

# Diagnostik und Therapie der chronischen Hepatitis B und C – State of the Art

Johannes Wiegand, Thorsten Kaiser, Hans L. Tillmann

*Weltweit sind vermutlich mehr als 300 Millionen Menschen chronisch Hepatitis-B-surface-Antigen (HBsAg)-positiv und ca. 130 Millionen chronisch Hepatitis C (HCV) virämisch, dass heißt HCV infiziert. In Deutschland liegt die Prävalenz der Erkrankungen bei 0,4–0,7% der Allgemeinbevölkerung, im Osten vermutlich sogar noch deutlich darunter. Eine chronische Virushepatitis definiert sich als HBsAg- bzw. HCV-RNA-Positivität über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten. Eine frühzeitige Diagnose, Kenntnisse über Verlauf und Prognose einer Virushepatitiden sowie über verfügbare Therapien und deren Nebenwirkungen sind entscheidend, um Patienten fundiert beraten zu können, ob und welche Therapie sinnvoll wäre um gegebenenfalls Langzeitkomplikationen der Erkrankungen zu vermeiden.*

## Hepatitis C

### ■ Diagnostik

Besteht der Verdacht, dass eine HCV-Infektion vorliegt, sollte zunächst eine anti-HCV-Antikörperbestimmung (ELISA-Test der 3. bzw. 4. Generation) erfolgen. Bei positiven Ergebnis schließt sich eine molekularbiologische Diagnostik mittels Nukleinsäuretests (NAT) an. Da das Virusgenom (HCV-RNA) im Serum in niedrigen Konzentrationen vorliegt, ist entweder die Amplifikation der Nukleinsäure mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) oder die Signalverstärkung wie bei dem bDNA-Test (branched DNA signal amplification) erforderlich. Eine alternative Methode stellt das Verfahren „Target Mediated Amplification“ (TMA) dar. Es besitzt die höchste Sensitivität (Nachweisgrenze von 5–10 IE/ml), ist allerdings auch kostenintensiv. Neben den NAT-Verfahren wurde ein Verfahren zum quantitativen Nachweis des HCV-Core-Antigens entwickelt. Es steht allerdings für die Diagnostik nicht mehr zur Verfügung. Zur Komplettierung der virologischen Diagnostik sollte eine HCV-Genotypisierung erfolgen, wenn eine Therapie erwogen wird. Insgesamt sind 6 verschiedene Genotypen bekannt. Die Genotypisierung dient der Festlegung der Therapiedauer und korreliert mit den virologischen Ansprechraten.

Neben der virologischen Diagnostik ist eine Bestimmung der Leberenzymaktivitäten – insbesondere der Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST) und  $\gamma$ -Glutamyl-Transpeptidase ( $\gamma$ -GT) – notwendig, um den Krankheitsverlauf zu überwachen.

Um das Ausmaß der Leberschädigung zu beurteilen, ist aktuell noch eine Leberbiopsie erforderlich. Nichtinvasive Tests, wie Fibroscan und Fibrotest, sind noch in der Entwicklung. Anhand der Biopsie werden entzündliche Aktivität (Grading) und die Ausprägung der vorhandenen Fibrose (Staging) klassifiziert. Diesen Veränderungen kommt entscheidende Bedeutung bei der Indikationsstellung zu einer antiviralen Therapie zu. In der Biopsie können zudem Nebenerkrankungen der Leber ausgeschlossen werden.

### ■ Therapie

Nicht jeder Patient mit einer chronischen Hepatitis C muss behandelt werden. Es ist daher essentiell, die Indikation für eine antivirale Therapie korrekt zu stellen. Eine Therapieindikation besteht bei Patienten, bei denen ein Risiko für die Entwicklung einer Leberzirrhose vorliegt. Keine oder nur eine relative Indikation besteht bei fehlender oder nur minimal ausgeprägter Fibrose. Vor Therapiebeginn müssen Kontraindikationen bedacht werden,

wie beispielsweise psychiatrische Erkrankungen, unkontrollierter Drogen- bzw. Alkoholmissbrauch oder Diabetes mellitus mit Sekundärkomplikationen.

