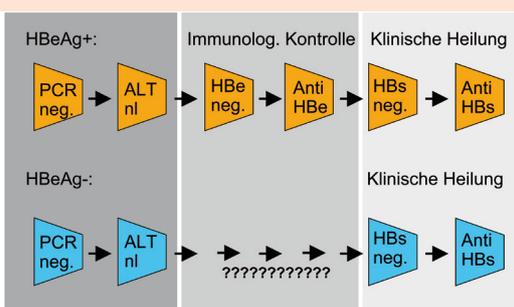


## Wann Interferon, wann Nukleoside?

Interferone führen bei etwa einem Drittel der behandelten Patienten bei definierter Therapiedauer von 6-12 Monaten zu einer langfristigen immunologischen Viruskontrolle, zumeist nach HBeAg-Serokonversion. Sie haben aber jedoch im Vergleich zu den Nukleosidanaloga (NA) mehr Nebenwirkungen. Interferone können grundsätzlich sowohl bei HBeAg-positiven und -negativen Patienten eingesetzt werden. Klinische Studien deuten allerdings darauf hin, dass insbesondere HBeAg-positive Patienten, Patienten mit erhöhten Transaminasen und Patienten mit HBV-Genotyp A und B profitieren. Bei HBeAg-negativen Patienten stehen die Nukleoside an erster Stelle.

## Im Anstieg: HBeAg-negative Erkrankung

Die Prävalenz der HBeAg-negativen chronischen Hepatitis B in Deutschland hat in den letzten Jahren kontinuierlich zugenommen. Vermutlich sind bereits deutlich mehr als 50% der neu diagnostizierten Fälle diesem Typ zuzuordnen. Der Verlauf der HBeAg-negativen chronischen Hepatitis ist gekennzeichnet durch eine Virämie von  $\geq 10^4$  Kopien/ml und meist fluktuierende bzw. intermittierende Transaminasenerhöhungen. Bei Diagnosestellung findet sich häufig bereits eine mäßige bis schwere entzündliche und fibrotische Veränderung der Leber. Mittel der Wahl sind Nukleosidanaloga, denn es fehlen gute Therapieendpunkte wie der HBeAg-Verlust bzw. -Serokonversion (Abb.). Deshalb brauchen die Patienten zumeist eine antivirale Langzeit-/Dauertherapie, um sie vor einem Relapse der viralen Replikation nach Absetzen der antiviralen Medikation und vor einem Progress der Lebererkrankung zu schützen. Ferner sollten HBeAg-negative Patienten, bei denen eine Kontraindikation zu Interferon vorliegen oder die auf Interferon nicht angesprochen haben, und eine Viruslast  $> 10^5$  haben, neueren amerikanischen Empfehlungen zufolge ebenfalls mit Nukleosiden behandelt werden.



Therapie-Endpunkte HBV (Surrogatparameter)

PD Dr. Jörg Petersen, Hamburg

# HBV-Resistenz aus der Sicht des Kliniklers

## Paradigmenwechsel in Etappen

*Die Ziele der Therapie der chronischen Hepatitis B haben sich gewandelt. Während früher die Normalisierung der Transaminasen im Vordergrund stand, liegt der Schwerpunkt heute auf der dauerhaften maximalen Suppression der HBV-DNA. Ein wichtiges Problem dabei ist die Resistenzentwicklung unter Nukleosidanaloga, die stets mit einer Progression der Lebererkrankung einhergeht. Die Erforschung dieses Phänomens steckt zwar noch in den Kinderschuhen, doch zumindest bei Lamivudin-Resistenz hat sich gezeigt, dass die zusätzliche Gabe von Adefovir besser ist als die sequentielle Therapie.*

Alle Nukleosidanaloga sind Polymeraseinhibitoren (Abb. 1), die in ähnlicher Weise nach kompetitivem Einbau in neu synthetisierte HBV-DNA zum viralen Kettenabbruch führen. Die Substanzen sind alle sehr gut verträglich, es sind bei einmal täglicher Tabletteneinnahme keine ernsthaften Nebenwirkungen bekannt und sie können im Gegensatz zu Interferon auch bei (dekompensierter)

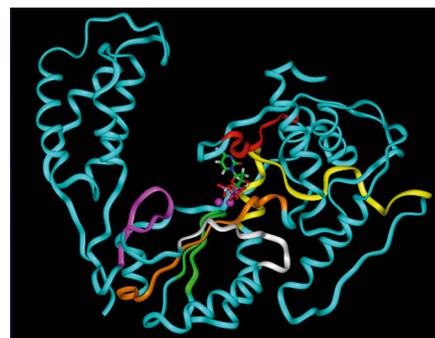


Abb. 1: HBV-DNA Polymerase

Leberzirrhose gefahrlos eingesetzt werden. Die Therapie mit Nukleosidanaloga ist im Gegensatz zur zeitlich limitierten immunmodulatorischen Interferontherapie auf eine dauerhafte maximale Virus-suppression ausgerichtet, ein Therapieziel, das an die Erfahrungen mit dem HI-Virus angelehnt ist und sich erst in den letzten Jahren schrittweise etabliert hat. Ein ganz entscheidender Aspekt bei Hepatitis B wie bei HIV ist das Vermeiden einer antiviralen Resistenzentwicklung, die immer mit einer Progression der Lebererkrankung vergesellschaftet ist. Wie man die Entstehung von Resistenzen

