



# Adefovir - ein Fortschritt bei chronischer Hepatitis B?

Liebe Kolleginnen,  
liebe Kollegen!

Hepatitis B ist eine weltweit stark verbreitete und durch das **Hepatitis B-Virus (HBV, Abb. 1)** verursachte Viruserkrankung. Nach Zahlen der WHO wird etwa jeder dritte Mensch im Laufe seines Lebens mit HBV infiziert und schätzungsweise 400 Millionen Menschen weisen eine persistierende HBV-Infektion und damit eine mehr oder weniger symptomatisch verlaufende chronische Hepatitis B auf. Während in Nordamerika, Australien und Westeuropa nur ein geringer Teil der Bevölkerung infiziert ist, liegt die Rate in Südostasien, China und Afrika deutlich höher. Schätzungen zufolge ist dort etwa die Hälfte der Bevölkerung betroffen und etwa 8 % leiden an einer chronischen Verlaufsform. Innerhalb Europas nimmt die Infektionsrate von Norden nach Süden zu.

## Die verschiedenen Gesichter der HBV-Infektion

Im Gegensatz zu den anderen Hepatitisviren (Typen A, C, D und E) trägt der HBV seine Erbinformation in Form von **DNA** und wird zur Familie der Hepadna-Viren gezählt. Die Infektion mit HBV verläuft bei zwei Dritteln der Fälle **subklinisch** und heilt vollständig aus, während jeder vierte infizierte Erwachsene nach einer Inkubationszeit von 2–4 Wochen (mit hoher Virenreplikationsrate) an einer **akuten Hepatitis B** erkrankt (Kinder s.u.). Diese ist durch eine immunologische Reaktion gekennzeichnet, die mit einer Zerstörung der infizierten Hepatozyten einhergeht. Daher finden sich typische Symptome einer Immunreaktion (Abgeschlagenheit, Müdigkeit, evtl. Fieber) und einer Leberschädigung (Ikterus, abdomineller Schmerz, Lebervergrößerung, evtl. Juckreiz). Zusätzlich lassen sich erhöhte Indikatoren einer Leberschädigung wie Aspartat- (**AST**) und Alanin-Aminotransferase (**ALT**, leberspezifisch) nachweisen. Mit der Zerstörung der HBV-infizierten Hepatozyten geht auch die Elimination des HBV einher. Dies lässt sich an

der **Serokonversion** ablesen. Darunter versteht man ein Verschwinden des HBV-Oberflächenantigens HBeAg verbunden mit dem Auftauchen des entsprechenden Antikörpers im Plasma (Anti-HBe). Im Allgemeinen heilt die akute Hepatitis B ohne Folgen aus. Nur in wenigen Fällen (ca. 1%) bildet sich eine **fulminante** und letal verlaufende Hepatitis B mit Koagulopathie, Enzephalopathie und zerebralen Ödemen aus.

Eine Minderheit der Infizierten entwickelt eine **chronische Hepatitis B**. Wer davon betroffen ist, hängt ganz entscheidend vom Infektionsalter ab (**Abb. 2**). Während das Risiko einer chronischen Hepatitis B bei infizierten Neugeborenen und Kleinkindern ( $\leq 1$  Jahr) ca. 90 % beträgt, sind Erwachsene, die sich infizieren, „nur“ zu etwa 2 % betroffen. Die Gründe hierfür sind nicht bekannt. Bei Infektion im Kindesalter kann es Jahrzehnte dauern, bis die HBV-Infektion symptomatisch wird. Während dieser Zeit findet – wie bei der kurzen Inkubationszeit beim Erwachsenen – eine symptomlose Virenreplikation statt. Die Gefahr der chronischen Hepatitis B liegt in den Spätfolgen wie **Leberzirrhose**, **Leberversagen** und **hepatozellulären Karzinomen** (primäre Leberzellkarzinome). Dies betrifft vor allem die aktive Verlaufsform, bei welcher – wie im akuten Stadium – erhöhte Leberenzyme (AST, ALT) und die fortgesetzte Replikation des HBV (messbar als **HBV-DNA** im Plasma) nachweisbar sind. Teilweise finden sich auch **Blutgerinnungsstörungen** als Ausdruck der Leberentzündung.

## Impfung

Wie bei allen Virusinfektionen ist **Verbeugung** die wichtigste Maßnahme. Glücklicherweise ist seit ca. 20 Jahren ein hochwirksamer und nach bisherigen Erkenntnissen sicherer **Impfstoff** gegen Hepatitis B verfügbar (GEN H-B-VAX®, ENGERIX-B®). In Deutschland ist immer noch die Mehrheit der Bevölkerung nicht gegen die HBV-Infektion geschützt. Zu den wichtigsten Infektionsrisiken zählen die Mitarbeit in der Krankenversorgung, Drogenmissbrauch und Promiskuität (Sextourismus!). Auch und gerade bei jungen Menschen (15–25 Jahre), die typische Endemiegebiete (s.o.) bereisen möchten, ist die Empfehlung zur Impfung sicher ein guter Rat.

