

FLORIAN VAN BÖMMEL UND THOMAS BERG, LEIPZIG

HBV-Genotypen – ein zusätzlicher Parameter für die Indikationsstellung zur Therapie?

Die Genotypen von HBV sind definiert als Viruspopulationen mit mehr als 8% Unterschied im gesamten Genom. Zurzeit sind 8 HBV Genotypen bekannt, die von A-J bezeichnet werden.

HBV-Genotypen zeigen eine typische regionale Verteilung. Während in Nordeuropa der Genotyp A und im Mittelmeerraum der Genotyp D vorherrschen, finden sich in Ostasien die Genotypen B und C und in Zentralafrika der Genotyp E. Genotyp F kommt in Südamerika vor. Für die Genotypen G und H bestehen bislang nur wenige Beschreibungen, ihr geographisches Verteilungsmuster ist unklar (Tab. 1). Die kürzlich beschriebenen Genotypen I und J wurden bislang nur in wenigen Patienten in Asien gefunden und wurden zunächst nur provisorisch anerkannt, da es sich hierbei möglicherweise um Rekombinanten von Hepatitis-B-Viren verschiedener Primaten handelt.

MOLEKULARBIOLOGISCHE UNTERSCHIEDE

Die Genotypen von HBV sind durch einen Gesamtunterschied ihres Genoms von >8% definiert. Einige Genotypen besitzen innerhalb ihres Genoms spezifische Insertionen und Deletionen. So besitzt beispielsweise der Genotyp A eine Insertion von 6 Basenpaaren (nt) in der terminalen Proteinregion, während der Genotyp D eine charakteristische Deletion von 33 Basenpaaren in der „Spacer“-Region des Polymerasegens und Genotyp E eine 36 Basenpaare große Deletion im Bereich des Core-Gens besitzt. Die genomischen Unterschiede spiegeln sich auch in einer unterschiedlichen Replikation des Hepatitis

B-Virus wieder: so kommen bei den Genotypen A, B, C und D häufig Mutationen im basalen Core-Promotor vor (nt A1726T und nt 1764), welche die Produktion von HBeAg senken und die Replikationsrate des Virus erhöhen.¹

EINFLUSS DES HBV GENOTYPS AUF DEN NATÜRLICHEN KRANKHEITSVERLAUF

Ein möglicher Zusammenhang zwischen den HBV-Genotypen und dem klinischen Verlauf von HBV-Infektionen wurde seit ihrer Entdeckung erforscht. Hierbei ist ein direkter Vergleich aller Genotypen aufgrund ihres regional begrenzten Vorkommens sowie aufgrund unterschiedlicher Lebensumstände und Begleiterkrankungen der Betroffenen in den verschiedenen Regionen schwierig. Vergleichsstudien mit regional parallel vorkommenden HBV-Genotypen deuten darauf hin, dass HBV-Infektionen mit dem Genotyp A im Vergleich zu Genotyp D eine höhere spontane Ausheilungsrate besitzen und seltener mit einer Entwicklung zur Leberzirrhose assoziiert sind (33). Ein in Afrika vorkommender Sub-Genotyp, der Genotyp A1 scheint jedoch im Vergleich zu anderen in der Region vorkommenden Genotypen mit

HBV-Genotyp	Subtyp	Genomlänge (nt)	HBV-Proteine (aa)			Prä-Core-Mutationen	Mutationen im basalen Core-Promotor-Gen	Regionales Vorkommen
			PreS1	Pol	Core			
A	adw2, ayw1	3221	119	845	185	selten	häufig	WestEuropa, Nordamerika, Indien, Zentralafrika
B	adw2, ayw1	3215	119	843	183	häufig	häufig	Ostasien, Nordamerika
C	adw2, adr, ayr	3215	119	843	183	häufig	häufig	Ostasien, Polynesien, Nordamerika
D	ayw2, ayw3	3182	108	832	183	häufig	häufig	Mediterraner Raum, Indien, Nordamerika
E	ayw4	3212	118	842	183	nicht beschrieben	nicht beschrieben	Afrika
F	adw, ayw	3215	119	843	183	selten	nicht beschrieben	Zentral- und Südamerika, Polynesien
G	adw2	3248	108	842	195	sehr häufig	nicht beschrieben	Europa, USA
H	adw	3215	119	843	183	nicht beschrieben	nicht beschrieben	Zentral- und Südamerika
I		3215				nicht beschrieben	nicht beschrieben	Vietnam
J	ayw	3182	108	832	183	nicht beschrieben	nicht beschrieben	Borneo

