

PD DR. HEINER WEDEMEYER, HANNOVER

Die Therapie der Hepatitis C vor Lebertransplantation

Das optimale Szenario bei chronischer Hepatitis C ist die Transplantation, wenn der Patient HCV-RNA negativ ist. Dies ist im klinischen Alltag aber nur in Ausnahmefällen möglich. Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose sind schwer zu behandeln, sprechen selten an und das Timing ist aufgrund des nicht planbaren Transplantationstermins unmöglich. Dennoch sollte man den Patienten eine Therapie anbieten, um die Chance der Verhinderung einer Re-Infektion zu nutzen.

Die Lebertransplantation auf dem Boden einer chronischen Hepatitis C ist im Vergleich zur Transplantation bei anderen Indikationen mit einer deutlich schlechteren Prognose verbunden. Das Gleichgewicht zwischen Immunkontrolle der HCV-Infektion und Immunsuppression zur Verhinderung von Abstoßungsreaktionen ist oft schwierig herzustellen. Weiterhin scheinen verschiedene Faktoren wie das Alter des Spenders und der Grad der Leberverfettung eine große Bedeutung für den Verlauf der Hepatitis C nach Lebertransplantation zu haben.

THERAPIEVERSUCH EMPFEHLENSWERT

Das Risiko eines Rezidivs ist geringer, wenn der Patient bei der Transplantation Virus-frei (HCV-RNA negativ) ist. Im Idealfall wird der Patient somit nach Erreichen einer SVR (Sustained Virologic Response) oder zumindest bei ETR (End of Treatment Response) transplantiert. Dies ist allerdings nur selten möglich, da zum einen die Responderaten bei fortgeschrittener Zirrhose gering sind

und zum anderen der Zeitpunkt der Transplantation nicht planbar ist. Dennoch sollte man den Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose eine HCV-Therapie anbieten, denn das Ansprechen verbessert die Prognose signifikant.

In einer der wenigen Untersuchungen mit dem harten Endpunkt Überleben, wurden an 5 Zentren 479 Patienten mit einem Ishak-Score F4-6 nachverfolgt, die eine Interferon-basierte Therapie erhalten hatten (Veldt, Hethcote, Wedemeyer et al., Ann Intern Med November 2007). 30% dieser Patienten hatten ein virologisches Ansprechen. Die Studie konnte erstmals für europäische Patienten zeigen, dass ein SVR mit einem geringeren Risiko für Leberversagen und Leber-assoziierten Todesfällen einhergeht. Somit sollte möglichst eine Therapie angestrebt werden, auch oder gerade wenn sich eine Leberzirrhose bereits entwickelt hat. Die Studie hat jedoch noch nicht bewiesen, dass eine erfolgreiche Interferontherapie das Leben verlängert. Dies wäre nur durch eine randomisierte Studie mit einem Beobachtungsarm

von Patienten ohne Therapie möglich. Allerdings erscheint so eine Studie in Anbetracht der vorliegenden Daten ethisch kaum durchführbar.

THERAPIE BEI FIBROSE/ZIRRHOSE

Standard bei der HCV-Therapie ist pegyliertes Interferon und Ribavirin. Das gilt auch für Patienten mit Leberzirrhose. Diese Patienten sind jedoch deutlich schwerer zu behandeln. Viele Patienten haben bereits einen erfolglosen Therapieversuch hinter sich und in vielen Fällen muss man aufgrund von Nebenwirkungen die Dosen reduzieren.

In der HALT-C-Studie, in der 936 Patienten mit Leberfibrose nach Rezidiv erneut therapiert wurden, erreichten selbst bei „optimaler“ Dosierung (>80% der Ribavirin-Dosis von 12 mg/kg/d und >80% von 180 µg/w Peg-IFN-2a) lediglich 20% der Patienten ein dauerhaftes Ansprechen. Wurden die Dosen reduziert, waren es noch weitaus weniger Patienten (Shiffman et al., 2007). Insbesondere eine ausreichende Ribavirin-Dosis war für diese schwer zu behandelnden Patienten wichtig.

