

HBeAg-positive und HBeAg-negative Patienten unterschiedlich therapieren

Aktuelle Behandlungsempfehlungen bei chronischer Hepatitis B

A. Erhardt, T. Heintges, D. Häussinger

Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr. D. Häussinger)

klinikarzt 2005; 34 (5): 128–133

Weltweit sind schätzungsweise 350 Millionen Menschen mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) infiziert. Patienten mit chronischer Hepatitis B haben ein erhöhtes Risiko, eine Leberzirrhose, eine Leberdekomensation oder ein hepatozelluläres Karzinom zu entwickeln. Eine Therapieindikation besteht bei entzündlicher und replikativer Aktivität. Primäres Ziel ist dabei die dauerhafte, ausreichende Virussuppression. Damit ist in der Regel eine Normalisierung der Transaminasen sowie eine histologische oder klinische Verbesserung zu erreichen. Bei der HBeAg-positiven Hepatitis empfehlen die meisten Leitlinien Interferon- α (IFN- α) als primäre Therapie. Lamivudin oder Adefovir gelten als Alternativen. Durch die Zulassung von pegylierten Interferonen stehen weitere Therapieoptionen zur Verfügung. Bei der HBeAg-negativen Hepatitis wird eine längere Therapiedauer angeraten und der Einsatz von Nukleos(t)idanaloga stärker hervorgehoben. Da die Zahl der antiviral wirksamen Medikamente – wie den Nukleos(t)idanaloga, nichtnukleosidischen Inhibitoren oder Immunmodulatoren – immer größer wird, werden sich in Zukunft neue Therapieansätze ergeben. Zudem zeichnet sich eine wichtige Rolle des HBV-Genotyps für das Therapieansprechen ab. Inwieweit Kombinationstherapien die bislang etablierten Monotherapien ablösen werden, ist noch unklar.

Weltweit sind ungefähr 350 Millionen Menschen Träger des Hepatitis-B-Virus (HBV) (1, 9, 13). Die chronisch aktive Hepatitis-B-Infektion führt im Verlauf des Lebens bei etwa 30% der Infizierten zur Leberzirrhose. Jährlich sterben weltweit eine halbe bis eine Million Menschen am hepatozellulären Karzinom, dessen weitaus häufigste Ursache die chronische Hepatitis B ist. Mithilfe einer Therapie mit Interferonen und Nukleos(t)idanaloga konnte das Karzinomrisiko inzwischen reduziert und die Prognose der Betroffenen verbessert werden (4, 9, 12, 14, 19).

Das Hepatitis-B-Virus ist ein etwa 3 200 Nukleinsäuren langes,

partiell doppelsträngiges DNS-Virus. Unter den verschiedenen Proteinen, die das HBV-Genom kodiert, spielt die HBV-DNA-Polymerase für die Replikation des Virus eine entscheidende Rolle (7). Die preCore-Region des Hepatitis-B-Virus ist für die Bildung von „hepatitis B envelope antigen“ (HBeAg) von Bedeutung. Liegt in diesem Bereich eine Stopmutation vor (e-Minus-Mutante), kann die Virusreplikation trotz des Verlustes von HBeAg persistieren.

Bei der Hepatitis B unterscheidet man zwischen verschiedenen, prognostisch bedeutsamen Verlaufsformen, die vom HBs-Träger-Status („hepatitis B surface“) bis zur aggressiven, hochreplikativen Hepati-

tis reichen. Daraus leiten sich unterschiedliche Therapieindikationen und Therapieschemata ab.

Therapieindikation

Die Höhe der HBV-DNA und der Transaminasen sind die wesentlichen Faktoren zur Beurteilung der Therapieindikation bei einer Hepatitis B (Tab. 1; 4, 9, 14, 18). Zusätzlich kann bei der chronischen Hepatitis B eine Leberhistologie zur Therapieentscheidung hinzugezogen werden. In der Regel ist diese jedoch nicht notwendig, da die Höhe der Transaminasen den Entzündungsgrad ausreichend widerspiegelt.

