

Angriff auf die Leber

Virale Hepatitiden auf dem Vormarsch

Die Inzidenz virusbedingter Leberentzündungen hat in den vergangenen Jahren deutlich zugenommen. Sie können – je nach Virustyp – für die Betroffenen sehr unterschiedliche Konsequenzen haben. Am diesjährigen Schweizer Gastroenterologentreffen in Interlaken stellte Prof. Dr. med. Darius Moradpour vom CHUV Lausanne Neuigkeiten zu den fünf wichtigsten Virus-Hepatitiden vor.

Klaus Duffner

Laut neuen Zahlen sterben jedes Jahr weltweit 1,5 Millionen Menschen an einer viralen Hepatitis, 90 Prozent davon gehen auf Hepatitis B und C (1) zurück. Zwischen 1990 und 2013 nahm die Zahl der durch Hepatitis verursachten Mortalität um 63 Prozent zu. Aus diesem Grund, so Prof. Dr. med. Darius Moradpour, CHUV Lausanne, sollte diesen Infektionskrankheiten in den kommenden Jahren deutlich mehr Aufmerksamkeit geschenkt werden.

Hepatitis A

Obwohl Hepatitis A normalerweise relativ rasch wieder abheilt, kann es auch bei dieser Infektion zu schweren Kom-

Auch nach einer Hepatitis-A-Infektion kann es zu schweren Komplikationen kommen.

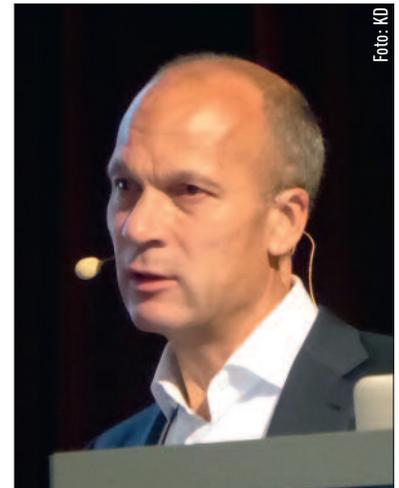
plikationen kommen. Das zeigt ein Beispiel aus den USA: Vor einigen Jahren wurden vielen Gästen eines mexikanischen Restaurants in Pennsylvania während vier Tagen Hepatitis-A-Virus-verunreinigte grüne Zwiebeln serviert. Von 601 infizierten Patienten mussten 124 hospitalisiert werden, bei 1 war eine Lebertransplantation notwendig, 3 starben (2). Grössere HVA-Ausbrüche in den Jahren 2012 und 2013

(darunter in Tschechien) gingen ebenfalls auf verunreinigte Nahrungsmittel zurück, nämlich Muscheln, gefrorene Erdbeeren, Granatapfelkerne oder Cremetorten.

Eine spezielle gegen das Hepatitis-A-Virus gerichtete Behandlung existiert nicht. Erkrankte sollten jedoch ihre Leber schonen und Hygienemassnahmen beachten. Eine Impfung wird vor allem Reisenden, die Länder mit ungünstigen hygienischen Bedingungen besuchen, Personen, die engen Kontakt zu HVA-Kranken haben (Ärzte, Pflegenden), Drogenabhängigen und ihren Angehörigen/Betreuern, homosexuellen Männern, Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung sowie Personengruppen mit erhöhtem Infektionsrisiko (z.B. Laborpersonal, Kanalarbeiter) empfohlen.

Hepatitis B

Global sind derzeit 250 Millionen Menschen an chronischer Hepatitis B erkrankt, rund 24 000 davon in der Schweiz. Diese sehr komplexe Erkrankung kann durch gut wirksame Medikamente unter Kontrolle gebracht werden. Allerdings wird der Erreger nie vollkommen aus dem Körper eliminiert, da die Virus-DNA in zirkulärer Form im Zellkern infizierter Hepatozyten verbleibt. Patienten, die für eine immunosuppressive Therapie vorgesehen



Prof. Dr. med. Darius Moradpour

sind, sollten zuvor auf bestimmte Marker gescreent werden, wie HBsAg, Anti-HBc und Anti-HBs, empfahl Moradpour.

Hepatitis B kann medikamentös kontrolliert werden, der Erreger wird jedoch nie vollständig eliminiert.

Zur Therapie der Hepatitis B stehen derzeit Interferon (INF), pegyliertes Interferon (PEG-INF) und Nukleotid-/Nukleosid-Analoga (NA) zur Verfügung, wobei Interferon fast vollständig von pegyliertem Interferon abgelöst wurde. Als Nukleotid-/Nukleosid-Analoga werden primär die HBV-Inhibitoren Entecavir und Tenofovir eingesetzt, weil diese beiden Substanzen kaum Resistenzen bewirken; weitere NA sind Lamivudin, Telbivudin und Adefovir.

