

Treatment of hepatitis B and C – current standards

Über eine Million Menschen sind allein in Deutschland an einer chronischen Virushepatitis (B und/oder C) erkrankt. Für diese Patienten ist das Risiko der Entwicklung einer Leberzirrhose und deren Komplikationen (inkl. hepatozelluläres Karzinoms) erhöht. Die therapeutischen Optionen haben sich in den vergangenen Jahren insbesondere für die Hepatitis B deutlich erweitert. Bei der chronischen Hepatitis C konnte die Kombinationstherapie Interferon- α und Ribavirin optimiert werden, sodass heute eine apparente Viruseradikation bei über 60% der Patienten erzielt werden kann.

Therapie der Hepatitis B**Therapieziele**

Ziel der Behandlung ist die Verminderung der Symptome sowie die Verhinderung von Spätfolgen der Erkrankung. Als partielles Therapieansprechen gilt bei Patienten mit HBeAg-positiver chronischer Hepatitis B die HBeAg/anti-HBe-Serokonversion, bei Patienten mit einer HBeAg-Minusmutanten-Infektion die signifikante Reduktion der HBV-DNA im Serum (< 100000 Kopien/ml). Die HBsAg/anti-HBs-Serokonversion zeigt bei allen Patienten ein komplettes Therapieansprechen an. Die Verminderung der Virämie ist mit einer Verringerung der entzündlichen Aktivität und Fibrogenese assoziiert (7).

Therapie der akuten Hepatitis B

Bei immunkompetenten Erwachsenen kann eine antivirale Therapie aufgrund der niedrigen Chronifizierungsrate ($< 5\%$) nicht empfohlen werden. Fulminante Verläufe sollten frühzeitig in ein Transplantationszentrum verlegt werden.

Indikation zur Therapie bei chronischer Hepatitis B

Eine chronische Hepatitis B sollte antiviral behandelt werden, wenn die Transaminasen erhöht sind, histologisch zumindest mäßiggradige entzündliche Veränderungen und ggf. fibrotische Veränderungen im Lebergewebe vorliegen und wenn im Serum relevante Mengen an HBV-DNA ($> 10^4$ – 10^5 Kopien/ml) nachgewiesen

wurden (hoch-replikative Hepatitis B). Bei Patienten mit hoher Virämie und normalen Transaminasen („Immuntoleranz“) und bei HBeAg-negativen Patienten mit niedriger Virämie und nicht oder nur gering erhöhten Transaminasen (niedrig-replikative Hepatitis B) ist eine Therapie nicht erforderlich. Bei diesen Patienten sollten regelmäßige Kontrollen der Transaminasen erfolgen und ggf. die Therapieindikation erneut geprüft werden (1, 6, 7).

Standardtherapie der chronischen Hepatitis B

Für die Therapie der chronischen Hepatitis B sind in Deutschland Interferon- α , Lamivudin (3'-Thiacytidin, ein Nukleosidanalogen) und Adefovir (Nukleotidanalogen von Adenosin-Monophosphat) zugelassen. Weitere Medikamente sind verfügbar (Famciclovir, Tenofovir, Emtricitabin), aber nicht für diese Indikation zugelassen. Eine Serokonversion von HBeAg zu anti-HBe kann mit Interferon- α in einer Dosierung von 5–10 MIU dreimal wöchentlich bzw. täglich für 4–6 Monate bei 25–50% der Patienten erreicht werden. Im Vergleich hierzu kommt es bei 5–15% unbehandelter Kontrollpatienten zu einer spontanen HBeAg/anti-HBe-Serokonversion (1, 6, 7). Die HBV-Genotypen A und B sprechen auf die Therapie mit Interferon- α deutlich besser an als die HBV-Genotypen C und D (5).

Mit höheren Dosen und längerer Therapiedauer (bis 24 Monate) kann bei bis zu 90% der Patienten mit HBeAg-negativer hochreplikativer chronischer Hepatitis B eine Verringerung der HBV-DNA-Konzentration und eine Normalisierung der Transaminasen erreicht werden. Nach Absetzen der Therapie kommt es jedoch bei der Mehrzahl der Patienten noch innerhalb eines Jahres zu einem Relapse (1, 7, 12).

