48 Wochen zeigte die Resistenzentwicklung an (Locarnini S et al., Abstract 36).

Volle Pipeline gegen Hepatitis B

Von den neuen Medikamenten gegen die Hepatitis B ist Entecavir am weitesten entwickelt, d.h. die Zulassung ist bereits eingereicht. Entecavir wirkt spezifisch und stark antiviral gegen HBV (Abb. 1 und 2) und dabei auch gegen Lamivudin-resistente Mutanten wenn auch möglicherweise etwas schwächer und nicht gegen HIV. In einer Metaanalyse von 26 Studien war der Anteil der Patienten mit einer Besserung der virologischen, histologischen und biochemischen



Parameter unter Entecavir höher als unter Lamivudin oder Adefovir (Dienstag JL et al. Abstract 481). Resistenzen gegen Entecavir scheinen selten (1% nach 48 Wochen) und mit der Lamivudin-Resistenz assoziiert zu sein (Colonno RJ et al., Abstract 478). Pharmakokinetische Interaktionen zwischen Lamivudin, Adefovir und Tenofovir wurden nicht beobachtet (Bifano M et al., Abstract 473). Zu Telbivudin wurden vielversprechende Daten aus einer IIb-Studie (Zhou XJ et al., Abstract 543), zu Pradefovir und Valtorcitabine Daten aus Phase-1-Studien vorgestellt (Lau D et al., Abstract 74 und Lim SG et al., Abstract 34).

Elimination der cccDNA

Die große Herausforderung bei der Hepatitis B-Therapie ist die Elimination des Virus. Dazu muss, so die derzeit gängige Hypothese die „covalent closed circular DNA“ (cccDNA), die

	Mittlere Veränderung der HBV-Viruslast nach 1 Jahr (log ₁₀ Kopien/ml)	Nicht nachweisbare HBV-Viruslast nach 1 Jahr (<400 Kopien/ml)
Lamivudin	4,66 ⁽¹⁾	73% ⁽¹⁾
Adefovir	3,65 ⁽²⁾	51% ⁽²⁾
Entecavir	5,20 ⁽¹⁾	91% ⁽¹⁾
PegIFN alfa 2a	4,1 ⁽³⁾	63% ^{(3)*}

*48 Wochen-Therapie plus 24 Wochen ohne Therapie

(1) Entecavir Trial A463027 Please note that data cited are not cross-comparative
 (2) Hadziyannis et al. NEJM 2003; 348: 800-807
 (3) Marcellin et al. N Engl J Med. 2004;351:1206-1217

Abb. 1: Virologische Kontrolle bei HBeAg-negativen therapienaiven Patienten

	Mittlere Veränderung der HBV-Viruslast nach 1 Jahr (log ₁₀ Kopien/ml)	Nicht nachweisbare HBV-Viruslast nach 1 Jahr (<400 Kopien/ml)
Lamivudin	5,46 ⁽¹⁾	38% ⁽¹⁾
Adefovir	3,57 ⁽²⁾	21% ⁽²⁾
Entecavir	6,98 ⁽¹⁾	69% ⁽¹⁾
Telbivudin (LdT)	6,01 ⁽⁴⁾	Nicht vorhanden
PegIFN alfa 2a	4,5 ⁽³⁾	14% ^{(3)*}
PegIFN alfa 2b	Nicht angegeben	7% (5)**

* 48 Wochen-Therapie plus 24 Wochen ohne Therapie

** 52 Wochen-Therapie, 26 Wochen ohne Therapie

Please note that data cited are not cross-comparative

(1) Entecavir Trial A463027 (3) Lau G et al. 2004. Hepatol 40(4.1):171A
 (2) Marcellin et al. 2003. New Engl J Med; 348:808-16 (4) Han SH et al. 2004 J Hepatol 40 (4.1):16
 (5) Janssen HLA et al. 2005. Lancet 365: 123-29

Abb. 2: Virologische Kontrolle bei HBeAg-positiven therapienaiven Patienten

als Matrize für zahlreiche Virusbestandteile dient, eliminiert werden. In einer deutschen Studie, in der 26 Patienten 48 Wochen mit Peginterferon plus Adefovir behandelt wurden, fiel die cccDNA immerhin im Schnitt um 2,2 log pro Zelle und die HBV-Viruslast lag bei 52% der Patienten <100 Kopien/ml. Jetzt folgt eine 96-wöchige Adefovir-Monotherapie (Wursthorn K et al., Abstract 76).

