

## HCV – was bedeuten neue Therapien für die Lebertransplantation?

Durch Hepatitis-C-Virus-(HCV-)Infektionen bedingte Leberzirrhosen sind eine der häufigsten Indikationen zur Lebertransplantation. Der dauerhafte Transplantationserfolg der betroffenen Patienten ist durch eine nahezu universelle HCV-Rekurrenz [1, 2], eine besonders schnelle Fibroseprogression [3] und ein erhöhtes Risiko des Transplantatverlustes [4] bedroht. Seit kurzem stehen neue,

direkt wirkende antivirale Substanzen (DAAs, direct-acting antivirals) gegen HCV zur Verfügung, die eine wirksame Therapie der Hepatitis C vor und nach Lebertransplantation ermöglichen [5]. Was die neuen antiviralen Therapien für die Lebertransplantation und die Immunsuppression danach bedeuten, diskutieren wir in Interviews mit zwei Experten.

### Literatur

- 1 Berenguer M et al. J Hepatol 2001; 35: 666–678
- 2 Bownik H et al. Liver Int 2010; 30: 19–30
- 3 Berenguer M et al. J Hepatol 2000; 32: 673–684
- 4 Forman LM et al. Gastroenterol 2002; 122: 889–896
- 5 Degasperis E und Aghemo A. Hepat Med 2014; 6: 25–33

Quelle: Fotolia; P. Atkins



### Interview mit Herrn Professor Dr. Peter Schemmer

Prof. Dr. med.  
Peter Schemmer,  
Chirurgische Klinik,  
Leiter der Sektionen

Leberchirurgie und Viszerale Organtransplantation, Universitätsklinikum Heidelberg

#### Wie wird die neue Hepatitis-C-Virus-Therapie mit den direkt antiviralen Substanzen die Lebertransplantation zukünftig beeinflussen?

Primär werden Patienten mit einer Leberzirrhose transplantiert. Deren Hauptursachen in der westlichen Welt sind Hepatitis B und C sowie Alkohol. In Deutschland sind ca. 500 000 Menschen, das entspricht etwa 0,6% der Bevölkerung, Hepatitis-C-Virus-(HCV-)Träger. Für uns Chirurgen ist klar, dass die neue antivirale Therapie mit ihrer Erfolgchance von fast 100% die Lebertransplantation maßgeblich beeinflussen kann. Dies gilt aber, wie wir wissen, nur dann, wenn es gelingt, HCV-Infizierte rechtzeitig zu erkennen und das Fortschreiten der Lebererkrankung durch die antivirale Therapie frühzeitig zu stoppen. Dann wird sich wahrscheinlich in 10, 20 oder 30 Jahren die Zahl derer verringern, die aufgrund einer HCV-induzierten Leberzirrhose transplantiert werden müssen.

#### Welche Auswirkungen wird die neue antivirale Therapie auf die Warteliste zur Lebertransplantation haben?

Langfristig müssen wir also voraussichtlich weniger Patienten wegen einer HCV-induzierten Leberzirrhose transplantiert

ren. Auf die Gesamtzahl der Patienten, die auf eine Lebertransplantation warten, wird sich dies aber vermutlich kaum auswirken, da wir insgesamt viel zu wenige Organe haben, um alle Patienten zu bedienen. Wenn in Zukunft weniger Patienten mit einer Hepatitis C induzierten Zirrhose auf der Warteliste stehen, können in den Transplantationszentren die verfügbaren Organe für Patienten verwendet werden, die unter den heutigen Bedingungen zu kurz kommen.

#### Hat die neue Therapie weitere Einflüsse auf die Situation vor und nach Lebertransplantation?

Auf lange Sicht ist eine weitere wichtige Entwicklung voraussehbar: Wenn man HCV-Infizierte wirksam behandeln kann, entwickeln in der Folge nicht nur weniger Patienten eine Leberzirrhose, sondern auch ein hepatozelluläres Karzinom (HCC), das unter bestimmten Voraussetzungen eine Indikation zur Lebertransplantation darstellt. Wir rechnen also damit, dass in Zukunft auch weniger Menschen wegen eines HCC transplantiert werden müssen. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) sieht darin sogar den größten Benefit der neuen antiviralen HCV-Therapie für die Patienten.

