

Hepatitis B – auf dem Weg zur Heilung?

Neue Strategien gegen die Viruspersistenz

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.

Während in der Therapie der Hepatitis C in den vergangenen Jahren enorme Fortschritte mit Heilungsraten bis zu 100 Prozent erreicht wurden, kann die Hepatitis B heute mit antiviraler Medikation zwar gut kontrolliert werden, Heilungen sind allerdings selten, wenn es einmal zur Chronifizierung gekommen ist. Hepatitis B ist folglich in jedem Jahr ein wichtiges Thema auf dem internationalen Leberkongress – wengleich die euphorischen Erfolgsmeldungen, die man in den letzten Jahren zu Hepatitis C gehört hat, hier fehlen.

Im Rahmen des Jahrestreffens der European Association for the Study of the Liver (EASL) wurden Daten zu neuen Medikamenten für die Behandlung der chronischen HBV- (Hepatitis-B-Virus-)Infektion präsentiert. Dabei handelt es sich zum Teil um völlig neue, innovative Strategien gegen das Virus, die eine Elimination von HBV auch in der Phase der chronischen Infektion ermöglichen sollen. In präklinischen und sehr frühen klinischen Studien (Phase 1b) werden Substanzen getestet, die den Aufbau des Capsids und damit den Vermehrungszyklus des Virus stören sollen. Im Rahmen des ILC 2016 wurden aktuelle Daten zu NVR 3-778, dem ersten in klinischen Studien untersuchten Capsid-Assembly-Inhibitor, vorgestellt. Es wurde gezeigt, dass er in Kombination mit pegyliertem Interferon die Viruslast deutlicher reduziert, als dies mit einer der beiden Substanzen allein erreicht wird (1). Diese Ergebnisse bestätigen, so Studienautor Dr. Man-Fung Yuen vom Queen Mary Hospital der Universität von Hongkong, die Resultate der ersten Phase-I-Studien. Die gute Wirkung der Kombination von NVR 3-778 mit Interferon sei «vielversprechend». Bei der Studie mit 64 Patienten handelte es sich nicht zuletzt um eine Dosisfindungsstudie. Die getestete Substanz wurde in allen untersuchten Dosierungen gut vertragen, es kam zu keinen Therapieabbrüchen. Die Wirkung der Kombination mit Interferon war deutlicher als unter allen Monotherapie-Dosierungen. Innerhalb von 28 Tagen bewirkte NVR 3-778 sowohl einen Rückgang der Viruslast als auch des HBeAg.

Einen weiteren neuen Ansatz im Kampf gegen das Virus, der in der klinischen Entwicklung bereits einen Schritt weitergekommen ist, stellt das Gene-Silencing durch Small Interfering RNA (siRNA) dar. Erfreuliche Phase-II-Daten für die siRNA ARC-520 wurden im Rahmen des diesjährigen Kongresses der EASL in Barcelona präsentiert (2).

Antivirale Therapie: Verträglichkeit verbessern

Während sich diese innovativen Therapien noch in frühen Phasen der klinischen Entwicklung befinden und ihre weitere Zukunft ungewiss ist, stellen Nucleosid- und Nucleotid-Analoga (NUC) heute die wichtigste Säule der Therapie der Hepatitis B dar. NUC ermöglichen in der Regel eine langfristige und zuverlässige Unterdrückung des Virus. Auch auf diesem Gebiet gibt es Neuigkeiten – dabei geht es um kleine, aber wichtige Schritte. So zeigten zwei aktuelle, im Rahmen des ILC 2016 vorgestellte Phase-III-Studien, dass Tenofovir/Alafenamide (TAF) im Vergleich zu Tenofovir/Disoproxil/Fumarat (TDF) bei gleicher Wirksamkeit besser vertragen wird (3, 4). TDT ist eine zugelassene Option in der Therapie der HIV- und der HBV-Infektion. Allerdings sind toxische Effekte an Niere und Knochen keine Seltenheit. In eine der beiden Studien waren HBeAg-negative Patienten eingeschlossen, von denen 94 Prozent unter TAF und 93 Prozent unter TDF nach 48 Wochen eine HBV-DNA unter 29 IE/mL erreichten. In der zweiten Studie mit HBeAg-positiven Patienten erreichten 64 Prozent aus der TAF-Gruppe und 67 Prozent aus der TDF-Gruppe diesen primären Endpunkt. Damit wurde die Nichtunterlegenheit von TAF gegenüber TDF demonstriert. Unter TAF war in beiden Studien die Abnahme der Knochenmineraldichte an Hüfte und Wirbelsäule geringer als unter TDT. Bei den HBeAg-positiven Patienten kam es unter TAF zu einem weniger deutlichen Anstieg des Serumkreatinins. Studienautorin Dr. Maria Buti vom Hospital General Universitari Vall d'Hebron in Barcelona/Spainien unterstrich die praktische Bedeutung dieser Verträglichkeitsdaten, zumal nach aktuellem Forschungsstand die grosse Mehrheit der Patienten lebenslang auf antivirale Medikation angewiesen sein wird.

