

Eberhard L. Renner¹, Daniel Lavanchy²

¹ Abteilung für Gastroenterologie, Universitätsspital, Zürich

² Division des maladies émergentes et autres maladies transmissibles – surveillance et lutte (EMC), Organisation mondiale de la santé (OMS), Genève

Medikamentöse Therapie der chronischen Hepatitis B

Zusammenfassung

- Ziel: Verhinderung des Voranschreitens zur Zirrhose, resp. der Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms.
- Aktuelle medizinische Behandlung: Interferon-alfa.
- Wirksamkeit: Suppression der viralen Replikation bei 40% der Patienten, die während vier Monaten behandelt wurden.
- Erfolgskontrolle: Serologische Konversion (Verschwinden des HBe-Ag und Auftreten von HBe-Ak) sowie Verschwinden der viralen DNS im Blut.
- Studien mit Kombinationen mehrerer antiviraler Medikamente sind zur Zeit im Gange.

Therapie-Ziel und Therapie-Indikation

Ziel der Behandlung der chronischen Hepatitis B ist es, zu verhindern, dass die Erkrankung zur Leberzirrhose und/oder zum hepatozellulären Karzinom voranschreiten und die entsprechende Morbidität und Mortalität verursachen kann¹. Die aktive Replikation des Hepatitis-B-Virus (HBV) steht am Beginn der Pathogenese der chronischen Hepatitis B und ihrer Folgen. Es wird deshalb als primäres Therapie-Ziel angestrebt, die HBV Replikation in der Leber, möglichst dauerhaft, zu stoppen. Eine Therapie-Indikation ist somit gegeben, wenn die in Tabelle 1 aufgeführten Charakteristika erfüllt sind¹.

Therapie-Standard: Interferon

Eine Behandlung mit Interferon-alpha (IFN) gilt derzeit als Therapie-Standard bei der chronischen Hepatitis B^{1,2}. IFN hemmt die Virusvermehrung und stimuliert die Abwehr gegen Virus-infizierte Zellen, der genaue Wirkungsmechanismus bei der chronischen Hepatitis B bleibt aber unklar. Unter 3mal wöchentlicher sub-kutaner Verabreichung von mindestens 5 Mio IE IFN kommt es bei ca. 40% der Behandelten innert 4 Monaten zum Verschwinden der aktiven HBV-Replikation^{1,3}. Dies ist gekennzeichnet durch eine Sero-konversion von HBe-Antigen zu Anti-HBe-Antikörper und durch Negativierung der HBV-DNA im Serum. Parallel zu dieser Virus-

„Elimination“ normalisieren sich die Transaminasen und die entzündlichen Veränderungen in der Leber verschwinden. Dieser Therapie-Erfolg ist in der Regel von Dauer, (endogene) Reinfekte sind selten. Die IFN Therapie senkt die durch die Lebererkrankung bedingte Morbidität und Mortalität signifikant^{4,5} und hat sich als Kosten-effektiv erwiesen⁶. Bzgl. weiterer Informationen zur IFN-Therapie der chronischen Hepatitis B, insbesondere auch betr. Kontraindikationen, Kontrollen unter Therapie und unerwünschten Wirkungen, sei auf die Therapie-Empfehlungen der Schweizerischen Arbeitsgemeinschaft zum Studium der Leber (SASL) verwiesen².

„Problem“-Patienten

Die Therapie der chronischen Hepatitis B entwickelt sich rasch weiter. Der Praktiker ist deshalb gut beraten, sich vor Therapiebeginn auch beim „Normal“-Patienten mit einem erfahrenen Spezialisten in Verbindung zu setzen. In jedem Fall soll das Vorgehen bei den in Tabelle 2 aufgeführten „Problem“-Patienten mit einem hepatologischen Zentrum abgesprochen werden. Eine Standard IFN-Therapie

- Chronische, d.h. während ≥ 6 Monaten dokumentierte, Transaminasen-Erhöhung auf ≥ 2 fache Norm
- Aktive HBV-Replikation (HBV-DNA im Serum positiv)
- Ausschluss anderer Ursachen für die chronische Lebererkrankung (in der Regel inklusive Leberbiopsie)

Table 1. Kriterien für Therapie bei chronischer Hepatitis B.

- Nicht-Ansprechen auf IFN-Therapie
- St.n. oder aktuell dekompensierte Zirrhose (Aszites, Ikterus, Varizenblutung, Enzephalopathie)
- Mischinfekte (gleichzeitiger Hepatitis-D- und/oder Hepatitis-C-Virus Infekt)
- Immunsuppression oder HIV-Infekt
- Aktive HBV-Replikation (HBe-Antigen pos., HBV-DNA pos.) und Transaminasen normal oder < 2 fache Norm erhöht („Immuntoleranz“)
- Aktive HBV-Replikation (HBV-DNA pos.) trotz neg. HBe-Antigen (Infekt mit sog. Precore Mutante)

Table 2. „Problem“-Patienten mit chronischer Hepatitis B.

ist nicht nur bei vielen dieser Patienten wenig erfolgversprechend, sondern kann auch, z.B. beim Vorliegen einer dekompensierten Zirrhose, lebensgefährlich sein.

