

DER ARZNEIMITTELBRIEF

Lamivudin zur Behandlung der chronischen Hepatitis B bei dekompensierter Leberzirrhose

Die Standardbehandlung der chronischen Hepatitis-B-Infektion ist die Monotherapie mit Interferon alpha. Diese sollte sechs Monate lang in einer Dosierung von 3 mal 5 bzw. 3 mal 6 Mill. E. Interferon pro Woche s.c. durchgeführt werden. Damit ist eine dauerhafte Besserung (Normalisierung der Transaminasen, Serokonversion von HBeAg zu Anti-HBe bzw. Verlust der HBV-DNA) bei ca. 30-40% der Patienten zu erreichen. Als Kontraindikation dieser Therapie gilt die HBV-assoziierte dekompensierte Leberzirrhose (Hopf, U., et al.: Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten: Z. Gastroenterologie [1997, 35, 971](#)). Bei diesen Patienten besteht als Therapieoption die Lebertransplantation. Eine potentielle Reinfektion des Transplantats ist dabei grundsätzlich keine Kontraindikation. Problematisch ist, daß viele Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose bereits während der Wartezeit auf ein Transplantat an Komplikationen (Blutungen, Infektionen usw.) sterben. Zur Behandlung von Patienten mit chronischer HBV-Infektion und dekompensierter Leberzirrhose werden neuerdings die Nukleosid-Analoga Lamivudin und Famiciclovir erprobt. Lamivudin hemmt kompetitiv die virale DNA-Polymerase und wird außerdem in neu synthetisierte HBV-DNA eingebaut, was zu einem direkten Kettenabbruch führt. Es liegen zahlreiche kleine Studien vor, in denen Lamivudin als Monotherapie (100 mg/d) eingesetzt wurde. Zusammenfassend läßt sich sagen, daß eine länger dauernde Therapie gut toleriert wurde und daß es zu einer Abnahme und auch zur Elimination der Virus-DNA kommt.

In einer jetzt von Villeneuve, J.P., et al. publizierten Studie (Hepatology [2000, 31, 207](#)) wurden insgesamt 35 Patienten mit einer chronischen Hepatitis B und dekompensierter Leberzirrhose (10 Patienten im Child-Pugh-Stadium B, 25 im Stadium C) mit Lamivudin (100 bzw. 150 mg/d) behandelt. Innerhalb der ersten sechs Monate starben fünf Patienten, sieben weitere konnten erfolgreich lebertransplantiert werden. Somit standen für die Auswertung der Studie insgesamt 23 Patienten zur Verfügung, die länger als sechs Monate lang (im Median 19 Monate) mit Lamivudin behandelt worden waren. Ein weiterer Patient aus dieser Untergruppe wurde nach 16 Monaten ebenfalls lebertransplantiert; zwei Patienten starben nach 17 bzw. 31 Monaten an Komplikationen der Leberzirrhose. Nach neunmonatiger Therapie zeigten sich die Ergebnisse, die in Tab. 1 wiedergegeben sind.

Bei allen Patienten konnte nach sechsmonatiger Therapie mit Lamivudin keine HBV-DNA im Serum mehr nachgewiesen werden. Bei drei Patienten wurden nach 9, 10 und 17 Monaten Mutationen in der YMDD-Region der reversen Transkriptase des HBV nachgewiesen. Der weitere klinische Verlauf (12, 15 und 30 Monate) der Patienten mit diesen (Lamivudin-) therapieresistenten Mutanten war jedoch nicht signifikant schlechter (erfaßt durch den Child-Pugh-Score).

Fazit: Vergleicht man diese teilweise positiven Verläufe mit der schlechten Prognose unbehandelter Patienten, erscheint ein Behandlungsversuch mit Lamivudin bei chronischer Hepatitis B und dekompensierter Leberzirrhose gerechtfertigt. Eine Indikation ergibt sich insbesondere bei Patienten, die für eine Lebertransplantation vorgesehen sind. Der Beginn der Therapie relativ kurz vor der Transplantation (Beginn mit der Meldung) erscheint am günstigsten, da es bei längerer Gabe von Lamivudin zur Entwicklung von Virusmutanten kommen kann.

Tabelle 1
Ergebnisse einer neunmonatigen Therapie mit Lamivudin bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose

Parameter	Vor Therapie	Nach Therapie
Serum-Bilirubin	67 ± 13 µmol/l	30 ± 4 µmol/l
Serum-Albumin	27 ± 1 g/l	34 ± 1 g/l
Child-Pugh-Punktwert	10,3 ± 0,4	7,5 ± 0,5
SGOT	125 U/l	25 U/l