

Press release**Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn****Frank Luerweg**

04/26/2006

<http://idw-online.de/en/news156277>Research results, Scientific Publications
Biology, Chemistry, Information technology, Medicine, Nutrition / healthcare / nursing
transregional, national**Hepatitis B: AIDS-Medikament hilft manchmal besser**

Das Medikament Adefovir (Handelsname Hepsera) galt bislang im Kampf gegen die Leberentzündung Hepatitis B als Waffe der Wahl. Doch nicht bei allen Patienten zeigt sie Durchschlagskraft. Wissenschaftler der Universitäten Gießen und Bonn haben zusammen mit Kollegen vom Heinrich-Pette-Institut in Hamburg herausgefunden, warum: Bei manchen Hepatitis B-Viren ist das Erbgut minimal verändert. Dadurch sind sie von Natur aus gegen Adefovir resistent. Als Alternative bietet sich ein Medikament an, das bisher hauptsächlich zur Behandlung von AIDS-Patienten eingesetzt wird: In der Studie drückte es die Konzentration der Virus-DNA im Blut auch bei den Patienten unter die Nachweisgrenze, die auf Adefovir nicht ansprechen. Die Ergebnisse erscheinen am Donnerstag im renommierten New England Journal of Medicine.

Weltweit sind nach Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation WHO rund 400 Millionen Menschen mit dem Hepatitis B-Virus infiziert. Die Erkrankung wird häufig chronisch, bei Kindern in rund neun von zehn Fällen. Gerade der chronische Verlauf ist gefährlich: Da die Leber immer wieder neuen Entzündungsschüben ausgesetzt ist, entwickeln viele Patienten im Laufe der Zeit eine Leberzirrhose. Eine häufige Spätfolge ist Leberkrebs. "Es ist nur schwer möglich, eine chronische Leberentzündung zu heilen, da sich das Virus gewissermaßen im Körper versteckt", erklärt der Bonner Virologe Dr. Oliver Schildgen. "Bei der Behandlung kommt es daher vor allem darauf an, den Erreger langfristig an seiner Vermehrung zu hindern." Das macht beispielsweise das Medikament Lamivudin: Es wird von der so genannten "reversen Transkriptase" - einem viralen Protein - bei der Vermehrung des Erregers in dessen Erbinformation eingebaut. Dies führt dazu, dass sich keine vollständige neue Virus-DNA mehr bilden kann.

Gegen Lamivudin entwickelt der Erreger jedoch häufig Resistenzen, so dass die Ärzte nach einiger Zeit meist auf einen anderen Wirkstoff zurückgreifen müssen. Als Alternative der Wahl galt bislang das Medikament Adefovir. Es verhindert ebenfalls die Virusvermehrung und führt nur selten zu neuen Resistenzen. "Einige Hepatitis-B-Virusstämme scheinen aber von Natur aus nicht auf Adefovir anzusprechen", sagt Schildgen. Zusammen mit der Arbeitsgruppe um Professor Dr. Wolfram Gerlich von der Universität Gießen hat der Bonner Wissenschaftler drei Patienten genauer untersucht, bei denen die Therapie mit Adefovir ohne Erfolg verlaufen war. Allen Testpersonen hatte man bereits vor Beginn der Behandlung eine Blutprobe entnommen und die Hepatitis B-Viren darin untersucht. "Bei allen drei Patienten wies die Virus-DNA an ein und demselben Punkt eine Mutation auf", fasst Professor Gerlich das Ergebnis zusammen. "Diese Veränderung im Erbgut scheint den Erreger natürlicherweise gegen Adefovir resistent zu machen." Das wurde im Labor durch Dr. Hüseyin Sirma und Professor Dr. Hans Will vom Heinrich-Pette-Institut in Hamburg durch Zellkultur-Studien bestätigt.

AIDS-Medikament als Alternative

Auch das AIDS-Virus verfügt über eine reverse Transkriptase, an die beispielsweise das AIDS-Medikament Tenofovir angreift. Da sie der reversen Transkriptase aus dem Hepatitis B-Virus ähnelt, wirkt Tenofovir auch gegen den Erreger der Leberentzündung. Bislang ist das Medikament aber nicht zur Behandlung von Hepatitis-Patienten zugelassen. Wenn Adefovir versagt, sollte Tenofovir zudem ebenfalls nicht helfen - so zumindest die Erwartung der Fachleute. Experten

sprechen von einer "Kreuzresistenz". Bei den drei Patienten der Studie versuchten die behandelnden Ärzte auch auf Anraten des Bonner Infektiologen Professor Dr. Jürgen Rockstroh dennoch die Therapie mit Tenofovir. Sie funktionierte hervorragend: Bis zu 500 Millionen Kopien Hepatitis B-DNA pro Milliliter fanden die Forscher nach Ende der erfolglosen Adefovir-Therapie im Blut ihrer Probanden. Die Tenofovir-Therapie drückte diesen Wert innerhalb von ein bis zwei Jahren unter die Nachweisschwelle von 30 Kopien pro Milliliter. "Seit einem Jahr finden wir im Blut unserer Patienten keine Virus-DNA mehr", sagt Professor Gerlich. Dass das Virus komplett eliminiert wurde, hält er dennoch für unwahrscheinlich. "Wenn wir die Therapie beenden, wird sich der Erreger wahrscheinlich wieder vermehren."

Diese Erkenntnisse waren überraschend, da bei zwei großen klinischen Studien des Herstellers von Adefovir mit jeweils 400 Patienten keine solchen "primären" Resistenzen festgestellt worden waren. Es ist lediglich der Aufmerksamkeit zweier niedergelassener Ärzte zu verdanken, Professor Heinz Hartmann in Herne und Martin Helm in Nürnberg, dass sie das unerwartete Therapieversagen bemerkten und die Proben der Patienten zur genaueren Untersuchung an die Laboratorien von Professor Gerlich und Dr. Schildgen sandten. Aus Schildgens Sicht zeigt die Studie, wie wichtig eine differenzierte Diagnose vor Beginn der Behandlung ist. "Hepatitis B ist nicht gleich Hepatitis B. Was gegen den einen Erregerstamm wirkt, kann gegen einen anderen völlig ohne Erfolg bleiben." Mit einer Sequenzuntersuchung der Erreger-DNA könne man schon im Vorfeld abchecken, welche Behandlungsoption am Erfolg versprechendsten sei - und damit auch jede Menge Geld sparen.

Kontakt:
Professor Dr. Wolfram Gerlich
Institut für Medizinische Virologie der Universität Gießen
Telefon: 0641/9941201
Wolfram.H.Gerlich@viro.med.uni-giessen.de

Dr. Oliver Schildgen
Institut für Medizinische Mikrobiologie und Immunologie
Universitätsklinikum Bonn
Telefon: 0228/287-1697
schildgen@mibio3.meb.uni-bonn.de