Ausblick

Angesichts der fehlenden Wirksamkeit der Standard IFN-Therapie bei über der Hälfte der Behan-

delten wird intensiv nach neuen Therapiemodalitäten gesucht. Derzeit sieht v.a. die Behandlung mit oral verabreichbaren Nukleosid-Analoga vielversprechend aus¹. Unter Lamivudine (100 mg p.o. täglich), dem in der Schweiz zur Therapie der HIV-Infektion zugelassenen 3'-Thiacytidine, kommt es bei fast allen Patienten innert 4–12 Wochen zur vollständigen Hemmung der HBV Replikation,

zur Normalisierung der Transaminasen und später zur Verbesserung der Leberhistologie^{1,7,8}. Lamivudine führt aber kaum je zur Virus-Elimination“ (keine Serokonversion von HBe-Antigen zu Anti-HBe-Antikörper). Nach Therapie-Stop kommt es deshalb in aller Regel prompt zum Wiederauf-flackern der HBV-Replikation und der Leberentzündung. Dies zwingt zur Dauertherapie, unter der aber leider bei ca. 15% der Patienten innert einem Jahr eine Lamivudine-resistente Virus-Mutante auftritt^{1,9}. Ähnliche Resultate, sowohl bzgl. Effektivität, als auch Resistenzentwicklung, wurden von Famciclovir berichtet^{1,10}, einem Nukleosid-Analagon, welches in der Schweiz zur Therapie von Herpes simplex-Infektionen zugelassen ist. Angesichts der fehlenden HBV-„Elimination“ unter Nukleosid-Analoga alleine und der Resistenzentwicklung scheint es logisch, Kombinationsbehandlungen mit einem Nukleosidanalagon und IFN, oder mit verschiedenen Nukleosid-Analoga, zu erproben. Effektivität und Sicherheit solcher Kombinationen müssen sich aber in klinischen Studien erst noch erweisen. Noch weit mehr gilt dies für andere Behandlungs-Strategien, wie eine therapeutische Impfung oder molekularbiologische Therapie-Optionen.

Summary**Medical therapy of chronic hepatitis B**

Medical therapy of chronic hepatitis B aims at halting progression towards cirrhosis/hepatocellular carcinoma by inhibiting replication of hepatitis B virus in a sustained fashion (viral elimination). The sole therapy of proven efficacy is interferon-alpha (5–10 Mio IU sc TW) which leads within 4 months to viral elimination (seroconversion from HBeAg to anti-HBe-antibody; serum HBV-DNA negative by hybridisation) in approximately 40% of patients. Interferon-alpha therapy has been shown to decrease hepatitis B associated morbidity/mortality and to be cost-effective. Certain nucleoside analoga such as lamivudine or famciclovir are able to stop hepatitis B virus replication in a large proportion of patients; replication promptly resumes however after cessation of treatment and resistance develops in approximately 15% of patients treated for one year. The clinical value, in particular for interferon-alpha non-responders, of a combination of interferon-alpha and/or nucleoside analoga remains to be seen.

- 9 Honkoop P, Niesters HGM, de Man RAM et al. Lamivudine resistance in immunocompetent chronic hepatitis B. Incidence and patterns. *J Hepatol* 1997; 26:1393–1395.
- 10 Main J, Brown JL, Howells C et al. A double blind, placebo-controlled study to assess the effect of famciclovir on virus replication in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat* 1996; 3: 211–115.

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Eberhard L. Renner
Leitender Arzt
Abteilung für Gastroenterologie
Universitätsspital
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich

Literaturverzeichnis

- 1 Lee WM. Hepatitis B virus infection. *New Engl J Med* 1997; 337:1733–1745.
- 2 Schweizerische Arbeitsgemeinschaft zum Studium der Leber (SASL). Empfehlungen zur Behandlung der chronisch aktiven Hepatitis B mit Interferon. *Schweiz. Ärztezeitung* 1992; 73:230–231.
- 3 Wong DKH, Cheung AM, O'Rourke K et al. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis Be antigen positive chronic hepatitis B: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1993; 119:312–323.
- 4 Niederau C, Heintges T, Lange S et al. Long-term follow-up of HBe-Ag-positive patients treated with interferon alpha for chronic hepatitis C. *New Engl J Med* 1996; 334: 1422–1427.
- 5 Fattovich G, Giustina G, Realdi G et al. Long-term outcome of hepatitis Be antigen-positive patients with compensated cirrhosis treated with interferon alfa. *Hepatology* 1997; 26:1338–1342.
- 6 Dusheiko GM, Roberts JA. Treatment of chronic type B and C hepatitis with interferon alfa: an economical appraisal. *Hepatology* 1995; 22:1863–1873.
- 7 Dienstag JL, Perillo RP, Schiff ER et al. A preliminary trial of lamivudine for chronic hepatitis B infection. *New Engl J Med* 1995; 333:1657–1661.
- 8 Lai C-L, Ching C-K, Tung AK-M et al. Lamivudine is effective in suppressing hepatitis B virus DNA in Chinese hepatitis B surface antigen carriers: a placebo-controlled trial. *Hepatology* 1997; 25: 241–244.