Highlights vom digitalen Jahreskongress der EASL

Hepatologie im Zeitalter von COVID-19 – Infektiologie im Fokus

Dass die Hepatologie von der Virologie und der Mikrobiologie dominiert wird, ist im Grunde nichts Neues. Dennoch war beim diesjährigen Jahreskongress der European Association for the Study of the Liver (EASL) alles anders: Das SARS-CoV-2, das die Welt auf den Kopf gestellt hat, entstammt nicht dem Hepatitisalphabet. Es hat dazu geführt, dass auch dieser Kongress als Onlinemeeting stattfinden musste. Auch inhaltlich ist die Hepatologie vom neuen Global Player unter den humanpathogenen Erregern geprägt. Bei Betrachtung der Kongresshighlights standen mikrobiologische Themen klar im Fokus.

Von der Pandemie nicht tangiert wird das erklärte Ziel der WHO, die viralen Hepatitiden als globale Herausforderung für die öffentliche Gesundheit bis zum Jahr 2030 zu eliminieren. Vor allem das kurative Potenzial der Hepatitis-C-Therapien mit direkt wirkenden antiviralen Substanzen (DAA: direct-acting antivirals) hat in den letzten Jahren dieses Ziel in greifbare Nähe gerückt. Aber auch bei anderen viralen Hepatitiden wurden Fortschritte erzielt, wie die vorgestellten Studien gezeigt haben.

Hepatitis B – Heilung in Sicht

Trotz verbesserter Therapien behalten viele Hepatitis-B-Infizierte eine chronische Infektion, die wiederum die Entstehung einer Leberzirrhose und eines hepatozellulären Karzinoms begünstigt. Mit den derzeit eingesetzten Therapeutika, den nukleosidischen und nukleotidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) sowie Interferon alpha (IFN-α), ist auch mit Kombinationstherapien in den meisten Fällen nur eine Virussuppression, aber keine Viruselimination – und damit auch keine Heilung von der Hepatitis-B-Virus-(HBV-) Infektion – zu erreichen.

Um dem Ziel der Viruselimination näher zu kommen, werden derzeit verschiedene Substanzen mit neuartigen Wirkmechanismen klinisch geprüft, und auf dem e-EASL-Kongress wurden mehrere Studien mit guten Ergebnissen vorgestellt. Ein solch neuer Ansatz ist die Unterbrechung der Produktion viraler Proteine. Dabei werden in der Entwicklung zwei Ansätze verfolgt: die RNA-Interferenz sowie die Antisense-Oligonukleotide. Für beide Ansätze wurden erfolgreiche Studien der Phasen I bis II mit jeweils zwei unterschiedlichen Wirkstoffen vorgestellt. Bei allen konnte ein Abfall von HBs-Antigen nachgewiesen werden. Die neuen Substanzen wurden dabei sowohl in Kombination mit NRTI-Therapien als auch bislang unbehandelten Patienten mit chronischer Hepatitis B verabreicht.

Ein weiteres neues Therapieprinzip zielt auf das Kernprotein (core) von HBV (HBcAg). ABI-H0731 ist ein neuartiger Core-Inhibitor, der oral gegeben wird. Auf dem e-EASL-Kongress wurde eine Studie mit insgesamt 26 Patienten mit einer HBeAg-negativen Hepatitis B vorgestellt, die im Durchschnitt 4 Jahre mit NRTI behandelt worden waren. Zusätzlich zu ihrer NRTI-Therapie erhielten sie einmal täglich entweder ABI-H0731 (300 mg) oder Plazebo (1). Nach 24 Wochen Therapie war bei den mit dem Core-Inhibitor behandelten Patienten eine deutlichere Virussuppression festzustellen, und der Anteil der Patienten mit nicht mehr nachweisbarer HBV-DNA war von 63 Prozent zu Beginn auf 94 Prozent gestiegen, während er in der Plazebogruppe von 80 auf 70 Prozent gefallen war. Die zusätzliche Gabe von ABI-H0731 wurde insgesamt gut vertragen (1).