Die Standardtherapie bei unbehandelten Patienten besteht aus einer Kombinationstherapie mit pegyliertem Interferon plus Ribavirin. Das rekombinant hergestellte, nicht natürlich vorkommende sogenannte Konsensus-Interferon (Interferon alfacon-1), ist aktuell nicht mehr verfügbar. Primäres Therapieziel ist der fehlende Nachweis der HCV-RNA 6 Monate nach Therapieende.

Die eingesetzte Ribavirin-Dosis richtet sich nach dem HCV-Genotyp: Patienten mit dem HCV-Genotyp 1 werden mit 1000–1200 mg/d therapiert; bei Genotyp 2 und 3 reichen 800 mg/d aus.

Die Dauer der antiviralen Therapie ist ebenfalls vom HCV-Genotyp abhängig. Als aktueller Therapiestandard gilt bei HCV-Genotyp 1 eine Therapie über 48 Wochen, während bei Genotyp 2 und 3 eine Therapie über 24 Wochen ausreichend scheint.

Die dauerhaften virologischen Ansprechraten liegen bei 54–63%. Beim Vorliegen des HCV-Genotyps 1 wird in 51–54% der Fälle ein Therapieerfolg erzielt, während die Ansprechraten bei Genotyp 2 und 3 bei bis zu 93% liegen.

Aktuell zeichnet sich eine zunehmende Individualisierung der Therapiedauer ab. Dabei können, da pegyliertes Interferon alfa-2b zugelassen, Patienten mit HCV-Genotyp 1 und einer niedrigen initialen Viruslast < 600.000 IE/ml nur für 24 Wochen behandelt werden, falls nach 4 Wochen Therapie keine HCV-RNA (<30 i.U./mL) mehr nachweisbar ist („Rapid Virologic Response“). Im Fall einer Infektion mit dem HCV-Genotyp 2 und 3 wird bei Erreichen eines Rapid Virologic Response eine Verkürzung der Therapiedauer auf 12–16 Wochen bei dann aber höherer Ribavirin Dosis von 1000–1200 mg diskutiert. Dabei sollte insbesondere bei einer Infektion mit dem Genotyp

3 bei Behandlungsbeginn eine niedrige Viruslast vorliegen. Bei hoher Viruslast und Genotyp 3 wird dagegen einer Verlängerung der Therapie diskutiert. Aufgrund der hohen Erfolgsraten einer Interferontherapie bei Genotyp 2 und 3 und der gegenüber Genotyp 1 deutlich kürzeren Therapiedauer wird in diesen Fällen zunehmend auf eine Leberbiopsie vor Behandlungsbeginn zur Abschätzung der Therapieindikation verzichtet.

Die Therapie der chronischen Hepatitis C wird auf absehbare Zeit den Einsatz von Interferon erfordern. Weitere Therapiekonzepte werden in klinischen Studien evaluiert:

- Eine Triple-Therapie aus Interferon- $\alpha$ , Ribavirin und Amantadin scheint die virologischen Ansprechraten zu erhöhen. Die Effektivität einer Triple-Therapie mit pegylierten Interferon alfa-2 wird zur Zeit untersucht.
- Ein neuartiges Interferon stellt Albuferon dar, das ein Fusionsprotein aus Interferon- $\alpha$  und Albumin ist und aufgrund der längeren Halbwertszeit des Albumins nur alle 2–4 Wochen appliziert werden muss.
- Neuartige Behandlungsoptionen stellen immunologische und molekularbiologische Verfahren dar.
- Eine therapeutischen Vakzine mit dem HCV-E1-Protein kann fibrotische Veränderungen der Leber verbessern.
- Der HCV-Protease-Inhibitor BILN 2041 hat erstmals gezeigt, dass eine direkte Hemmung HCV-spezifischer Enzyme zu einem Abfall der HCV-RNA führt.
- Aktuelle Studien untersuchen Effektivität und Verträglichkeit weiterer Proteaseinhibitoren, VX-950 und SCH 503034, aber auch von Polymeraseinhibitoren wie NM283 (Valopicitabine) sowohl in naiven Patienten als auch bei Nonrespondern nach Therapie mit pegyliertem Interferon.
- Mit einer Kombination von VX-950, Ribavirin und pegyliertem