Aus diesem Grund ist es empfehlenswert, die Dosierungen soweit als möglich nicht zu reduzieren. Der Einsatz von Erythropoietin erscheint bei diesen Patienten gerechtfertigt, auch wenn es keine prospektiven Studien gibt, die eine Verbesserung der SVR-Raten zeigen. Ob auch G-CSF (Granulozyten-stimulierender Faktor) in Einzelfällen ein Aufrechterhalten der Dosierung ermöglicht, ist bisher nicht in randomisierten Studien untersucht worden. Wichtig ist jedoch festzuhalten, dass weder Erythropoietin noch G-CSF zugelassen sind zur Therapie bei Patienten mit Hepatitis C und entsprechend außerhalb von Studien nicht allgemein empfohlen werden können. Spricht ein Patient mit Leberzirrhose auf eine Therapie an (HCV-RNA-negativ Woche 12) und waren im Verlauf ausgeprägte Dosisreduktionen notwendig, so sollte im Einzelfall eine Verlängerung der Therapie erwogen werden, was jedoch ebenfalls nicht durch „harte“ Studiendaten abgesichert ist.

Studie	Patienten	ETR Response	SVR Response	LTX	Neg. HCV-RNA nach LTx
Everson et al	124	46%	24%	47	12 (26%)
Forns et al	30	30%	20%	30	6 (20%)
Thomas et al	20	60%	20%	20	4 (20%)
Crippin et al	15	33%	0%	2	0 (0%)

Abb. 1: PEG-IFN + RBV: Ansprechen bei dekompensierter Leberzirrhose

DEKOMPENSIERTE ZIRRHOSE

Zur Therapie bei dekompensierter Leberzirrhose gibt es mehrere kleine Studien (Abb. 1). Die größte davon ist eine Untersuchung aus den USA an 124 Patienten (Everson GT, Hepatology 2005). In diesem Kollektiv erreichten 46% der Patienten mit einem je nach Nebenwirkungen dosissteigernden Therapieregime eine ETR und 24% eine SVR. 47 Patienten wurden transplantiert. Immerhin 12 von 15 Patienten, die zum Zeitpunkt der Transplantation HCV-RNA negativ waren, blieben nach der Transplantation weiterhin HCV-RNA-negativ.

Schwere Nebenwirkungen wurden bei diesen Patienten mit nicht stark fortgeschrittener Dekompensation und einem CTP (Child-Pugh-Score) von 7,4 bei 12% beobachtet worden. Ist die Leberfunktion stärker eingeschränkt, nimmt die Rate der unerwünschten Wirkungen deutlich zu. In einem Kollektiv von Patienten mit einem CTP von 11,9 hatten 87% der Patienten schwerwiegende Nebenwirkungen (Crippin et al., Hepatology 2002) (Abb. 2). Die Risiko-Nutzen-Abwägung im Hinblick auf eine Therapie ist daher nicht einfach, denn durch eine SVR lässt sich das Überleben dieser Patienten auch bei dekompensierter Zirrhose deutlich verbessern (Iacobellis et al. 2007). Je fortgeschrittener die Leberzirrhose ist, desto schwieriger ist jedoch die Therapie und dementsprechend sollte sie nur von erfahrenen Behandlern durchgeführt werden.

FIBROSEPROGRESSION

Bei Patienten, die für eine HCV-Therapie nicht in Frage kommen bzw. nicht angesprochen haben, bleibt als Option derzeit in der Regel nur noch die Interfer-Dauertherapie mit dem Ziel einer Hemmung der Fibroseprogression. Zu dieser Fragestellung wurden die drei großen Kohortenstudien HALT-C, EPIC-3 und Copilot durchgeführt. Eine Zwischenauswertung der amerikanischen Copilot-Studie, die von Afdhal auf der amerikanischen Lebertagung 2004 bereits vorgestellt wurde, belegte jedoch