In den letzten Jahren wurden auch die Mechanismen, mit denen HBV der Erkennung durch das angeborene Immunsystem entgeht, intensiv untersucht. Die Förderung einer umfangreicheren Immunantwort auf die Infektion erscheint demnach als ein weiterer Ansatz, um die Chronifizierung zu verhindern. Für diese Strategie wurde der TLR8-Agonist Selgantolimod in einer randomisierten Doppelblindstudie der Phase II geprüft (2). Wie Edward Gane aus Auckland (Neuseeland) berichtete, erhielten 39 virussupprimierte Patienten mit chronischer HBV-Infektion für 24 Wochen zusätzlich zu ihrer antiviralen Therapie (Tenofovir oder Entecavir) die neue Substanz in zwei Dosierungen (1 × wöchentlich oral 1,5 mg oder 3,0 mg) oder Plazebo. Es wurden dosisabhängige Anstiege der Zytokine sowie der natürlichen Killerzellen, der dendritischen Zellen und der CD8-positiven T-Zellen unter Selgantolimod beobachtet. Nach 48 Wochen war bei 48,5 Prozent der mit Selgantolimod behandelten Patienten ein Verschwinden des zuvor positiven HBsAg zu beobachten, und von den zuvor HBeAg-positiven Patienten wurden in der Verumgruppe 16 Prozent negativ.

«Die Entwicklung neuer Therapeutika zur Behandlung der chronischen HBV-Infektion ist derzeit eines der am schnellsten voranschreitenden Gebiete in der Hepatologie», betonte PD Dr. Tobias Böttler aus Freiburg (D). «Mit den vielen ver-

schiedenen Ansätzen, die vielversprechende Ergebnisse bezüglich HBsAg-Abnahme bis zum HBsAg-Verschwinden zeigen, scheinen wir dem Ziel einer funktionellen Heilung immer näher zu kommen.»

Hepatitis C – der Weg zur Elimination ist noch weit

Mit der Verfügbarkeit der hochwirksamen antiviralen Therapien erscheint das Ziel der WHO, die viralen Hepatitiden bis 2030 auszurotten, auch bei der Hepatitis C erreichbar. In einer Analyse der Entwicklung von Inzidenz- und Therapiezahlen wurde für 45 der «reichen Länder» in Modellrechnungen das voraussichtliche Erreichen der Hepatitis-C-Virus-(HCV-)Elimination ermittelt. Entsprechend den WHO-Kriterien waren darin die Elimination als Reduktion der Inzidenz um 80 Prozent sowie der Mortalität um 65 Prozent, eine diagnostische Abdeckung von 90 Prozent sowie eine Therapieabdeckung von 80 Prozent aller Fälle definiert. Nach der aktualisierten Modellrechnung werden insgesamt 11 der 45 in die Analyse einbezogenen Länder dieses Ziel erreichen. Die Schweiz liegt dabei übrigens sehr weit vorn – mit einer errechneten Zielerreichung im Jahr 2025 belegt sie zusammen mit Frankreich die Ränge 4 und 5 der Liste. Insgesamt 28 der ausgewerteten Länder (62%) werden das Ziel um mehr als 20 Jahre verfehlen, falls sie ihre Strategie nicht intensivieren. Da nur noch 10 Jahre blieben, um die WHO-Ziele zu erreichen, seien eine weitere Ausweitung des HCV-Screenings sowie die konsequente Umsetzung der Therapie entscheidend, betonen die Autoren (3).

Ein Problem bei der Zielerreichung werden wohl auch die Reinfektionen sein – das wurde auf dem e-EASL-Kongress gleich in zwei Präsentationen deutlich: In einer Frankfurter Langzeitstudie, in der HCV/HIV-koinfizierte MSM (men who have sex with men) beobachtet wurden, konnte zwar in diesem Zeitraum eine Halbierung der HCV-Neuinfektionen beobachtet werden, die Rate von Reinfektionen lag allerdings bei 16 Prozent (4). Ebenfalls deutlich war der Anstieg der Reinfektionsrate in einer britischen Untersuchung, in der ebenfalls HCV/HIV-koinfizierte MSM über mehrere Jahre beobachtet wurden (5): Nach einem Inzidenzpeak im Jahr 2015, dem Jahr der Einführung der direkt antiviral wirksamen Therapie, war ein deutlicher Inzidenzabfall um 68 Prozent zu beobachten. Die Zeit von der Diagnose bis zum Start der Therapie verkürzte sich von 2013 bis 2018 von 30 Monaten auf 4 Monate. Allerdings stieg in diesem Zeitraum der Anteil an Reinfektionen von 26 Prozent im Jahr 2013 auf 45 Prozent im Jahr 2018 (5).