Eine unumstrittene Indikation zur antiviralen Therapie besteht bei der immunaktiven, hochreplikativen Hepatitis B (4, 9, 14, 18), die HBeAg-positiv oder HBeAg-negativ sein kann. Diese Form der Hepatitis B ist gekennzeichnet durch erhöhte Transaminasen ($> 2 \times$ ULN [„upper limit of normal“]), erhöhter HBV-DNA (HBeAg-positiv: meist $> 10^5$ Kopien/ml; HBeAg-negativ: meist $> 10^{4/5}$ Kopien/ml) und deutlicher histologischer Aktivität. Diese ernst zu nehmende Erkrankung ist mit einer kumulativen Inzidenz der Leberzirrhose von 8–20% in fünf Jahren assoziiert (4, 9, 12, 13). Die niedrigreplikative, immunaktive Hepa-

Tab. 1 Leitlinien zur Therapie der Hepatitis B entsprechend der DGVS/Hep-Net

HBeAg-positive Hepatitis	HBeAg-negative Hepatitis
<p>< zweifach erhöhte Transaminasen</p> <ul style="list-style-type: none"> • antivirale Therapie bei histologischer Aktivität oder Progression • Lamivudin oder Adefovir bis sechs Monate nach HBeAg-Serokonversion oder Auftreten einer Resistenz 	<p>≤ zweifach erhöhte Transaminasen</p> <ul style="list-style-type: none"> • antivirale Therapie bei histologischer Aktivität oder Progression
<p>zwei- bis fünffach erhöhte Transaminasen</p> <ul style="list-style-type: none"> • IFNα 5–6 MU täglich oder 3 x 9–10 MU pro Woche für vier bis sechs Monate* • Lamivudin oder Adefovir bis sechs Monate nach HBeAg-Serokonversion oder Auftreten einer Resistenz 	<p>> zweifach erhöhte Transaminasen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lamivudin oder Adefovir über mindestens zwölf Monate* • bei Vorliegen einer Fibrose, Therapie bis zur HBeAg-Serokonversion oder Resistenzentwicklung
<p>> fünffach erhöhte Transaminasen</p> <ul style="list-style-type: none"> • IFNα 5–6 MU täglich oder 3 x 9–10 MU pro Woche für vier bis sechs Monate* • bei IFN-Kontraindikationen, IFN-Unverträglichkeit, IFN-Unwirksamkeit Lamivudin oder Adefovir 	
<p>IFN = Interferon; MU = Million Einheiten („megaunits“) * Bei Verfassung der Leitlinien waren Daten zu pegylierten Interferonen noch nicht verfügbar. Pegylierte Interferone können jedoch als Alternative angesehen werden (11, 16) nach (15)</p>	

Tab. 2 Dosierungsempfehlungen bei eingeschränkter Nierenfunktion

	Kreatininclearance (ml/min)			Hämodialyse	
	≥ 50	30–49	10–29	3–5	1–2
Adefovir	10 mg alle 24 h	10 mg alle 48 h	10 mg alle 72 h		10 mg alle 7 Tage nach der Dialyse
Lamivudin	100 mg alle 24 h	100 mg am Tag 1 50 mg Erhaltung/Tag	100 mg am Tag 1 25 mg Erhaltung/Tag	14–5 35 mg am Tag 1 15 mg Erhaltung/Tag	35 mg am Tag 1 10 mg Erhaltung/Tag

titis B mit erhöhten Transaminasen ist eine seltene Entität der Hepatitis B. Eine Leberpunktion kann bei der Therapieentscheidung hilfreich sein.

Keine Therapieindikation besteht in der Regel bei der immuntoleranten Form der Hepatitis B, die hoch- oder niedrigreplikativ sein kann und mit normalen oder allenfalls minimal erhöhten Transaminasen einhergeht. Bei einzelnen Patienten kann es im Langzeitverlauf jedoch zu entzündlichen Schüben kommen. Ist die Infektion dann histologisch aktiv oder besteht eine gesicherte Progression, sollten diese Patienten behandelt werden. Patienten mit dauerhaft normalen Transaminasen ohne Virusreplikation (HBsAg-Träger) bedürfen keiner Therapie.