Interferon ist bereits eine Negativierung der HCV-RNA bei 12 von 12 Patienten innerhalb von 28 Tagen, bei 2 bereits innerhalb von 8 Tagen möglich. Eine weitere Verbesserung ist vermutlich durch sogenanntes Boostern mit Ritonavir, wie für die Proteaseinhibitoren der HIV-Therapie üblich, möglich.

- Ein weiterer interessanter neuer Therapieansatz ist der Einsatz sogenannter CpGs, kleiner DNA-Moleküle, welche über Toll-Like-Rezeptoren das Immunsystem stimulieren. Erste Erfolge wurde mit dem „CpG 10101“ berichtet.

Bereits jetzt können also viele Patienten mit einer Hepatitis C geheilt werden. Es bleibt zu bedenken, dass es – mit den sich abzeichnenden weiteren Möglichkeiten der Therapie – in plakativen 9 Jahren möglich sein wird, die Hepatitis C innerhalb von 4 Wochen zu heilen.

## Hepatitis B

### ■ Diagnostik

Das Hepatitis-B-Virusgenom exprimiert verschiedene Antigene, die eine entsprechende Antikörperbildung hervorrufen:

- das HBV-Oberflächen (surface)-Antigen (HBs-Ag) bewirkt die Bildung von anti-HBs
- das HBV-Kern (core)-Antigen (HBc-Ag) bewirkt die Bildung von anti-HBc
- das Hepatitis Be (early)-Antigen (HBe-Ag) bewirkt die Bildung von anti-HBe

Für die Diagnostik werden die oben genannten Parameter HBsAg, HBeAg sowie jeweils die gegen diese Antigene gerichteten Antikörper (anti-HBs, anti-HBe) genutzt. HBcAg findet sich nicht im Serum detektierbar, sondern nur in der Leberbiopsie. Die gegen den Kern gerichteten Antikörper anti-HBc sind jedoch ein Marker für die Infektion, wobei hohe

anti-HBc-Titer vom IgM-Typ für eine akute Hepatitis B sprechen.

Die Bestimmung von HBeAg erlaubt, die Infektiösität des Patienten abzuschätzen, wird jedoch zunehmend durch die Viruslast-Bestimmung als quantitative Angabe über den HBV-DNA-Gehalt im Serum ersetzt. Die Serokonversion von HBeAg zu anti-HBe zeigt den Übergang von einer hoch- in eine niedrigreplikative Phase an.

Es gibt Varianten des HBV-Wildtyps, bei denen trotz hoher Virusreplikation HBeAg nicht exprimiert wird (HBeAg Minusvariante).

Bei einer chronischen Infektion ist eine Bestimmung der HBV-DNA für die Therapieplanung bedeutsam. HBV-DNA kann mit unterschiedlichen molekularbiologischen Methoden nachgewiesen werden.

Neben der HBV-Serologie ist der Ausschluss einer Koinfektion mit dem Hepatitis-D-Virus erforderlich, da sich eine HBV/HDV-Koinfektion wesentlich in Verlauf und Therapieansprechen unterscheidet. Der Ausschluss einer HDV-Infektion erfolgt durch Bestimmung von anti-HDV.

