

INTERVIEW



Prof. Dr. Christian Trautwein, Aachen

EASL 2006

Herr Prof. Trautwein, Sie sind Mitglied des Scientific Committee des EASL. Wie hat sich der Kongress entwickelt? Sind Sie zufrieden?

Prof. Trautwein: Die Jahrestagung der EASL ist in den letzten vier Jahren stark gewachsen. Besucherzahl und wissenschaftliche Beteiligung haben konstant zugenommen. Es werden immer mehr Abstracts eingereicht. Deshalb haben wir die Zahl der oralen Präsentationen deutlich erhöht und das bei nach wie vor strikter wissenschaftlicher Selektion. Parallel dazu ist die Teilnehmerzahl von 3.500 im Jahr 2002 auf über 5.000 gestiegen. Das ist eine sehr erfreuliche Entwicklung. Wir sind durchaus zufrieden.

Die Jahrestagung der EASL ist damit fast so gut besucht wie der amerikanische AASLD...

Prof. Trautwein: Ja, das ist richtig. Der EASL etabliert sich immer mehr als der dem AASLD vergleichbarer Kongress. Das sieht man auch an der engen Zusammenarbeit und Vernetzung mit den Amerikanern.

Wie ist die internationale Beteiligung?

Prof. Trautwein: Der EASL ist kein europäischer Kongress mehr, sondern eine internationale Tagung geworden. Mehr als die Hälfte der Teilnehmer kommt aus nicht EU-Ländern wie Osteuropa, Asien und den USA. Wir bieten ein gutes wissenschaftliches Programm und natürlich auch den Charme Europas. Gleichzeitig kommt uns die aktuelle US-amerikanische Politik zugute. Menschen aus asiatischen und arabischen Ländern können bzw. wollen weniger gern in die USA einreisen. Darum ist die EASL mittlerweile fast „internationaler“ als der AASLD.

Die EASL hat außer der Jahrestagung auch noch zahlreiche andere Aktivitäten. Welche sind das?

Prof. Trautwein: Die EASL tut viel für die Aus- und Weiterbildung. Neben der Jahrestagung veranstaltet die EASL noch monothematische Konferenzen. Weitere Fortbildungsaktivitäten sind die Clinical School of Hepatology und die Basic School of Hepatology. Es gibt Fellowship Programme und Endorsed Meetings sowie Hilfe bei EU-Grants für hepatologische Themen.



Neuartige Therapieansätze und neue Substanzen

Im Mittelpunkt des diesjährigen EASL standen die neuen Substanzen. Die Pipeline ist prall gefüllt und es wurden Ergebnisse aus allen Phasen der klinischen Prüfung vorgestellt. Doch auch zu den bekannten Medikamenten gab es interessante Daten. Bei der Therapiestrategie bei Hepatitis C zeichnet sich ein Trend zur Individualisierung ab. Die unteren Grenzen von Therapiedauer und Dosierung werden jedoch allmählich sichtbar. Bei der Hepatitis B liegen mittlerweile vielversprechende Langzeitstudien zu den neuen Nukleosiden vor. Eine Elimination von HBV ist allerdings nicht in Sicht.

Das 41. Annual Meeting der European Association For The Study of the Liver (EASL) war mit über 5.000 registrierten Teilnehmern die bislang größte Jahrestagung der Gesellschaft. Das Programm war reichhaltig und facettenreich. Die Palette reichte von Arbeiten zu den Grundlagenwissenschaften über experimentelle Daten bis hin zu großen klinischen Studien.

HCV-Therapie

Bei der HCV-Therapie werden die starren Behandlungsschemata immer mehr aufgeweicht. Eine 24-wöchige Therapie mit PegIFN α -2b plus Ribavirin führte in der WIN-R-Studie bei 72% bzw. 60% der Patienten mit Genotyp 2 und 3 zur SVR. Rezidive waren mit 6% bzw. 10% selten (#41 Brown RS et al.). Eine weitere Verkürzung der Therapiedauer scheint nicht möglich zu sein. In ACCELERATE jedenfalls hatte eine 24wöchige Therapie mit PegIFN α -2a plus Ribavirin bei Genotyp 2 und 3 insgesamt einen besseren Effekt als 16 Wochen (Genotyp 2/3, 76% vs. 65%), wobei insbesondere Patienten mit hoher Ausgangsviruslast von der längeren Therapie profitierten (Abb. 1). Zwischen den beiden Genotypen zeigte sich kein Unterschied (Abb. 2) (#734 Shiffman et al.). Bei Genotyp 1/4 scheint man in ausgewählten Fällen ebenfalls kürzer behandeln zu können. In einer österreichischen Studie erreichten 75% der „Super-Responder“ (HCV-VL<50 IU/l in Woche 4) nach 24 Wochen