Chronifizierung nach früher Infektion

Genau hier liegt ein gewaltiges Problem, wie Prof. Fabien Zoulim von der Universität Lyon in seinem State-of-the-Art-Vortrag zur HBV-Infektion ausführte. Laut aktuellen Schätzungen liegt die Zahl der chronisch HBV-Infizierten weltweit bei 250 Millionen. Im Gegensatz zur Hepatitis-C-Infektion sind für einen erwachsenen Menschen die Chancen auf eine vollständige Ausheilung einer akuten Hepatitis B samt Elimination des Virus sehr gut. Rund 90 Prozent der Betroffenen sind in der Lage, Antikörper

gegen das Oberflächen-Antigen des Virus (HbsAg) zu bilden, was einer Heilung entspricht. Die grosse Gefahr einer Chronifizierung besteht in der Kindheit. Nur rund 5 Prozent der infizierten Neugeborenen erreichen eine HbsAg-Serokonversion.

Eine chronische Infektion mit HBV stellt jedenfalls langfristig ein Problem dar, zumal sie das Risiko einer Zirrhose oder eines Leberkarzinoms erheblich erhöht. Die dauerhafte Unterdrückung des Virus durch eine antivirale Therapie reduziert zwar die Entzündung und damit das Zirrhose- und Karzinomrisiko, eliminiert diese jedoch nicht. Vor allem bewirkt die antivirale Medikation keine Elimination des Virus. Nur in seltenen Fällen erholt sich die adaptive Immunantwort gegen das Virus unter antiviraler Therapie so weit, dass das Immunsystem die Infektion ohne Unterstützung kontrollieren kann. Daher müssen die Medikamente von der grossen Mehrzahl der chronisch Infizierten dauerhaft eingenommen werden.

Ehrgeiziges Therapieziel: Verlust von HBsAg

Über ein Absetzen der Therapie könne man, so Prof. Zoulim, nachdenken, wenn das Oberflächenantigen (HbsAg) des Virus verschwinde. Ein Verlust von HBsAg ist auch mit einem reduzierten Karzinomrisiko assoziiert. Zoulim: «Ein Persistieren von HBsAg sollte als Therapieversagen gewertet werden.» Dies ist allerdings eher als programmatische Aussage denn als konkrete Empfehlung zu werten. Denn das Persistieren von HBsAg ist die Regel und nicht die Ausnahme. Im Gegensatz zur Unterdrückung von HBV-DNA, Normalisierung der Transaminasen und zum Verlust von HBeAg gelingt die Elimination von HBsAg nur bei wenigen Prozent der chronisch infizierten HBV-Population. HBsAg darf nicht mit HBeAg verwechselt werden. Bei Letzterem handelt sich um ein genetisch und strukturell mit dem nicht aus dem Serum nachweisbaren Core-Protein von HBV verwandtes Protein, das einen guten Replikationsmarker des HBV darstellt.

Die Heilung der chronischen HBV-Infektion ist also ein dringend anstehendes Programm. Dabei müsse, so Zoulim, zwischen einer funktionellen und einer kompletten Heilung unterschieden werden. HBsAg-Serokonversion, also das Auftreten von Antikörpern (Anti-HBsAg) gegen das Oberflächenantigen, ist Voraussetzung für beide. Mit dem Auftreten von Anti-HBsAg kommt es zum Verlust von HBsAg. Leider bedeutet auch das noch keine vollständige Elimination des Virus, denn dieses kann in Form von cccDNA (covalently closed circular DNA) persistieren. Erst wenn auch die cccDNA eliminiert wird, ist eine komplette Heilung erreicht. Allerdings zeigen Studiendaten, dass bereits die Elimination von HBsAg dem Patienten klinische Vorteile bringt (5).

