

# Chronische Hepatitis B und Superinfektion mit Hepatitis D

Therapie mit Interferonen und Nukleosid-/Nukleotidanaloga

**Prinzipiell gibt es zwei Substanzklassen für die Behandlung der Patienten mit chronischer Hepatitis B: Interferone oder Nukleosid-/Nukleotidanaloga. An der Hepatitis-session anlässlich der Jahrestagung der Schweizerischen Gesellschaft für Gastroenterologie in Interlaken ging es um die Frage, welche Patienten für die jeweilige Therapie am besten geeignet sind und wie man mit dem Problem der Resistenzen umgehen soll, die in unterschiedlich hohem Masse bei den verschiedenen Nukleosid-/Nukleotidanaloga auftreten.**

Ob man besser Interferon oder das eine oder andere Nukleotid- beziehungsweise Nukleosidanalogen zur Behandlung der Patienten mit chronischer Hepatitis einsetzen sollte, sei «eine polemische Debatte», sagte Professor Patrick Marcellin an der Jahrestagung der Schweizerischen Gesellschaft für Gastroenterologie in Interlaken. «Es geht nicht darum, welches Medikament nun das beste ist, sondern darum, welcher Patient ein guter Kandidat für die jeweilige Therapie ist», erläuterte Marcellin.

Gemessen wird der therapeutische Erfolg unter anderem über den serologischen Nachweis des HBe-Antigens (HBeAg), das bei der Virusreplikation vermehrt auftritt. Es gibt jedoch immer mehr HBeAg-negative Patienten mit chronischer Hepatitis B. So sei der Anteil dieser Patienten in Leberzentren innert zehn Jahren von 25 Prozent (1993) auf 65 Prozent (2003) gestiegen, sagte Patrick Marcellin. Da die HBeAg-negative

Form der chronischen Hepatitis B in der Regel schwerer verläuft und schwieriger zu behandeln ist, gebe dieser Anstieg Anlass zur Sorge.

Marcellin empfahl, alle Patienten mit chronischer Hepatitis B zunächst für sechs Monate mit Peginterferon alpha zu behandeln. Zeigt sich dann keine Besserung, sollte man ein Nukleosid- oder Nukleotidanalogen versuchen, wobei aufgrund der Resistenzproblematik neuere Substanzen wie Telbivudin, Entecavir oder Tenofovir anstelle von Lamivudin zu bevorzugen seien.

## **Peginterferon alpha**

Seit der Zulassung der pegylierten Interferone (Peginterferon alpha) haben diese die konventionellen Interferone bei der Behandlung der chronischen Hepatitis ersetzt. Peginterferon alpha sei sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit Lamivudin bei Patienten mit chronischer Hepatitis B wirksam, berichtete Patrick Marcellin an-

hand von zwei Studien mit HBeAg-positiven und HBeAg-negativen Patienten. Bei den HBeAg-positiven Patienten war nach 48 Wochen eine HBeAg-Serokonversion messbar bei 27 Prozent unter Interferon/Plazebo, bei 24 Prozent unter Interferon/Lamivudin und bei 20 Prozent mit Lamivudin alleine. Am Ende der 24-wöchigen Nachbeobachtungszeit betrugen die Werte 32, 27 und 19 Prozent. Eine besonders gute Prognose für anhaltenden Erfolg 24 Wochen nach Therapieende hatten HBeAg-positive Patienten mit hohen ALT-Werten zu Beginn der Therapie, wenig HBV-DNA und wenig HBeAg.

Wichtiger als die HBeAg-Resultate ist für Marcellin jedoch das Resultat der HBs-Antigen-Analyse. Hier erzielten die Kombinationen mit Interferon jeweils in rund 3 Prozent der Fälle den Verlust oder eine Serokonversion des HBs-Antigens, während dies mit Lamivudin alleine bei weniger als 1 Prozent der Patienten eintrat. Es handelt sich also vermutlich eher um einen Effekt des Interferons. «Dieser Effekt mag gering wirken, aber es ist ein wichtiger Befund», betonte Marcellin. Bei dem HBs-Antigen (HBsAg) handelt es sich um Teile der Proteinhülle des Virus. Die Messung ist darum ein Mass für die An- oder Abwesenheit des Virus an sich. «Letztlich wird das Ziel einer Therapie künftig die HBsAg-Serokonversion sein», sagte Marcellin, da die Eliminierung des Virus ein Marker für einen vollständigen Therapieerfolg sei.