Eine Genotypisierung (Genotypen A-H) des Hepatitis-B-Virus war

**Tabelle 1: Therapieindikationen bei chronischer Hepatitis B**

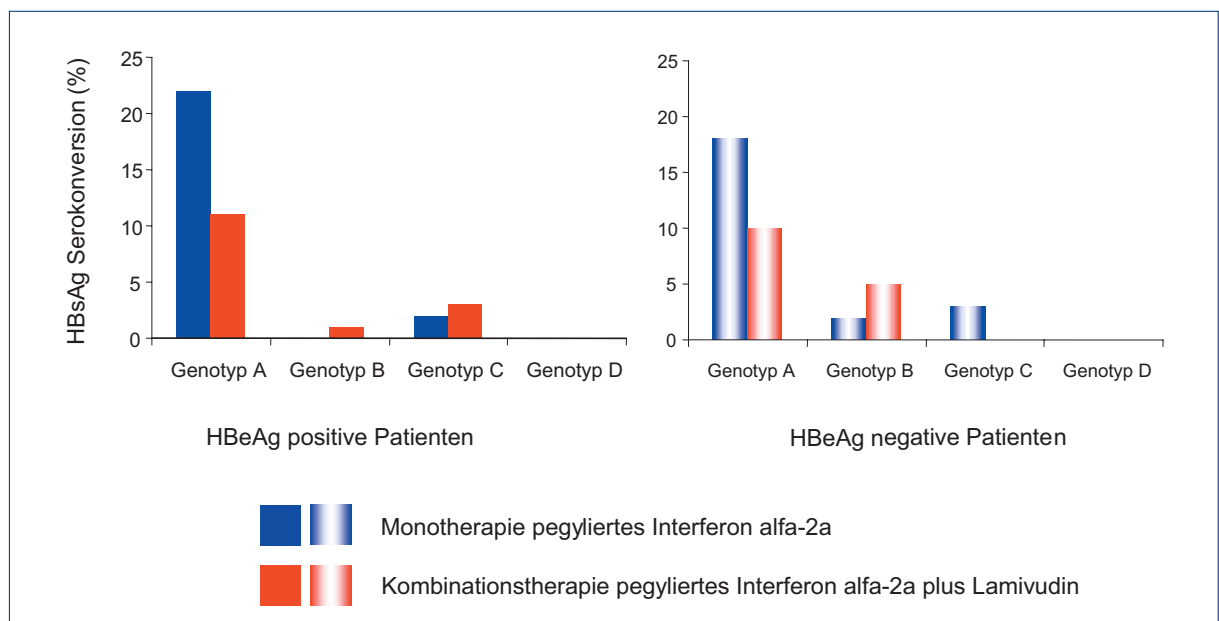
Therapieindikation
HBeAg positiv, HBV-DNA positiv, >1.000.000 Kopien/ml $\approx$ 200.000 i.U/ml
HBeAg negativ, HBV-DNA positiv, 100.000–1.000.000 Kopien/ml $\approx$ 20.000 i.U/ml
Dringliche Therapieindikation
Patienten mit deutlicher oder progredienter Fibrose
Patienten mit (dekompenzierter) Leberzirrhose
Keine Therapieindikation
HBsAg Träger
HBeAg negativ
HBV-DNA negativ oder niedrig replikativ (< 100.000 Kopien/ml $\approx$ 20.000 i.U/ml)
normale oder minimal erhöhte ALT
minimale histologische Veränderungen

in der Routinediagnostik bisher nicht erforderlich. Da sich jedoch abzeichnet, dass zumindest der Therapieerfolg einer Interferontherapie abhängig vom vorliegenden Genotyp ist, wird der Genotypisierung in Zukunft wahrscheinlich eine wichtige Bedeutung zukommen (Abb. 1). Die virologische Diagnostik wird wie bei der HCV-Infektion durch Bestimmung der Leberenzymaktivitäten ergänzt. Die Leberbiopsie ist eine wichtige Maßnahme zur Beurteilung von Diagnosesicherung, Therapieindikation und Stadiumsbeurteilung. Wie

bei der Hepatitis C, wird auch hier eine Biopsie möglicherweise zukünftig durch Fibroscan (Ultraschallverfahren) und serologische Tests zur Aktivitäts- und Stadienbeurteilung ersetzt werden.