Tab. 1: Weltweites Vorkommen und molekulare Charakteristika der Genotypen von HBV (nach Locarnini 2008).¹nt = nucleotide; aa = amino acid

Autor	HBeAg-positiv				HBeAg-negativ
	Cooksley et al. (5)	Lau et al. (6)	Janssen et al. (7)	Liaw et al. (10)	Marcellin et al. (8)
Prüfmedikation	PEG-Interferon- α 2a 90, 180 oder 270 μ g versus Standard-Interferon- α	PEG-Interferon- α 2a 180 μ g versus Lamivudin versus Kombination	PEG-Interferon- α 2b 100 μ g versus PEG-Interferon- α 2b plus Lamivudin	PEG-Interferon- α 2a 90 μ g versus 180 μ g	PEG-Interferon- α 2a 180 μ g versus Lamivudin versus Kombination
Behandlungsdauer (Wochen)	24	48	52	48	48
Patienten (n)	194	814	266	262	537
Region	Asien	Asien, Europa, Nord- und Südamerika	Europa	Asien	Europa, Asien, Nordamerika
HBV Genotypen (%)					
A	1 (0,5)	56 (7)	90 (34)		21 (6)
B	61 (32)	231 (28)	23 (9)		84 (24)
C	126 (66)	480 (59)	39 (15)		132 (39)
D	3 (1,5)	37 (5)	103 (39)		109 (32)
sonstige			11 (5)		
HBeAg-Verlust zu Monat 6 nach Therapieende					Ansprechrate **
Genotyp (%) A		12 (52)	42 (47)		
B	(31)*	23 (31)	10 (44)	94 (36)	(44)
C	(17,5)*	50 (30)	11 (28)	81 (31)	(49)
D		2 (22)	26 (25)		(16)

* kombiniertes Ansprechen, definiert als: HBeAg-Verlust, HBV-DNA < 500.000 Kopien/ml, normale ALT
** kombiniertes Ansprechen, definiert als: HBV-DNA < 20.000 Kopien/ml, normale ALT

Tab. 2: Zusammenhang des HBV-Genotypen und des Ansprechens auf Therapie mit PEG-Interferon- α bei HBeAg-positiven und -negativen Patienten in randomisierten Studien

einer deutlich erhöhten Wahrscheinlichkeit der Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms assoziiert zu sein.² Ein Vergleich der Genotypen B und C hat in vielen Studien eine insgesamt ungünstigere Verlaufsform mit häufigerem Auftreten von Leberzirrhose und hepatozellulärem Karzinom beim HBV Genotyp C gezeigt, was möglicherweise mit der späteren HBeAg-Serokonversion und somit einer längeren replikativen Phase des Genotyp C erklärbar ist.³

BEDEUTUNG DES HBV-GENOTYPEN FÜR DAS THERAPIEANSPRECHEN

Nukleosid-/Nukleotidanaloga

In den meisten Studien wurde kein Zusammenhang mit dem Ansprechen auf Nukleosid-/Nukleotid-Analoga und dem HBV-Genotyp bezüglich der Suppression der HBV-DNA und der Häufigkeit von HBeAg-Verlusten bzw. -Serokonversionen gefunden. Das seltene Ereignis eines HBeAg-Verlustes oder einer HBeAg-Serokonversion scheint unter Behandlung mit Nukleosid-/Nukleotid-Analoga jedoch am häufigsten bei Genotyp A, deutlich seltener bei Genotyp D vorzukommen.⁴ Die Entwicklung von HBV-Resistenz gegen Lamivudin scheint ebenfalls durch den HBV-Genotyp beeinflusst zu sein. So

