

Tag der Leber 2001

Meilenstein in der Behandlung der chronischen Hepatitis C

BASEL – Die Referate am Tag der Leber in Basel umfassten ein weites Spektrum von Aszites bis Zirrhose. Doch die Pausendiskussionen der Zuhörer drehten sich vor allem um die verbesserte Behandlungsmöglichkeit der chronischen Hepatitis C. Die geladenen Allgemeinpraktiker und Internisten warten noch auf die neue Kombinationstherapie, denn das Präparat wird voraussichtlich erst im Laufe des 2. Halbjahres 2001 eingeführt.

Einen Überblick über die heutige Behandlung der chronischen Hepatitis C und B vermittelte **PD Dr. Darius Moradpour** von der Medizinischen Universitätsklinik Freiburg i.Br.

Hepatitis C

Der häufigste Grund für schwere Leberkrankheiten und für eine Lebertransplantation ist die chronische Hepatitis C. Dank Vorbeugemassnahmen wie Kontrollen der Blutspenden und verbesserter Hygiene beim intravenösen Drogenkonsum ist die Inzidenz in der Schweiz auf etwa 1% zurückgegangen. Weltweit sind etwa 170 Millionen Menschen mit dem C-Virus infiziert.

Rund 85% der Hepatitiden C gehen in einen chronischen Verlauf über. Diese Diagnose wird oft erst nach Monaten oder Jahren gestellt, denn spezifische Symptome können fehlen oder wenig ausgeprägt sein: Zum Beschwerdebild gehören eine abnorme Müdigkeit, Gelenkschmerzen, vermehrtes Schwitzen, Übelkeit und Gewichtsverlust. Umso schlimmer sind die Spätfolgen:

- Bei jedem vierten Hepatitis C-Patienten entwickelt sich eine Leberzirrhose.
- Pro Jahr erleiden rund 4% dieser Kranken ernsthafte oder tödliche Komplikationen wie Ikterus, Aszites, Ösophagusvarizenblutung, Enzephalopathie oder Dekompensation der Leberfunktion.
- 1 bis 4% der Patienten mit einer Leberzirrhose nach Hepatitis-C sterben an einem Leberzellkarzinom.

Die Behandlung der Hepatitis C stützt sich auf zwei Substanzen: Interferon alfa und Ribavirin. Der Wirkmechanismus von Ribavirin, einem Nukleosid, ist nicht bekannt. Während Ribavirin als Monosubstanz keine Wirkung auf die Replikation des HCV Virus zu haben scheint, vermag es in Kombination mit Interferon dessen Wirkung beträchtlich zu steigern (Tabelle 1).

Heilungsaussichten* für eine chronische Hepatitis C	
Präparat	Heilung in
Interferon alfa (Monotherapie)	10 – 20 %
Interferon alfa + Ribavirin	30 – 40 %
Pegyliertes Interferon alfa (Monotherapie)	30 – 40 %
Pegyliertes Interferon alfa-2b + Ribavirin	50 – 60 %

* alle Genotypen

Tabelle 1

MT-Interview mit PD Dr. Beat Meyer-Wyss



PD Dr. Beat Meyer-Wyss

Laufende Studien

PD Dr. Beat Meyer-Wyss, leitender Arzt am B er St. Claraspital, koordiniert eine Studie der Schweizerischen Arbeitsgruppe zur Studie der Leber (SASL), in welcher die Wirksamkeit verschiedener Dosierungen von pegyliertem Interferon alfa-2b plus Ribavirin (PegIntron®/Rebetol®) bei der Behandlung der chronischen Hepatitis C verglichen wird. Normalerweise dauert die Behandlung, je nach Genotyp, ein halbes bis ein ganzes Jahr. Nach weiteren 6 Monaten wird eine Standortbestimmung gemacht. Wer zu diesem Zeitpunkt virusfrei ist, wird es mit grösster Wahrscheinlichkeit auch nach 3 bis 5 Jahren bleiben.

Das Ansprechen auf die neue Präparatkombination hängt stark vom Genotyp des Hepatitis C-Virus ab. Von den Patienten, die vom (bei uns häufigen) Genotyp 1 befallen sind, werden die Hälfte (48%) virusfrei, während bei den Virus-Genotypen 2 und 3 eine Ansprechrate von 80 bis 90% beobachtet wird.

