Lebererkrankungen: Fortschritte in Therapie und Forschung

Leberkrankheiten werden oft unterschätzt, sind aber weit verbreitet und können, vor allem bei chronischem Verlauf, schwerwiegende und sogar lebensbedrohende Auswirkungen haben. Die häufigsten Ursachen sind Hepatitis-Viren, übermäßiger Alkohol und Übergewicht; seltener sind angeborene oder autoimmune Lebererkrankungen. Dank neuer Entwicklungen in der medizinischen Forschung können zum Beispiel chronische Hepatitis B und C heute gut behandelt werden. Bei anderen Leberkrankheiten, vor allem bei Leberkrebs, sind die Fortschritte bisher begrenzt.

Leberzirrhose
© Universitätsklinikum Heidelberg

Als zentrales Stoffwechsel- und Entgiftungsorgan des Körpers ist die Leber einer Vielzahl von Schadstoffen und Erregern ausgesetzt. Zwar ist die Regenerationsfähigkeit der Leberzellen (Hepatozyten) enorm, doch starke Gifte, lang anhaltende Belastung mit schädlichen Stoffen und chronische Virusinfektionen führen zu einer dauerhaften Zerstörung von Hepatozyten und zur Leberzirrhose, einer irreversiblen Vernarbung der Leber. Patienten mit einer Zirrhose tragen ein hohes Risiko, Leberkrebs (hepatozelluläres Karzinom, HCC) zu entwickeln, einen besonders bösartigen, schlecht behandelbaren Tumor. HCC gehört weltweit zu den häufigsten Tumoren mit Todesfolge; in Deutschland war es früher ein seltener Krebs, doch in den letzten Jahrzehnten hat sich seine Häufigkeit mehr als verdoppelt.

Virale Leberentzündungen und Leberkrebs

Hepatitis-C-Viren (HCV) im Elektronenmikroskop

© Universitätsklinikum Heidelberg

Als wichtigste Ursachen, die zu einer Leberzirrhose und zu Leberkrebs (mit oder ohne eine vorhergehende Zirrhose) führen können, gelten chronischer Alkoholkonsum und chronische, durch Infektionen mit Hepatitis-Viren (Hepatitis B, C und D) hervorgerufene Leberentzündungen. In den vergangenen Jahren hat die Erforschung der molekularen Mechanismen dieser Lebererkrankungen große Fortschritte erzielt. Diese haben inzwischen auch die Behandlungsmöglichkeiten für virusbedingte Leberentzündungen entscheidend verbessert. Beim Leberkrebs allerdings, der nach den Worten des Heidelberger Pathologen Prof. Dr. Peter Schirmacher, einem der international führenden Forscher auf diesem Gebiet, ein geradezu idealtypisches Beispiel für eine durch Viren, Stoffwechsel- und Entzündungsprozesse induzierte Tumorgenese darstellt, haben die Forschungsergebnisse bisher nicht zu einer zufriedenstellenden Translation in klinische Anwendungen geführt (s. auch "Ein Zentrum der Leberkrebsforschung").

Von einer chronischen Infektion mit Hepatitis-C-Virus (HCV) sind in Deutschland etwa 500.000 Menschen betroffen; weltweit sind es nach Angaben des Robert-Koch-Instituts 100 bis 130 Millionen. Es gibt keine Impfung gegen Hepatitis C. Nachdem die Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Ralf Bartenschlager (Heidelberg) ein Zellkultursystem zur Vermehrung von HCV entwickelt hatte, konnten in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Robert Thimme (Freiburg) Mechanismen aufgeklärt werden, die für eine erfolgreiche Immunantwort gegen diese Virusinfektion entscheidend sind (s. auch "Gegen chronische Leberentzündungen und Leberkrebs"). Das lässt hoffen, dass in Zukunft auch ein erfolgreicher Impfstoff zur Verfügung stehen wird. Chronische Hepatitis C ist in Europa heute der häufigste Grund für eine Lebertransplantation. Die Zahl der auf die Transplantation wartenden Patienten übersteigt aber bei Weitem das Angebot an transplantierbaren Lebern. Von größter Bedeutung ist deshalb eine Früherkennung der Krankheit, in der eine medikamentöse Behandlung mit Interferonen und Virusblockern noch Erfolg verspricht. Leider sprechen wegen der hohen Variabilität des Virus viele infizierte Menschen nicht auf die Medikamente an. In den letzten Jahren jedoch sind neue Virusprotease-Inhibitoren entwickelt worden, die in Kombinationstherapien eine breitere Wirkung erzielen.

Hepatitis-B-Viren im Elektronenmikroskop

© Universitätsklinikum Heidelberg

Die Zahl der an chronischer Hepatitis-B-Virus(HBV)-Infektion leidenden Menschen ist noch größer als die der HCV-Infizierten. Die Weltgesundheitsorganisation schätzt sie auf 300 bis 420 Millionen weltweit; in Deutschland sind es zwischen 300.000 und 650.000. Die Ansteckungsgefahr durch HBV ist extrem hoch. Es gibt aber eine effektive Impfung, die - wenn man sie im Kindesalter verabreicht, wie es die Ständige Impfkommission empfiehlt - 95 Prozent der Geimpften vor der akuten Infektion schützt. Eine vollständige Heilung der chronischen HBV-Infektion ist bisher nur durch Transplantation möglich. Doch bei den meisten

Patienten kann mit antiviralen Medikamenten mittlerweile eine Kontrolle der Virusvermehrung erreicht werden.

Da es aber oft zu Resistenzen kommt, sind neue therapeutische Strategien, wie beispielsweise der von dem Virologen Prof. Dr. Stephan Urban entwickelte Peptid-Wirkstoff Myrcludex B, von großer Bedeutung (s. "Bekämpfung von Hepatitis-Viren mit ihren eigenen Waffen"). Dieser Wirkstoff könnte auch gegen die schlimmste aller viralen Lebererkrankungen, die chronische Hepatitis D, die schnell zur Zirrhose und zum Leberkrebs führt, eingesetzt werden. Gegen die chronische Hepatitis D gibt es bisher keine wirksame Therapie. Eine Hepatitis-D-Virus(HDV)-Infektion kommt nur zusammen mit einer HBV-Infektion vor, da das Virus zu seiner Vermehrung HBV als Helfervirus benötigt. Man schätzt die Zahl der Betroffenen in Deutschland auf etwa 30.000, weltweit auf rund zehn Millionen.

Erworbene und angeborene Stoffwechselkrankheiten der Leber

Die nicht durch Viren bedingte Fettleber hat sich in den Industrieländern zu einer Volkskrankheit entwickelt, von der bis zu 20 Prozent der erwachsenen Bevölkerung betroffen sind. Hauptursachen sind einerseits übermäßiger Alkoholkonsum, andererseits Fettleibigkeit beziehungsweise falsche und übermäßige Ernährung und wenig Bewegung. Unbehandelt kann sich auch die chronische Nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH) weiter zu Zirrhose und Leberkrebs entwickeln. Diät und ausgewogene Ernährung allein helfen oft nicht. Wirksame Medikamente gibt es bisher nicht. Doch die Forschung der letzten Jahre hat einige vielversprechende Therapieansätze erbracht. An der Heidelberger Universitätsmedizin wurde etwa eine Gallensäure-Phospholipid-Verbindung entwickelt. Das Biotech-Unternehmen Phenex Pharmaceuticals hat in Heidelberg Wirkstoffe zur Behandlung von NASH und anderen Leberstoffwechselkrankheiten entwickelt, die an dem Kernrezeptor FXR (Farnesoid X Rezeptor) angreifen, der bei der Regulation des Gallensäure-, Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsels eine Rolle spielt. Phenex hat sein FXR-Programm jetzt (Januar 2015) an das Biopharma-Unternehmen Gilead Sciences zur Weiterentwicklung in klinischen Prüfstudien verkauft.

Angeborene Stoffwechseldefekte wie die Kupferspeicherkrankheit Morbus Wilson gehören zu den seltenen Erkrankungen der Leber, stellen aber besondere Herausforderungen dar. Die Betroffenen müssen lebenslang Medikamente einnehmen; manchmal kann nur eine Lebertransplantation das Leben retten. Neue Marker, die frühzeitig anzeigen, falls die medikamentöse Therapie nicht anschlägt, sind an der Universitätsmedizin Heidelberg, dem größten Zentrum zur Erforschung und Behandlung des Morbus Wilson in Europa, gefunden worden.

Harnstoffzyklusdefekte treten als schwerste, lebensbedrohliche Stoffwechselstörungen bei Neugeborenen auf, bei denen eine Lebertransplantation oft nicht möglich ist. Das Biotech-Unternehmen Cytonet hat nun eine Leberzelltherapie entwickelt, die den Defekt durch Infusion gesunder, stoffwechselkompetenter Leberzellen in die Leber der kleinen Patienten so lange kompensiert, bis sie eine neue Leber erhalten können (s. "Leberzelltransplantation zur Behandlung angeborener Harnstoffzyklusdefekte"). Das Verfahren befindet sich bereits in der Zulassungsprüfung. Mit Cytonets Leberzelltherapie sind in der Vergangenheit sogar schon erfolgreich Erwachsene mit akutem Leberversagen behandelt worden. Mithilfe derartiger neuer Ansätze der regenerativen Medizin könnten sich Wege eröffnen, mit denen die Lebertransplantation als letzte Behandlungsmöglichkeit schwerer Lebererkrankungen zumindest vorübergehend und vielleicht in der Zukunft auch auf Dauer ersetzt werden kann.

Dossier

09.03.2015
EJ
© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

Weitere Artikel in diesem Dossier



14.01.2021
Neuentdeckte RNA als Wachstumstreiber in Leberkrebs



24.09.2020
HepaRegeniX entwickelt einen Wirkstoff zur Regeneration