in der Langzeittherapie verhindert, das wird in den kommenden Jahren ein entscheidendes Kapitel in der Behandlung der Hepatitis B darstellen. Ähnlich wie bei HIV ist bei Hepatitis B eine virale Eradikation, selbst bei HBsAg-Serokonversion mit Ausbildung von anti-HBs-Antikörpern, nicht zu erreichen. Dies ist insofern wichtig, da vor der Einleitung einer immunsuppressiven Therapie (z.B. Rheuma, Chemotherapien usw.) stets eine präventive Therapie mit Nukleosiden als Schutz vor einer Reaktivierung der Hepatitis B Reaktivierung indiziert ist.

### Cave: Resistenz-Definition

Lamivudin (100 mg/d) und Adefovir (10 mg/d) sind bereits länger zugelassen. Sie unterdrücken die HBV-Replikation zunächst sehr effektiv, führen zur histologischen Besserung der Leberfibrose und senken tendentiell das Karzinomrisiko. Allerdings kommt es im Verlauf der Therapie meist zur Resistenzentwicklung mit regelhaft erneut einsetzender Krankheitsprogression, wobei die Resistenzrate mit jedem Jahr Therapie steigt. Ein Vergleich der Resistenzraten einzelner Nukleoside ist nicht immer einfach, da die Daten sich zum einen auf unterschiedliche Populationen (z.B. HBeAg-Status, Nukleosidnaiv bzw. Lamivudin-Resistenz, usw.), auf unterschiedliche Definitionen der Resistenz (genotypische bzw. phänotypische Resistenz, mit/ohne Virus-Rebound usw.) und auf unterschiedliche Zeiträume (z.B. pro Jahr, kumulativ usw.) beziehen können.

**Unterschiedliche Resistenzraten**

Am schnellsten und am häufigsten werden Resistenzen unter Lamivudin selektiert. Die Resistenzrate für Lamivudin im ersten Jahr liegt bei rund 25% und beträgt kumulativ nach fünf Jahren etwa 80% (Man Fun Yuen et al., AASLD 2005). Die Resistenzrate für Adefovir liegt im ersten Jahr bei 0%, im zweiten bei 3% und steigt dann im weiteren Verlauf im fünften Jahr kumulativ auf 30% an (Hadzyannis et al., AASLD 2005). Für Entecavir (0,5 mg/d) wurden kürzlich erstmals Einjahresdaten veröffentlicht. Bei therapienaiven Patienten fand sich eine starke Virus-Suppression und keine Resistenz (Chang et al., NEJM 2006, Lai C et al., NEJM 2006). Publierte Langzeitdaten fehlen allerdings noch gänzlich bzw. sind aus den vorhandenen Daten nur sehr schwer zu interpretieren.

**Entecavir-Resistenz bei Nukleosid-Naiven**

Fest steht aber bereits, dass eine Resistenzentwicklung prinzipiell auch bei therapienaiven Patienten möglich ist. Auf dem AASLD wurden drei Fälle vorgestellt (Colonna R et al., AASLD 2006). Deutlich häufiger ist eine Entecavir-Resistenz bei Patienten mit Lamivudin-Resistenz. Die für die Lamivudin-Resistenz verantwortlichen Virusmutationen selektionieren im weiteren Therapieverlauf auch für Entecavir-Resistenzmutationen. Aus diesem Grund wird Entecavir bei Lamivudin-Resistenz in der höheren Dosierung von 1 mg/d eingesetzt. Eine genotypische Resistenz mit viralem Rebound wurde im zweiten Therapiejahr bei 10% der Patienten und im dritten kumulativ bei 25% beobachtet (Colonna R et al., AASLD 2006).

**Neue Nukleoside**

Für Telbivudin (600 mg/d) wurden kürzlich die Ergebnisse der Phase-III-Zulassungsstudien vorgestellt (Lai et al., AASLD 2005, Lai et al., AASLD 2006). Telbivudin unterdrückt signifikant stärker als Lamivudin die virale Replikation. Auch für Tenofovir und Clevudin liegen erste Erfahrungen vor.