■ Erfolgskriterien der Therapie

Primäres Therapieziel bei der chronischen Hepatitis B ist die

dauerhafte Virussuppression. Andere Therapieziele wie eine laborchemische, histologische oder klinische Verbesserung sind in der Regel nur bei ausreichender Verminderung der Virämie zu erreichen. Als ausgeheilt gilt eine Hepatitis B bei Eintritt einer HBsAg-Serokonversion (Verlust von HBsAg und Ausbildung von anti-HBs-Antikörpern, komplette Response). Diese komplette Response wird durch eine Interferon(IFN)-Therapie in weniger als 10% der Fälle erreicht.

Von einem Therapieerfolg bei der HBeAg-positiven Hepatitis geht man im Allgemeinen aus, wenn sechs Monate nach Therapieende zum einen eine Negativierung der HBV-DNA im Hybridisierungsassay mit HBeAg-Serokonversion (Verlust von HBeAg und Nachweis von anti-HBe-Antikörpern) und zum anderen

eine Normalisierung der Transaminasen besteht.

Zum Nachweis der HBV-DNA existieren heute empfindliche PCR-basierte Untersuchungsmethoden (PCR = „polymerase chain reaction“) mit einer Nachweisgrenze von 400 Kopien/ml oder weniger sensitive, dafür aber gut reproduzierbare Messmethoden auf der Basis von Hybridisierungsreaktionen (Nachweisgrenze von 100 000 Kopien/ml) (9).

Bei der HBeAg-negativen Hepatitis kann die HBeAg-Serokonversion nicht als Erfolgskriterium herangezogen werden. Aufgrund der hohen Rückfallrate sollte erst von einem dauerhaften Ansprechen ausgegangen werden, wenn zwölf Monate nach Therapieende normale Transaminasen und eine Negativierung der HBV-DNA vorliegen. Allerdings sind Rückfälle auch nach Jahren noch möglich.

Prädiktive Faktoren des Therapieerfolges

In der Regel sprechen Patienten mit erhöhten Transaminasen auf eine Interferontherapie besser an als Patienten mit normalen oder nur gering erhöhten Transaminasen ($< 2 \times \text{ULN}$) (17).

Dieser Zusammenhang gilt auch für Nukleos(t)idanaloga (20). Außerdem korreliert das Therapieansprechen – sowohl für Interferone als auch Nukleos(t)idanaloga – invers mit der Höhe der HBV-DNA (13).

Weitere Faktoren, die das Therapieansprechen beeinflussen, sind der Grad der Leberentzündung, der Infektionszeitpunkt (Erwachsenen-

alter versus Kindesalter) und möglicherweise Mutationen im basalen Core-Promoter (6, 18).

Es gibt zunehmend Hinweise, dass das Ansprechen auf Interferon- α auch vom HBV-Genotyp (A–H) abhängt. Die besten Ansprechraten auf Interferon ergaben sich für den HBV-Genotyp A und B, eher schlecht sprechen die HBV-Genotypen C und D darauf an (Abb. 1; 5, 8).

Insbesondere dürften die unterschiedlichen Ansprechraten zwischen der HBeAg-negativen und HBeAg-positiven Hepatitis B Ausdruck einer ungünstigen geografischen Genotypverteilung sein.