## Interferone und Lamivudin

Das wichtigste Ziel der Therapie der chronischen Hepatitis B liegt darin, infizierte Hepatozyten zu eliminieren, denn diese sind der Motor der fortschreitenden Leberschädigung. Anfang der 90er Jahre wurde rekombinantes **Interferon alfa 2b** (INTRON A®, u.a.) für die HBV-Therapie zugelassen. Alpha-Interferone haben immunmodulatorische und antivirale Effekte (siehe auch Kojda G, Pharmakologie Toxikologie, 2. Auflage 2002:413-420). Sie stimulieren die Zerstörung HBV-befallener Hepatozy-

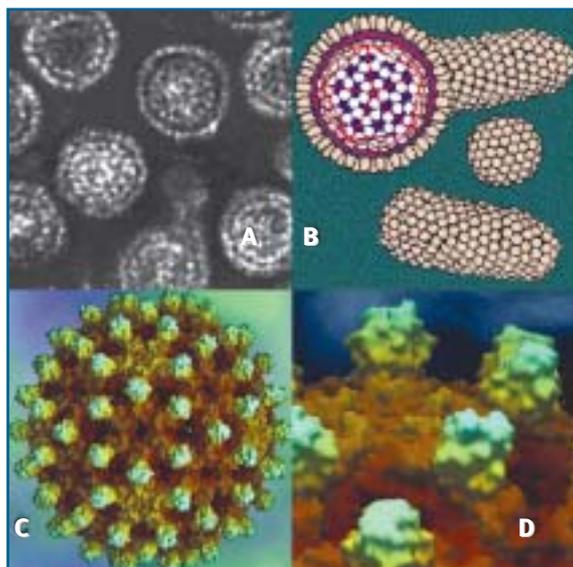


Abb. 1: Das Hepatitis B-Virus (HBV)

A. Elektronenmikroskopie B. Schema des Virions mit DNA und teilweise tubulär verlängerter Hülle mit dem Protein „surface antigen“ (HBsAg) C. Rekonstruktion der Virusoberfläche nach Kristallstrukturdaten von Wynne SA et al. Cell 1999;3:771 D. Detailansicht (Bilder nach u.g. www-Seiten).



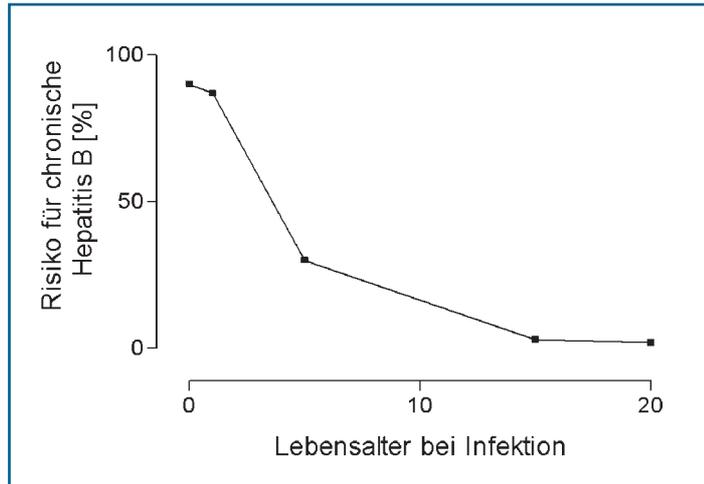
ten und induzieren somit zunächst eine Verschlimmerung der Symptome. Zwar fällt die HBV-DNA rasch ab (Viruselimination), aber die ALT-Werte können vorübergehend drastisch ansteigen. Daher sollten die Patienten jünger als 65 Jahre sein, über eine gute Konstitution verfügen und keine Komplikationen der Leberzirrhose wie Aszites, Varizenblutungen oder Enzephalopathie aufweisen. Die Ansprechraten liegen im Mittel bei ca. 35 % (Placebo 12%).

**Lamivudin** – ein Nukleosidanalogen, welches für die AIDS-Therapie entwickelt wurde – hemmt die HBV-Replikation direkt, also ohne immuntoxische Effekte auf befallene Hepatozyten. Es hemmt nicht nur die reverse Transkriptase des HI-Virus, sondern auch die DNA-Polymerase/reverse Transkriptase des HBV. In 3 größeren klinischen Einjahres-Studien ließ sich zeigen, dass 95–99 % der Patienten mit einer drastischen Reduktion der HBV-Replikation reagierten. Damit einher gingen auch histologische Verbesserungen (52–60 %) und einer Normalisierung der ALT-Werte (41–72%). Leider sind diese Effekte bei vielen Patienten nur **transient**. Verantwortlich für die Rückfälle ist eine Mutation der HBV-Polymerase (YMDD-Mutante), die sich nach einem Jahr bei 15–32% und nach 5 Jahren bei 67–69 % der Behandelten nachweisen lässt.

