Behandlung der chronischen Hepatitis B

Francesco Negro, Antoine Hadengue
Services de Gastroentérologie et d'Hépatologie et de Pathologie Clinique, Hôpitaux Universitaires, Genève

Quintessenz

- Das wichtigste Behandlungsziel bei der chronischen Hepatitis B ist eine dauerhafte Suppression der Hepatitis-B-Virusreplikation. Damit lässt sich die Aktivität der Lebererkrankung günstig beeinflussen und die Progression zur dekompensierten Zirrhose und zum Leberzellkarzinom verringern.
- Unter den in der Schweiz verfügbaren Medikamenten bleibt Peginterferon alpha mit kombinierter antiviraler und immunmodulatorischer Wirkung die erste Wahl. Interferon allein kontrolliert die Virusvermehrung in bis zu 40% der Fälle, hat aber zahlreiche Kontraindikationen und manchmal schwere Nebenwirkungen.
- Lamivudin, ein nukleosidaler Inhibitor der viralen Reverse-Transkriptase, stellt bei ungenügender Wirkung oder Kontraindikation gegen Interferon eine Alternative dar. Seine Verträglichkeit bleibt auch bei jahrelanger Anwendung sehr gut. Allerdings besteht bei längerdauernder Anwendung das Risiko der Selektion resistenter Stämme (etwa 20% pro Behandlungsjahr).
- Bei genotypischer Resistenz gegen Lamivudin steht als dritte Möglichkeit Adefovirdipivoxil zur Verfügung. Sein Wirkungsmechanismus ist jenem von Lamivudin ähnlich, bei geringerem Risiko für eine Resistenzbildung (höchstens 5% pro Behandlungsjahr).
- Neue, noch wirksamere Substanzen werden in der Schweiz bald verfügbar sein, Entecavir und Telbivudin. Tenofovir und Emtricitabin, zwei hochwirksame Reverse-Transkriptase-Hemmer gegen das HIV-Virus, sind auch beim Hepatits-B-Virus (HBV) sehr wirksam und können bei entsprechender Ausnahmebewilligung durch die Krankenkasse in bestimmten Spezialfällen auch für die Behandlung von Hepatitis B verwendet werden.

Summary

Chronic hepatitis B treatment

- The aim of chronic hepatitis B treatment is durable suppression of the hepatitis B virus, which in turn is associated with reduced liver disease activity and slowing of progression towards hepatic failure and hepatocellular carcinoma.
- Among the drugs currently available in Switzerland, pegylated interferon alpha, with its dual antiviral and immunomodulating activity, represents the first-line therapy. Given as monotherapy, pegylated interferon alpha suppresses viral replication in some 40% of cases, but is also burdened with numerous contraindications and side effects which are occasionally severe.
- Lamivudine, a nucleoside analogue inhibiting viral reverse transcriptase, may be used where interferon therapy fails or is contraindicated. Even after several years of continuous administration lamivudine is very well tolerated, but its prolonged use may lead to selection of resistant mutants (approximately 20% per year of treatment).
- In the event of genotypic resistance to lamivudine, a third compound, the adefovir dipivoxil, is indicated: its mechanism of action is similar to that of lamivudine, but the risk of resistant strain selection is much lower (i.e. a maximum of 5% per year of treatment).
- New and more effective drugs (entecavir and telbivudine) are shortly to be available in Switzerland. Finally, tenofovir and emtricitabine, two powerful inhibitors of the reverse transcriptase of human immunodeficiency virus, are also highly active against HBV and may be used in the treatment of hepatitis B in certain cases – albeit only with the approval of the health insurance authorities.