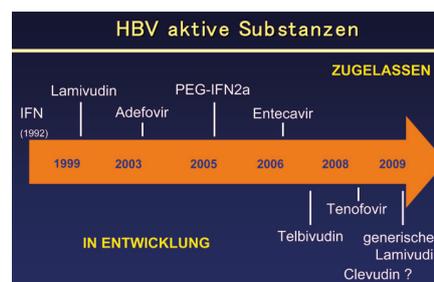
Beide Substanzen führen zu einer ausgeprägten HBV-Suppression. Die Phase-III-Studien sind aber noch nicht abgeschlossen (Abb. 2).

**Resistenz wegen incompletter Suppression**

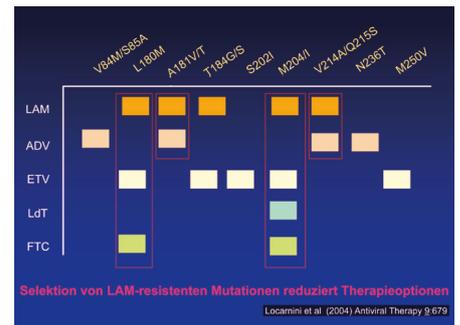
Für alle Nukleosidanaloga gilt, dass mit zunehmender Therapiedauer die Anzahl der Patienten mit biochemischer und virologischer Therapieantwort zunächst zunimmt. Dieser positive Effekt wird aber zum Teil durch die Resistenzentwicklung wieder zunichte gemacht. Wichtigster Faktor für die Entstehung von Resistenzmutationen ist die inkomplette Suppression von HBV-DNA, die wiederum viele Gründe haben kann. Diese Gründe sind noch nicht gut untersucht, vermutlich spielen die antivirale Potenz der Substanz, die Resistenzschwelle (Zahl der zum viralen Rebound nötigen Mutationen) und die Compliance des Patienten eine wichtige Rolle.

**Zwei Nukleosid-Klassen**

Die Resistenz-Mutationen von HBV werden ähnlich wie bei HIV „archiviert“. Die HBV-Mutationen werden in die virale Matrize, die sogenannte cccDNA im Zellkern umgeschrieben und verankert. Unter einer erneuten Therapie mit dem gleichen Medikament oder einem anderen Nukleosid, das ein ähnliches Resistenzmuster besitzt, kommt es daher zu einer raschen erneuten Selektion der resistenten Virusvarianten. Zukünftige Therapieoptionen sind somit durch Kreuzresistenz limitiert. Bislang gibt es zwei Klassen von Nukleosidanaloga, die jeweils ähnliche Resistenzmuster und Kreuzreaktionen zeigen (Abb. 3). Substanzen innerhalb einer Klasse sollten nicht miteinander kombiniert und Resistenzen gegen Vortherapien müssen beachtet werden.



**Abb. 2: Zur Therapie der chronischen Hepatitis B sind in Deutschland Lamivudin, Adefovir, und seit August 2006 auch Entecavir zugelassen. In den kommenden Jahren werden weitere Nukleos(t)idanaloga folgen, nämlich Telbivudin, Tenofovir und Clevudin sowie generisches Lamivudin.**



**Abb. 3: Resistenzmutationen bei viralem Rebound unter Therapie**

**In Zukunft Kombination**

Die bislang bei der Hepatitis B gebräuchliche sequentielle Monotherapie beim Auftreten von resistenten Virusvarianten erinnert an die Zeiten der HIV-Monotherapie mit ihren schlechten Ergebnissen. Überträgt man diese Erfahrung auf die Hepatitis B, ergibt sich der Schluss, dass langfristig wohl nur Kombinationstherapien vor der Entwicklung therapieresistenter Viren schützen können. Trotz dieser Überlegungen sollten Kombinationen (mit Ausnahme von Add-on Adefovir bei Lamivudin-Resistenz) bislang jedoch nur in klinischen Studien eingesetzt werden. Ein klarer therapeutischer Vorteil für die Kombinationstherapie ist wissenschaftlich noch nicht belegt.

**Vorgehen bei Resistenz**

Kürzlich wurden erstmals Viren beschrieben, die nach sequentieller Therapie mit Lamivudin und Adefovir bereits gegen beide Substanzen resistent sind. Daher sollte nach Auftreten einer Lamivudin-Resistenz frühzeitig zusätzlich Adefovir gegeben werden, d.h. Add-on-Therapie im Gegensatz zum früheren Switch (Lampertico et al., Hepatology 2006). Langzeitdaten zur Resistenzentwicklung unter der Add-on-Strategie fehlen allerdings.

Eine Umstellung auf Entecavir 1 mg/d ist ebenfalls möglich. Hier kommt es aber bereits im dritten Jahr bei jedem vierten Patienten zur Resistenz mit viralem Rebound.

PD Dr. med. Jörg Petersen  
I. Medizinische Klinik, Gastroenterologie,  
Hepatologie, Infektiologie  
Universitätsklinikum Hamburg – Eppendorf  
Martinistraße 52  
20246 Hamburg  
Tel.: 040/42803 3926 · Fax: 040/42803 8065  
Email: joepeter@uke.uni-hamburg.de