### Adefovirdipivoxil

Adefovirdipivoxil ist ein systemisch anwendbarer Adenosin-Antimetabolit, der sowohl die reverse Transkriptase des HI-Virus als auch die DNA-Polymerase/reverse Transkriptase des HBV hemmt. Auch dieser Wirkstoff wurde zunächst zur AIDS-Therapie entwickelt, löste aber in therapeutisch effektiven Dosierungen (60–120 mg/die) nephrotoxische Effekte aus (Dysfunktion im proximalen Tubulus) und wurde daher für diese Indikation nicht zugelassen. Für die Therapie der chronischen HBV-Infektion sind orale Dosierungen von 10 mg/die (und 30 mg/die) klinisch geprüft worden. Dabei zeigte sich in einer randomisierten, placebokontrollierten Studie an Patienten mit **HBeAg-positiver chronischer Hepatitis B** nach 48 Wochen Behandlung eine drastische Reduktion von Virämie (HBV-DNA-Serumtiter) und ALT-Werten (Marcellin P et al., NEJM 2003;348:808). Darüber hinaus verbesserten sich die histologischen Befunde und 12 % der Behandelten zeigten eine HBeAg-Serokonversion. Ähnlich positive Effekte waren auch bei 48-wöchiger Behandlung von Patienten mit **HBeAg-negativer chronischer Hepatitis B** zu beobachten (Hadziyannis SJ et al., NEJM 2003;348:800). Diese Form der chronischen Hepatitis wird in den meisten Fällen durch HBV-Mutanten ausgelöst, die zu einer Unterdrückung der HBeAg-Synthese führen. Sie geht mit einer geringen Spontanremissionsrate und einer persistierenden bzw. intermittierenden HBV-Replikation sowie schwer wiegender Leberentzündung verbunden mit progressiver Fibrosierung einher. Adefovir ist auch wirksam bei **Lamivudin-Resistenz** und zeigt bislang ein vorteilhaftes Resistenzprofil. Beschrieben ist das Auftreten einer **Adefovir-resistenten Mutante (rtN236T)** bei 1,6 % der Patienten mit HBeAg-positiver chronischer Hepatitis B nach 96 Wochen Nachbeobachtung.

Bei Behandlung mit Adefovir treten **Nebenwirkungen** wie Asthenie (>10 %) sowie Übelkeit, Flatulenz, Diarrhö, Dyspepsie, Bauch- und Kopfschmerzen (1-10%) auf. Bei der Behandlung von Patienten mit Lamivudin-resistentem HBV vor und nach Lebertransplantation wurden



**Abb. 2: Risiko der Entwicklung einer chronischen HBV-Infektion**  
Dargestellt ist die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer chronischen Hepatitis B in Abhängigkeit vom Lebensalter bei Infektion.

zusätzlich eine Erhöhung des Kreatininwerts (>10 %) sowie Niereninsuffizienz und Nierenversagen (1–10%) beobachtet. Daher wird eine regelmäßige **Überwachung der Nierenfunktion** empfohlen, die bei einer Kreatinin-Clearance < 50 ml/min engmaschig erfolgen sollte. Wegen der Strukturanalogie zu anderen Nukleosidanaloga kann die Entwicklung einer dabei beobachteten Laktatazidose und schweren Hepatomegalie mit Steatosis nicht ausgeschlossen werden. Bei AIDS-Patienten besteht grundsätzlich das Risiko einer Adefovir-assoziierten Resistenzmutation der reversen Transkriptase von HIV. Schwangere sollten Adefovir nur in Ausnahmefällen erhalten und Nicht-Schwangere für ausreichende Kontrazeption sorgen. Neugeborene von HBV-infizierten Müttern sollten eine passive und eine aktive Immunisierung erhalten und bei maternaler Adefovirtherapie nicht gestillt werden. Bei bestehender Überempfindlichkeit ist die Behandlung mit Adefovir kontraindiziert.

### Fazit

Die chronische Hepatitis B ist weltweit stark verbreitet. In Deutschland zählen die Mitarbeit in der Krankenversorgung, Drogenmissbrauch und Promiskuität (Sextourismus!) zu den wichtigsten Risiken für eine HBV-Infektion. Der verfügbare Impfstoff wird als wirksam und sicher eingeschätzt. Die Therapie der chronischen Hepatitis B ist schwierig und oft erfolglos. Es drohen Leberzirrhose, Leberversagen und hepatozelluläre Karzinome. Standardtherapeutika sind das Immunstimulanz Interferon alfa 2b sowie der Polymerase/Transkriptase-Hemmer und Nukleosidantimetabolit Lamivudin. Adefovirdipivoxil ist ebenfalls ein Nukleosidanalogen, welches bei HBeAg-positiver und HBeAg-negativer chronischer Hepatitis B sowie bei Lamivudinresistenz wirksam ist. Eine sorgfältige Überwachung der Nierenfunktion ist wegen potentiell nephrotoxischer Effekte erforderlich. Weblinks zum Thema:

<http://www.stanford.edu/group/virus/hepadna/>  
[www.uct.ac.za/depts/mmi/stannard/emimages.html](http://www.uct.ac.za/depts/mmi/stannard/emimages.html)  
<http://www.rcsb.org>

Herzlichst  
Ihr