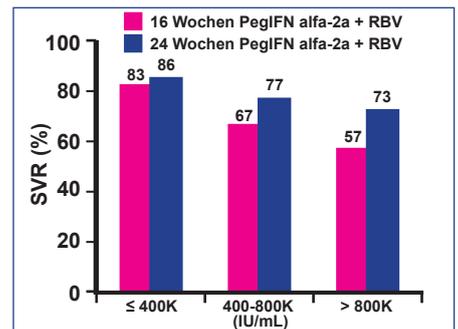


Abb. 1: SVR in Abhängigkeit von der HCV-RNA bei Therapiebeginn

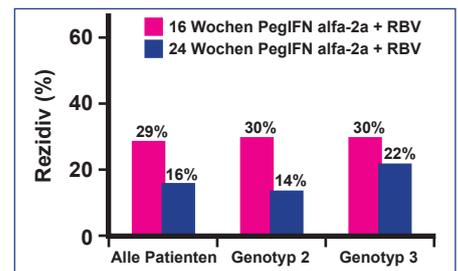


Abb. 2: Rezidivrate

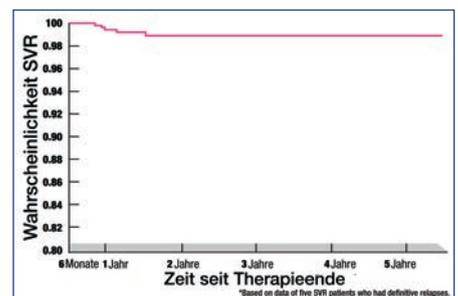


Abb. 3: SVR-Rate über fünf Jahre. Kaplan-Meier-Kurve

PegIFN α -2a plus Ribavirin 1.000/1.200 mg/d eine SVR, wobei Patienten mit

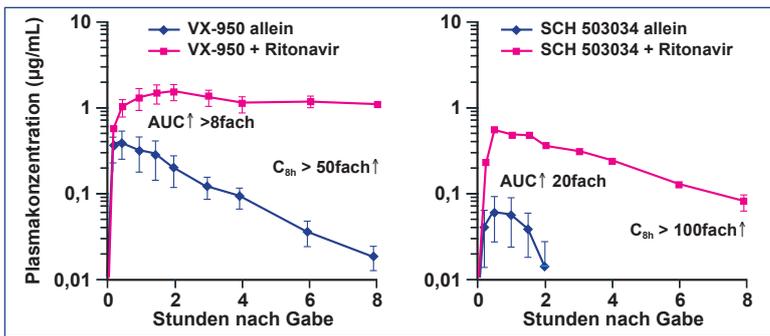


Abb. 4:
Ritonavir als
Booster. Phar-
makokinetik
bei Ratten

hoher Viruslast signifikant häufiger einen Relaps erlitten (#8 Ferenci P et al.). Dass der SVR tatsächlich auch länger anhält als 6 Monate, belegt eine neue Langzeitbeobachtung über 5 Jahre. Von 492/1.071 Patienten, die unter PegIFN α -2b mit/ohne Ribavirin eine SVR erzielt hatten, kam es lediglich bei 12 Patienten zum Rezidiv, meist in den ersten 2 Jahren (Abb. 3) (#744 McHutchinson et al.).

HCV-Proteasehemmer

Die HCV-Proteasehemmer haben einen starken antiviralen Effekt, führen in Monotherapie jedoch rasch zur Resistenz. Die resistenten Viren scheinen jedoch weniger fit zu sein (#12 Kieffer T et al.). In den derzeit anlaufenden Phase-II-Studien werden die HCV-Proteasehemmer deshalb in Kombination eingesetzt. Die kurze Halbwertszeit der neuen Proteasehemmer könnte durch Boostern mit 100 mg Ritonavir verlängert werden. Ritonavir hemmt den Abbau von VX-950 in der Leber und erhöht damit Medikamentenexposition (Abb. 4) (#4 Kempf et al.).