Einleitung

Weltweit gesehen ist die Hepatitis B nach wie vor ein wichtiges Gesundheitsproblem. Man schätzt, dass 350 Millionen Personen an einer chronischen Infektion durch das Hepatitis-B-Virus (HBV) leiden, davon etwa 20 000 in der Schweiz. Auch die auf dieses Virus zurückzuführende Sterblichkeit ist bedeutend: Man schätzt die Zahl der jährlichen Todesfälle aufgrund von durch Hepatitis B verursachter Leberzirrhose und Leberzellkarzinom weltweit auf 1 Million [1].
Zur Behandlung der chronischen Hepatitis B stehen zurzeit in der Schweiz drei Medikamente zur Verfügung: Peginterferon alpha (PEG-IFN-α), Lamivudin und Adefovirdipivoxil. Zwei weitere, Entecavir und Telbivudin, dürften 2006 auf den Markt kommen. Überdies sind zwei für die Behandlung von HIV registrierte Substanzen, Tenefovir und Emtricitabin, auch gegen das HBV wirksam. Die beiden Substanzen der ersten Wahl, PEG-IFN-α und Lamivudin, haben jede sowohl Vor- wie auch Nachteile, wodurch die Wahl manchmal schwierig wird. Wir möchten im folgenden zunächst die mit den verschiedenen Medikamenten erzielten Resultate darstellen und dann, basierend auf den aktuellen Empfehlungen, praktische Leitlinien für die Behandlung von Patienten mit chronischer Hepatitis B geben.

Was versteht man unter einer positiven Reaktion auf die Behandlung?

Ein idealer Erfolg wäre natürlich das Verschwinden des HBs-Antigens verbunden mit Anti-HBs-Serokonversion, Normalisierung der Transaminasen und Stillstand der histologischen Progression. Ein solcher Erfolg ist bei Hepatitis-B-Patienten unter antiviraler Therapie nur selten zu verzeichnen; er beschränkt sich auf etwa 10% der Patienten, die mit Interferon behandelt werden. Im Zellkern der Hepatozyten persistiert virale DNA in superspiralisiertem Zustand (supercoiled DNA), die Transkriptionsmatrize, die vom Virus dazu benützt wird, die Produktion seiner eigenen Proteine und damit seinen Replikationszyklus einzuleiten; diese Form der DNA ist für Medikamente kaum angreifbar und hat eine lange Halbwertszeit, womit sich erklärt, dass das HBsAg in der Mehrzahl der Fälle persistiert [2]. Heute weiss man, dass die Erfolgschancen für eine antivirale Therapie davon abhän-

CME zu diesem Artikel finden Sie auf S. 931 oder im Internet unter www.smf-cme.ch.

gen, wie schnell diese «supercoiled DNA» aus der Leber verschwindet. Am schnellsten geschieht dies, wenn das Immunsystem bei einer schweren akuten oder fulminanten Hepatitis die infizierten Hepatozyten zerstört; eine solche Hepatitis wird fast nie chronisch. Auch bei mit Interferon behandelten Patienten verschwindet diese DNA schneller aus der Leber als bei mit Nukleosidanalogen behandelten Patienten [2]. Verschwindet die Supercoiled-Virus-B-DNA nur langsam aus den infizierten Zellen, ist dies vermutlich als Hinweis dafür zu werten, dass eine längere Therapie nötig sein wird, speziell bei Nukleosid- oder Nukleotidanaloga. Da man somit kaum erwarten darf, die Infektion endgültig ausmerzen zu können, spricht man von einer «positiven Reaktion auf die Behandlung», wenn es gelingt, die Virusvermehrung stark und dauerhaft zu senken, auch wenn das HBsAg nicht vollständig verschwindet. In der Praxis ist bei HBeAg-positiven Patienten das Ziel die Serokonversion zu Anti-HBe, während es bei HBeAg-negativen Patienten mit chronischer Hepatitis darin besteht, dass die Virämie dauerhaft unter 10^5 Kopien/ml bleibt [1]. Diese beiden Kriterien sind 6 Monate nach Therapieabschluss zu kontrollieren. Sowohl eine Serokonversion zu Anti-HBe wie auch ein Absinken der Virämie auf $<10^5$ Kopien/ml gehen mit einer verbesserten Überlebensdauer und weniger Komplikationen (dekompensierte Zirrhose oder Leberzellkarzinom) einher [3, 4]. Daher stellen diese Kriterien eine sehr gute Kompromisslösung für die Beurteilung des Behandlungserfolgs bei Hepatitis-B-Virusinfektionen dar.