Hepatitis C – Neue Aspekte

Derzeit sind sechs verschiedene HCV-Genotypen bekannt. Genotyp 5 gab es bislang fast

als Anämie. Diese scheint unter der Folgesubstanz Virmidin bei vergleichbarer Wirksamkeit weniger stark ausgeprägt zu sein (Gish RG et al., Abstract 91).

Was tun mit Patienten nach Therapieversagen oder Rebound? In der EPIC-Studie, an der 1.843 solcher Patienten teilnahmen, erreichten fast ein Viertel nach 48 Wochen eine SVR. Erwartungsgemäß sprachen Patienten mit Genotyp 2 und 3 besser an und die Viruslast nach 12 Wochen waren prädiktiv für den Erfolg der Behandlung (Poynard T et al., Abstract 96).

Autor: RV ■

nur in Südafrika, neuerdings wurden aber auch einige Fälle in Westeuropa beschrieben. Die Ansprechrate auf die antivirale Therapie scheint ähnlich wie beim Genotyp 1 zu sein (D'heygere F et al., Abstract 558). Der Therapieerfolg hängt aber nicht nur vom Genotyp ab, auch die Ribavirindosis könnte eine Rolle spielen. Hohe Plasmaspiegel (trough >2 mg/l in Woche 4) waren in einer Studie an 22 Patienten prädiktiv für den Therapieerfolg in Woche 12 (Maynard M et al., Abstract 613). Resistenzen in der HCV-RNA-Polymerase werden nicht von Ribavirin begünstigt (Dev A et al., Abstract 617). Hauptproblem von Ribavirin ist die

Nukleosidanaloga scheint der Genotyp keine Rolle zu spielen, bei Interferon haben einige Studien unterschiedliche Ansprechraten gezeigt. Aber das ist für das Management der Patienten nicht gesichert.

Welche Bedeutung hat die Viruslast bei der Hepatitis B?

Prof. Manns: Die Viruslast wird immer wichtiger. Sie ist bereits ein Kriterium für die Therapieindikation – bei den HBeAg-negativen Patienten >10⁴, bei den HBeAg-positiven >10⁵, und möglicherweise wird sie in Zukunft auch die Histologie ersetzen. Das Problem ist allerdings, dass die Bestimmung noch ziemlich teuer ist. Deshalb gehört sie ebenso wie die gesamte Hepatitis B-Therapie in erfahrene Hände.

Auf dem EASL wurden viele neue Nukleosidanaloga vorgestellt. Welche wichtigen Unterschiede gibt es?

Prof. Manns: Die beiden wichtigen Kriterien sind die antivirale Potenz, die Resistenzentwicklung, das Toxizitätsspektrum sowie, ob sie gleichzeitig gegen HIV wirken. Entecavir und Telbivudine beispielsweise senken die Viruslast in einem Jahr um 6 log, Adefovir um 4 log im Vergleich zu Lamivudin um 5 log. Die klinische Relevanz der Viruslastsenkung ist aber noch unklar. Viel wichtiger ist die Resistenzentwicklung. Hier liegen für die neuen, in Europa noch nicht zugelassenen, Medikamente wie Entecavir und Telbivudine noch keine genauen Langzeitdaten vor.

Besten Dank für das Gespräch...

Michael P. Manns
 MD Professor and Chairman
 Department of Gastroenterology,
 Hepatology and Endocrinology
 Medizinische Hochschule Hannover
 Carl-Neuberg-Str. 1 · 30625 Hannover
 Germany

Peginterferon alfa-2a oder -2b

Die beiden pegylierten Interferone unterscheiden in erster Linie dadurch, dass das eine Interferon gewichtsadaptiert gegeben wird, das andere nicht. Übergewichtige Menschen sprechen schlechter auf die HCV-Therapie an, deshalb muss man dem Gewicht entsprechend dosieren – hört man auf der einen Seite. Das Verteilungsvolumen sei bei dick und dünn gleich, denn die Substanz hat eine hohe Plasmabindung – hört man auf der anderen Seite. Diese Diskussion wurde auch in Paris fortgesetzt, ohne dass es zu einem entscheidenden Durchbruch gekommen wäre. In einer kleinen retrospektiven Analyse der Daten von 218 Patienten aus einer deutschen Praxis jedenfalls waren beide Interferone gleich wirksam (Mauss S et al., Abstract 585).



Geographische Verteilung der HBV-Genotypen