Hepatitis C

Auch mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) sind derzeit weltweit 60 bis 180 Millionen Personen chronisch infiziert. In der

Tabelle:

Neue Medikamente gegen Hepatitis C

Klasse	Namen	Beispiele
Proteaseinhibitoren	«-previr»	Telaprevir (Incivo®) Boceprevir (Victrelis®) Simeprevir (Olysio®) Paritaprevir (Viekirax®) Grazoprevir (Zepatier®)
NS5A-Inhibitoren	«-asvir»	Daclatasvir (Daklinza®) Ombitasvir (Viekirax®) Ledipasvir (Harvoni®) Elbasvir (Zepatier®) Velpastasvir (Epclusa®)
Polymeraseinhibitoren	«-buvir»	Sofosbuvir (Sovaldi®, Harvoni®, Epclusa®) Dasabuvir (Exviera®)

kursiv = Kombinationspräparate

Epclusa® ist in der Schweiz noch nicht im Handel.

Quelle: SASL-Session am SGG-Kongress in Interlaken; aktualisiert nach Moradpour D, Müllhaupt B: Hepatitis C: Aktuelle Therapie. Schweiz Med Forum 2015; 15: 366–370.

Schweiz ist rund 1 Prozent der Bevölkerung (ca. 80 000 Personen) betroffen, die Hälfte von ihnen weiss von der Infektion nichts. «Screening und Aufklärung sind deshalb sehr wichtige Aspekte des gegenwärtigen HCV-Managements», so Moradpour. Rund 5 bis 20 Prozent der chronisch Infizierten entwickeln im Laufe des Lebens eine Leberzirrhose. Solche HCV-assoziierte Zirrhosen stellen heute die häufigste Indikation für eine Lebertrans-

- ❖ Polymerasehemmer (hemmen die HCV-NS5B-Polymerase, Endung «-buvir»)
- ❖ NS5A-Hemmer (hemmen ein für die virale Genomreplikation und Virusproduktion wichtiges Protein, Endung «-asvir»).

Je nach Medikament, Virusgenotyp und Zustand der Leber liegen die Erfolgsraten zumeist bei über 90 Prozent, in manchen Fällen sind sogar nahe

Die Hepatitis C ist dank neuer Medikamente heilbar.

plantation dar. Bei 1 bis 5 Prozent der chronisch Infizierten entwickelt sich in einem Zeitraum von 2 bis 3 Dekaden ein Leberkarzinom. Wegen dieser Verzögerung wird bis zum Jahr 2030 eine deutliche Zunahme der Leberzirrhose-beziehungsweise Leberkrebsfälle erwartet (3–5).

Seit einigen Jahren sind neue, wirksame Substanzen gegen HCV verfügbar (s. Tabelle). Sie revolutionierten die Hepatitis-C-Therapie und seien «eine Erfolgsgeschichte der modernen Medizin», sagte der Lausanner Hepatologe. Die neuen Medikamente lassen sich in drei Klassen einteilen:

- ❖ Proteasehemmer (hemmen die HCV-NS3-4A-Protease, Endung «-previr»)

100 Prozent möglich. Mittlerweile sind (Kombi-)Präparate auf dem Markt, die gegen praktisch alle Virusgenotypen wirken (6–8). Zu den verfügbaren HCV-Medikamenten Daclatasvir, Dasabuvir, Ledipasvir, Ombitasvir, Ritonavir, Paritaprevir, Ribavirin, Simeprevir und Sofosbuvir werden in nächster Zeit neue Substanzen hinzukommen. So wird ein neues Kombinationspräparat aus Sofosbuvir und dem NS5A-Hemmer Velpatasvir auf den Markt kommen, und in den nächsten beiden Jahren werden weitere kombinierte Wirkstoffe erwartet. Neben der Heilbarkeit einer in der Vergangenheit kaum zu kurierenden gefährlichen Erkrankung habe die Beschäftigung mit

HCV (und HIV) einige Wissenslücken zur RNA-Biologie, Membranbiologie, Immunaktivierung, Impfstoffentwicklung (bei Ebola) oder zu neu entdeckten infektiösen Substanzen geschlossen, so Moradpour (9).