Wann soll man behandeln?

Gemäss den in einer europäischen Konsensuskonferenz 2002 ausgearbeiteten Empfehlungen müssen für die Indikationsstellung zur Behandlung einer chronischen Hepatitis B folgende Merkmale vorliegen:

- HBV-DNA von $>10^5$ Genomen/ml;
- erhöhte Transaminasen (mindestens doppelter Normalwert während 3 bis 6 Monaten bei HBeAg-positiver Hepatitis, bzw. während 6–12 Monaten bei HBeAg-negativer Hepatitis);
- histologisch eine mässig bis stark aktive chronische Hepatitis in der Leberbiopsie [3].

Tabelle 1. Vor- und Nachteile der verschiedenen Behandlungen der chronischen Hepatitis B.

	Nebenwirkungen	Anwendung bei Zirrhose	Selektion resistenter Stämme
PEG-IFN-α	+++	Nein	Nein
Lamivudin	Nein	Ja	Etwa 20% pro Jahr
Adefovir, Dipivoxil	Selten Kreatininanstieg	Ja	Etwa 5% pro Jahr

Was für Medikamente stehen zur Verfügung?

Derzeit stehen zur Behandlung der HBV-Infektion folgende Medikamente zur Verfügung: Peginterferon alpha (PEG-IFN-α), Lamivudin und Adefovirdipivoxil (siehe Tabelle 1).

PEG-IFN-α wird subkutan einmal wöchentlich ein Jahr lang verabreicht. Dank seiner gleichzeitig antiviralen wie immunstimulierenden Wirkung ruft es bei etwa 40% der Patienten mit einer HBeAg-positiven chronischen Hepatitis B eine HBeAg/anti-HBe-Serokonversion hervor [5]. Bei Patienten mit HBeAg-negativer Hepatitis beträgt die Response-Rate 43% gemessen an einer Virämie von 20 000 Kopien/ml. Allerdings ist zu bemerken, dass die Response-Rate nur noch 19% betragen würde, wenn man als Kriterium eine Virämie von weniger als 400 Kopien/ml, den Schwellenwert für die Nachweisbarkeit durch die verfügbare Untersuchungsmethode, verwenden würde [6]. Eine HBsAg/anti-HBs-Serokonversion ist noch seltener, bei lediglich 7% der Patienten, zu beobachten. Trotz der recht ermutigenden Resultate ist Behandlung mit PEG-IFN-α wegen verschiedener Kontraindikationen limitiert und mit zahlreichen Nebenwirkungen, die oft eine spezialisierte multidisziplinäre Betreuung erfordern, belastet. Wenn eine Zirrhose vorliegt, ist die Behandlung nicht nur mit der Gefahr einer schweren Panzytopenie verbunden, sondern auch dem Risiko einer schweren Reaktivierung der Erkrankung mit Leberinsuffizienz. Aus diesen Gründen ist eine Behandlung mit PEG-IFN-α bei dekompensierter Zirrhose absolut kontraindiziert. Die Behandlungsdauer ist, speziell bei HBeAg-positiver Hepatitis, bisher nicht klar definiert. Man kann sich durchaus fragen, ob PEG-IFN-α nicht auch für weniger als ein Jahr verabreicht werden könnte, wie dies auch bei Standard-Interferon-α mit ähnlicher Wirksamkeit der Fall war. Diese Möglichkeit wird gegenwärtig geprüft.