Therapieempfehlungen Allgemeine Überlegungen

Derzeit sind zur Behandlung der Hepatitis B folgende Medikamente zugelassen: Interferon- α sowie das Nukleosidanaloga Lamivudin (Zefix[®]), das Nukleotidanaloga Adefovir (Hepsera[®]) und das PEG-IFN- α 2a (Pegasys[®]). Für das PEG-IFN- α 2b (PegIntron[®]) liegen Daten zur klinischen Wirksamkeit vor, aber bislang keine Zulassung. Tenofovir (Viread[®]) und Emtricitabin (Emtriva[®]; Coviracil, FTC) sind nur zur Behandlung einer HIV-Infektion zugelassen, aber auch bei der HBV-Infektion wirksam. Derzeit sind zur Behandlung einer Hepatitis-B-Virusinfektion nur

Richtiges Vorgehen bei Problempatienten

Die folgenden Empfehlungen basieren im Wesentlichen auf den Leitlinien der DGVS/Hep-Net (2).

Fulminante Hepatitis

Trotz der im Allgemeinen niedrigen HBV-DNA-Spiegel bei einer fulminanten Hepatitis B weisen erste Studien auf die Wirksamkeit einer Lamivudintherapie hin.

Schwangerschaft

Eine Indikation zur Therapie in der Schwangerschaft besteht in der Regel bei schwerem Verlauf der Erkrankung mit Gefährdung der Schwangeren und bei Patientinnen mit hoher Virämie. In diesem Fall ist Lamivudin zu empfehlen, Adefovir ist eine Alternative. In einer vorläufigen Studie an 114 hochvirämischen Patientinnen konnte eine von der 32. Schwangerschaftswoche bis vier Wochen postpartal reichende Lamivudintherapie die HBsAg-Prävalenz bei den Kindern von 39 auf 18% senken (21). Interferone sind während der Schwangerschaft kontraindiziert. Neugeborene sollten durch eine (aktive oder passive) Impfung postpartal vor der Infektion geschützt werden. Eine Sektio zur Risikominimierung der Übertragung ist in der Regel nicht nötig.

Hepatitis B vor Lebertransplantation

Bei einer replikativen Hepatitis B sollten Nukleos(t)idanaloga (Lamivudin oder Adefovir) aufgrund ihres günstigen Nebenwirkungsprofils eingesetzt werden. Es zeichnet sich ab, dass ein frühzeitiger Beginn der antiviralen Therapie die Leberfunktion stabilisieren oder sogar verbessern kann (12).

Hepatitis B bei Organtransplantierten

Es wird empfohlen, nach Lebertransplantation ein Nukleos(t)idanaloga mit Hepatitis-B-Immunglobulin (HBIG) zu kombinieren. Bei Reinfektion des Transplantates sollte die HBIG-Gabe gestoppt werden.

Anti-HBc-positiver Organspender

Die Infektion eines HBsAg-negativen Empfängers durch ein Organ eines anti-HBc-positiven Spenders ist bei der Herz- oder Nierentransplantation selten, bei der Lebertransplantation sind Infektionen etwas häufiger. Der Empfänger sollte bei Listung gegen Hepatitis B geimpft werden. Eine Gabe von Hepatitis-B-Immunglobulin kann nach Lebertransplantation bei einem anti-HBs von $< 100 \text{ U/ml}$ notwendig sein.

HBsAg-positiver Patient unter Chemotherapie

Die Inzidenz von HBV-Reaktivierungen durch eine Chemotherapie liegt bei 15–50%, nach Knochenmarktransplantation bei bis zu 75%. Lamivudin eignet sich in diesen Fällen zur Prophylaxe und Therapie. Bei Patienten mit malignen Lymphomen genügt die Fortführung der Therapie über einen Monat nach Ende der Chemotherapie. Erfolgt allerdings eine allogene Knochenmarktransplantation ist dagegen eine 52-wöchige Therapie mit Lamivudin sinnvoll. Zum Adefovir liegen keine Daten vor, eine vergleichbare Wirksamkeit ist aber wahrscheinlich.

Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz und Hämodialysepatienten

Die Indikation zur Therapie unterscheidet sich nicht von nierengesunden Patienten. Eine Dosisreduktion von Standardinterferon ist – trotz der verlängerten Halbwertszeit – bei dialysepflichtigen Patienten nicht nötig, PEG-IFN- α 2a sollte bei der Hämodialyse mit einer initialen Dosis von $135 \mu\text{g}$ verabreicht werden. Lamivudin und Adefovir sollten bei Niereninsuffizienten dosisadaptiert gegeben werden (Tab. 2).

