

Langzeitunterdrückung des Hepatitis-B-Virus kann zur Rückbildung der Zirrhose führen

5-Jahres-Studie mit Tenofovir

Bei geschätzten 15 bis 40 Prozent der Patienten mit chronischer Hepatitis-B-Virus-(HBV-)Infektion kommt es zur Leberzirrhose, zum Leberversagen oder zu einem hepatozellulären Karzinom. Ziel der antiviralen Therapie bei chronischer Hepatitis B ist die Beeinflussung dieser Progression, die in einer Nachbeobachtungsstudie untersucht und eindrücklich belegt wurde.

THE LANCET

Das Fortschreiten einer Fibrose zur Zirrhose und zum hepatozellulären Karzinom und die damit assoziierte Mortalität korrelieren mit der fortlaufenden Replikation des HBV und mit hohen Plasmakonzentrationen von HBV-DNA. Weltweit sind HBV-Infektionen für rund die Hälfte der Leberkarzinome verantwortlich, von denen bis zu 80 Prozent auf dem Boden einer Zirrhose entstehen. Die Virusunterdrückung durch Hemmer der HBV-Polymerase beziehungsweise reversen Transkriptase hat zu klinischen Vorteilen mit Reduktion

der Fälle von Leberversagen und tieferen Raten von hepatozellulären Karzinomen bei Zirrhosepatienten geführt. Früher wurde eine fortgeschrittene Leberfibrose für unumkehrbar gehalten, jetzt mehren sich aber die Anzeichen, dass eine Zirrhose reversibel sein kann, wenn die zugrunde liegende Ursache des Organumbaus angegangen wird. Die vorliegende Studie hat das Ziel, die Effekte einer mindestens 5-jährigen Therapie mit Tenofovir (Viread®) bei chronischer Hepatitis B zu untersuchen.

Methodik

Die Studie stützt sich auf zwei randomisierte, doppelblinde Vergleichsstudien zwischen Tenofovir-Disoproxil-Fumarat (Viread®) und Adefovir-Dipivoxil (Hepsera®) von 48 Wochen Dauer, deren HbeAg-positive oder -negative Teilnehmer in eine anschließende 7-Jahres-Studie mit offener Tenofovirtherapie übertreten konnten. Das Protokoll sah eine erneute Leberbiopsie in Woche 240 vor. Dies erlaubte die Erfassung einer histologischen Verbesserung des Befunds (definiert als Reduktion um mindestens 2 Punkte des Knodell-Fibrose-Indexes, ein Mass der entzündlich-nekrotischen Aktivität, und ein Rückgang der Fibrose um mindestens 1 Einheit im Ishak-Score).

Ergebnisse

Von 641 Patienten, welche die randomisierte Therapie erhalten hatten, fanden 585 (91%) Eingang in die offene Behandlung mit Tenofovir, und 489 (76%) beendeten die vorgesehenen 240 Wochen. Bei 348 Patienten (54%) lagen Biopsieergebnisse sowohl von der Baseline wie nach 240 Wochen vor. 304 (87%) dieser 348 Patienten hatten eine histologische Verbesserung. Bei 176 (51%) zeigte die Wiederholung der Biopsie einen Rückgang der Fibrose

nach 240 Wochen ($p < 0,0001$). 96 Patienten (28%) hatten ursprünglich schon eine Zirrhose mit einem Ishak-Score von 5 oder 6. Von diesen wiesen bei der Biopsiewiederholung 71 (74%) keine Zirrhose mehr auf, zeigten also eine Abnahme des Scores um mindestens 1 Punkt. 252 Patienten hatten vor Therapiebeginn keine Zirrhose, von ihnen entwickelten innert 5 Jahren 3 Patienten eine solche Veränderung ($p < 0,0001$).

Ein virologischer Durchbruch trat nicht häufig auf und beruhte nicht auf einer neu aufgetretenen Tenofovirresistenz. Das Sicherheitsprofil erwies sich als günstig. 91 (16%) Patienten hatten Nebenwirkungen, aber nur bei 9 Patienten waren die mit der Studienmedikation in Verbindung gebrachten Ereignisse schwerwiegend.

Diskussion

«Unsere Studie erbringt die erste definitive Evidenz, dass eine Langzeitunterdrückung von HBV bei einem substanziellen Anteil der behandelten Patienten zu einem signifikanten Rückgang der Fibrose und zu einer Umkehr der Zirrhose führen kann», halten die Autoren fest. Die Ergebnisse zeigen einen günstigen histologischen Effekt der Therapie, und die Konsistenz dieses Effekts in Subgruppenanalysen deutet darauf hin, dass diese Behandlungsergebnisse für die Millionen von HBV-infizierten Patienten weltweit repräsentativ sind.

«Die Langzeitunterdrückung des Hepatitis-B-Virus sollte jetzt die Standardtherapie für alle Patienten sein», so das Fazit der Studienautoren. ❖

Halid Bas

Patrick Marcellin et al.: Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet* Published Online December 10, 2012. doi:10.1016/S0140-6736(12)61425-1

Interessenlage: Die Studie wurde finanziert durch die Firma Gilead Sciences. Die Autoren deklarieren vielfältige finanzielle Beziehungen zu Pharmafirmen mit Interessen auf dem Gebiet der antiviralen Therapien.

Merksätze

- ❖ In einer offenen Nachbeobachtungsstudie war die Therapie mit Tenofovir bei Patienten mit chronischer Hepatitis-B-Infektion während bis zu 5 Jahren sicher und effektiv.
- ❖ Die medikamentös erzielte Langzeitsuppression des Hepatitis-B-Virus kann zu einem Rückgang von Fibrose und Zirrhose der Leber führen.