Bei Patienten mit HBe-Ag-positiver Hepatitis lassen folgende Anzeichen eine wahrscheinlich günstige Reaktion auf die Behandlung mit PEG-INF-α erwarten: Virämie von weniger als 10^9 Kopien/ml, Transaminasen höher als der 5fache Normalwert und eine geringe HBeAg-Konzentration vor Therapiebeginn (<186 IU/ml) [2]. Auch das Fehlen einer HIV-Begleitinfektion ist ein günstiges prognostisches Zeichen. Weniger bekannt sind die Faktoren, die bei der HBeAg-negativen Hepatitis die Reaktion auf die Therapie voraussehen lassen: Geringe Virenbelastung, hohe Transaminasen, weibliches Geschlecht und junges Lebensalter sind offenbar günstige prognostische Faktoren [2].

Lamivudin ist ein die inverse Transkriptase des HBV direkt hemmendes Nukleosidanalog von Cytidin. Dieses Medikament wird oral in einer Dosis von 1 Tablette à 100 mg täglich verabreicht

und hat den Vorteil guter Verträglichkeit selbst bei dekompensierter Zirrhose. Die Nebenwirkungen und Kontraindikationen sind vernachlässigbar. Allerdings ist ungeklärt, wie lange die Therapie fortgeführt werden sollte: Für eine dauerhafte Unterdrückung der Vermehrung von HBV ist manchmal eine mehrere Jahre dauernde Einnahme von Lamivudin nötig. Ein weiterer grosser Nachteil ist die Bildung therapieresistenter Stämme. Die Häufigkeit ist proportional zur Therapiedauer, sie beträgt 15–30% nach 1 Jahr und etwa 70% nach 4 Jahren [2]. Von Resistenz spricht man, wenn die Virämie unter der Lamivudintherapie um mindestens eine Grössenordnung zunimmt, nachdem der Patient zuvor auf diese Therapie positiv reagiert hatte. Man unterscheidet die genotypische (nur Zunahme der HBV-DNA bei normalen Transaminasen) von der phänotypischen Form (zusätzlich erhöhte Transaminasen). Verliert die Therapie wegen einer Mutation im viralen DNA-Polymerase-Gen ihre Wirkung, muss man auf einen anderen antiviralen Wirkstoff ausweichen. Zurzeit ist Adefovirdipivoxil die einzige Alternative; diese Auswahl dürfte sich jedoch bald erweitern, denn bereits im Laufe des Jahres 2006 ist die Registrierung weiterer Nukleosidanaloga (Telbivudin und Entecavir) in der Schweiz zu erwarten. In-vitro-Analysen mutierter Stämme, die eine Resistenz gegenüber Lamivudin entwickelt haben, zeigen, dass deren Empfindlichkeit gegen Adefovir (und Tenofovir) erhalten bleibt, wogegen die Erreger gegen Emtricitabin und in unterschiedlichem Ausmass auch gegen Entecavir resistent sein können.

Eine Serokonversion von HBeAg nach Anti-HBe wird unter Lamivudin mit 20% nach einem Jahr weniger häufig beobachtet als unter Interferon [5, 6]. Eine Serokonversion zu Anti-HBs wurde bisher noch nie beschrieben. Die Faktoren, welche die Reaktion auf die Therapie mit Lamivudin bestimmen, entsprechen nur teilweise denjenigen bei der Interferon-α-Therapie: Die Transaminasewerte sind auch hier ein zuverlässiger prädiktiver Faktor für eine Serokonversion nach Anti-HBe, nicht jedoch das Ausmass der Virämie, das dafür mit dem Risiko einer Resistenzentwicklung gegen die Behandlung assoziiert ist [2].

Adefovirdipivoxil ist ein Nukleotidanalog, ist also phosphoryliert. Es hat denselben Wirkungsmechanismus wie Lamivudin. Es wird oral in einer Dosis von 10 mg/Tag verabreicht [7]. Zurzeit ist es ausschliesslich bei nachgewiesener Resistenz gegen Lamivudin indiziert. Eine Resistenzentwicklung ist selten (0%, 3% und 5,9% nach 1, 2 bzw. 3 Jahren Behandlung, kann dann aber bei längerer Dauer in den folgenden Jahren ebenfalls bis 30% ansteigen) [2]. Das Risiko, dass eine Adefovirdipivoxil-resistente Mutante auftritt, ist geringer, wenn man bereits bei Auftreten einer genotypischen Resistenz auf Lamivudin auf Adefovirdipivoxil umsteigt und nicht wartet, bis auch die Transaminasen wieder ansteigen (phänotypische Resistenz). Adefovir-resistente Mutanten sind in der Regel auf Lamivudin und Entecavir empfindlich. Die Therapiedauer mit Adefovir ist nicht klar definiert; da das Medikament aber gut verträglich ist, kann man es ohne weiteres über Jahre anwenden. Nebenwirkungen sind selten, im Vordergrund steht ein reversibler Kreatininanstieg.