Hepatitis D – mit Entry-Inhibitor gegen die chronische Koinfektion

Etwa 5 Prozent der Patienten mit Hepatitis B sind zusätzlich mit dem Hepatitis-Delta-Virus (HDV) koinfiziert. Die daraus resultierende chronische Hepatitis D gilt als die aggressivste Form der Virushepatitis, sie ist mit einem hohen Risiko für Leberdekompensation, Zirrhose und hepatozelluläres Karzinom assoziiert. Die einzige derzeit empfohlene Behandlungsoption ist pegyliertes Interferon alpha (PEG-IFN-α), mit dem allerdings nur selten eine lang anhaltende HDV-Suppression erzielt werden kann. Bei den meisten Betroffenen blieb bisher nur die Lebertransplantation als Ultima Ratio übrig.

Bulevirtide ist der erste Vertreter einer neuen Gruppe von Wirkstoffen, die als Entry-Inhibitoren bezeichnet werden. Die Substanz blockiert den NTCP-Rezeptor (Natrium-Taurocholat-Co-Transporter Polypeptid), der auf der Oberfläche der Hepatozyten für die Aufnahme von Gallensäuren im Rahmen des enterohepatischen Kreislaufs verantwortlich ist. Dieser Rezeptor dient allerdings auch als Eintrittspforte für HBV. Und da sich Deltaviren in die Hülle von HBV einnisten, um in die Leberzellen zu gelangen – weshalb sie auf die Koinfektion angewiesen sind –, benötigen auch sie den NTCP-Rezeptor für die Infektion. Durch die Blockade dieses Rezeptors werden folglich beide Virustypen am Eindringen in die Leberzellen gehindert. In Phase-II-Studien konnten bereits hohe Raten an Virussuppression sowie eine gute Verträglichkeit bei einer Anwendung über 48 Wochen belegt werden.

Prof. Heiner Wedemeyer aus Hannover (D) stellte eine Studie vor, in der die Wirksamkeit und die Verträglichkeit von Bulevirtide in zwei verschiedenen Therapiekombinationen geprüft wurden (6). Jeweils 15 Patienten erhielten entweder Bulevirtide (1 × 10 mg s.c. pro Tag) sowie PEG-IFN-α (1 × 180 µg pro Woche) oder Bulevirtide (2 × 5 mg s.c. pro Tag) zusammen mit Tenofovir-Disoproxilfumarat (TDF), mit dem die HBV-Infektion kontrolliert werden sollte. Diese Therapien erfolgten über 48 Wochen, und es schlossen sich in der ersten Gruppe eine therapiefreie Phase beziehungsweise in der zweiten Gruppe eine TDF-Monotherapie für weitere 24 Wochen an.

Die Reduktion der HDV-RNA-Spiegel erreichte am Ende der Therapiephase –6,09 Logstufen (IE/ml) in der ersten und –4,58 Logstufen in der zweiten Gruppe. Bei 86,7 Prozent der ersten und 40,0 Prozent der zweiten Gruppe lag die HDV-RNA unter der Nachweisgrenze. Auch die Serumspiegel der Alanin-Aminotransferase (ALT) als Marker der Leberschädigung nahmen ab; bei 26,7 Prozent der ersten und 40 Prozent der zweiten Gruppe wurde nach 48 Wochen sogar eine ALT-Normalisierung erreicht. In der ersten Gruppe war bei einem Patienten auch HBsAg nicht mehr nachweisbar. Von den 143 berichteten Nebenwirkungen wurde keine als schwer eingestuft. Diese Daten bestätigten vor allem für die kombinierte Therapie aus Bulevirtide und PEG-IFN-α eine starke synergistische Wirksamkeit bei guter Verträglichkeit, so das Fazit von Wedemeyer: «Aus dieser Studie ergeben sich neue Therapieoptionen für die schwerste Form der viralen Hepatitis.»