konnte eine Metaanalyse von 79 Veröffentlichungen eine deutlich höhere Prävalenz der Mutation rtM204V bei Genotyp A gegenüber den Genotypen B, C und D zeigen, bei welchen häufiger die Mutation rtM204I mit Resistenzentwicklung assoziiert war.⁵ Die Selektion dieser Mutanten kann eine Konsequenz in der Langzeitbehandlung der Patienten haben, da sie eine Kreuzresistenz zu den moderneren Substanzen Entecavir bzw. Telbivudin vermitteln können. Womöglich besteht auch ein Einfluss des HBV-Genotyps auf die Resistenzentwicklung gegen weitere Therapeutika, was bislang jedoch nicht abschließend untersucht ist.

Standard-Interferon- α

In der Behandlung mit Interferon- α wurde in einer Metaanalyse von Wiegand und Mitarbeitern eine höhere Ansprechrate bei Patienten mit Genotyp A im Vergleich zu Genotyp D und für Genotyp C im Vergleich zu Genotyp B gefunden.⁶ Das offenbar bessere Ansprechen von Genotyp A zeigt sich deutlich in einer europäischen Studie wieder, in der Patienten mit Genotyp A im Vergleich zu Patienten mit Genotyp D zu Monat 6 nach Therapieende zu 46% bzw. 24% bei HBeAg-Positiven und zu 59% bzw. 29% bei HBeAg-Negativen ansprachen, was als eine Suppressi-

on der HBV-DNA <28 pg/ml, normale ALT-Werte sowie – bei HBeAg-positiven Patienten – ein HBeAg-Verlust definiert war.⁷

Pegyliertes(PEG)-Interferon- α

Bislang sind fünf große Studien publiziert worden, in denen der Einfluss des HBV-Genotyps auf das Ansprechen auf eine Behandlung mit PEG-Interferon untersucht wurde (Tab. 2).⁸⁻¹³ In der größten Studie mit HBeAg-positiven Patienten, in der Patienten der Genotypen A, B, C und D eingeschlossen wurden, fanden Lau und Mitarbeiter die höchste Rate an HBeAg-Serokonversionen bei Genotyp A mit 54%, gefolgt von Genotyp B, C und D mit 31%, 30% und 22%.⁹ In einer weiteren Studie mit Patienten mit verschiedenen Genotypen konnten Janssen und Mitarbeiter eine HBeAg-Verlustrate von 47% für Genotyp A und von 44%, 28% und 25% für die Genotypen B, C und D zeigen.¹⁰ Insgesamt fand sich eine höhere Rate der HBeAg-Serokonversion bei Genotyp A und die niedrigste bei Genotyp D. Die Genotypen B und C scheinen keine unterschiedlichen HBeAg-Verlustraten zu zeigen. Diese Beobachtung wird unterstützt durch eine kürzlich publizierte Studie mit 544 Patienten, bei denen eine 24- bzw. eine 48-wöchige Behandlung mit PEG-

Interferon- α 2a mit 90 oder 180 μ g/Woche zu Woche 48 einen HBeAg-Verlust bei 36% bzw. 31% der Patienten mit Genotyp B bzw. Genotyp C zeigte.¹³ Auch bei HBeAg-negativen Patienten war in der Studie von Marcellin und Mitarbeitern die Rate des Ansprechens auf eine PEG-Interferonbehandlung, welches hierbei als dauerhafte Suppression der HBV-DNA <20.000 Kopien/ml und normale ALT definiert wurde, abhängig vom Genotyp.¹²