Tenofovirdisoproxilfumarat, ein dem Adefovir verwandtes Medikament, wird heute bereits bei HIV-Infektionen verwendet (und bei dieser Indikation auch von den Kassen übernommen). Es ist auch gegen Lamivudin-resistente HBV-Stämme wirksam. In einer deutschen Studie [7] wurde bei Patienten, bei denen Lamivudin seine Wirksamkeit verloren hatte, die Wirksamkeit von Tenofovir und von Adefovir verglichen. Dabei war Tenofovir – unabhängig vom gleichzeitigen Vorhandensein von HIV – dem Adefovir hinsichtlich HBV-Suppression überlegen. Nach einer 48wöchigen Therapie lag bei 44% der Patienten in der Adefovir- und bei 100% in der Tenofovir-Gruppe eine Virämie von weniger als 10^5 Kopien/ml HBV-DNA vor. In der Tenofovir-Gruppe traten auch keine resistenten Stämme auf. Obschon die Wirksamkeit von Tenofovir in dieser Situation erwiesen ist, ist das Medikament in der Schweiz für die Behandlung der Lamivudinresistenz nicht zugelassen; vor der Anwendung ist daher eine Kostengutsprache beim Versicherer einzuholen.

Der selektive HBV-DNA-Polymerase-Hemmer *Entecavir* ist bei Patienten, die früher nie ein Nukleosidanalogon erhalten hatten, dem Lamivudin bei der Behandlung der chronischen Hepatitis B signifikant überlegen – gemessen an der biochemischen, viralen und histologischen Reaktion [8, 9]. Dies trifft sowohl für HBeAg-positive wie -negative Patienten zu. Bei Patienten, die früher nie ein Nukleosidanalogon erhalten hatten, ist nach einer 2jährigen Behandlung mit Entecavir keine Resistenzentwicklung beobachtet worden. Offenbar tritt eine Resistenz gegen dieses Medikament selten auf (5,8% nach 48 Wochen Behandlung) und nur dann, wenn zuvor eine Resistenz gegen Lamivudin vorgelegen hat. Dank seiner Wirksamkeit, seltenen Resistenzentwicklung und ausgezeichneten Verträglichkeit wird Entecavir sicher in Zukunft einen wichtigen Platz in der Behandlung der chronischen Hepatitis B einnehmen.

Schliesslich ist auch *Telbivudin* ein vielversprechendes Medikament, dessen Überlegenheit im Vergleich zu Lamivudin, gemessen an der Anti-HBe-Serokonversionsrate (31% gegenüber 22%) sowie der Senkung der Virämie, in einer kürzlich publizierten Studie überzeugend dokumentiert worden ist [10]. Die Häufigkeit einer Resistenz nach einem Jahr Behandlung mit Telbivudin liegt bei 5%, also höher als bei Entecavir, aber deutlich tiefer als unter Lamivudin.

Entecavir und Telbivudin werden möglicherweise bereits ab 2. Hälfte 2006 in der Schweiz auf dem Markt verfügbar sein.

Welche Behandlung soll man wählen?