### ■ Therapie

Behandlungsindikationen der chronischen HBV-Infektion sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Zur Therapie sind derzeit in Deutschland Interferon- $\alpha$ , pegyliertes Interferon alfa-2a, Lamivudin und Adefovir dipivoxil zugelassen. In den USA wur-



**Abbildung 1: HBsAg-Serokonversion nach 48 Wochen Monotherapie mit pegyliertem Interferon alfa-2a oder Kombinationstherapie mit Lamivudin**

**Abbildung 2:** Inzidenz einer HBV-Resistenz nach Therapie mit unterschiedlichen antiviralen Substanzen.

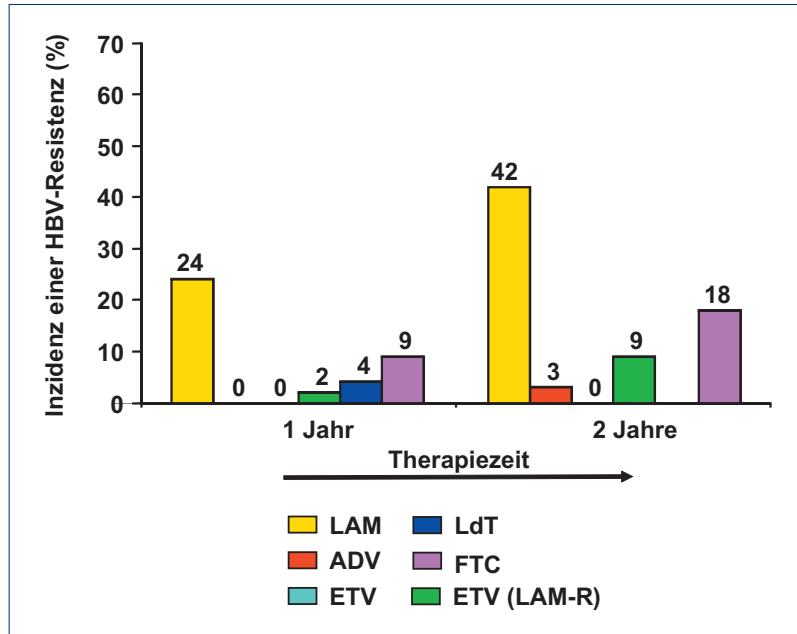
LAM = Lamivudin  
 ADV = Adefovir dipivoxil  
 ETV = Entecavir  
 LdT = Telbivudin  
 FTC = Emtricitabin  
 ETV (LAM-R) = Entecavir bei Patienten mit Lamivudin-Resistenz

de 2005 zusätzlich Entecavir eingeführt und wird in Europa in diesem Jahr zugelassen werden. Auch eine Zulassung von Telbivudine in absehbarer Zeit scheint wahrscheinlich. Primäre Endpunkte vieler Studien waren dauerhafte Normalisierung der Transaminasen und HBe-Serokonversion (partieller Therapieansprechen). Diese Parameter sind mit dem selteneren Auftreten hepatischer Dekompensationen und hepatozellulärer Karzinome und mit einem verbesserten Langzeitüberleben assoziiert. Ein komplettes Therapieansprechen ist definiert als Serokonversion von HBsAg zu anti-HBs.

Eine Therapie der HBeAg-positiven chronischen HBV-Infektion mit Interferon- $\alpha$  führt in 30–40% der Fälle zu einer HBeAg-Serokonversion und bei 8% der Patienten zu einer HBsAg-Serokonversion. Interferon- $\alpha$  sollte in einer Dosierung von 3x9–10 Mio. IE pro Woche oder 5–6 Mio. IE täglich für 4–6 Monate verabreicht werden.

Daten zur Therapie der HBeAg-negativen HBV-Infektion mit pegyliertem Interferon alfa-2a zeigen, dass ein dauerhaften Abfall der HBV-DNA häufiger auftritt als bei einer Therapie mit Lamivudin. Eine Kombinationstherapie aus pegyliertem Interferon alfa-2a plus Lamivudin ist nicht gesichert effektiver als die Monotherapie mit pegyliertem Interferon.

Ähnliche Daten liegen zu pegyliertem Interferon alfa-2b vor. Die Kombinationstherapie aus pegyliertem Interferon alfa-2b plus Lamivudin zeigt eine höhere Rate einer HBeAg-Serokonversion als eine Lamivu-



din-Monotherapie (36% vs. 14%). Die Kombinationstherapie zeigt allerdings keine höheren HBeAg-Serokonversionsraten als eine Interferon-Monotherapie. Die antivirale Aktivität der Kombination scheint jedoch der Interferon-Monotherapie gegenüber überlegen, wenngleich dieser Vorteil nach 6 Monaten ohne Therapie wieder verloren ist.