Hepatitis D

Der Erreger der Hepatitis D, das Hepatitis-D-Virus (HDV oder Delta-Virus), kann sich nur mithilfe des Oberflächenproteins HBsAg vermehren. Eine Infektion ist deshalb ausschliesslich bei Menschen mit bereits vorliegender Hepatitis-B-Infektion möglich. Aus diesem Grund sollten alle HBsAg-positiven Patienten auch auf HDV gescreent werden, empfahl Moradpour. Tatsächlich ist bei 5 bis 8 Prozent der Patienten mit chronischer Hepatitis-B-Infektion

Hepatitis D ist immer mit Hepatitis B vergesellschaftet.

auch HDV nachweisbar. Interessanterweise ist eine nachträgliche Superinfektion mit Hepatitis D für die Langzeitprognose deutlich gefährlicher als eine Simultaninfektion von Hepatitis B und D. Hepatitis D wird ebenso wie Hepatitis B hauptsächlich durch Geschlechtsverkehr sowie die Benutzung infizierter Nadeln oder verunreinigter Blutkonserven übertragen. Die 12-monatige Behandlung erfolgt mit pegyliertem Interferon.

Hepatitis E

Beim Hepatitis-E-Virus (HEV) handelt sich um ein Einzelstrang-RNA-Virus, das beispielsweise nach Flutkatastrophen in Südostasien immer wieder zu Masseninfektionen führt. Laut Schätzungen werden jedes Jahr rund 20 Millionen Menschen mit einem der beiden Genotypen 1 oder 2 infiziert. Lange unterschätzt, ist HEV heute weltweit die häufigste Ursache für eine akute Hepatitis mit jährlich 70 000 Todesopfern. Dabei werden die Genotypen 1 und 2 vor allem in Afrika, Asien und Mexiko überwiegend von Mensch zu Mensch übertragen (z.B. über Fäkalien). Die Hauptübertragung der Genotypen 3 und 4 erfolgt dagegen über Tiere. So sind in den westlichen Industrieländern vor allem Schweine und Wildschweine für die Übertragung des Virus auf den Menschen verantwortlich (10).

Allerdings wurden in verschiedenen Ländern auch bei Rindern, Hühnern, Hasen, Mäusen, Fledermäusen, Frettchen, Rotwild, Elchen und sogar Fischen HEV nachgewiesen. Für die Infektion spielt der Verzehr von rohem Fleisch, aber auch von nicht pasteurisierter Milch eine wichtige Rolle.

Das symptomatische Spektrum der Hepatitis E reicht von Beschwerdefreiheit bis hin zu Leberversagen.

Die Seroprävalenz des Hepatitis-E-Virus beträgt in der Schweizer Bevölkerung rund 20 Prozent; 10 bis 50 Prozent Leberentzündungen unklarer Herkunft gehen auf das Konto von HEV (11). Eine akute Erkrankung hat eine Inkubationszeit von 30 bis 40 Tagen. Das sehr breite symptomatische Spektrum reicht von Beschwerdefreiheit über eine milde Hepatitis bis hin zu Leberversagen. Auch schmerzhafte neurologische Komplikationen sind möglich. Besonders gefährdet sind schwangere Frauen, Patienten mit zugrunde liegenden chronischen Lebererkrankungen oder Im-

munsupprimierte. Leiden Letztere unter einer chronifizierten HEV, ist im Lauf der Jahre eine Leberzirrhose möglich.

Der Virusnachweis erfolgt bei entsprechender klinischer Symptomatik über Anti-HEV-IgM im Serum. Allerdings ist die serologische Diagnostik der Hepatitis E bei Patienten unter Immunsuppression unzuverlässig und sollte über PCR-Analyse erfolgen. Bei sonst gesunden Menschen mit einer akuten Hepatitis E bedarf es – ausser bei Schwangeren – in der Regel keiner oder allenfalls einer symptomatischen Behandlung. Bei immunsupprimierten Patienten sollte die Immunsuppression so weit wie möglich reduziert und gegebenenfalls eine antivirale Behandlung (z.B. mit Ribavirin oder pegyliertem Interferon alpha) in Betracht gezogen werden. ❖

Klaus Duffner

Quelle: Moradpour D: Current challenges in viral hepatitis. Symposium: SASL Hot Topics in Hepatology: Viral autoimmune and toxic hepatopathies (symposium sponsored by AbbVie). Jahreskongress der Schweizerischen Gesellschaft für Gastroenterologie (SGG), 22.–23. September 2016 Interlaken.