Bei den HBeAg-negativen Patienten wurde der Therapieerfolg aufgrund von Messungen der HBV-DNA ermittelt. Ihr Wert sank nach 48 Wochen auf < 400 Kopien/ml bei 63 Prozent der Patienten

Tabelle: Kreuzresistenzen bei Nukleosid-/Nukleotidanaloga im Labortest

	Lamivudinresistenz (L180M + M204V)	Adefovirresistenz (N236T)	Adefovirresistenz (A181V)
Die entsprechende Mutation trägt zu einem gewissen Grad zu einer reduzierten Sensitivität gegenüber diesen Substanzen bei.	Entecavir Emtricitabin Clevudin Telbivudin Elvucitabin	Clevudin Tenofovir	Lamivudin Entecavir
Diese Substanzen bleiben trotz der entsprechenden Mutation voll wirksam.	Adefovir Tenofovir	Lamivudin Emtricitabin Entecavir Telbivudin	Tenofovir

Alle Angaben beruhen nicht auf klinischen Studien, sondern auf Labortests mit den o.g. Virusstämmen; die Bedeutung dieser Befunde für therapeutische Resultate ist offen.  
Quelle: P. Lampertico, Vortrag am Jahreskongress der Schweizerischen Gesellschaft für Gastroenterologie 2006 in Interlaken

schränkte er ein. So definierten die einen Resistenz als das Auftreten genetischer Varianten, während bei anderen erst die wieder einsetzende, gesteigerte Replikation, der sogenannte virologische Durchbruch, als Resistenz erfasst werde; bei manchen Studien zähle gar erst der klinische Durchbruch in Form hoher ALT-Werte oder einer Verschlechterung histologischer Befunde.

Um Resistenzen möglichst zu vermeiden, empfahl er, die Patienten für eine Analogatherapie sehr sorgfältig auszuwählen, da zunächst einmal viele Patienten nicht dringend eine antivirale Therapie benötigten. Die Therapie soll mit einer Substanz beginnen und ist immer wieder anzupassen, falls virologisch nur Teilerfolge nach 24 und

unter Interferon/Plazebo, bei 87 Prozent unter Interferon/Lamivudin und bei 73 Prozent mit Lamivudin alleine. Ein HBsAg-Verlust war bei 3 bis 4 Prozent der Patienten mit Interferon nachweisbar, unter Lamivudin alleine kam dies nicht vor. Wiederum waren ein hoher ALT-Wert zu Beginn der Therapie und wenig HBV-DNA günstige Faktoren für einen anhaltenden therapeutischen Erfolg 24 Wochen nach Therapieende. Ausserdem hatten jüngere Patienten und Frauen eine bessere Prognose.

**Nukleosid- und Nukleotidanaloga**

Neben Lamivudin und Adefovir stehen neue Substanzen für die Behandlung der Patienten mit chronischer Hepatitis B zur Verfügung. Patrick Marcellin nannte als Beispiele Emtricitabin, Tenofovir und Clevudin, die für diese Indikation allerdings noch nicht zugelassen sind, sowie die in der Schweiz bereits zugelassenen Substanzen Entecavir und Telbivudin.

Je nach Substanzen ist eine Abnahme der HBV-DNA um 4 bis 7 Zehnerpotenzen nachgewiesen, der Anteil der Patienten mit einer Serokonversion sei jedoch relativ gering, so Marcellin. Dies

bedeute, dass die Blockade der Replikation alleine nicht ausreicht, um einen anhaltenden Erfolg über ein Therapieende hinaus zu erzielen. Zwar gebe es seltene Fälle, bei denen dies trotzdem eintritt, doch im Allgemeinen seien Nukleosid-/Nukleotidanaloga bei chronischer Hepatitis B eine unbefristete Dauertherapie. Abgesehen von den Kosten sei darum das Entstehen von Resistenzen das Hauptproblem dieser Therapie, sagte Marcellin. Interessanterweise seien in der bereits erwähnten Kombinationstherapie Peginterferon alpha mit Lamivudin weniger Resistenzen gegenüber Lamivudin aufgetreten. Die Gründe hierfür kenne er jedoch nicht.

**Add-on-Therapie bei Resistenzen**

Während man von Lamivudin weiss, dass es nach vier bis fünf Jahren bei rund 70 Prozent der Patienten zu Resistenzen kommt, wird in Studien für das Adefovirin eine Resistenzrate von 29 Prozent nach fünf Jahren genannt, wie Dr. Pietro Lampertico von der Universität Mailand am Kongress in Interlaken sagte. Allerdings seien die Angaben zu Resistenzen in den verschiedenen Studien nicht ohne Weiteres vergleichbar,

48 Wochen messbar sind. «Man muss immer eine Substanz in Reserve haben», fasste er die Strategie bei Resistenzen gegenüber Nukleosid- und Nukleotidanaloga zusammen (Tabelle).