Neue Ansätze bei HCV

Bei den Polymerasehemmern wurden zu Valpocitabine (NM283) jeweils eine Phase-II-Studie bei Therapie-naiven und Nonrespondern vorgestellt. NM238 verminderte in Kombination mit PegIFN die Viruslast in 24 Wochen signifikant stärker als PegIFN plus Ribavirin, wobei der Effekt bei den Therapie-naiven Patienten deutlich stärker ausgeprägt war. Die Ergebnisse zur SVR stehen noch aus. Häufigste Nebenwirkungen waren gastrointestinale Probleme. (#39 Afdhal N et al., #736 Dietrich D et al.). Ein völlig neuer Ansatz ist die Immunmodulation durch Hemmung des TLR9 (Toll-like Receptor) auf B-Zellen und bestimmten dendritischen Zellen. Die Substanz CPG10101 hat in einer ersten Phase-Ib-Studie einen günstigen Effekt gezeigt. Der Abfall der Viruslast korrelierte

dabei mit einem Anstieg von TNF- α und IP-10. Die Verträglichkeit war gut. Es wurden in erster Linie Grippe-ähnliche Symptome sowie Reizungen an der Injektionsstelle beobachtet (#111 McHutchinson JG et al.).

Viramidin, ein Prodrug von Ribavirin, hatte in den Studien VISER 1 und 2 erwartungsgemäß seltener zur Anämie geführt (5% vs. 24%), war jedoch im Hinblick auf die SVR unterlegen (52% vs. 62%). Ursache des schlechten Abschneidens war laut Yves Benhamou, Paris, eine Unterdosierung von Viramidin (600 mg/d), das im Gegensatz zu Ribavirin (1.000-1.200 mg/d) nicht gewichtsadaptiert gegeben wurde. Bei Patienten ≤ 75 kg war die SVR in Nordamerika und Europa vergleichbar (62% vs. 60%). Eine höhere Viramidin-Konzentration scheint allerdings die Anämierate zu erhöhen (#751 Benhamou Y et al.).

HBV-Therapie

Hauptproblem bei der Therapie der chronischen Hepatitis B mit Nucleosiden ist die Resistenz. Unter einer initialen Monotherapie mit Adefovir wurde bei HBeAg-negativen Patienten innerhalb von fünf Jahren lediglich bei 16% bzw. 11% der Patienten ein virologisches Versagen mit/ohne GPT-Erhöhung beobachtet (#483 Borroto-Esoda K et al.). Gleichzeitig war die Fibrose rückläufig. Im ersten Jahr hatte sich der Ishak-Fibrosegrad bei 33%, nach 5 Jahren bei 71% der Patienten um mehr als 1 gebessert ($p=0,005$) (#494 Hadziyannis S et al.). Erstmals wurde nun auch in einer deutschen Arbeit eine primäre Resistenz gegen Adefovir beschrieben. Alle drei Patienten sprachen dann schließlich auf Tenofovir an (#511 Schildgen O et al.). Tenofovir zeigte auch bei Lamivudin-Resistenz eine stärkere antivirale Wirkung als Adefovir, insbesondere in Kombination mit Lamivudin (#495 Hann HW et al.).

Welche neuen Erkenntnisse kann man vom EASL 2006 mitnehmen?

Prof. Trautwein: Es gab in vielen Bereichen neue Daten und Erkenntnisse. Beispielsweise bei der metabolischen Fettleber, die meiner Meinung nach in der westlichen Welt das Leberproblem des 21. Jahrhundert werden wird. Hier gibt es bislang keine etablierte Therapie. Jetzt ist erstmals ein Ansatz in Sicht. In einer Pilot-Studie hatte ein Glitazon, in diesem Fall Rosiglitazon, einen günstigen Effekt (# 738 Ratzu V et al.). Offenbar ist das Durchbrechen der Insulinresistenz ein wichtiger Faktor und ich denke, dass weitere Studien diese Richtung verfolgen werden.

Im Bereich der Hepatitis gibt es mehrere neue Aspekte. Bei der Hepatitis B stehen neue Substanzen kurz vor der Zulassung, die eine gute Wirkung auf die HBV-Viruslast und die Transaminasen haben sowie offenbar seltener zur Resistenz führen. Wann die Medikamente eingesetzt werden, wird sicherlich stark vom Preis abhängen. Bei der Hepatitis C geht der Trend weg von der starren Therapiedauer in Abhängigkeit vom Genotyp und hin zu einer individuellen Therapiedauer je nach initialem Ansprechen. Zukünftige molekulare Strategien wie Protease- oder Polymerase-Hemmer werden optimiert. Allerdings wird es noch Jahre dauern, bis diese neuen Therapieformen zugelassen werden.

Welches waren für Sie die Highlights der Grundlagenforschung?