Die aktuellen Empfehlungen beruhen auf den Schlussfolgerungen der HBV-Konsensuskonferenz im Jahre 2002 [1] sowie auf der inzwischen erfolgten Markteinführung von PEG-IFN-α. PEG-IFN-α ist das Medikament der ersten Wahl für das erste Jahr. Im Falle von Kontraindikationen, Nebenwirkungen oder mangelhafter Wirksamkeit ist Lamivudin indiziert. In diesem Fall muss die Behandlung bei HBeAg-positiven Patienten bis 6 Monate nach Serokonversion zu HBeAg fortgesetzt werden. Bei anti-HBeAg-positiven Patienten ist die Behandlungsdauer nicht restlos geklärt; sie könnte durchaus noch mindestens 6 Monate über die virologische Reaktion (keine HBV-DNA in zwei Untersuchungen von 2 Monaten Abstand mehr nachweisbar) hinaus nötig sein. Bei einem Rezidiv nach Abschluss der Behandlung kann die Behandlung mit Lamivudin als Erhaltungstherapie wieder aufgenommen werden, sofern keine Resistenz vorliegt. Ist dies jedoch der Fall, dann bleibt als einzige derzeit kassenzulässige Alternative Adefovirdipivoxil. Es wird empfohlen, Lamivudin zu ersetzen, sobald eine genotypische Resistenz auftritt, und nicht zu warten, bis zur Virämie noch eine Erhöhung der Transaminasen hinzukommt. Zurzeit gibt es keine Daten, die zugunsten einer Kombinationstherapie sprechen würden.

Man kann also festhalten, dass man zunächst mit PEG-IFN-α als Medikament der ersten Wahl beginnt. Eine Kombination mit Lamivudin verbessert die Wirksamkeit nicht. Bei Patienten mit ungenügender Reaktion auf PEG-IFN-α oder mit Kontraindikationen wie dekompensierter Leberzirrhose ist leider auch Lamivudin wegen des häufigen Auftretens resistenter Mutationen und entsprechend ungenügender Wirkung oft keine langfristige Alternative, und man ist gezwungen, auf ein neues antivirales Medikament umzusteigen. Medikament der Wahl bei Lamivudinresistenz ist derzeit Adefovir. Seine Wirksamkeit konnte in zahlreichen Studien gezeigt werden, und das Risiko einer Resistenzentwicklung ist sehr gering. Weitere antivirale Medikamente sind entweder bereits verfügbar, wie Tenofovir, oder dürften demnächst auf dem Markt erscheinen, wie die offenbar sehr viel versprechenden Substanzen Entecavir und Telbivudin.

Dr. med. Francesco Negro
Divisions of Gastroenterology and Hepatology and of Clinical Pathology
University Hospitals
24 rue Micheli-du-Crest
CH-1211 Genève 14
Francesco.Negro@hcuge.ch

Literatur

1 EASL International Consensus Conférence on Hepatitis B. 13-14 September, 2002 Geneva, Switzerland. Consensus statement. J Hepatol 2003;39 (suppl 1):S3-25.
2 Perrillo RP. Therapy of hepatitis B – viral suppression or eradication? Hepatology 2006;43(2 Suppl 1):S182-93.
3 Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. N Engl J Med 2004;351:1521–31.
4 Ilœje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ, et al. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. Gastrœnterology 2006;130:678–86.
5 Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, Cakaloglu Y, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. Lancet 2005; 365:123–9.
6 Marcellin P, Lau GK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Jin R, et al. Peginterferon alfa-2a alone, Lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis. N Engl J Med 2004;351:1206–17.
7 Van Bommel F, Wunsche T, Mauss S, Reinke P, Bergk A, Schurmann D, et al. Comparison of adefovir and tenofovir in the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B virus infection. Hepatology 2004;40:1421–5.
8 Chang TT, Gish RG, de Man R, Gadano A, Sollano J, Chao YC, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. N Engl J Med 2006;354: 1001–10.
9 Lai CL, Shouval D, Lok AS, Chang TT, Cheinquer H, Goodman Z, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. N Engl J Med 2006; 354:1011–20.
10 Lai CL, Leung N, Teo EK, Tong M, Wong F, Hann HW, et al. A 1-year trial of telbivudine, lamivudine, and the combination in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. Gastrœnterology 2005;129:528–36.