Die Studie wird an Universitätskliniken und grösseren Spitälern durchgeführt. Für niedergelassene Arztpraxen in der Schweiz steht die Kombination von PegIntron® und Rebetol® voraussichtlich schon bald in den nächsten Wochen zur Verfügung. In den USA und der EU sind beide Präparate bereits registriert. In der Schweiz warten bereits viele Patienten auf die Einführung. Von der Krankheit sind in der Schweiz zwischen 35 000 und 70 000 Menschen betroffen. Davon werden bisher pro Jahr etwa 700 behandelt

Hepatitis B

Weltweit sind etwa 400 Millionen Menschen vom Hepatitis B-Virus infiziert. Während die Durchseuchung in einigen Gegenden (speziell Afrika, vor allem im Saharagebiet) bis 20% beträgt, ist sie hierzulande auf 0,3% bis 0,5% zurückgegangen, dank Impfungen, der Kontrolle von Spenderblut und der Abgabe von sterilen Spritzen an Drogenkonsumenten.

Zur Behandlung der Hepatitis B bieten sich zwei Optionen an: Interferon alfa und Lamivudin. Interferon alfa wird während sechs Monaten 3 mal pro Woche subkutan injiziert. Nach Ende einer solchen Behandlung beträgt die Aussicht auf einen dauerhaften Behandlungserfolg zwischen 33% und 40%. Vor Behandlungsbeginn werden folgende diagnostische Kontrollen empfohlen:

- Serologie auf Hepatitis B
- Blutbild einschliesslich Thrombozyten
- SGOT, SGPT, alkal. Phosphatase, Bilirubin, Quick
- antinukleäre Antikörper
- Ferritin
- Schilddrüsenstatus
- Biopsie zwecks Grading und Staging der Entzündung (Tabelle 2).

Begriffe bei der histologischen Beurteilung einer Hepatitis

Grading: Mass für die Aktivität der Entzündung oder Nekrotisierung

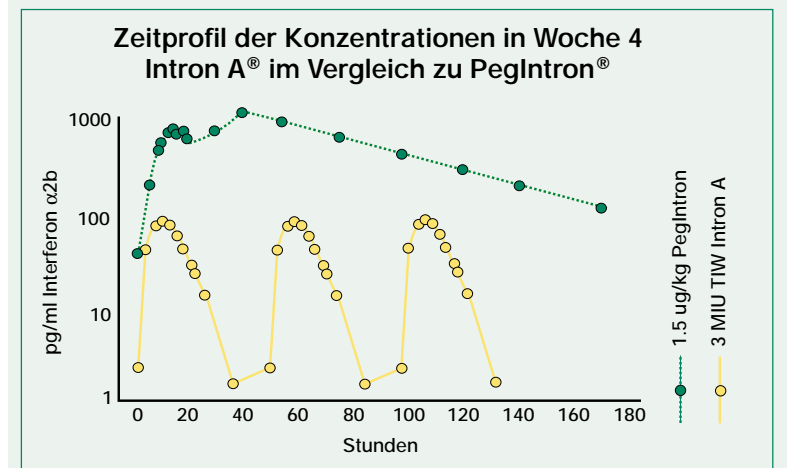
Staging: Mass für die Ausdehnung einer Entzündung oder Nekrotisierung

Tabelle 2

Während einer Interferontherapie können Nebenwirkungen auftreten. Am häufigsten werden von den Patienten grippeähnliche Symptome sowie Übelkeit und Appetitlosigkeit berichtet. Auch Depressionen kommen vereinzelt vor. Auch sind folgende Kontraindikationen zu beachten:

- dekompensierte Leberzirrhose
- Autoimmunkrankheit
- Immunsuppression
- psychiatrische Krankheiten, speziell Depression in der Vorgeschiede
- Epilepsie
- Thrombopenie oder Leukopenie
- Schwangerschaft und Stillzeit

Der Hauptvorteil der Interferon Therapie liegt klar in der nicht auftretenden Resistenz. Eine in den letzten Jahren aufgekommene Alternative zu Interferon ist Lamivudin. Das Präparat sollte während einer Schwangerschaft und in der Stillzeit nur bei zwingender Indikation eingenommen werden. Die Wirkung ist



Plasmakonzentration von Interferon und von pegyliertem Interferon (PegIntron®)

Der Kniff mit der Pegylierung

Bisher muss Interferon dreimal wöchentlich subkutan gespritzt werden. Dieses aufwendige Verfahren beschert den Patienten nach jeder Injektion lästige grippeähnliche Nebenwirkungen und ist zudem wenig effektiv: Die kurze Halbwertszeit von Interferon lässt den Plasmakonzentrationswert auch bei zweitägigen Behandlungsintervallen immer wieder auf ungenügende Werte absinken.