Tritt eine Resistenz auf, ist die Add-on-Therapie mit einem zweiten Analogon besser als der Ersatz des ersten Analogons gegen ein anderes. Die Zusatztherapie verspricht nicht nur eine bessere Unterdrückung der Virusreplikation, sondern sie vermindert offenbar auch das Risiko einer Resistenz gegen die zweite Substanz. Zumindest für die Add-on-Therapie mit Adefovir zu Lamivudin sei dies nachgewiesen, berichtete Lampertico. Die Gründe hierfür sind unbekannt. In einer Studie wurden 571 Patienten mit chronischer Hepatitis B und Lamivudintherapie bei Auftreten einer Resistenz gegenüber Lamivudin entweder mit Adefovir oder Adefovir zusätzlich zu Lamivudin weiterbehandelt. Nach zwei Jahren ergab sich folgendes Bild: Zu einem virologischen Durchbruch (> 1 log Zunahme HBV-DNA) kam es bei 15 Prozent der Patienten unter Adefovir alleine gegenüber 4 Prozent unter Adefovir/Lamivudin. Eine Resistenz gegen Adefovir trat bei 8 Prozent der Patienten in der Adefovir-

Monotherapie-Gruppe auf, während dies in der Adefovir/Lamivudingruppe nicht vorkam.

Lampertico empfahl dringend, regelmässig mithilfe eines hochsensitiven PCR-Tests auf HBV-DNA die Resistenzentwicklung zu prüfen und nicht bis zum Auftreten des klinischen Durchbruchs einer Resistenz zu warten. Ein Testintervall von drei Monaten sei generell sinnvoll und sollte je nach individueller Therapiesituation angepasst werden. «Wenn wir zum Beispiel einen Patienten mit Zirrhose mit Lamivudin behandeln, testen wir alle zwei Monate. Kommt Adefovir als Add-on-Therapie hinzu, messen wir nur noch alle vier Monate, weil wir wissen, dass dann eine geringere Gefahr für Resistenzen besteht.» Sobald die HBV-DNA um 1 bis 2 Zehnerpotenzen zunimmt, muss die Zusatztherapie starten. Diese Strategie funktioniert sehr gut, sogar bei Patienten mit einer Leberzirrhose.

### **Superinfektion mit Hepatitis D**

«Vor zehn Jahren hielten wir das Hepatitis-D-Virus noch für eine bedrohte Art, doch das hat sich vollkommen geändert», bestätigte ein Gastroenterologe aus dem Auditorium die Ausführungen von Professor Darius Moradpour vom CHUV Lausanne zu dieser seltensten,

doch gleichzeitig schwersten Form der chronischen Hepatitis. Während das Virus früher vor allem im Mittelmeerraum, dem Amazonasbecken und Zentralafrika endemisch war, sind seit 10 bis 15 Jahren Regionen in Osteuropa, der ehemaligen Sowjetunion, Japan und Indien neue Brennpunkte. Typische Patienten seien heutzutage junge Leute Anfang 20, die aus Osteuropa kommen; sie stellen rund die Hälfte der neuen Patienten mit Hepatitis D am CHUV, die andere Hälfte seien Patienten aus Afrika, sagte Moradpour.

Das Hepatitis-D-Virus ist eine «subvirale Einheit», denn es ist auf die Hüllproteine des Hepatitis-B-Virus angewiesen. Auf der anderen Seite bedient es sich anderer Replikationsmechanismen als HBV, sodass die Nukleotid-/Nukleosidanaloga keine Wirkung gegen HDV haben. Als Superinfektion zu HBV chronifiziert Hepatitis D in 90 Prozent der Fälle, als Koinfektion nur bei 2 Prozent. Hepatitis D führt bei rund 80 Prozent der Patienten sehr rasch zur Leberzirrhose. «Das geschieht manchmal in ein paar wenigen Jahren», sagte Moradpour. Auch das Risiko für Leberkrebs sei sehr hoch. Die akute Superinfektion mit HDV kann leicht mit einem Wiederaufflackern der Hepatitis B verwechselt werden. Einziges sicheres Unterscheidungskriterium

ist das Fehlen von Anti-HBc-IgM bei der akuten Superinfektion mit HDV. Folgende Phänomene sprechen für einen Verdacht auf HDV: aktive Hepatitis bei einem HBsAg-positiven Patienten mit niedriger oder negativer HBV-DNA, Exazerbation einer chronischen Hepatitis B ohne Anti-HBc-IgM, schwere oder fulminant akute Hepatitis B. Darius Moradpour empfiehlt, jeden Patienten bei der erstmaligen Diagnose «chronische Hepatitis B» zumindest einmal auf HDV zu testen; dies erfolgt meist mithilfe der quantitativen RT-PCR (Reverse-Transkriptase-Polymerasekettenreaktion). Die Therapie bei HDV ist schwierig und noch wenig erforscht. Zurzeit ist Peginterferon alpha für mindestens ein Jahr die Standardtherapie bei HDV. Einen sicheren Schutz gegen HDV bietet hingegen die Impfung gegen Hepatitis B – ein weiterer guter Grund für das konsequente Impfen besonders gefährdeter Personen. ■

*Renate Bonifer*

Quelle:

Jahrestagung der Schweizerischen Gesellschaft für Gastroenterologie 2006 in Interlaken; Session: Virale Hepatitis: Heutige Therapieoptionen und «Hot Topics»

Erstpublikation in «TMJ» 1/2007.