#### Wie lange wird es dauern, bis sich die Auswirkungen der neuen antiviralen Therapie auf die Lebertransplantation bemerkbar machen?

Die Auswirkungen werden sich erst langfristig einstellen. Zunächst wird die Therapie noch einige Zeit brauchen, bis sie weltweit in der Praxis angekommen ist. Der Effekt auf die Zirrhoseentwicklung bei rechtzeitiger Therapie der HCV-Infektion wird sich erst in 10, 20 oder 30 Jahren auf die Lebertransplantation auswirken. Der Effekt auf die HCC-Inzidenz wird ähnlich lange brauchen.

#### Wird es mehr Organe von HCV-positiven Spendern geben durch diese Therapie?

In Deutschland und vielen anderen Staaten besteht derzeit Organknappheit. Dennoch war es für uns Ärzte bislang fast ein Kunstfehler, ein Organ von einem HCV-Träger auf einen Patienten ohne Hepatitis C zu transplantieren. Nun wird aber in der wissenschaftlichen Welt und in den Transplantationszentren diskutiert, ob man dies mit der neuen Therapie wagen kann. Die Empfänger, so wird argumentiert, könnten ja mit einer Erfolgsaussicht von fast 100% behandelt werden. Damit ließe sich der Spenderpool um Organe von Patienten erweitern, die zwar HCV-Träger sind, aber noch keine ausgeprägte Leberfibrose oder -zirrhose aufweisen. Aufgrund der neuen gegen das HCV gerichteten Therapie dürfen wir aber davon ausgehen, dass auch Organspender zukünftig in einem geringeren Ausmaß HCV-Träger sein werden.

Herzlichen Dank für das Gespräch.



## Interview mit Herrn Professor Dr. med. Daniel Gotthardt

Prof. Dr. med. Daniel Gotthardt,  
Medizinische Klinik, Sektionsleiter Leber-  
transplantation, Universitätsklinikum  
Heidelberg

### Welches sind die Besonderheiten der Immunsuppression nach einer Lebertransplantation wegen Hepatitis C bzw. bei HCV-positiven Patienten?

Bei Patienten, die aufgrund einer Hepatitis C lebertransplantiert wurden, müssen wir mehrere Dinge beachten: Ein ganz wichtiger Faktor ist, dass möglichst keine Abstoßungsepisoden stattfinden, die einer Kortisontherapie bedürfen. Es gibt nämlich klare Daten, dass eine gepulste Kortisontherapie mit einer rascheren Fibroseprogression einhergeht. Das heißt, wir brauchen ein effektives immunsuppressives Schema. Wir wissen auch, dass Patienten mit einer Hepatitis-C-Reinfektion eine raschere Progression der Fibrose haben als ohne Reinfektion. Es macht daher Sinn, eine Immunsuppression anzuwenden, die eine Reinfektion nicht begünstigt und somit die Fibroseprogression nicht beschleunigt.

Es gibt aber noch einen weiteren wichtigen Faktor: Man weiß, dass sich bei einem Hepatitis-C-Patienten, der zusätzlich noch CMV-Infekte hat, die Hepatitis-C-Progression im Transplantat verstärkt. Daher versucht man bei diesen Patienten, die Inzidenz von CMV-Reaktivierungen oder -Infektionen möglichst gering zu halten.