In einer kürzlich publizierten Metaanalyse von Erhard und Mitarbeitern wurde der Einfluss der HBV-Genotypen auf eine Standard-Interferon- bzw. PEG-Interferon-gestützte Behandlung untersucht, mit oder ohne Lamivudin, wofür sowohl Daten aus randomisierten Studien als auch Daten aus kleineren Studien verwendet wurden.¹⁴ Hierbei war der HBV-Genotyp in der multivariaten Analyse als Prädiktor für ein Therapieansprechen stärker als der HBeAg-Status, die Höhe der HBV-DNA, die Ethnizität der Patienten oder eine Leberzirrhose. Die höchste Rate mit dauerhaftem virologischen Ansprechen wurde wiederum für Genotyp A gefunden, gefolgt von Genotyp B, C und D. Sie betrug bei HBeAg-positiven Patienten 36%, 21%, 19% und 15% und bei HBeAg-negativen Patienten 34%, 32%, 50% und 21%.¹⁴

HBsAg-VERLUSTE SIND ABHÄNGIG VOM GENOTYP

Wie in der Behandlung mit Nukleosid-/Nukleotidanaloga sind bei PEG-Interferon HBsAg-Verluste oder -Serokonversionen selten, scheinen jedoch auch hier bei Genotyp A häufiger vorzukommen. So konnte in einer Studie von Flink und Mitarbeitern eine HBsAg-Verlustrate von 14% bei Genotyp A gegenüber 9%, 3% und 2% bei Genotyp B, C und D nach 52 Wochen Therapie mit PEG-Interferon- α 2a gefunden werden.¹⁵ Interessanterweise scheinen HBsAg-Verluste nach Beendigung einer Therapie mit PEG-Interferon gehäuft aufzutre-

ten und mit dem HBV-Genotyp assoziiert zu sein. So zeigte eine Studie, in der das Ansprechen 5 Jahre nach Beendigung einer Behandlung mit PEG-Interferon- α 2a ausgewertet wurde, eine HBsAg-Verlust-Rate bei Genotyp A von 20% gegenüber Genotyp B, C und D von 6%, 16% und 11%.¹⁶

EMPFEHLUNGEN DER BEHANDLUNGSRICHTLINIEN

In den Leitlinien der drei großen Gesellschaften zur Behandlung von Leberkrankheiten, der AASLD, der APASL und der EASL wird keine Bestimmung des HBV-Genotyps zur Therapieentscheidung empfohlen, obwohl der Einfluss der Genotypen auf das Ansprechen auf eine antivirale Therapie diskutiert wird.¹⁷ Der Grund hierfür liegt in der Komplexität der HBV-Therapie, die für den Behandler möglichst umsetzbar sein soll, sowie in der eingeschränkten Verfügbarkeit der HBV-Genotypisierung. In einigen Europäischen Fachgesellschaften wie der Schwedischen, der Niederländischen und der Deutschen wird jedoch die HBV-Genotypisierung vor der Entscheidung zur Durchführung einer Interferon-basierten Therapie empfohlen, um den Behandlungserfolg besser vorherzusagen zu können.¹⁸

SCHLUSSFOLGERUNG

Patienten mit HBV-Genotyp A haben eine erhöhte Wahrscheinlichkeit eines HBsAg-Verlustes während einer Therapie mit Nukleosid-/Nukleotid-Analoga und eines HBeAg- oder HBsAg-Verlustes während oder auch nach einer Therapie mit PEG-Interferon. Neue Studien haben jedoch gezeigt, dass der Abfall des HBsAg-Spiegels unter Behandlung mit PEG-Interferon bei HBeAg-positiven und -negativen Patienten möglicherweise ein stärkerer Prädiktor für ein Langzeitansprechen ist. Der HBV-Genotyp kann somit eine Entscheidungshilfe vor Einleitung einer Behandlung mit PEG-Interferon sein, Patienten mit anderen Genotypen sollten jedoch für diese Therapieform ebenfalls in Betracht

gezogen werden. Ob der HBV-Genotyp durch die Erprobung neuer Therapieformen oder in der Langzeitbeobachtung nach Beendigung von Therapien eine größere Bedeutung zur Vorhersage von Therapieansprechen erlangen kann, muss in zukünftigen Studien geklärt werden. ■

Dr. med Florian van Bömmel
Universitätsklinikum Leipzig · Medizinische Klinik und
Poliklinik für Gastroenterologie und Rheumatologie
Sektion Hepatologie · Liebigstr. 20 · 04103 Leipzig
E-Mail: florian.vanboemmel@medizin.uni-leipzig.de