Wenn das Interferon-Molekül mit kovalent gebundenem Ethylenglykol verlängert (pegyliert) wird, kann die Substanz nach der Verabreichung nur noch sehr verzögert resorbiert werden. Auch bei wöchentlichen Applikationen wird ein nahezu konstanter Plasmakonzentrationswert erreicht.

Gegenwärtig sind zwei Präparate mit pegyliertem Interferon alfa in klinischer Prüfung. Die beiden Produkte unterscheiden sich vor allem in der Grösse der Polyethylenglykol-Kette und der renalen Clearance. Der lineare Polyethylenanteil des PegIntron® hat ein Molekulargewicht von 12 kDa. Ein anderes Produkt ist mit einem verzweigten 40 kDa Polyethylenglykol assoziiert. Beide Präparate werden mit Ribavirin kombiniert angewendet.

derjenigen von Interferon alfa aus folgenden Gründen unterlegen:

- Lamivudin bewirkt selten eine vollständige Virus-Elimination. Aus diesem Grund ist in der Regel eine Langzeitbehandlung notwendig.
- Unter Lamivudin entwickeln sich nicht selten resistente Virus-Mutanten.

Das Präparat hat sich vor allem in Fällen von HBe-negativer chronischer Hepatitis B (vor allem in Mittelmeerländern anzutreffen) als interessante Alternative zu Interferon bewährt. Darüberhinaus wird Lamivudin zur Behandlung der Hepatitis B nach Lebertransplantationen eingesetzt.

Schlechte Noten für CDT-Test

In den letzten Jahren ist die Bestimmung des Carbohydratdeficient Transferrin (CDT) zum Nachweis eines Alkoholabusus in Mode gekommen. Zu Unrecht, wie sich gezeigt hat, denn der Test ist wenig spezifisch. Zwar ist das CDT nach einer grösseren Alkoholfuhr regelmässig erhöht, doch finden sich nicht selten auch falsch-positive Resultate. Eine Messung des CDT sagt kaum mehr aus als die wesentlich billigere Bestimmung der Gamma-GT. In der Basler Universitätsklinik wird der CDT-Test nicht mehr verwendet.

Nichtalkoholische Fettleber

Leberverfettungen sind häufig. Allerdings finden sich je nach Untersuchungsmethode abweichende Zahlen, wie **Prof. Antoine Hadengue** von der

Die Häufigkeit der Diagnose „Fettleber“ hängt von der Untersuchungsmethode ab

Ultraschall	16-23 %
CT	10 %
Biopsie	10-39 %
Autopsie	15-24%

Tabelle 3

Universität Genf darlegte (Tabelle 3).

Unter den Ursachen für eine Fettleber steht ein übermässiger Alkoholenuss an der Spitze, doch der Referent machte die nichtalkoholische Fettleber zu seinem Vortragsthema. Dieses Leiden ist in 98% der Fälle gutartig und reversibel, falls es gelingt, die Ursache zu beseitigen.

Zu den häufigsten Gründen für eine nichtalkoholische Fettleber gehören eine Insulinresistenz und unerwünschte Medikamentenwirkungen. An der Spitze dieser Medikamente stehen Steroide, Östrogene, Tetrazykline, Amiodaron und Nifedipin.

Als Risikofaktoren für eine Fettleber gelten erhöhte Triglyzeride und eine Adipositas. Doch allein schon das Lebensalter ist ein Risikofaktor: Bei 14% der Menschen über 50 findet sich eine verfettete Leber. Nicht ganz geklärt ist die Beobachtung, dass sich nach einer Lebertransplantation bei jedem zweiten Patienten eine Fettleber entwickelt.

Idee und Konzeption:
INTER MEDICAL, Urs Graf-Strasse 8,
Postfach 368, 4020 Basel
Redaktion: Dr. Dieter Thürling, Winfried Powollik
Layout: Patrik Brunner
Produktion: Patricia Stachniss
© Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages.