

Sandra Schulz und Dr. Heiner Wedemeyer

# Chronische Hepatitis B: Erfolge und Grenzen von Interferon- und Nukleos(t)idanaloga

Die Möglichkeiten der Behandlung der Hepatitis B haben sich deutlich verbessert. Die Therapie ist allerdings auch komplizierter geworden und der falsche Einsatz von Medikamenten kann im Einzelfall sogar schaden. Zur Verfügung stehen derzeit Interferon sowie Lamivudin und Adefovir. Weitere Nukleoside stehen kurz vor der Zulassung. Therapieziel ist aktuell die Suppression der HBV-Replikation. In (noch) ferner Zukunft wird jedoch die serologische Ausheilung der Hepatitis B mit Verlust von HBsAg angestrebt werden.

Entscheidend für den sinnvollen Einsatz von antiviralen Therapien ist das Verständnis der verschiedenen Phasen der Hepatitis B. Erfolgt die Infektion während der Geburt oder im Kindesalter, so findet sich häufig über Jahrzehnte eine so genannte „Immuntoleranz“ mit normalen Leberwerten, positivem HBeAg und einer sehr hohen HB-Viruslast von  $>10^8$  Kopien/ml. Dieser Status kann spontan in eine hepatitische Phase übergehen, mit erhöhten Transaminasen, einer HBV-DNA von in der Regel  $>10^5$  Kopien/ml und einer signifikanten histologischen Aktivität. Diese Situation findet sich auch bei der Infektion im Erwachsenenalter, die in ca. 5% der Fälle in eine chronische Hepatitis übergeht. Mit Verlust des HBeAg und dem Auftreten von anti-HBe-Antikörpern entwickelt sich der HBsAg-Trägerstatus, der mit einer ausgezeichneten Langzeitprognose und einer meist nur minimalen Virämie von  $<10^3$  Kopien/ml einhergeht (Abb. 1).

## Cave: Okkulte Hepatitis B

Der Verlust des HBsAg bedeutet Ausheilung einer Hepatitis B, der in bis zu ca. 5% der Fälle auch spontan erfolgt. Dies kann allerdings auch mit einer persistierenden okkulten Hepatitis B assoziiert sein, was bei Immunsuppressionen zu beachten ist. Schließlich ist auf die hohe Prävalenz von HBeAg-Minusmutanten hinzuweisen (in Südeuropa  $>90\%$ ; in Mitteleuropa 50-60%), bei denen trotz negativem HBeAg hohe HBV-DNA-Werte mit deutlicher Hepatitis auftreten können.

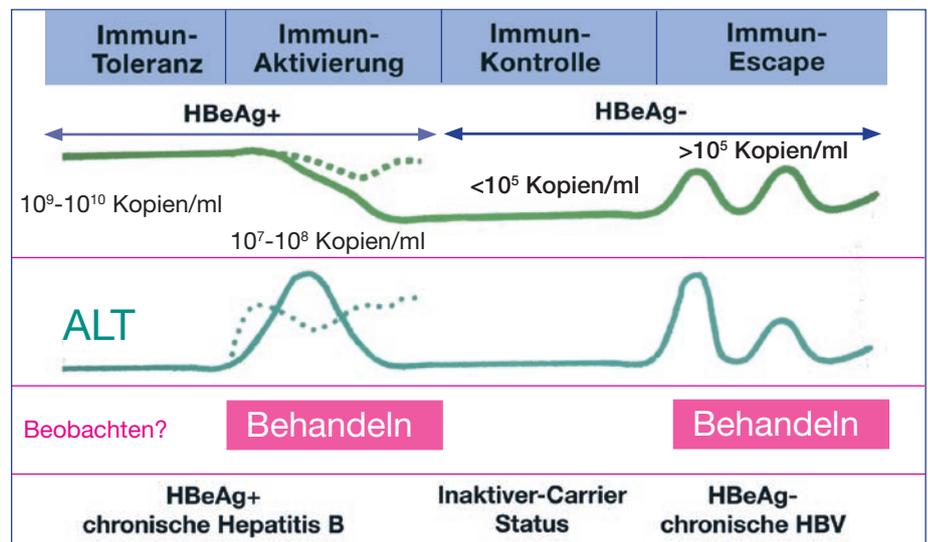


Abb. 1: Verschiedene Stadien – Unterschiedliche Konzepte nach H. Wedemeyer

## Therapieindikation

Es konnte in großen Studien für die Hepatitis B gezeigt werden, dass eine erfolgreiche antivirale Therapie zu einer signifikanten Senkung von leberassoziierten klinischen Endpunkten wie Dekompensation oder HCC-Entstehung führt. Somit sollte eine adäquate antivirale Therapie unbedingt angestrebt werden, sofern ein Risiko für eine Krankheitsprogression besteht.

Eine Therapieindikation besteht somit bei einer eindeutigen Hepatitis, d.h. bei mindestens 2fach erhöhten Transaminasen und/oder dem histologischen Nachweis von fibrotischen Veränderungen. Immuntolerante Patienten im Alter von  $<30$  Jahren müssen nicht therapiert werden, sollten aber regelmäßig überwacht werden. Niedrig-replikative HBsAg-Träger bedürfen keiner Behandlung.

Therapieziel ist bislang die Suppression der HB-Viruslast unter die Nachweisgrenze und/oder die Senkung der entzündlichen Aktivität gemessen an den Transaminasen. In Zukunft wird man jedoch versuchen, ähnlich wie bei der Hepatitis C, HBV zu eliminieren. Der entscheidende Endpunkt wird dann der Verlust von HBsAg sein.

## Therapiestandard heute

Die Therapie der Hepatitis B hat sich in den letzten 10 Jahren dramatisch verändert. Zunächst gab es nur konventionelles Interferon-alpha. Pegyliertes Interferon alpha-2a wurde erst vor kurzem zur Behandlung der Hepatitis B zugelassen. Zur Verfügung stehen ferner direkt antiviral wirksame Substanzen, die die HBV-Polymerase hemmen und dadurch die HBV-Replikation unter-

drücken. Die bislang einzigen Vertreter hier sind Lamivudin und Adefovir.

Vorteil von Interferon kann die Dauerhaftigkeit des Ansprechens sein. In entsprechenden Studien hatten einige Patienten HBsAg verloren.

Nachteile von Interferon sind die Nebenwirkungen, d.h. grippeartige Symptome, Depressionen und Blutbildveränderungen. Im Hinblick auf die Wirksamkeit zeigen neuere Untersuchungen, dass von den beiden in Mitteleuropa überwiegenden HBV-Genotypen A und D der Genotyp A deutlich besser auf Interferon anspricht als der Genotyp D. Aus diesen Gründen ist Interferon nicht bei allen Patienten gleichermaßen gut einsetzbar und wirksam. Eine Genotypisierung vor Therapiebeginn ist sinnvoll.

Nukleosid- und Nukleotidanaloga zeichnen sich insbesondere durch ihr exzellentes Nebenwirkungsprofil und die Einfachheit der Therapie aus. Das Problem der direkt-antiviralen Substanzen ist jedoch die Entwicklung von Resistenzen, die im Laufe der Jahre zunimmt und nach 5 Jahren für Lamivudin bei bis zu 70% und für Adefovir bei 29% liegt. Das Risiko der Resistenzentstehung korreliert dabei invers mit der Höhe der initialen Viruslast und dem Ausmaß der Virussuppression. Bei Patienten mit extrem hoher Viruslast (>10<sup>9</sup> IU/ml) ist deshalb eine primäre Kombinationstherapie zu erwägen, auch wenn die Überlegenheit der Kombination im Vergleich zur Monotherapie wissenschaftlich noch nicht eindeutig bewiesen ist.

**Lamivudinresistenz**

Im Falle einer Lamivudinresistenz sollte Adefovir zusätzlich gegeben werden. Ein einfaches Wechseln beider Medikamente ist nicht anzuraten, da zum einen Hepatitis-Flares nach Absetzen von Lamivudin bei noch nicht ausreichender Adefovir-Wirkung beschrieben wurden und zum anderen die Resistenzentwicklung gegen Adefovir durch die gleichzeitige Gabe von Lamivudin verzögert oder gar verhindert wird. Durch die Entwicklung der weiteren Substanzen mit nur zum Teil überlappenden Resistenzprofilen (siehe Tab. 1) gibt es jedoch erfreulicherweise nun Reservemedikamente.

Eine solche Substanz ist Tenofovir, das als Viread® zur HIV-Therapie zugelassen ist. Bei dringlicher Therapie-Indikation und Lamivudinresistenz (auch ohne Adefovir-Resistenz) mit Therapieversagen kann man heute Tenofovir einsetzen. Daten aus der Arbeitsgruppe von Thomas Berg, Berlin, haben gezeigt, dass Tenofovir effektiver als Adefovir ist und eine eindrucksvolle Wirksamkeit bei Patienten mit unzureichender HBV-DNA Suppression unter Adefovir zeigt. Problematisch beim Einsatz von Tenofovir ist, dass es sich um einen „Off-Label-Use“ handelt und die Substanz somit nur bei Lamivudin- und Adefovir-Versagen ohne das Risiko eines Regressanspruches eingesetzt werden kann. Ferner können sich im Falle einer HIV-Infektion unter einer Tenofovir-Monotherapie entsprechende HIV-Resistenzen entwickeln (vergl. Rubrik **Forum**).

**Ausblick: Neue Substanzen**

Entecavir (BMS) wird im Sommer 2006 in Europa zugelassen werden. Bei Telbivudin (Novartis) sind die Phase-III-Studien abgeschlossen und die Daten wurden bereits bei den Zulassungsbehörden in den USA eingereicht. Direkt antivirale Medikamente, die derzeit entwickelt werden und ab 2008 kommen werden, sind das bereits erwähnte Tenofovir und Clevudin.

In Deutschland sind ca. 500.000 Menschen Träger des HBs-Antigens. Genaue Zahlen liegen allerdings nicht vor, insbesondere da die Hepatitis B häufig Migranten aus Osteuropa oder dem Mittelmeerraum betrifft.

Die neuen Medikamente werfen auch neue Fragen auf, beispielsweise welche Reihenfolge von Medikamenten sinnvoll ist oder ob primär Kombinationstherapien besser sind. Diese Fragen werden derzeit intensiv diskutiert, wobei die Kosten der neuen Substanzen bei zum Teil lebenslanger Therapie ein wichtiger Aspekt sind.

Sandra Schulz und  
Priv.-Doz. Dr. Heiner Wedemeyer  
Medizinische Hochschule Hannover  
Abt. Gastroenterologie, Hepatologie  
und Endokrinologie  
Carl-Neuberg-Str. 1 · 30625 Hannover  
Email: wedemeyer@mh-hannover.de

Aktuell zugelassen	Interferon-alfa	Lamivudin
	Peg-IFN $\alpha$ -(2a)	Adefovir
Wirksam gegen HBV, Zugelassen nur für HIV	Tenofovir	
	Emtricitabin	
Zulassung 2006	Entecavir	
Phase III-Studien	Telbivudin	
	Clevudin	
	Tenofovir	

Tab. 1: Medikamente zur Therapie der Hepatitis B