Das Nukleosidanalogon Lamivudin (100 mg/d) erreicht nach einjähriger Therapie eine HBeAg-Serokonversion in 16–17% der Fälle. Ein HBsAg-Verlust tritt aber nur selten (2%) auf. Eine längere Behandlung erhöht die HBeAg-Serokonversionsrate auf bis zu 65% und ist mit einer Besserung der entzündlichen Aktivität und Fibrose assoziiert. Bei fortgeschrittener Lebererkrankung verzögert Lamivudin eine Progression der Erkrankung. Eine Lamivudin-Therapie sollte bis 6 Monate nach HBeAg-Serokonversion erfolgen.

Bei HBeAg-negativen Patienten konnte unter Lamivudin ebenfalls ein virologisches, biochemisches und histologisches Ansprechen nachgewiesen werden. Nach Absetzen der Medikation besteht allerdings ein hohes Relapse-Risiko.

Ein Nachteil einer Lamivudin-Therapie ist die Entstehung einer viralen

Resistenz. Eine YMDD-Mutation der HBV-DNA-Polymerase tritt in 67% nach 4 Jahren Therapie auf (Abb. 2).

Eine Therapie mit dem Nukleotidanalogon Adefovir dipivoxil (10 mg/d) führt innerhalb von 12 Monaten in 12% der Fälle zu einer HBeAg-Serokonversion. Bei HBeAg-negativen Patienten wurde ein Abfall der HBV-DNA um 3,91 log-Stufen beobachtet. In beiden Patientengruppen konnte histologisch eine Verbesserung der Fibrose und der entzündlichen Aktivität nachgewiesen werden.

Ein Vorteil einer Therapie mit Adefovir dipivoxil ist die geringe Resistenzentwicklung (29% nach 5 Jahren; Abb. 2). Eine Kreuzresistenz zwischen Lamivudin- und Adefovir dipivoxil-spezifischen-Mutationen besteht nicht. Eine Kombinationstherapie Lamivudin plus Adefovir dipivoxil erzielt keine besseren Ansprechraten als eine Adefovir-dipivoxil-Monotherapie, vermindert allerdings die Resistenzentwicklung.

Das Guanosin-Analogon Entecavir (0,5 mg/d) zeigt in den Zulassungsstudien sowohl bei HBeAg-positiven als auch bei HBeAg-negativen Patienten eine höhere Effektivität als Lamivudin bezüglich histologischer oder virologischer Kriterien. Nach

48–96 Wochen wurden bei naiven Patienten keine viralen Resistenzen beobachtet. Bei Lamivudin-resistenten Patienten wurden Mutationen nur zu 2% und 9% nach 48 und 96 Wochen beobachtet (Abb. 2).

Weitere antivirale Medikamente werden zur Zeit in klinischen Studien angewendet: Tenofovir, Telbivudin, Clevudine und Valtorcitabine. Die Ergebnisse dieser Studien sowie Untersuchungen zu unterschiedlichen Kombinationstherapien werden die Therapie der chronischen HBV-Infektion in Zukunft weiter optimieren. Tenofovir ist ein in Bezug auf seine Sicherheit sehr gut untersuchtes Medikament, da es häufig in der HIV-Therapie eingesetzt wird. Dazu zeigen Studien eine therapeutische Überlegenheit gegenüber Adefovir. Dennoch ist Tenofovir noch nicht für die Therapie der Hepatitis B zugelassen und kann hierfür aktuell nur bei Versagen von Adefovir eingesetzt werden.

#### **Literatur bei den Autoren**

*Johannes Wiegand*

*Thorsten Kaiser*

*Hans L. Tillmann*

*Universitätsklinikum Leipzig*

*Medizinische Klinik und Poliklinik II*

*Hans.Tillmann@medizin.uni-leipzig.de*