Eine HBsAg-Serokonversion unter Therapie gelingt mit den heute verfügbaren Medikamenten nur in seltenen Fällen. Studiendaten zeigen, dass sich die Chancen auf einen Verlust von HBsAg geringfügig erhöhen, wenn ein NUC mit pegyliertem Interferon α -2a kombiniert wird (6). Reine NUC-Kombinationen bringen hingegen keinen Vorteil. Erreicht man mit antiviraler Therapie eine lang anhaltende Suppression des Virus, kann an ein Absetzen der Therapie gedacht werden. Allerdings ist mit einem Hepatitis-Flare zu rechnen, der unter Umständen schwerwiegend verlaufen kann. Möglicherweise bringt jedoch gerade diese Akutreaktion dem Patienten Vorteile. In Studien war ein Aufflammen der Hepatitis nach Absetzen der Therapie mit einer höheren Rate an HBsAg-Serokonversion assoziiert (7). Diese Strategie soll nun, so

Zoulim, in weiteren und grösseren Studien untersucht werden.

Als neue Ansätze in der Therapie der Hepatitis B werden gegenwärtig sowohl neue antivirale Medikamente als auch Immuntherapien erforscht. Zu den untersuchten Strategien zählen neben den eingangs erwähnten Capsid-Assembly-Inhibitoren und siRNA für das Gene Silencing auch Entry-Inhibitoren. Voraussetzung für deren Entwicklung war die Identifikation des Rezeptors für HBV am Hepatozyten (8). Auch mehrere therapeutische Vakzine befinden sich zumindest in der präklinischen Entwicklung. Zoulim sieht langfristig auch gute Chancen für Kombinationen aus antiviraler Therapie und Immuntherapie.

Reno Barth

Referenzen:

1. Yuen MF et al.: NVR 3-778, a first-in-class HBV core inhibitor, alone and in combination with peg-interferon (PegIFN), in treatment-naive HBeAg-positive patients: early reductions in HBV DNA and HBeAg. EASL 2016, Abstract LB06.
2. Yuen MF et al.: Differential reductions in viral antigens expressed from cccDNA vs. integrated DNA in treatment naïve HBeAg positive and negative patients with chronic HBV after RNA interference therapy with ARC-520. EASL 2016, Poster Thu-193.
3. Buti M et al.: A Phase 3 study of tenofovir alafenamide compared with tenofovir disoproxil fumarate in patients with HBeAg-negative, Chronic Hepatitis B: Week 48 efficacy and safety results. EASL 2016, Abstract GS06.
4. Chan HYL et al.: A Phase 3 study of tenofovir alafenamide compared with tenofovir disoproxil fumarate in patients with HBeAg-positive Chronic HBV: Week 48 efficacy and safety results. EASL 2016, Abstract GS12.
5. Zeisel MB et al.: Towards an HBV cure: state-of-the-art and unresolved questions – report of the ANRS workshop on HBV cure. Gut. 2015; 64(8): 1314–1326.
6. Marcellin P et al.: Combination of Tenofovir Disoproxil Fumarate and Peginterferon α -2a Increases Loss of Hepatitis B Surface Antigen in Patients With Chronic Hepatitis B. Gastroenterology 2016; 150(1): 134–144.e10.
7. Berg T et al.: Stopping tenofovir disoproxil fumarate (TDF) treatment after long term virologic suppression in HBeAg-negative CHB: Week 48 interim results from an ongoing randomized, controlled trial («finite CHB») EASL 2015, Abstract O119.
8. Urban S et al.: Strategies to inhibit entry of HBV and HDV into hepatocytes. Gastroenterology 2014; 147(1): 48-64.

Quelle: State-of-the-Art-Vortrag und Posterpräsentationen im Rahmen des EASL, 14. bis 17. April 2016 in Barcelona.



Take Home Messages

- **Neue Ansätze in der Therapie der chronischen HBV-Infektion richten sich unter anderem gegen den Aufbau des Capsids.**
- **Die Chancen auf Elimination des Virus sind bei chronisch mit HBV Infizierten nach wie vor sehr gering.**
- **Das – gegenwärtig nur selten erreichte – Ziel der Therapie sollte das Verschwinden des HBV-Oberflächenantigens (HBsAg) sein.**
- **Ein nach dem Absetzen der antiviralen Therapie auftretendes Aufflackern der HBV-Infektion könnte die Chancen auf eine HBsAg-Serokonversion erhöhen – dieser Ansatz wird derzeit untersucht.**