



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Veränderung klinisch-chemischer, histologischer und immunologischer Parameter unter Therapie mit Thymopentin bei Patienten mit chronisch aktiver Hepatitis B und C. Zwei prospektive Studien

Autor: Friedrich Mattusch
Einrichtung: I. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. E. Holm

In der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, ob und inwieweit die Anwendung von Thymopentin (TP-5) die Aktivität der Chronisch Aktiven Hepatitis B (CAHB) in Studie I und die der Chronisch Aktiven Hepatitis C (CAHC) in Studie II beeinflussen kann. Dies sollte anhand klinisch-chemischer, histologischer und in Studie II zusätzlich immunologischer Parameter untersucht werden.

Der Einsatz von TP-5 erfolgte unter der Vorstellung, daß der CAHB/CAHC eine ineffektive Elimination virusinfizierter Hepatozyten durch sog. Zytotoxische T-Lymphozyten (CTL) zugrunde liegt und daß TP-5, analog zu seiner Effizienz bei ebenfalls mit Immunschwäche einhergehenden Erkrankungen, über eine Steigerung der T-zellulären Immunität die Elimination virusinfizierter Zellen bei den o. g. chronischen Virushepatitiden herbeiführen könnte. In diesem Kontext sei auf den Nachweis spezifischer T-Zellschwächen gegen einzelne HCV-Antigene bei der CAHC verwiesen. Bis auf eine unter TP-5 zunehmende Antikörperproduktion gegen Hepatitis-B-Virus (HBV)-Antigene lagen keine Erkenntnisse der Wirkung von TP-5 auf die CAHB bzw CAHC vor.

In Studie I wurden 8 Patienten mit CAHB ohne ausgeprägte Leberzirrhose, von denen 6 Hepatitis B-Hüllantigen (HBe-Ag)- oder HBV-Desoxy nukleinsäure (HBV-DNA)-positiv waren, in einer ersten Behandlungsphase von 11-22 Wochen mit 1-3 maliger subkutaner Injektion von 100 mg TP-5 pro Woche behandelt. Darunter fiel die Aktivität der Aspartat-Aminotransferase (ASAT) signifikant und Virusreplikationsmarker serokonvertierten spätestens 4-8 Wochen nach Normalisierung der ASAT-Werte. Absetzen oder Dosisreduktion führte zu einer Reaktivierung der CAHB. Daher folgte bei 4 Patienten eine zweite und bei 2 Patienten eine dritte Behandlungsphase: Innerhalb von 7-19 Wochen fielen die Transaminasen erneut auf normale/fast normale Werte unter fast gleichzeitiger erneuter Serokonversion der Replikationsmarker ab. Die Dauer des Follow-up nach der ersten, zweiten oder dritten Therapiephase betrug 130 + 82 (s) Wochen. In dieser Zeit blieb die ASAT-Aktivität bei 6 Patienten normal und war bei 2 Patienten mäßig erhöht. Die Replikationsmarker blieben bei 6 Patienten negativ. Kontrollbiopsien der Leber bei 5 Patienten zeigten einen entscheidenden Rückgang der entzündlichen Infiltrate und Nekrosen. Insgesamt ergab sich, daß eine fortgesetzte, „adäquat“ dosierte Medikation von TP-5 (100-300 mg/Woche) die ASAT-Werte normalisierte, eine anhaltende Serokonversion von HBe-Ag und HBV-DNA begünstigte und das histologische Bild der „chronisch aktiven“ in das einer „minimalen“ Hepatitis überführte. Die regelhafte Persistenz von HBs-Ag blieb unbeeinflusst, wie dies auch unter Therapie mit INF-a bekannt war. Unter TP-5 fielen auch die Aktivität der Gamma-Glutamyl-Transferase (gGT) und der alkalischen Phosphatase signifikant ab.

In Studie II wurden 8 Patienten zwischen 26 und 56 Jahren mit CAHC, von denen 7 Hepatitis-C-Virus (HCV)-Ribonukleinsäure (RNA)- und 8 anti-HCV-positiv waren, 16 Wochen mit 100 mg TP-5 sc. 2-3mal/Woche behandelt. Die Aktivitäten der ASAT fielen signifikant ab, die der ALAT nicht, da die Vitamin-B6-abhängige ALAT-Synthese bei im Rahmen chronischer Leberschädigung eingeschränkter hepatischer Speicherkapazität für Vitamin B6 beeinträchtigt war. Die steigenden relativen und absoluten Monozytenzahlen bei unveränderten Neopterinwerten als monozytäre Stoffwechsellmarker führten denkbar zu höherem Potential an Antigenpräsentation, einer Hauptbedingung für erfolgreiche Viruselimination. Bei der Abnahme relativer CD8-positiver T-Zellen konnte nicht zwischen einer

Abnahme von T-Suppressor- und CTL differenziert werden, da beide Zellpopulationen CD8-positiv sind. Unveränderte Beta-2-Mikroglobulin-Werte wiesen auf nicht auf einen veränderten T-Zellrezeptor-Turnover hin. Die trendmäßige ($p=0,069$) Abnahme MHC-nicht-beschränkter CTL könnte auf eine Reduktion ungezielter autoaggressiver Aktivität hinweisen. Die Veränderungen der relativen CD19+-Zellen ohne Veränderung der Absolutzahlen sprechen nur bedingt für eine Verbesserung der humoralen Immunität.

Während lt. Literaturangaben die unspezifische T-zellreaktivität bei CAHC weitgehend als normal erachtet wird konnte Studie II bei 4 Patienten anhand pathologischer LTT-Werte vor Therapiebeginn Hinweise für einen zellulären Immundefekt aufzeigen, allerdings unter der Therapie mit TP-5 ohne Nachweis für eine signifikante Beeinflussung dieser unspezifischen T-Zellreaktivität im Lymphozyten-transformationstest und im Multitest Merieux.

Studie I und II erlauben einen aussagefähigen Vergleich mit IFN-alpha, dem derzeitigen Standardtherapeutikum der CAHB und CAHC, wegen der geringen Fallzahl noch nicht. Es darf jedoch hervorgehoben werden, daß nur 30-40 % der Patienten mit CAHB bzw. 20-50 % mit CAHC und gleichzeitig aktiver Virusreplikation auf IFN-alpha dauerhaft ansprachen. Insgesamt dokumentieren die vorliegenden Befunde, daß TP-5 gegen die CAHB und die CAHC erfolgreich und ohne relevante Nebenwirkungen eingesetzt werden konnte. Eine im engeren Sinne antivirale Wirkungskomponente der immunmodulatorischen Substanz ist nicht bekannt. Daher sollte untersucht werden, ob eine wahrscheinliche Verbesserung der Ansprechrate durch die Kombination mit IFN-alpha erzielt werden kann.