Unter der Therapie mit Nukleosid- oder Nukleotidanaloga kommt es nach einem Jahr Therapie bei 10–20% der Patienten zu einer HBeAg/anti-HBe-Serokonversion. Längere Therapiedauer erhöht die Serokonversionsrate. Im Gegensatz zu Interferon- α kommt es nach Absetzen der Therapie mit Nukleosid- oder Nukleotidanaloga gelegentlich zur Re-Serokonversion mit

Institut
Klinik für Innere Medizin II mit den Schwerpunkten Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie,
Diabetologie und Ernährungsmedizin, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Korrespondenz

Prof. Dr. med. Stefan Zeuzem · Klinik für Innere Medizin II mit den Schwerpunkten
Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie, Diabetologie und Ernährungsmedizin
Universitätsklinikum des Saarlandes · 66421 Homburg/Saar · Tel.: 06841/1623201 · Fax: 06841/1623267 ·
E-Mail: Zeuzem@uniklinik-saarland.de

eingereicht: 19.4.2004 · akzeptiert: 22.7.2004

Bibliografie

DOI: 10.1055/s-2004-831372

Dtsch Med Wochenschr 2004; 129:S57–S59 · © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0012-0472

Wiederauftreten von HBeAg. Patienten mit einer hoch-replikativen HBeAg-Minusvarianten-Infektion sprechen auf Nukleosid- oder Nukleotidanaloga regelhaft sehr gut an, die dauerhaften virologischen Ansprechraten nach Absetzen der Therapie sind allerdings niedrig ($\leq 10\%$). Daher muss in dieser Patientengruppe bei Einsatz dieser Substanzen auf eine langfristige, ggf. dauerhafte Therapie geachtet werden (1, 6, 7, 12).

Die HBsAg/anti-HBs Serokonversionsraten sind bei Interferon-behandelten Patienten möglicherweise etwas höher als bei Patienten, die mit einem Nukleosid- oder Nukleotidanalogen behandelt wurden (5–8% vs. < 5%) (1).

Leberzirrhose

Bei Patienten mit einer kompensierten Leberzirrhose kann Interferon- α eingesetzt werden, ist aber mit einem hohen Nebenwirkungsprofil assoziiert (1). Im Einzelfall kann es unter Interferon- α zu einem Entzündungsschub („flare-up“) mit Dekompensation der Leberfunktion kommen. Die Indikation für eine Interferon- α -Therapie sollte vor dem Hintergrund einer sehr effektiven und nahezu nebenwirkungsfreien Therapie mit Nukleosid- oder Nukleotidanaloga sehr zurückhaltend gestellt werden. Lamivudin oder Adefovir können auch bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose eingesetzt werden und erreichen hier oft auch eine Verbesserung der Lebersyntheseleistung mit klinischer Stabilisierung des Patienten (1, 12).

„Nonresponder“

Patienten, bei denen eine vorangegangene Therapie mit Interferon- α nicht dauerhaft angesprochen hat, können mit einem Nukleosid- oder Nukleotidanalogen erfolgreich antiviral behandelt werden. Bei „Nonrespondern“ auf eine Therapie mit einem Nukleosid- oder Nukleotidanalogen muss zwischen dem Auftreten einer Resistenzmutante (s.u.), mangelnder Compliance und einer Reaktivierung nach Therapieende differenziert werden. Letztere Patienten werden wieder gut auf das Nukleosid- bzw. Nukleotidanalogen ansprechen, die Therapiedauer der Zweittherapie muss insbesondere bei Vorliegen einer HBeAg-Minusmutante ggf. dauerhaft sein (1, 12).

Resistenzentwicklung

Unter der Therapie mit Interferon- α treten keine spezifischen Resistenzmutanten auf. Bei immunkompetenten Patienten entwickelt sich unter einer Therapie mit Lamivudin nach einem Jahr in 14–32% und nach zwei Jahren in 26–58% eine Resistenzmutante. Unter Adefovir treten Resistenzmutanten bei weniger als 2% der Patienten nach zwei Jahren Therapie auf. Lamivudin-resistente HBV-Mutanten verbleiben sensitiv auf Adefovir, Adefovir-resistente Mutanten sprechen auf Lamivudin an. Bislang sind keine HBV-Mutanten beschrieben, die sowohl auf Lamivudin als auch auf Adefovir resistent sind (1, 6, 12).