Alkoholische Leberschädigung und die Rolle des Mikrobioms

Ein wichtiges Thema des diesjährigen e-EASL-Kongresses war die alkoholische Hepatitis. «Wir wissen, dass Alkohol das Darmmikrobiom verändert und auch wesentlich die Leberfunktion beeinträchtigt», erinnerte Prof. Jonel Trebicka aus Frankfurt am Main (D). Wie nun aktuelle Präsentationen gezeigt haben, beeinflusst das Darmmikrobiom auch die Langzeitverläufe bei Patienten mit alkoholischer Lebererkrankung. Trebicka hob in diesem Zusammenhang eine koreanische Zwillingsstudie (7) hervor, in der eine Verbesserung mit Roseburia spp. erreicht werden konnte. Diese Effekte werden auf eine Beeinflussung des TLR5- und IL-22-Signalwegs zurückgeführt, die im Mausmodell nachgewiesen

Es geht auch digital!

Bereits im Jahr 2019 hat die European Association for the Study of the Liver (EASL) einen grossen Teil ihres Kongresses auf ihrer Onlineplattform «EASL Campus» zur Verfügung gestellt. Diese Erfahrung wurde nun weitergeführt und erweitert. Der Übergang zum vollständig digitalen Kongress fiel deshalb gerade dieser Organisation nicht allzu schwer und wurde ansprechend und professionell umgesetzt. Die detailreich und interaktiv gestaltete digitale Lobby mit ihren verschiedenen Möglichkeiten des «Eintritts» und das vielfältige Programm zeugen davon. Dennoch hofft die europäische Hepatologen-Community darauf, sich im nächsten Jahr wieder im wahren Leben zu treffen. Das soll nach derzeitiger Planung vom 22. bis 25. Juni 2021 in Amsterdam (NL) stattfinden.

wurde. «Das ist sehr wichtig, denn es zeigt auch einen möglichen therapeutischen Zugang auf», betonte Trebicka.
Eine weitere Studie zum Zusammenhang zwischen dem Mikrobiom und der Alkoholabhängigkeit hat gezeigt, dass man das Verlangen nach Alkohol durch eine Stuhltransplantation senken kann (8). Das geringere Verlangen resultierte in einer tatsächlichen Reduktion des Alkoholkonsums. Durch die Modulation des Mikrobioms wurde hier also eine Verhaltensänderung erzielt. «Es gibt das Sprichwort: Man ist, was man isst. Aber möglicherweise ist es umgekehrt: Man isst, was man ist – und die Mikrobiota sagen ihrem Wirt, was er will», meinte dazu der Vizesekretär der EASL, Prof. Thomas Berg aus Leipzig (D).

Wie wird COVID-19 die Mikrobiomforschung beeinflussen?

Eine neue Herausforderung ist SARS-CoV-2, denn dieses Virus wird auch über den Stuhl ausgeschieden. Viele Forscher sind deshalb der Meinung, dass man momentan keine Stuhlspenden gewinnen sollte. Die Arbeitsgruppe von Bajaj, die eine Studie in der Session «Gut-Liver Axis» vorstellte, hat gezeigt, dass zwischen Bakterien und Bakteriophagen eine inverse Korrelation besteht. Auch Viren hatten somit einen wichtigen Einfluss auf die Langzeitverläufe von Zirrhosepatienten. Es ist heute nicht abzusehen, welche Einflüsse Infektionen mit SARS-CoV-2 auf das Darmmikrobiom haben werden. Gleichwohl haben Viren generell enorme Einflüsse auf das Therapieansprechen, bezogen auf die Therapie mit Lactulose oder auch Rifaximin. «Wir erwarten in der Mikrobiomforschung einen starken Einfluss von COVID-19, und wir denken, dass Viren, Bakterien und auch Pilze nicht getrennt betrachtet werden sollten, da sie vielfältige Interaktionen aufweisen», meinte dazu Trebicka im Rahmen einer e-EASL-Highlight-Session.

