

Symposium der Paul-Martini-Stiftung (PMS) am 2. November 2007 in Kiel

im Rahmen des 9. Jahreskongresses für Klinische Pharmakologie

„Klinische Hepatologie“

Seite 1/3

Beim 9. Jahreskongress für Klinische Pharmakologie in Kiel fand am 2. November 2007 von 15:00 bis 16:45 Uhr das Paul-Martini-Symposium zum Thema Klinische Hepatologie statt. Hierzu begrüßte Dr. André Hertkorn/Boehringer Ingelheim und PMS-Vorstandsmitglied, die über 100 Teilnehmer und gab einen kurzen Überblick über das Programm.

Prof. Gerd Kullak-Ublick/Universitätsspital Zürich beleuchtete die Rolle von Membrantransportern bei Erkrankungen der Leber. Er gab einleitend einen kurzen Überblick über die Anatomie der Leber und stellte dann die für den Arzneistofftransport zuständigen Transportsysteme vor. Hierzu gehören „Organische Anionen Transportierende Polypeptide“ (OATPs), die ein breites Spektrum von Arzneistoffen, u.a. Lipidsenkern, transportieren. Die hohe Toxizität von Amanitin, einem Knollenblätterpilzinhaltsstoff, sowie Microcystin, einem in Gewässern gebildeten Neurotoxin, kann durch deren hohe Affinität zu OATPs erklärt werden. Leberschäden können aber auch durch Hemmung der Gallensalz-Exportpumpe (BSEP) entstehen. Dies ist der Grund für die Lebertoxizität von Arzneistoffen wie Bosentan, Troglitazon, Cyclosporin und konjugierte Sexualhormone. Hier spielen Polymorphismen eine Rolle, die zu einer Unterfunktion der BSEP führen und dadurch die Anfälligkeit für Leberschäden erhöhen. Ein weiterer Einflussfaktor für die Gallebildung ist die Ausscheidung von Phospholipiden durch das „multidrug resistance“ Genprodukt 3, MDR3. Mutationen können hier zu Cholestase auf Grund von Schwangerschaft oder bestimmter Arzneimittel führen.

Prof. Urs Meyer/Universität Basel erläuterte Ursachen und klinische Konsequenzen hepatischer Porphyrien. Vererbte Defekte bei der Hämsynthese führen zu einer Reihe von seltenen Krankheiten, den Porphyrien, die sich klinisch insbesondere in Sonnenlicht-induzierten Photodermatosen, durch Akkumulation von Porphyrien-Vorstufen und in Attacken auf Nervenfunktionen manifestieren. Die erythropoetische Protoporphyrinurie führt zu Leberschäden, die eine Lebertransplantation erfordert. Induzierbare, akute Porphyrien sind

mit 5 Fällen unter 100.000 Personen sehr selten und äußern sich in gastrointestinalen Störungen wie Bauchschmerzen und Erbrechen sowie in immunologischen und kardiovaskulären Störungen. Akute Schübe, die durch Arzneimittel und Hormone, aber auch durch Infektionen, Fasten, Rauchen und Alkohol ausgelöst werden können, sind mit erhöhter delta Aminolävulinsäure-synthase-Aktivitäten (ALAS1) verbunden. Ob der erhöhte delta Aminolävulinsäure-Spiegel oder der Häm-Mangel für die Symptome beim akuten Schub verantwortlich ist, ist derzeit noch nicht geklärt. Die Therapie besteht im Absetzen von Medikamenten, Gabe von Opiaten, Chlorpromazin, Kohlehydraten und Häm-Infusionen. Mit einem Mausmodell konnte nachgewiesen werden, welcher Coaktivator beim Fasten ALAS1 erhöht.

Bei Medikamenten wird der ALAS1-Anstieg über Xenosensoren induziert, und auch Gallensäuren sind dazu in der Lage. Obwohl inzwischen alle Porphyrinen gut diagnostiziert werden können, sind noch viele Fragen bezüglich der Pathogenese und Behandlung offen.

Seite 2/3

Prof. Gerhard Steinmann/Boehringer Ingelheim befasste sich mit Lebertoxizität in der Arzneimittelentwicklung - Klinische Kontrolle früherer Signale- präklinische Vorhersage. Er erläuterte, dass Leberschäden eine wachsende Herausforderung bei der Entwicklung neuer Medikamente für die Firmen und Zulassungsbehörden, aber auch für die Prüfärzte und Studienteilnehmer darstellen. Neben der dosisabhängigen, in Tieren reproduzierbaren Lebertoxizität ohne Latenzperiode (z.B. bei Paracetamol), gibt es die idiosynkratische Lebertoxizität, die nicht dosisabhängig und nicht in Tieren reproduzierbar ist, mit Fieber und Hautausschlägen einhergeht und in einer Häufigkeit von 1:1000 bis 1:50.000 auftritt (z.B. bei Erythromycin).