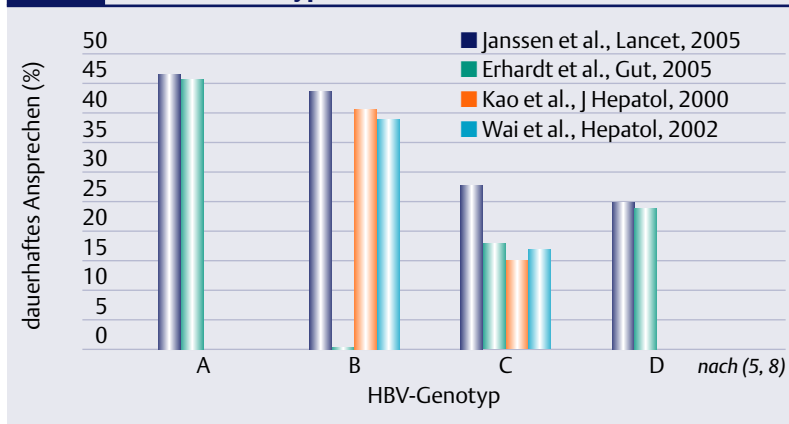
Monotherapie-Schemata etabliert (Tab. 1). Weder die Kombination von Interferon- α mit einem Nukleos(t)idanalogen noch die Kombinationstherapie zweier Nukleosidanaloga konnte das Ansprechen der Patienten verbessern (16).

Obwohl alle Leitlinien (1, 4, 9, 14, 15, 18) neben der dreimal wöchentlichen auch die tägliche Interferongabe empfehlen, gibt es keine großen randomisierten Studien, welche die Gleichwertigkeit dieser Therapieformen belegen. Pegylierte Interferone sind bislang noch nicht berücksichtigt, da die verschiedenen Leitlinien vor der Zulassung, teilweise sogar vor der klinischen Erprobung dieser Substanzen abgefasst wurden. Inzwischen gelten sie jedoch als Alternative zu den Standardinterferonen, da sie nach dem derzeitigen Kenntnisstand mit den Standardinterferonen vergleichbare virologische Ansprechraten erzielen (8, 11, 16). Es ist jedoch zu beachten, dass in der überwiegenden Zahl der Studien mit pegylierten Interferonen eine zwölfmonatige Therapie und nicht eine vier- bis sechsmonatige Therapie wie in den Konsensusempfehlungen zum Standardinterferon getestet wurde. Interferone haben im Vergleich zu den Nukleos(t)idanaloga ein deutlich ungünstigeres Nebenwirkungsspektrum.

Bei der Therapie mit Nukleos(t)idanaloga wiederum ist die Entwicklung von Resistenzen durch Mutationen im Polymerasegen zu beachten. Für Lamivudin beispielsweise ist nach einer dreijährigen Therapie bei bis zu 60% der Patienten mit der Entwicklung einer YMDD-Mutation (M552V/M552I) im Polymerasegen zu rechnen. Unter Adefovir entwickeln nach zwei Jahren weniger als 3% der Patienten eine Mutation im Polymerasegen (häufigste Mutation N236T). Adefovir ist bei Lamivudinresistenz wirksam. Nach Absetzen von Nukleosidanaloga sind – insbesondere bei immunkompromittierten Patienten – fulminante Reaktivierungen der Hepatitis B beschrieben.