Kombinationstherapien

Weder die Kombination Interferon- α plus Nukleosid- oder Nukleotidanalogen noch die Kombination zweier Nukleosid- oder Nukleotidanaloga hat bislang eine verbesserte dauerhafte antivirale Effektivität gezeigt (5, 9, 13). Die Kombination von Lamivudin und Adefovir kann aufgrund fehlender Kreuzresistenz im Einzelfall bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose und Patienten nach Lebertransplantation diskutiert werden.

kurzgefasst: Die chronische Hepatitis B kann entweder mit Interferon- α oder mit Nukleosid- oder Nukleotidanaloga antiviral behandelt werden. Die Konsensusempfehlungen zur Differentialtherapie sind weltweit nicht einheitlich, die Vor- und Nachteile der verschiedenen Medikamente müssen individuell abgewogen werden. Zum aktuellen Zeitpunkt kann eine Kombinationstherapie bei der chronischen Hepatitis B nicht empfohlen werden.

Therapie der Hepatitis C

Therapieziele

Als primäres Therapieziel einer antiviralen Therapie bei Patienten mit Hepatitis C gilt heute der fehlende Nachweis Hepatitis C-spezifischer RNA im Serum 6 Monate nach Therapieende mittels eines sensitiven molekularen Nachweisverfahrens. Histologisch ist das Fehlen von HCV-RNA am Ende der antiviralen Therapie von einer deutlichen Verringerung der entzündlichen Aktivität und auch von einem Rückgang der Fibrose begleitet (10, 15).

Therapie der akuten Hepatitis C

Die hohe Chronifizierungsrate der akuten Hepatitis C (50–80%) rechtfertigt therapeutische Ansätze zur Verhinderung eines chronischen Verlaufs. Die Therapie sollte mit Interferon- α als Monotherapie für 24 Wochen durchgeführt werden; Meta-Analysen weisen eine 30–40% Reduktion der Chronifizierungsrate nach (11). Die bislang besten Ergebnisse mit einem dauerhaften virologischen Ansprechen von 98% wurden mit einer Dosierung von 5 MIU Interferon- α täglich für 4 Wochen, gefolgt von 3×5 MIU Interferon- α über weitere 20 Wochen publiziert (4). Die HCV-Genotypisierung und der quantitative HCV-RNA-Nachweis sind bislang ohne Einfluss auf die Therapieindikation und die Dosis und Dauer einer Interferon- α -Therapie.

Indikation zur Therapie bei chronischer Hepatitis C

Eine Indikation zur Behandlung besteht bei allen Patienten mit chronischer Hepatitis C,

- die Beschwerden haben,
- die unter Berücksichtigung von Lebensalter und Komorbidität ein Risiko für die Entwicklung einer Leberzirrhose und deren Komplikationen haben,
- von denen ein relevantes Transmissionsrisiko auf Dritte ausgeht und
- bei denen keine Kontraindikation für eine Therapie mit (pegyliertem) Interferon- α allein oder in Kombination mit Ribavirin besteht.

Standardtherapie der chronischen Hepatitis C

Die Standardtherapie der chronischen Hepatitis C ist die Kombination eines pegylierten Interferons mit Ribavirin. Die dauerhaften virologischen Ansprechraten für die Kombinationstherapie Peginterferon- α 2a bzw. Peginterferon- α 2b plus Ribavirin liegen bei 42–52% für den Genotyp HCV-1 und bei 76–84% für die Genotypen HCV-2 und 3 (2, 3, 8, 10). Patienten mit einer Genotyp-HCV-1-Infektion sollten über 48 Wochen, Patienten mit einer Genotyp-HCV-2- oder -3-Infektion über 24 Wochen behandelt werden. Die aktuellen Studien ergeben keine Empfehlung, die Höhe der Viruslast vor Therapiebeginn für die vorgesehene Therapiedauer mit zu

berücksichtigen (3). Patienten mit einer Kontraindikation für Ribavirin sollten eine Monotherapie mit einem pegylierten Interferon für 48 Wochen erhalten (10, 15).