### Gibt es diesbezüglich Vorteile für die Patienten durch Everolimus bzw. mTOR-Inhibition?

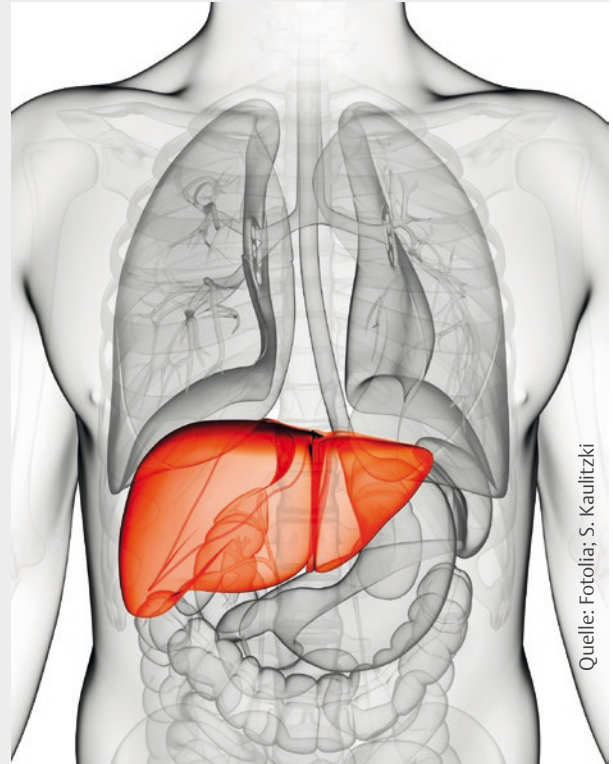
Wir wissen, dass eine Kombinationstherapie aus einem mTOR-Inhibitor und einem Calcineurininhibitor (CNI) eine sehr effektive Prophylaxe von Abstoßungsepisoden darstellt. Patienten, die eine solche Kombinationstherapie gut vertragen, haben auch in der Lebertransplantation eine hocheffektive Therapie. Im Vergleich zu einer Therapie mit ei-

nem CNI und Mycophenolatmofetil (MMF) ist die Frequenz der Abstoßungen insgesamt und auch der Abstoßungen, die durch Biopsie nachgewiesen wurden, unter der Immunsuppression mit einem mTOR-Inhibitor und einem CNI genau so gering. Hinzu kommen Daten, die darauf hindeuten, dass die Fibroseprogression unter einem mTOR-Inhibitor aufgrund der spezifischen Eigenschaften dieser Substanzgruppe vermindert ist. Dies ist natürlich hilfreich für Hepatitis-C-positive Patienten.

Zudem wissen wir aus zahlreichen Studien, dass die Anwendung von mTOR-Inhibitoren mit einer geringeren Frequenz von CMV-Reaktivierungen bei den Patienten einhergeht. Die mTOR-Inhibition greift nämlich direkt in die CMV-Replikation ein. Wegen des bereits erwähnten Zusammenhangs zwischen CMV-Reaktivierungen und verstärkter Hepatitis-C-Progression könnte sich daraus ein Vorteil für die Patienten ergeben.

### Hat Everolimus generell Vorteile hinsichtlich der Fibroseentwicklung nach Lebertransplantation?

Vorhandene Daten sprechen dafür, dass mTOR-Inhibitoren prinzipiell die Fibroseprogression verlangsamen, auch unabhängig von der Hepatitis C. So wurde beispielsweise retrospektiv bei NASH-Patienten (NASH, nicht alkoholische Steatohepatitis) gezeigt, dass die Fibrose langsamer wiederkommt. Dafür gibt es gute Erklärungsmodelle aus den Signalkaskaden, in welche mTOR-Inhibitoren eingreifen. Wie sich solche Hinweise letztendlich in die Klinik übersetzen, werden weitere Studien zeigen.



Quelle: Fotolia; S. Kaulitzki

### Gibt es bereits Hinweise zum Interaktionspotenzial zwischen der Immunsuppression und der neuen antiviralen HCV-Therapie?

Wenn wir an die Anwendung der neuen antiviralen Substanzen nach Lebertransplantation denken, ist die möglichst geringe Interaktion mit der Immunsuppression ein wichtiger Praxisaspekt. Die erste Generation dieser antiviralen Substanzen hatte noch starke Wechselwirkungen, vor allem mit Tacrolimus. Zur Interaktion der neuesten antiviralen Substanzen mit Immunsuppressiva liegen bisher Daten aus Fallserien mit 200 bis 300 Patienten vor, darunter auch post transplantationem, die teilweise auch Everolimus oder Sirolimus erhielten. Auf dieser Basis können wir sagen, dass die gemeinsame Anwendung zu funktionieren scheint. Dies ist allerdings in jedem Einzelfall unter Berücksichtigung der Gesamtsituation zu überprüfen.

**Herzlichen Dank für das Gespräch.**