

Therapie der Hepatitis C nach Lebertransplantation

Weltweit wurden im Jahr 2012 ca. 24.000 Lebertransplantationen durchgeführt (1, 2). Die häufigste Indikation war eine durch das Hepatitis-C-Virus (HCV) verursachte chronische Lebererkrankung (1). In den USA sind ca. 40% aller Patienten, die für eine Lebertransplantation angemeldet sind, mit dem HCV infiziert (3). Bei allen Patienten mit nachweisbarer HCV-Replikation vor der Transplantation wird auch die transplantierte Leber infiziert (4, 5). Durch die bei transplantierten Patienten notwendige Immunsuppression verläuft die HCV-Infektion schwerer, d.h. in der transplantierten Leber entwickelt sich schneller eine Fibrose und häufig auch schneller eine Zirrhose (6). Nach nur fünf Jahren haben 20-30% der HCV-infizierten lebertransplantierten Patienten eine Leberzirrhose, und die HCV-Infektion ist mit ihren Komplikationen die häufigste Todesursache bei diesen Patienten (7, 8). Eine erfolgreiche Eliminierung des HCV könnte möglicherweise das Risiko einer Zirrhose reduzieren und somit die Letalität senken. Mit der bisherigen Therapie Interferon alfa plus Ribavirin sprechen nur 13-43% der Lebertransplantierten im Sinne einer anhaltenden Viruselimination an, also deutlich weniger als Patienten ohne Lebertransplantation (9). Außerdem erhöht Interferon alfa das Risiko für eine Abstoßungsreaktion (10). Deshalb wird für diese Patientengruppe dringend eine bessere Therapie gesucht. In einer aktuellen kleinen Studie wurden lebertransplantierte Patienten mit einem Interferon-freien Regime behandelt (11).

Es wurden 34 lebertransplantierte, HCV-infizierte Patienten ohne oder mit geringer Leberfibrose eingeschlossen. Die Patienten erhielten eine Kombination aus dem NS5A-Inhibitor Ombitasvir-ABT-450/r (einmal täglich 25 mg Ombitasvir, 150 mg ABT-450 geboostert mit 100 mg Ritonavir), dem nichtnukleosidischen NS5B-Polymerase-Inhibitor Dasabuvir (zweimal täglich 250 mg) und Ribavirin für 24 Wochen (vgl. 12). Die Ribavirin-Dosierung sowie die Anpassung der Dosis bei Ribavirin-induzierter Anämie wurden den behandelnden Ärzten überlassen. Endpunkt der Studie war die anhaltende Viruselimination – definiert als negative HCV-PCR 12 Wochen nach Abschluss der Behandlung. Die Studie wurde vom pharmazeutischen Unternehmer AbbVie finanziell unterstützt.

Von den 34 Studienteilnehmern hatten 33 eine anhaltende Viruselimination 12 und 24 Wochen nach Ende der Behandlung. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen, Übelkeit und Husten. Fünf Patienten benötigten Erythropoietin, keiner eine Bluttransfusion. Ein Patient brach die Therapie wegen Nebenwirkungen nach 18 Wochen selbst ab, hatte aber dennoch eine anhaltende Viruselimination. Die Blutkonzentration der zur Immunsuppression eingesetzten Calcineurin-Inhibitoren wurde regelmäßig kontrolliert und die Dosierungen angepasst, um wirksame Konzentrationen aufrecht zu erhalten. Abstoßungsreaktionen gab es während dieser Studie nicht.

Eine fixe Kombination aus dem NS5A-Inhibitor Ombitasvir, dem mit Ritonavir geboosterten Proteaseinhibitor Paritaprevir/r (einmal täglich 25 mg/150 mg/100 mg) und dem nicht-

nukleosidischen NS5B-Polymeraseinhibitor Dasabuvir (zweimal täglich 250 mg) wird wahrscheinlich im ersten Quartal 2015 zugelassen.

Fazit: Für lebertransplantierte, HCV-infizierte Patienten, eine antiviral bisher wenig erfolgreich zu behandelnde Patientengruppe mit deutlich erhöhtem Letalitätsrisiko, gibt es eine neue, interferonfreie und besser wirksame Therapie: Ombitasvir-450/r plus Dasabuvir plus Ribavirin. Studien mit deutlich größeren Patientenzahlen müssen zeigen, ob sich die ersten Ergebnisse bestätigen lassen und die Nebenwirkungen akzeptabel sind. Hinsichtlich der Wirksamkeit sind prospektive randomisierte kontrollierte Studien, in denen ein Arm mit einem historisch deutlich unterlegenen Regime behandelt wird, wohl ethisch nicht mehr zu vertreten.

Literatur

1. ScientificRegistry of Transplant Recipients 2012 annual data report. Rockville, MD: Health Resources and Services Administration, 2012. [Link zur Quelle](#)
2. WorldHealth Organization, Spanish National Transplant Organization. Globalobservatory on donation and transplantation. 2012. [Link zur Quelle](#)
3. Biggins,S.W., et al.: LiverTranspl. 2012, **18**, 1471. [Link zur Quelle](#)
4. Berenguer,M., et al.: Hepatology 2000, **32**, 852. [Link zur Quelle](#)
5. Wright, T.L.,et al.: Gastroenterology 1992, **103**, 317. [Link zur Quelle](#)
6. Gane, E.J.,und Agarwal, K.: Am. J. Transplant. 2014, **14**, 994. [Link zur Quelle](#)
7. Berenguer, M., etal.: J. Hepatol. 2000,**32**, 673. [Link zur Quelle](#)
8. Prieto, M.,et al.: Hepatology1999, **29**, 250. [Link zur Quelle](#)
9. Gordon, F.D.,et al.: J. Clin.Gastroenterol. 2012, **46**, 700. [Link zur Quelle](#)
10. Selzner, N., et al.:J. Hepatol. 2011,**55**, 207. [Link zur Quelle](#)
11. Kwo, P.Y., etal. (CORAL-I): N. Engl. J. Med. 2014, **371**, 2375 [Link zur Quelle](#)
12. AMB 2014, **48**,25 [Link zur Quelle](#) . AMB 2014, **48**, 53a. [Link zur Quelle](#)