Der initiale Abfall der Viruslast besitzt eine hohe prädiktive Bedeutung für das dauerhafte virologische Ansprechen. Der negative prädiktive Wert für Patienten, die zu Woche 12 der Therapie nicht mindestens einen **Abfall der Viruslast um zwei log-Stufen** gegenüber der Virämie vor Therapiebeginn aufweisen, ist 97–100%. Hieraus resultiert die Empfehlung, die Therapie nach 12 Wochen abzusetzen, wenn dieses initiale Kriterium nicht erfüllt wird (2, 10).

Patienten mit normalen Transaminasen

Prospektive Verlaufsbeobachtungen zeigen, dass bei über 50% der Patienten mit chronischer Hepatitis C und normalen Transaminasen im Verlauf erhöhte GPT-Werte beobachtet werden (14). Ferner sind bei einem Teil dieser Patienten klinisch relevante histologische Veränderungen (Metavir-Fibrosestadium \geq F2) nachweisbar. Daher sollte auch bei Patienten mit chronischer Hepatitis C und normalen Transaminasen die Indikation zur Therapie geprüft werden. Die dauerhaften virologischen Ansprechraten und das Nebenwirkungsprofil einer Kombinationstherapie entsprechen denen bei Patienten mit chronischer Hepatitis C und erhöhten Transaminasen (14).

Leberzirrhose

Patienten mit chronischer Hepatitis C und einer kompensierten Leberzirrhose im Stadium Child A und in ausgewählten Fällen auch im Stadium Child B sollten antiviral behandelt werden. Hier verdichtet sich die Datenlage, dass diese Patienten selbst bei fehlender dauerhafter Viruseradikation von einer histologischen Befundverbesserung profitieren und das Risiko der Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms verringert werden kann. Bei Patienten mit einer dekompenzierten Leberzirrhose auf dem Boden einer chronischen Hepatitis C muss die Indikation zur Lebertransplantation geprüft werden (10, 15).

Virologischer Relapse nach Therapie

Patienten mit einem Rückfall nach einer Interferon- α -Monotherapie sollten kombiniert mit Peginterferon- α und Ribavirin behandelt werden. Für Patienten, die mit Genotyp HCV-1 infiziert sind, sollte die Therapiedauer 48 Wochen, für Patienten, die mit Genotypen HCV-2 oder HCV-3 infiziert sind, 24 Wochen betragen (15).

„Nonresponder“

Eine Re-Therapie bei Nichtansprechen auf eine Therapie mit Interferon- α ist am ehesten für Patienten zu empfehlen, die ein hohes Progressionsrisiko haben, in der Erstbehandlung biochemisch oder virologisch partiell angesprochen haben oder in der Ersttherapie nur mit einer niedrigeren Interferon- α -Dosis oder für eine kurze Therapiedauer behandelt wurden. Eine Re-Therapie von „Nonrespondern“ auf eine Interferon- α -Ribavirin-Kombinationsbehandlung sollte außerhalb von Studien nicht erfolgen. Die dauerhaften virologischen Erfolgsraten liegen nur bei 10–20% (15). Da der Alkoholkonsum die Progression zu einer Leberzirrhose bei Patienten mit chronischer Hepatitis C beschleunigt, sollten die Patienten auf die Notwendigkeit einer Alkoholrestriktion/-abstinenz eindringlich hingewiesen werden.

kurzgefasst: Die Standardtherapie der akuten Hepatitis C ist eine 24-wöchige Interferon- α -Monotherapie, während die chronische Hepatitis C kombiniert mit einem pegylierten Interferon- α und Ribavirin über 24 Wochen (Genotyp HCV-2, -3) bzw. 48 Wochen (Genotyp HCV-1, -4) behandelt wird.