den Vorteil von Interferon im Vergleich Colchicin im Hinblick auf den Endpunkt Ereignisfreies Überleben. Die endgültigen Ergebnisse dieser Studie stehen jedoch noch aus. Ebenso hat sich bei einer kleinen deutschen Untersuchung ein ähnlicher Effekt gezeigt, wobei im Gegensatz zur Copilot Studie auch eine günstige Wirkung auf die Entwicklung eines HCC ergab (Erhardt et al., EASL 2007). Leider ergab sich jedoch jetzt eine große Ernüchterung auf der AASLD 2007, bei der erstmals die Daten der amerikanischen HALT-C-Studie vorgestellt wurden. Hier wurden über 1.000 PEG-IFN/Ribavirin Nonresponderpatienten randomisiert, wobei 517 Patienten mit einer Ishak F2-F6 Fibrose entweder eine niedrig-dosierte PEG-IFN-alpha-2a Dauertherapie (90 µg einmal pro Woche für 3,5 Jahre) oder aber keine Behandlung erhalten haben. Für keinen der klinischen Endpunkte (HCC-Entstehung, Fibroseprogression, hepatische Dekompensationen und Überleben) ergab sich ein Vorteil für die Patienten, die PEG-IFN erhalten haben (Abb. 3). Somit bleibt festzustellen, dass es aktuell keine Indikation für eine Interferon-erhaltungstherapie bei Nonresponderpatienten gibt.

	CTP 7.4 +/- 2.3 SAEs 12,1% n=124	CTP 11.9 +/- 1.2 SAEs 87% n=30
Schwere Infektion	5	7
Aszites	4	10
Hepatische Enzephalopathie	5	10
GI-Blutung	2	0
Pankreatitis	1	3
Grad IV Thrombopenie	1	23
Grad IV Neutropenie	0	13
Embolie	1	0

Everson et al. Crippin et al.

Abb. 2: PEG-IFN + RBV: Verträglichkeit bei Leberzirrhose

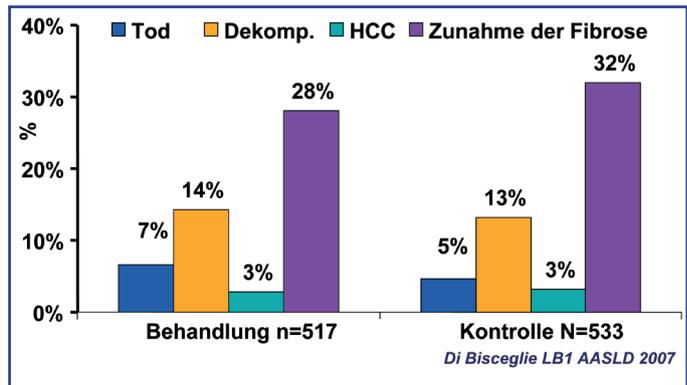


Abb. 3: Ergebnisse der HALT-C-Studie

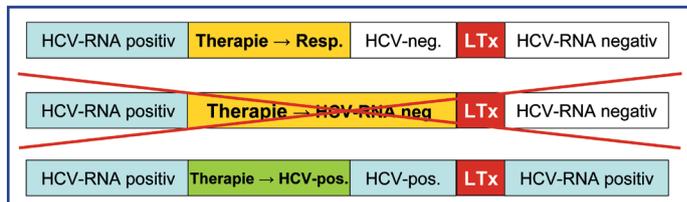


Abb. 4: Therapie der Hepatitis C vor Lebertransplantation nach Einführung des MELD-Scores

Fazit: Patienten mit Leberzirrhose sollten möglichst von erfahrenen Therapeuten behandelt werden. Ist eine Lebertransplantation möglich, so wäre eine Transplantation ideal, wenn der Patient bereits HCV-RNA negativ ist. Da die Organvergabe sich jedoch nach dem MELD-Score richtet und somit fast nur Patienten mit fortgeschrittener und dekompensierter Leberzirrhose Organe erhalten, ist eine Behandlung bis zur Transplantation praktisch nur noch bei Patienten mit HCC und Hepatitis C möglich (Abb. 4). Eine Indikation zu einer IFN-Erhaltungstherapie bei Nonrespondern besteht nicht. ■

*Priv. Doz. Dr. Heiner Wedemeyer
Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie
und Endokrinologie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg Straße 1 · 30625 Hannover
E-Mail: Wedemeyer.Heiner@mh-hannover.de*