Lebertransplantation – gute Langzeitresultate nach früher alkoholischer Hepatitis

Eine weitere Therapieoption für Patienten mit alkoholischer Hepatitis ist die Lebertransplantation. Zwar wurde der alkoholische Leberschaden als Transplantationsindikation aufgrund des Rückfallrisikos früher sehr kritisch gesehen, doch das hat sich in vielen Zentren geändert. Die Langzeitergebnisse von Patienten, denen wegen einer akuten alkoholischen Hepatitis eine Leber transplantiert wurde, wertete eine auf dem e-EASL-Kongress von Sebastian Dharancy (9) vorgestellte Studie aus. Insgesamt wurden 26 Patienten bereits über 5 Jahre beobachtet, weitere 48 Patienten wurden später in die Studie aufgenommen, sodass inzwischen Erfahrungen mit über 70 Patienten vorliegen. Die Rückfallrate lag bei 25 Prozent, und schwere Rückfälle wurden bei 11 Prozent der Patienten registriert. Prof. Didier Samuel aus Paris (F), der im Rahmen einer Highlight-Session auf diese Studie verwies, wertete das als ein gutes Ergebnis. Das Langzeitüberleben lag bei 70 Prozent nach 5 Jahren. Oft standen die Todesursachen in Verbindung mit dem Rückfall in die Alkoholabhängigkeit. Weitere Todesursachen waren Kopf-Hals-Tumoren. Mit Ausnahme der Patienten mit einem schweren Rückfall waren die Langzeitergebnisse jedoch gut. Wenn man sich also an die strengen VENICE-Auswahlkriterien zur Lebertransplantation bei akuter alkoholischer Hepatitis halte, könne man auch bei Patienten mit früher alkoholischer Hepatitis gute Ergebnisse erzielen, betonte Samuel. Allerdings sollten die Patienten nach der Transplantation eine gute Unterstützung auch hinsichtlich ihres Suchtverhaltens erhalten – auch um die Folgen anderer Suchtausprägungen, wie zum Beispiel Kopf-Hals-Tumoren als Folge eines begleitenden Nikotinabusus, besser in den Griff zu bekommen, forderte der Experte. Er empfahl ein gutes Krebsscreening in der Posttransplantationsperiode. Insgesamt aber liefere die Langzeitauswertung eine Bestätigung dieses vielversprechenden Ansatzes, betonte Samuel. ▲

Adela Žatecky

Referenzen:
1. Yuen MF et al.: Safety, pharmacokinetics, and antiviral effects of ABI-H0731, a hepatitis B virus core inhibitor: a randomized, placebo-controlled phase 1 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2020; 5(2): 152–166.
2. Gane E et al.: Efficacy and safety of 24 weeks treatment with oral TLR8 agonist, selgantolimod, in virally-suppressed adult patients with chronic hepatitis B: a phase 2 study. EASL 2020, Abstract AS071.
3. Razavi H et al.: Global timing of hepatitis C virus elimination in high income countries: an updated analysis. EASL 2020, Poster THU365.
4. Graf C et al.: Acute hepatitis C virus infection: a prospective ten-year observational study of HCV-mono and HCV/HIV-coinfected patients. EASL 2020, Poster THU367.
5. Garvey L et al.: Decline in HCV incidence in HIV positive MSM – progress to HCV micro-elimination in the UK? EASL 2020, Abstract AS039.
6. Wedemeyer H et al.: 48 weeks of high dose (10 mg) bulevirtide as monotherapy or with peginterferon alfa-2a in patients with chronic HBV/HDV coinfection. EASL 2020, Abstract AS072.
7. GwangPyo K et al.: Roseburia spp. abundance associates with alcohol consumption in humans and its administration ameliorates alcoholic fatty liver in mice. EASL 2020, Abstract AS112.
8. Bajaj J et al.: Fecal microbial transplant reduces short-term cravings, improves quality of life and microbial diversity in cirrhosis and alcohol use disorder: a randomized, placebo-controlled, clinical trial. EASL 2020, Abstract AS081.
9. Dharancy S et al: Long-term results of the first study of early liver transplantation for alcoholic hepatitis. EASL 2020, Abstract AS011.