Fazit

Sowohl die chronische Hepatitis B als auch die akute und chronische Hepatitis C können heute erfolgreich behandelt werden. Aufgrund der z.T. geringen bzw. uncharakteristischen Symptomatik der chronischen Virushepatitiden stellt die rechtzeitige Diagnose der Infektion ein großes Problem dar. Die Indikationen zur Therapie sind gut definiert, für die Hepatitis B mehr als für die Hepatitis C stellen sich verschiedene individuelle differentialtherapeutische Überlegungen. Wichtiger Faktor für den Therapieerfolg ist die Compliance der Patienten. Daher sind Information, Motivation und ggf. Behandlung der Nebenwirkungen wesentliche Aspekte bei der antiviralen Therapie chronischer Virushepatitiden.

Literatur

- 1 EASL consensus conference panel. Proceedings of the European Association for the Study of the Liver (EASL) International Consensus Conference on Hepatitis B. *J Hepatol* 2003; 39 (Suppl 1); S1–235
- 2 Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Jr. Goncalves FL, Haussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Lin A, Hoffman J, Yu J. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975–982
- 3 Hadziyannis SJ, Jr. Sette H, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, Ramadori G, Bodenheimer HJr, Bernstein D, Rizzetto M, Zeuzem S, Pockros PJ, Lin A, Ackrill AM; PEGASYS International Study Group. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140: 346–355
- 4 Jaeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H, Santantonio T, Mayer J, Zankel M, Pastore G, Dietrich M, Trautwein C, Manns MP. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *N Engl J Med* 2001; 345: 1452–1457
- 5 Janssen HLA, Senturk H, Zeuzem S, Akarca U, Cakaloglu Y, Simon K, So Man Kit T, Gerken G, Schalm SW for the HBV 99–01 Study Group. Peginterferon alfa-2b and lamivudine combination therapy compared with peginterferon alfa-2b for chronic HBeAg-positive hepatitis B: a randomized controlled trial in 307 patients (Abstract). *Hepatology* 2003; 38 (Suppl 1); 246A
- 6 Keefe EB, Dieterich DT, Han SH, Jacobson IM, Martin P, Schiff ER, Tobias H, Wright TL. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 87–106
- 7 Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B: 2000 – summary of a workshop. *Gastroenterology* 2001; 120: 1828–1853
- 8 Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, Koury K, Ling M, Albrecht JK. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 958–965
- 9 Marcellin P, Lau GKK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Jin R, Lu Z-M, Piratvisuth T, Germanidis G, Yurdaydin C, Diago M, Gurel S, Lai M-Y, Button P, Pluck N. A phase III, partially double-blinded study evaluating the efficacy and safety of peginterferon alfa-2a (40kD) (Pegasys) alone or in combination with lamivudine vs lamivudine in 546 patients with HBeAg-negative/anti-HBe positive chronic hepatitis B (Abstract). *Hepatology* 2003; 38 (Suppl 1); 724A
- 10 National Institutes of Health consensus development conference statement. Management of hepatitis C: 2002. *Hepatology* 2002; 36 (Suppl); S3–S15
- 11 Poynard T, Regimbeau C, Myers RP, Thevenot T, Leroy V, Mathurin P, Opolon P, Zarski JP. Interferon for acute hepatitis C. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 1: CD000369
- 12 Sarrazin U, Zeuzem S. Therapie der Hepatitis B. *Der Kassenarzt* 2003; 3: 32–37
- 13 Sung JY, Lai JY, Zeuzem S, Chow WC, Heathcote E, Perrillo R, Brosgart C, Woessner M, Scott SA, Campbell FM. A randomised double-blind phase II study of lamivudine (LAM) compared to lamivudine plus adefovir dipivoxil (ADV) for treatment naive patients with chronic hepatitis B (CHB): week 52 analysis (Abstract). *J Hepatol* 2003; 38 (Suppl 2); 25
- 14 Zeuzem S, Diago M, Gane E, Reddy R, Pockros P, Farci P, Gitlin N, Lamour F, Lardelli P, Shiffman M. International, multicenter, randomized, controlled study for the treatment of patients with chronic hepatitis C and persistently normal ALT levels with peginterferon alfa-2a (40 kD) (Pegasys®) and ribavirin (Copegus®) (Abstract). *Hepatology* 2003; 38 (Suppl 1); 208A
- 15 Zeuzem S. Heterogeneous virologic response rates to interferon-based therapy in patients with chronic hepatitis C: who responds less well? *Ann Intern Med* 2004; 140: 370–381