Prof. Trautwein: Hier wurden viele gute Arbeiten präsentiert. Beim HCC gibt es Fortschritte beim Verständnis der molekularen Mechanismen. Das Gleichgewicht von Apoptose und Antiapoptose scheint bei der Karzinom-Entwicklung wichtig zu sein. Daraus könnten sich eine neue Klassifikation und bessere Therapieansätze ergeben. Zur Fibrose gab es ebenfalls zahlreiche Arbeiten, die Ausdruck der intensiven Suche nach nicht-invasiven Prädiktoren sind. In einer Arbeit haben sich jetzt auch genetische Marker, d.h. verschiedene SNPs, als prädiktiv erwiesen (#43 Huang H et al.). Bis sich die molekularen Ansätze in der Klinik etablieren, können allerdings noch viele Jahre vergehen.

Gab es Neuigkeiten zur Transplantation?

Prof. Trautwein: Die Lebertransplantation nimmt bei der diesjährigen EASL-Tagung nur wenig Raum ein. Allerdings wurden verschiedene Themen im Rahmen des gemeinsamen ELTA/ EASL-Meeting abgehandelt. Dabei standen primär „Organ-sparende“ Strategien wie Split-liver usw. auf dem Programm. ■

Vielen Dank für das Gespräch

Prof. Dr. Christian Trautwein
Medizinische Klinik III des Universitätsklinikum Aachen
Pauwelsstraße 30 · 52057 Aachen
Email: CTrautwein@ukaachen.de

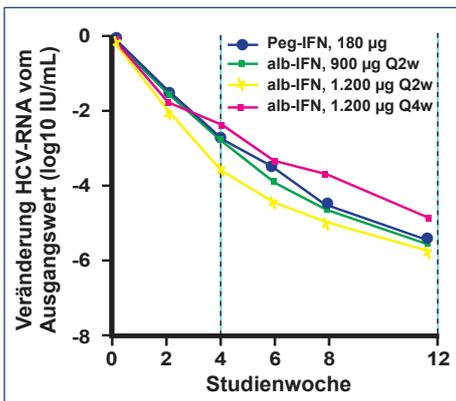


Abb. 5: Senkung der HCV-RNA bis Woche 12

Neue Nukleoside

Neue Nukleosidanaloga, die kurz vor der Zulassung stehen, sind Entecavir und Telbivudin. Telbivudin hatte in der GLOBE-Studie einen günstigeren Effekt auf die Viruslast als Lamivudin und zwar unabhängig von Genotyp, Alter, Geschlecht, HBeAg-Status und Ethnie (#110 Thongsawat et al.). Die Vergleichsstudie Telbivudin vs. Adefovir läuft noch. In einer ersten Auswertung war die HBV-DNA nach 24 Wochen unter Telbivudin bei 39%, unter Adefovir bei 12% der Patienten nicht mehr nachweisbar (#52 Chan HLY et al.).

Zu Entecavir, das Lamivudin bei HBeAg-negativen Patienten überlegen war, wurden Langzeitdaten präsentiert. Nach zwei Jahren lag die HBV-DNA bei mehr Patienten <300 Kopien/ml (94% vs. 77%) und bei mehr Patienten hatte sich die GPT normalisiert (89% vs. 84%). Patienten mit virologischem Response (HBV-DNA <0,7 MEq/ml), aber noch erhöhter GPT (<1,25 ULN) wurden bis Woche 96 weiterbehandelt. In dieser Subgruppe erreichten 94% vs. 77% der Patienten eine negative HBV-DNA und normale GPT (Abb. 6) (#45 Shouval D et al.). Resistenzen gegen Entecavir wurden bei Nukleosid-naiven Patienten bislang nicht beobachtet. Der Grund dafür könnte der rasche Abfall der Viruslast, die hohe intrazelluläre Medikamentenkonzentration und die hohe Resistenzbarriere (d.h. mehrere Mutationen sind erforderlich, um eine klinisch relevante Resistenz hervorzurufen) sein (#490 Colono

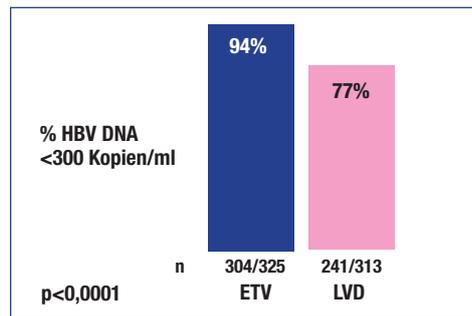


Abb. 6: Patienten mit nicht nachweisbarer HBV-DNA (PCR) nach 96 Wochen Therapie

RJ et al.). Untersuchungen zu Clevudin (#53 Chung YH et al.), Pradefovir (#741 Lee KS et al.) und Enofovir (#495 Hann HW et al.) zeigten ebenfalls ermutigende Ergebnisse.