Da die Interferon-Antwort stark vom vorliegenden Genotyp des Virus abhängt, ist bei der Hepatitis B ähnlich wie bei der Hepatitis C eine prätherapeutische Genotypisierung

Abb. 1 Dauerhafte Ansprechraten in Abhängigkeit der HBV-Genotypen



zu erwägen (5, 8). Nach den aktuellen Ergebnissen scheinen die HBV-Genotypen C und D ungünstige Kandidaten für eine Interferontherapie zu sein, sodass hier Interferone eher zurückhaltend eingesetzt werden sollten. Großzügiger kann die Indikation zur Interferontherapie bei den interferonsensitiven HBV-Genotypen A und B gestellt werden. Ob bei Nukleos(t)idanaloga eine Genotyp-Abhängigkeit für das virologische Ansprechen besteht, ist derzeit noch nicht klar.

Nichtvorbehandelte Patienten

Besteht eine immunaktive, hochreplikative HBeAg-positive Hepatitis B gilt entsprechend der amerikanischen, europäischen und deutschen Leitlinien (1, 4, 9, 14, 15, 18) herkömmliches Interferon- α in einer Dosis von täglich 5–6 MU s.c./Woche über vier bis sechs Monate oder 3 x 9–10 MU s.c./Woche über vier bis sechs Monate als Standard. Als Alternative steht das PEG-IFN- α 2a in einer Dosis von 180 μ g/Woche (bislang nicht in die Leitlinien aufgenommen) zur Verfügung, wobei die Dauer der Anwendung nicht definiert ist. Für PEG-IFN- α 2b wird die Zulassung erwartet. Lamivudin (100 mg/Tag oral) und Adefovir (10 mg/Tag oral) können alternativ, als Zweit- oder Drittlinientherapie bei Unwirksamkeit oder Unverträglichkeit von Interferon und bei Interferon-Kontraindikationen eingesetzt werden.

Die Therapie mit Nukleosidanaloga sollte nach der HBeAg-Serokonversion wenigstens sechs Monate

lang weitergeführt werden. Die Leitlinie der American Gastroenterological Association (AGA) empfiehlt sogar, die Behandlung nach der Serokonversion bis zu sechs Monate nach HBV-DNA-Negativierung fortzusetzen (9).

Unter der Therapie mit Interferon- α ist in 25–50% der Fälle eine dauerhafte Virussuppression möglich. Mit Lamivudin oder Adefovir erreichen nach einer zwölfmonatigen Behandlung 15–20% der Patienten eine Serokonversion. Diese Rate kann durch eine Verlängerung der Therapie auf drei Jahre auf 40% gesteigert werden.

Auch wenn derzeit nicht eindeutig belegt ist, dass pegylierte Interferone den Standardinterferonen hinsichtlich der virologischen Ansprechraten überlegen sind, ist zu erwarten, dass die pegylierten Interferone aufgrund ihrer einfacheren Applikationsform immer häufiger eingesetzt werden. Eine vergleichende Studie mit 194 Patienten zeigte bei 24% der mit PEG-IFN- α 2a (90 μ g, 180 μ g oder 270 μ g) und bei 12% der mit Standardinterferon (3 x 4,5 MU/Woche) behandelten Patienten nach einer 24-wöchigen Therapie ein kombiniertes Therapieansprechen (Negativierung der HBV-DNA [$<$ 500 000 Kopien/ml], HBeAg-Verlust und Normalisierung der Transaminasen; $p < 0,04$; 2). Jedoch erhielt die Kontrollgruppe eine – nach heutiger Einschätzung – zu niedrige Interferondosis. In zwei weiteren Studien bei HBeAg-positiven Patienten mit PEG-IFN- α 2a und

PEG-IFN- α 2b werden HBeAg-Serokonversionsraten von 32 bzw. 29% erzielt, was im Rahmen der Serokonversionsraten von Standardinterferon liegt (8, 11).

Die Therapie der immunaktiven, hochreplikativen HBeAg-negativen Hepatitis ist insgesamt problematisch. Zwar sprechen die Patienten primär gut auf die Behandlung an (primäre Ansprechraten von 40–90%), nach Therapieende besteht aber eine hohe Rückfallrate. Die dauerhaften Ansprechraten für Interferon- α liegen daher nur im Bereich von 15–25% – für eine zwölfmonatige Therapie mit Lamivudin und Adefovir sind sie sogar noch niedriger (9, 14).