- Locarnini S. Molecular virology of hepatitis B virus. *Semin Liver Dis.* 2004;24 Suppl 1:3-10.
- Kew MC, Kramvis A, Yu MC, Arakawa K, Hodkinson J. Increased hepatocarcinogenic potential of hepatitis B virus genotype A in Bantu-speaking sub-saharan Africans. *J Med Virol* 2005 Apr;75(4):513-521.
- Livingston SE, Simonetti J, Bulkow L et al. Clearance of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B and genotypes A, B, C, D and F. *Gastroenterology* 2007; 133:1452-1457.
- Heathcote EJ, et al. AASLD 2010; Poster #477.
- Damerow H, Yuen L, Wiegand J, Walker C, Bock CT, Locarnini S, Tillmann HL. Mutation pattern of lamivudine resistance in relation to hepatitis B genotypes: hepatitis B genotypes differ in their lamivudine resistance associated mutation pattern. *J Med Virol.* 2010;82:1850-8.
- Wiegand J, Hasenclever D, Tillmann HL. Should treatment of hepatitis B depend on hepatitis B virus genotypes? A hypothesis generated from an explorative analysis of published evidence. *Antivir Ther* 2008; 13: 211-220.
- Erhardt A, Blondin D, Hauck K. Response to interferon alpha is hepatitis B virus genotype dependent: genotype A is sensitive to interferon than genotype D. *Gut* 2005; 54:1009-1013.
- Cooksley WGE, Lai M-Y, Piratvisuth T et al. Peginterferon alpha-2a (40 kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2003; 10: 298-305.
- Lau GKK, Piratvisuth T, Luo KX et al. Peginterferon alpha 2-a as monotherapy and in combination with lamivudine versus lamivudine monotherapy in patients with HBeAg positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005; 352: 2682- 2695.
- Janssen HLA, van Sonneveld M, Senturk H et al. Pegylated interferon alpha 2b alone or in combination with lamivudine for HBe antigen positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* 2005; 365: 123-129.
- Chan HL, Leung NW, Hui AY et al. A randomised controlled trial of combination therapy for chronic hepatitis B: comparing Pegylated interferon alpha 2b and lamivudine with lamivudine alone. *Ann Intern Med* 2005; 142: 242-250.
- Marcellin P, Lau GKK, Bonino F. Peginterferon alpha 2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBe antigen negative chronic hepatitis B. *New Engl J Med* 2004; 351: 1206-1217.
- Liaw Y, Xie Q, Han K, Gane EJ, Piratvisuth T, McCloud PI, Wat C, Jia J. Shorter Duration and Lower Dose of Peginterferon Alfa-2a Therapy Results in Inferior Hbeag Seropositivity Rates Compared with the Duration and Dose of 48 Weeks and 180 μ g: NEPTUNE Study. *Hepatology* 2010;52:429A.
- Erhardt A, Ludwig AD, Brunetto M et al. HBV genotypes are the strongest predictors of response to interferon alpha treatment: multivariate evaluation in 1229 hepatitis B patients. *Hepatology* 2008;48: 700A-701A.
- Flink HJ, van Sonneveld M, Hansen BE, de Man RA, Schalm SW, Janssen HL. Treatment with Peg- interferon alpha 2b for HBe antigen positive chronic hepatitis B: HBsAg loss is associated with HBV genotype. *Am J Gastroenterol* 2006;101:297-303.
- Marcellin P, Piratvisuth T, Brunetto M et al. HBsAg clearance continues to increase after end of treatment with Pegasys +/- lamivudine: 5 year follow up study. *Hepatol Int* 2009;3:108.
- European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;50:227-42.
- M. Cornberg, U. Protzer, M. M. Dollinger, J. Petersen, H. Wedemeyer, T. Berg, W. Jilg, A. Erhardt, S. Wirth, P. Schirmacher, W. E. Fleig, and M. P. Manns. Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis b virus (hbv) infection: the german guidelines for the management of hbv infection. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2007;45:1281-1328.