Die Herausforderung bei der Medikamentenentwicklung besteht darin, Arzneistoff-bedingte Leberschäden (DILI) rasch und sicher zu erkennen und von adaptiven Erscheinungen abzugrenzen. Als Biomarker werden Enzyme wie ALT, AST und alkalische Phosphatasen sowie funktionelle Substanzen wie Bilirubin verwendet. Besonders kritisch sind gleichzeitige Anstiege von Transaminasen und Bilirubin, die eine Mortalität von 10 % aufweisen (Hy's Gesetz). Problematisch ist, dass gesunde Probanden erhöhte ALT-Werte, z.B. durch Sport oder Ernährung aufweisen können. Signale in klinischen Studien für Lebertoxizität sind statistisch signifikante Anstiege von ALT auf das Doppelte (oder Mehrfache) der oberen Normgrenze, sowie jeder 8 bis 10fache ALT-Wert, der nicht in Kontrollgruppen auftrat, oder jeder 3fache ALT-Wert in Verbindung mit einem zweifachen Bilirubin-Wert. Stopp-Kriterien sind ein Anstieg von ALT oder AST auf das 8-10fache der oberen Normgrenze; ein rascher Anstieg von Leberwerten, oder 3facher ALT-Wert in Verbindung mit erhöhtem Bilirubin, verlängerter Thromboplastinzeit (INR) oder klinischen Symptomen. Sowohl in den USA als auch auf EU- und nationaler Ebene gibt es Forschungsprogramme mit dem Ziel, die bisher noch recht schlechten

Vorhersagen aus der Präklinik für eine Lebertoxizität bei Menschen zu verbessern. Neue, valide Methoden und/oder Biomarker werden dringend benötigt, um das Scheitern von Medikamenten wegen Leberschäden in der späten klinischen Entwicklung oder gar erst nach der Zulassung zu minimieren.

Prof. Fritz von Weizsäcker/Schlossparkklinik Berlin referierte über Aktuelles zur Therapie der chronischen Virushepatitis. Der aktuelle Therapiestandard bei der Virushepatitis C besteht in der Kombination aus Peginterferon-alpha und Ribarvirin, wobei die Behandlungsergebnisse bei den Genotypen 2 und 3 wesentlich besser ausfallen (nach 24 Wochen: ca. 80 % ohne nachweisbare Viren) als bei Genotyp 1 (nach 48 Wochen ca. 50 %). Zwischen den Genotypen bestehen auf der Nukleotidebene Unterschiede bis zu 50% und aufgrund des hohen Virusumsatzes (Neubildung von tägl. 10^{12} Virionen) entstehen virale Quasispezies die zur Resistenzbildung beitragen. In verschiedenen Studien wird derzeit geprüft, ob eine Individualisierung der Hepatitis C-Therapie für bestimmte Subgruppen möglich ist: z.B. Therapieverkürzung bei Patienten, die einen raschen Abfall der Viruslast bei Therapiebeginn zeigen. Bei negativem HCV RNA Nachweis vier Wochen nach Therapiebeginn kann auch der Genotyp 1 in über 80% der Fälle erfolgreich behandelt werden. In einer Langzeitnachsbeobachtungsstudie zeigte sich, dass eine Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze sechs Monate nach Therapieende meist auch Jahre später bestehen bleibt. Weiterhin werden folgende neue Wirkstoffe/Wirkstoffklassen geprüft: Albuferon, Proteaseinhibitoren, Polymeraseinhibitoren, Cyclophilin, siRNA, Iminozyucker, Statine, Immunmodulatoren und Inhibitoren der frühen Schritte der Virusinfektion.

Seite 3/3

Für Hepatitis B gibt es seit Anfang 2007 eine überarbeitete deutsche Therapieleitlinie (www.kompetenznetz-hepatitis.de). Danach soll nun ab einer Viruslast von 10.000 Kopien/ml eine Therapie geprüft werden, da nach einer Langzeitstudie das Leberzellkarzinom-Risiko mit höherer Viruslast deutlich ansteigt. Zur Behandlung kann bei bestimmten Patienten (Genotyp A, ca. 30 % in Deutschland) Peginterferon erwogen werden; ansonsten verabreicht man Nukleosid- bzw. Nukleotidanaloga, die aber zur Resistenzbildung führen können. In-vitro-Studien haben nahegelegt, dass zelluläre Deaminasen (ApoBec) zur Bildung von Virusvarianten beitragen könnten.

Berlin, 6. Nov. 2007