Die Mehrzahl der Konsensusempfehlungen lässt sowohl eine Therapie mit Interferon (Dosierung 3 x 5–6 MU/Woche bis 3 x 9–10 MU/Woche) als auch Nukleos(t)idanaloga zu (1, 4, 9, 14, 15, 18). Auch hier besteht mit PEG-IFN- α 2a in einer Dosis von 180 μ g/Woche wie bei der HBeAg-positiven Hepatitis eine alternative Therapieoption, was die aktuellen Leitlinien bislang noch nicht berücksichtigt haben. Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen bzw. des Hepatitis-Netzwerks (DGVS/Hep-Net) weichen von diesen Empfehlungen insofern ab, als sie primär eine Therapie mit Nukleos(t)idanaloga empfehlen.

Die vermeintlich schlechten Ansprechraten auf Interferon bei der HBeAg-negativen Hepatitis leiten sich vorwiegend aus Publikationen aus dem Mittelmeerraum ab, wo der IFN-insensitive HBV-Genotyp D vorherrscht. Zudem hat eine aktuelle Studie an 537 HBeAg-negativen Patienten signifikant bessere virologische und biochemische Ansprechraten für eine Monotherapie mit PEG-IFN- α 2a gegenüber einer Lamivudin-Monotherapie (59 versus 44%, $p < 0,004$; HBV < 400 Kopien/ml: 19 versus 7%, $p < 0,001$) gezeigt (16). Vor diesem Hintergrund erscheint – bei einer entsprechenden Selektion der Patienten – eine Therapie mit Interferonen weiterhin sinnvoll. Keinen Vorteil gegenüber der PEG-IFN- α -2a-Monotherapie erbrachte die Kombina-

tionstherapie aus pegyliertem Interferon und Lamivudin. Zu beachten ist allerdings die in dieser Studie nach allgemeiner Einschätzung zu kurze Nachbeobachtung von sechs Monaten.

Im Vergleich zur HBeAg-positiven Hepatitis wird sowohl für Interferone als auch Nukleos(t)idanaloga eine Verlängerung der Therapie auf mindestens zwölf Monate empfohlen (Tab. 1). Dabei könnte sich Adefovir aufgrund seiner geringeren Resistenzentwicklung möglicherweise besser zur Erstlinientherapie eignen als Lamivudin.

Vortherierte Patienten

War eine Vorthherapie mit Interferonen erfolglos, kann auf ein Nukleosidanaloga umgestiegen werden. Sofern die Vorthherapie mit Lamivudin erfolgte, kann auf Adefovir ausgewichen werden. Dabei ist eine überlappende Gabe von Adefovir und Lamivudin zu empfehlen, wenn eine Leberzirrhose vorliegt. Bei niedrigeren Fibrosestadien dagegen ist nach Absetzen des Lamivudin eine unmittelbar nachfolgende Einnahme (keine Therapiepause) von Adefovir möglich. Muss eine Therapie mit Adefovir abgebrochen werden, können die Patienten auf Tenofovir oder gegebenenfalls auf eines der neuen Nukleosidanaloga eingestellt werden (14).

Patienten mit Leberzirrhose

Für Patienten mit kompensierter Leberzirrhose im Stadium Child A gelten die allgemeinen Therapieempfehlungen. Bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose (Child B und C) ist Interferon kontraindiziert. Nukleosidanaloga sollten als First-line-Therapie eingesetzt werden. In einer prospektiven, plazebokontrollierten Studie an 651 Patienten konnte bereits nach durchschnittlich 32,4 Monaten die Gabe von Lamivudin bei Patienten mit Zirrhose oder schwerer Fibrose das Eintreten einer hepatischen Dekompensation, eines hepatozellulären Karzinoms, einer spontanen bakteriellen Peritonitis, einer Varizenblutung oder eines leberbedingten Tods von 17,8 auf 7,8% signifikant senken (12).