Literatur:

1. Stanaway JD et al.: The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2016; 388: 1081–1088.
2. Wheeler C et al.: An outbreak of hepatitis A associated with green onions. *N Engl J Med* 2005; 353: 890–897.
3. Müllhaupt B et al.: Modeling the health and economic burden of hepatitis C virus in Switzerland. *PLoS One* 2015; 10: e0125214.
4. Webster DP et al.: Hepatitis C. *Lancet* 2015; 385: 1124–1135.
5. Bruggmann P et al.: Von HIV lernen: Der Kampf gegen virale Hepatitis. *SÄZ* 2016; 97: 498–500.
6. Moradpour D, Müllhaupt B: Hepatitis C: aktuelle Therapie. *Swiss Med Forum* 2015; 15: 366–370.
7. Empfehlungen EASL Therapie HVC: <http://www.easl.eu/medias/cpg/HCV2016/Summary.pdf>
8. Empfehlungen SASL (Schweiz) https://sasl.unibas.ch/guidelines/SASL-SSI_HepC_EOS_September_2016.pdf
9. Moradpour D et al.: Future landscape of hepatitis C research – basic, translational and clinical perspectives. *J Hepatol* 2016; 65: 143–155.
10. Debing Y et al.: Update on hepatitis E virology: Implications for clinical practice. *J Hepatol* 2016; 65: 200–212.
11. Manka P et al.: Hepatitis E virus infection as a possible cause of acute liver failure in Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 1836–1842.

Kurzfachinformationen (Anzeige auf Seite 7)

FLUTIFORM® Dosieraerosol

Z: Wirkstoffe: Fluticasonpropionat und Formoterolfumarat-Dihydrat: Dosieraerosol à 50/5 µg, 125/5 µg, 250/10 µg. Hilfsstoffe: Apafuran (HFA227), Natriumcromoglicat, Ethanol. I: Asthma bronchiale bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, wenn ein Kombinationspräparat angezeigt ist. Nicht zur Initialbehandlung des leichten Asthmas geeignet. D: Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren: Zweimal täglich morgens und abends zwei Inhalationen à 50/5 µg, 125/5 µg oder 250/10 µg (nur Erwachsene). *Patienten mit Leber- oder Nierenerkrankungen:* Keine Daten vorhanden. *Ältere Patienten:* Keine Dosisanpassung nötig. *Kinder und Jugendliche:* Keine Anwendung unter 12 Jahren. Keine Anwendung von FLUTIFORM® 250/10 µg bei Jugendlichen. Verwendung der Vorschaltkammer Aero-Chamber Plus® möglich. KI: Überempfindlichkeit gegenüber Wirkstoff/sonstigem Bestandteil. WH/VM: Nicht zur Behandlung von akuten Asthmasymptomen, COPD oder zur Prophylaxe bei anstrengungsinduziertem Asthma. Behandlung nicht plötzlich beenden, sondern schrittweise ausschleichen. Vorsicht bei Patienten mit bestehender QTc-Verlängerung, Diabetes, Lungentuberkulose, schweren kardiovaskulären Erkrankungen, Hypokaliämie, Nebennierensuppression, schwerer Leberfunktionseinschränkung oder chronischen/unbehandelten Infektionen. Bei paradoxem Bronchospasmus umgehend mit kurz wirksamem inhalativem Bronchodilatator behandeln. Verschlechterung der Asthmakontrolle ist potenziell lebensbedrohlich, zusätzliche Kortikosteroidtherapie erwägen. Bei hohen Dosen über längere Zeit können systemische unerwünschte Wirkungen auftreten. IA: Vorsicht mit starken CYP-3A4-Hemmern wie Ritonavir oder Ketoconazol und nicht kaliumsparenden Diuretika (Hypokaliämie, EKG-Veränderung) sowie bei L-Dopa, L-Thyroxin, Oxytocin und Alkohol. Vorsicht bei gleichzeitiger Verabreichung von β-Blockern und Arzneimitteln, welche das QTc-Intervall verlängern wie z.B. trizyklische Antidepressiva und MAO-Hemmer. Schwangerschaft/Stillzeit: Nutzen-Risiko-Abwägung. Abstillen oder Behandlung mit FLUTIFORM® unterbrechen. UW: Gelegentlich: Schlafstörungen, Insomnie, Hautausschlag, Kopfschmerzen, Tremor, Benommenheit, Palpitationen, ventrikuläre Extrasystolen, Exazerbation, Dysphonie, Rachenreizung, Mundtrockenheit. P: 50/5 µg, 125/5 µg, 250/10 µg; Packung mit 1 Aerosol mit 120 Einzeldosen. VK: B. Zulassungsinhaber: Mundipharma Medical Company, Hamilton/Bermuda, Zweigniederlassung Basel, St. Alban-Rheinweg 74, 4052 Basel. www.mundipharma.ch. Stand der Information: Mai 2015.

©: FLUTIFORM ist eine registrierte Marke. Die vollständige Fachinformation ist unter www.swissmedinfo.ch publiziert.