HIV-Koinfektion

Bei Patienten mit HIV/HCV-Koinfektion scheint einer spanischen Untersuchung zufolge der Abfall der HCV-Viruslast bei Genotyp 1 in den ersten 12 Wochen einer HCV-Therapie im Vergleich zu HCV-Monoinfizierten langsamer zu sein. Bei Genotyp 2 und 3 gab es keinen Unterschied (#573 Galeras JA et al.). Eine andere spanische Arbeitsgruppe rechnete vor, dass die im Vergleich zu Monoinfizierten geringeren Ansprechraten der HCV-Therapie bei Koinfizierten durch Erhöhung der Ribavirin-Dosis von bisher 800 mg/d auf 1.000/1.200 mg/d deutlich verbessert werden könnten (#574 Ramos B et al.).

Mit der Prognose nach Lebertransplantation bei Koinfizierten beschäftigte sich ein französisches Zentrum, in dem im Lauf der letzten 5 Jahre 41 koinfizierte Patienten eine neue Leber erhielten. Alle Patienten hatten eine HAART und die VL lag <400 K/ml. Die Prognose war insbesondere bei den HBV-koinfizierten sehr gut. Hier lag die Überlebensrate nach zwei Jahren bei 100%. Alle Patienten wurden kontinuierlich mit gegen HBV aktiven Substanzen behandelt. Von den HCV-koinfizierten lebten noch 70%. Drei waren an einem schweren HCV-Rezidiv und mitochondrialer Toxizität gestorben. 13 Patienten wurden mit PegIFN plus Ribavirin behandelt, in 2 Fällen kam es zur SVR (#13 Duclos Vallee JC et al.).



Digestive Disease Week 2006 (DDW 2006)
20.-25. Mai 2006 Los Angeles

Entecavir bei Lamivudin-Resistenz

In der Untersuchung ETV-026, in der Lamivudin-resistente HBeAg-positive Patienten entweder mit Lamivudin weiterbehandelt oder auf Entecavir umgestellt wurden, erreichten 30% unter Entecavir und 1% unter Lamivudin eine nicht nachweisbare Viruslast. Zur HbeAg-Serokonversion kam es bei 17% in der Entecavir und bei 6% in der Lamivudin-Gruppe (p jeweils <0.0001) (#478 Sherman M et al.).

REPEAT: Mehr PegIFN besser

In REPEAT werden derzeit Patienten nach Therapieversagen unter PegIFN-alfa 2b mit PegIFN-alfa 2a untersucht. In einer Interim-Analyse war bei Patienten mit Leberfibrose/zirrhose nach 12 Wochen die höhere Dosierung 360 µg/Woche der Standarddosis 180 µg/Woche jeweils in Kombination mit 1.000/1.200 mg Ribavirin überlegen (EVR 38% vs. 50%) (#T1808 Gitlin A et al.).

Therapie bei Sichelzellanämie

Von 10 Patienten (5 Sichelzellanämie, 5 Thalassämia minor, 4 Patienten Non-responder, 8 Genotyp 1 und 4) wurden acht mit PegIFN-alfa 2b in normaler Dosierung und nach Möglichkeit steigenden Dosen Ribavirin (Beginn 400 mg/d) und zwei nur mit IFN. Die SVR lag bei 60%. Die Verträglichkeit war gut. Bei den Thalassämie-Patienten wurde keine gravierende Anämie beobachtet und die Thalassämie-Patienten brauchten lediglich 22% mehr Blut (198 Ancel DB et al.).

VX-950: Beginn PROVE 1 und 2

92% (11/12) der Patienten unter PegIFN plus Ribavirin plus VX-950 sind 28 Tage nach Therapiebeginn noch HCV-negativ. Lediglich bei einem Patienten konnte Virus nachgewiesen werden, allerdings bei einer Nachweisgrenze von <30 Kopien/ml. Die Verträglichkeit war sehr gut. Die nächsten großen Phase-II-Studien, PROVE 1 und 2 mit 580 Patienten werden in Kürze anlaufen. Dabei wird VX-950 in Kombination mit PegIFN mit und ohne Ribavirin versus Standardtherapie geprüft (Pressemitteilungen Vertex Pharma und PR Newswire-First-Call. May 21, 2006).