Neue Therapieoptionen

Tenofovir (245 mg/Tag oral) und Emtricitabin (FTC; Emtriva®; 200 mg/Tag oral) sind Nukleos(t)idanaloga mit antiviraler Potenz gegen HIV und HBV. Die virologischen Ansprechraten entsprechen weitgehend dem Adefovir. Unter einer 48-wöchigen Therapie mit Emtricitabin traten in 14% der Fälle YMDD-Mutationen auf (13).

Wie das Adefovirdipivoxil ist Remfovir ein Prodrug des Phosphonyl-Methoxyethyl-Adenin (PMEA) und wird relativ selektiv über das Cytochrom CYP3A in der Leber umgewandelt. Damit soll die bei Adefovir dosislimitierende Nephrotoxizität umgangen werden.

Eine starke antivirale Aktivität der bislang bekannten Nukleosidanaloga weist das Guanosin-Analoga Entecavir auf (Dosierung von nur 0,5 mg pro Tag). In vergleichenden Studien zeigte sich die Substanz dem Lamivudin hinsichtlich virologischer und histologischer Erfolgsparameter als überlegen. Erhöhte Raten für die HBeAg-Serokonversion oder GPT-Normalisierung waren jedoch nicht zu beobachten. Entecavir ist bei YMDD-Mutation wirksam. Die Zulassung wird noch in diesem Jahr erwartet.

L-dT (Telbivudin), L-FMAU (Clevudin) und ACH 126-443 (β -L-Fd4C) sind eine Gruppe natürlicher Nukleoside, die in der β -L-Konfiguration vorliegen. Die Medikamente befinden sich derzeit in Phase-II/III-Studien.

Zu einer neuen Klasse nicht-nukleosidischer Inhibitoren zählen Heteroaryl-Dihydropyrimidin-Derivate wie Bay 41-4109. Diese Substanzen verhindern die Kapsidbildung des Hepatitis-B-Virus, ohne die Synthese der viralen Proteine selbst zu unterdrücken (3). Ob sich kurze RNA-Fragmente von 21–23 Nukleotiden – so genannte siRNAs („small interfering RNAs“), welche die Translation von viralen Proteinen in vitro und im Tiermodell hemmen – auch für die Anwendung beim Menschen eignen, ist aufgrund der Schwierigkeiten des Gentransfers noch unklar (10).

Die bislang vorliegenden Daten zu den Immunmodulatoren Thymo-

sin und Ribavirin sind widersprüchlich, sodass weitere Untersuchungen notwendig sind.

HBeAg-positive and HBeAg-negative Patients Need Different Therapy – Current Recommendations for Treatment of Chronic Hepatitis B

It is estimated that 350 million people are infected with the Hepatitis-B-Virus (HBV) worldwide. Patients with chronic hepatitis B are at increased risk for developing cirrhosis, hepatic decompensation and hepatocellular carcinoma. Antiviral therapy should be considered if there is active inflammation and replication. The primary goal of therapy is elimination or significant suppression of HBV replication. In general ALT normalization, histological and clinical improvement will be only achieved in case of a significant suppression of viremia. The majority of guidelines considers IFN- α as primary therapy for HBeAg-positive hepatitis B, with lamivudin and adefovir as alternatives. The approval of pegylated interferons offers a further treatment option. A longer treatment duration is recommended in HBeAg-negative hepatitis B and the use of nucleos(t)ide analogues is stressed. New therapeutic options will emerge due to the rapidly upcoming number of antiviral agents (nucleos(t)ides, non-nucleoside inhibitors, immune modulators). There is increasing evidence that the HBV genotype plays an important role for response to treatment. Whether combination therapies will replace the currently established monotherapy regimens is still unclear.

Key Words

hepatitis B – interferon – nucleos(t)ides – therapy

Literatur bei der Redaktion / im Internet unter www.klinikarzt.info

Anschrift für die Verfasser

PD Dr. Andreas Erhardt
Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie
und Infektiologie
Universitätsklinikum Düsseldorf
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf