

ZERTIFIZIERTE FORTBILDUNG

# Therapie der chronischen Hepatitis-B-Infektion

Der Wirkstoff Telbivudin

Unter [CME.springer.de](http://CME.springer.de) können Leser von APOTHEKE + MARKETING Fortbildungspunkte sammeln: dazu einfach online die Fragen zu dem folgenden, praxisrelevanten Beitrag beantworten. Detaillierte Hinweise zur – kostenlosen – Teilnahme an der zertifizierten Fortbildung finden Sie auf Seite 50, in den Fragebogen einlesen können Sie sich auf Seite 51.

Übrigens: Der Online-Auftritt des gesamten CME-Angebots ist jetzt noch übersichtlicher! Überzeugen Sie sich selbst – mit einem Klick auf [cme.springer.de](http://cme.springer.de).

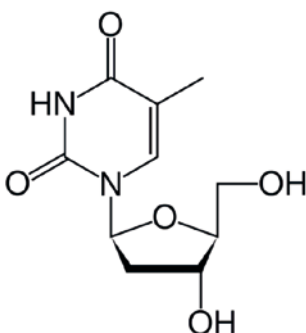


Eine Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus heilt in den meisten Fällen vollständig aus. Chronifiziert sich jedoch die Erkrankung, kann es zu schweren Leberkomplikationen kommen. Inzwischen steht eine ganze Palette an Wirkstoffen für eine Therapie der chronischen Hepatitis-B-Infektion zur Verfügung, die kürzlich um den Wirkstoff Telbivudin erweitert wurde.

## → Medizinische Chemie

### Molekülstruktur 2d Telbivudin

- Summenformel  $C_{10}H_{14}N_2O_5$
- CAS-Nummer 3424-98-4
- ATC-Code J05AF11
- Molare Masse 242,23 g·mol<sup>-1</sup>



→ **Historie:** Zur Behandlung einer chronischen Hepatitis B-Infektion sind eine Reihe von Medikamenten auf dem Markt, vor allem aus der Wirkstoffklasse der so genannten Nukleotid-Analoga wie Adefovir (Hepsera<sup>®</sup>) und das bereits aus der Behandlung von HIV-Infektionen bekannte Tenofovir (Viread<sup>®</sup>). Zudem kommen seit 1999 die Nukleosid-Analoga Lamivudin (Zeffix<sup>®</sup>) sowie seit 2006 Entecavir (Baraclude<sup>®</sup>) zum Einsatz. Im April 2007 erhielt mit Telbivudin (Sebivo<sup>®\*</sup>) ein weiterer Vertreter dieser Wirkstoffgruppe die Zulassung zur Behandlung der chronischen Hepatitis B.

Therapieziel dieser antiviralen Mittel ist es, den Verlauf der chronischen Hepatitis B zu mildern, indem die virale Replikation gehemmt wird. Damit sinkt das Risiko für das Auftreten von Spätfolgen einer Hepatitis-B-Infektion. Lange Zeit stellte die Gabe von Interferonen wie Alfa 2a- und 2b- Interferon (z. B. IntronA<sup>®</sup>, Roferon B<sup>®</sup>) oder der entsprechend pegylierten Vertreter (Peginterferon- $\alpha$ ) die einzigen Behandlungsoptionen bei HBV- Infektionen dar.

Telbivudin ist für die Behandlung der chronischen Hepatitis B bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung zugelassen. Hierbei muss die Virusvermehrung nachgewiesen sein, die mit den Anzeichen einer anhaltenden Leberentzündung wie erhöhten Glutamat-Pyruvat-Transaminase-(GPT)-Spiegeln einhergeht. Zudem muss eine aktive Entzündung bzw. eine Leberfibrose histologisch gesichert sein.

### Wirkmechanismus

Die virale Replikation unterscheidet sich in wesentlichen Merkmalen vom menschlichen Organismus: Die DNA des Hepatitis-B-Erregers muss nach Eintritt in die Leberzelle in deren DNA eingeschleust werden. Dieser Schritt wird durch das virale Enzym Reverse Transkriptase gesteuert. Telbivudin zählt zur Wirkstoffgruppe der so genannten nukleosidalen und nukleotidalen reversen Transkriptasehemmer. Diese Wirkstoffe zeichnen sich durch ihren gezielten Eingriff in die Virusreplikation aus, indem sie die Reverse Transkriptase hemmen und zum Kettenabbruch in der viralen DNA führen. Vertreter dieser Wirkstoffgruppe sind die bereits aus der Behandlung von HIV-Infektionen be-

### → Virusreplikation

Telbivudin hemmt die Reverse Transkriptase und verhindert so die Virusvermehrung.

### → Polymerase

Die Reverse Transkriptase wird auch als HBV-DNA-Polymerase bezeichnet.



### → Elimination

Telbivudin wird überwiegend über die Nieren ausgeschieden.

### → Behandlungsdauer

Wie lange mit Telbivudin behandelt wird, hängt von Laborparametern und dem histologischen Befund ab.



### → Nierenfunktion

Bei starker Einschränkung der Nierenfunktion muss die Telbivudin-Dosis angepasst werden.

kannten Arzneistoffe wie Zidovudin, Stavudin, Zalcitabin, Didanosin, Lamivudin sowie Adefovir und Tenofovir, wobei Zidovudin der erste Vertreter dieser Wirkstoffklasse war. Bei HIV ist die Erbinformation als RNA gespeichert, deren **Replikation** durch diese Arzneistoffe ebenfalls gestört oder sogar unterbunden wird.

## Klinische Pharmakologie

### Pharmakodynamik

Telbivudin ist ein synthetisches Thymidin-Nukleosid-Analogon mit Aktivität gegenüber der viralen HBV-DNA-Polymerase. Der Wirkstoff wird durch spezielle zelleigene Enzyme, so genannte Kinasen, in die aktive Triphosphat-Form phosphoryliert. Telbivudin-5'-Triphosphat hemmt die HBV-DNA-**Polymerase** (Reverse Transkriptase) über einen kompetitiven Mechanismus mit dem natürlichen Substrat, Thymidin-5'-Triphosphat. Letztlich führt Telbivudin zum Kettenabbruch in der Virus-DNA und blockiert so die Vermehrung des HB-Virus.

### Pharmakokinetik

Die Bindung von Telbivudin an menschliche Plasmaproteine ist in vitro gering. Sie beträgt nur 3,3 Prozent. Da beim Menschen keine Telbivudin-Metaboliten nachgewiesen wurden, beeinflusst Telbivudin auch das Cytochrom-P450-(CYP450-) Enzymsystem nicht. Telbivudin wird vorwiegend durch renale Exkretion der unveränderten Substanz eliminiert. Nach Erreichen von maximalen Blutkonzentrationen nimmt die Konzentration von Telbivudin im Plasma mit einer terminalen Eliminationshalbwertszeit von circa 42 Stunden ab. Nach peroraler Aufnahme einer Einzeldosis von 600 mg Telbivudin werden etwa 42 Prozent der Dosis innerhalb von sieben Tagen im Urin nachgewiesen. Da die renale Exkretion der vorwiegende **Eliminationsweg** ist, ist bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung sowie bei solchen, die eine Hämodialyse erhalten, eine Anpassung des Dosisintervalls erforderlich.

### Dosierung

Die empfohlene Dosis Sebivo® beträgt 600 mg einmal täglich und wird peroral mit oder ohne Nahrung eingenommen. Die **Behandlungsdauer** einer Hepatitis-B-Virusinfektion richtet sich nach virologischen, biochemischen und histologischen Befunden. Die Kriterien eines Therapieansprechens sind ein dauerhafter Abfall der HBV-DNA, eine dauerhafte HBe-Serokonversion und Verlust des HBsAg. Das Oberflächenantigen (HBsAg), früher auch unter Australia-Antigen bekannt, steht in Beziehung zu der Oberflächenhülle des Virus. Ist dieses Antigen im Serum nachweisbar, spricht dieser Befund für eine aktive HBV-Infektion und eine Infektiosität des Blutes.

Unter HBe-Serokonversion wird der Verlust von HBeAg und Verlust von HBV-DNA mit Nachweis von Anti-HBe in zwei aufeinander folgenden Serumproben in einem Abstand von mindestens drei bis sechs Monaten verstanden. Anti-HBe sind gegen HBeAg gerichtete Antikörper und dienen ebenso zur Verlaufskontrolle der Hepatitis-B-Erkrankung. Bei HBeAg-positiven Patienten sollte die Behandlung mindestens bis zur HBs-Serokonversion oder bis zu einem Wirksamkeitsverlust durchgeführt werden. Bei HBeAg-negativen Patienten sollte die Behandlung mindestens bis zur HBs-Serokonversion oder bis Anzeichen für einen Wirksamkeitsverlust vorliegen, durchgeführt werden.

Biochemische Marker zur Verlaufskontrolle der chronischen Hepatitis-B-Erkrankung sind eine dauerhafte Normalisierung der Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT bzw. Alaninaminotransferase, bekannt als ALT oder ALAT).

Liegt bei den Patienten eine Einschränkung der **Nierenfunktion** mit einer Kreatinin-Clearance von  $\geq 50$  ml/min vor, ist keine Anpassung der empfohlenen Telbivudin-Dosis erforderlich. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance  $< 50$  ml/min, einschließlich solcher mit terminaler Niereninsuffizienz (ESRD), die eine Hämodialyse erhalten, ist eine Anpassung des Dosisintervalls erforderlich. Die Pharmakokinetik von Telbivudin war bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht verändert, so dass hier keine Dosisanpassung erforderlich ist.

Für Kinder und Jugendliche unter 16 Jahren werden keine Angaben zur Dosierung gemacht, da noch keine Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit vorliegen. Eine

Therapie mit Telbivudin wird für diese Altersgruppe nicht empfohlen. Auch für Patienten, die älter als 65 Jahre sind, liegen keine Daten vor, so dass für diese Patientengruppe ebenfalls keine Dosierempfehlung gegeben werden kann.

### Gegenanzeigen

Das Medikament darf nicht angewandt werden, wenn eine Allergie gegen Telbivudin oder einen der sonstigen Bestandteile der Filmtabletten vorliegt.

### Nebenwirkungen

Die häufigsten **Nebenwirkungen** unter der Therapie mit Telbivudin sind Kopfschmerzen, Schwindel, Husten, Anstieg von Amylase und Lipase im Blut, Magen-Darm-Probleme, Hautausschlag und Müdigkeit. Bei längerer Behandlung wurden auch ein Anstieg der Kreatin-Phosphokinase sowie Fälle von Myopathie und Myalgie beobachtet.

Unter der Anwendung von Nukleosid-/Nukleotid-Analoga wurde das Auftreten von Laktazidosen beschrieben, ohne dass es zu einem als Hypoxämie bezeichneten Absinken des Sauerstoffgehaltes im Blut kommt. Meist geht diese Stoffwechselveränderung mit einer ausgeprägten Vergrößerung und Verfettung der Leber, einer so genannten Hepatomegalie mit Steatose, einher. Da Telbivudin ein Nukleosid-Analogon ist, kann dieses Risiko nicht ausgeschlossen werden. Die Behandlung mit Nukleosid-Analoga sollte abgesetzt werden, wenn es zu einem schnellen Anstieg der Transaminasen-Spiegel, zu einer progressiven Hepatomegalie oder zu einer metabolischen Azidose/Laktazidose unbekannter Ätiologie kommt.

### Wechselwirkungen

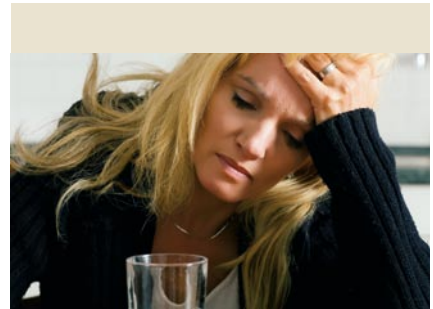
Da Telbivudin vorwiegend renal ausgeschieden wird, kann die gleichzeitige Gabe mit Substanzen, die die Nierenfunktion beeinflussen (wie z. B. Aminoglykoside, Schleifendiuretika, Platinverbindungen, Vancomycin, Amphotericin B), die Plasmakonzentrationen von Telbivudin und/oder der gleichzeitig gegebenen Substanz beeinflussen. Bei Kombination von Telbivudin mit diesen Arzneimitteln ist Vorsicht geboten. Die Steady-State-Pharmakokinetik von Telbivudin war nach mehrfacher Gabe in Kombination mit Lamivudin, Adefovir-Dipivoxil, Ciclosporin oder pegyliertem Interferon alfa-2a unverändert. Daten einer klinischen Studie, in der eine Kombination von Telbivudin (600 mg täglich) und pegyliertem Interferon alfa-2a (180 Mikrogramm einmal pro Woche subkutan) untersucht wurde, weisen darauf hin, dass diese Kombination mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer peripheren Neuropathie assoziiert ist. Da Telbivudin kein Substrat, keinen Hemmstoff oder Induktor des Cytochrom-P450-(CYP450)-Enzymsystems darstellt, ist das Potenzial für CYP450-vermittelte Arzneimittelwechselwirkungen äußerst gering.

### Schwangerschaft und Stillzeit

Die Wirkung von Telbivudin auf die **Schwangerschaft** und das ungeborene Kind sind nicht bekannt. Daher darf Telbivudin in der Schwangerschaft nur gegeben werden, wenn der Nutzen für die Mutter das potenzielle Risiko für den Fetus überwiegt. Es liegen keine Daten zum Einfluss von Telbivudin auf eine HBV-Übertragung von der Mutter auf das Kind vor. Aus diesem Grund sind geeignete Maßnahmen zu ergreifen, um eine neonatale HBV-Infektion zu verhindern. In Ratten geht Telbivudin in die Muttermilch über. Es ist nicht bekannt, ob Telbivudin beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Frauen dürfen nicht stillen, wenn sie das neue Nukleosid-Analogon einnehmen.

### Pharmaökonomische Aspekte

Sebivo® 600 mg ist in Packungen zu 28 (N2) und 96 (N3) Tabletten erhältlich. Der Apothekenverkaufspreis beträgt für die N2 495 Euro und für die N3 1700,27 Euro, was bei der empfohlenen Tagesdosierung von 600 mg Telbivudin Tagestherapiekosten von circa 17,70 Euro bedingt (Stand Mai 2008). Die anderen Vertreter der Nukleosid-Analoga zur Behandlung der chronischen Hepatitis-B-Infektion verursachen Tagestherapiekosten von 4,26 Euro (Lamivudin – Zeffix®) bis circa 22,71 Euro für Adefovir (Hepsera®). Pharmakoökonomische Vergleichsstudien mit Sebivo® liegen noch nicht vor.



#### → Nebenwirkungen

Telbivudin kann vor allem Kopfschmerzen, Schwindel und Husten auslösen.

#### → Wechselwirkungen

Bei einer Therapie mit Telbivudin müssen zahlreiche Interaktionen mit häufig angewandten Arzneistoffen beachtet werden, wie Schleifendiuretika oder Aminoglykosidantibiotika.



#### → Schwangerschaft

Das neue Medikament darf in Schwangerschaft und Stillzeit nicht angewandt werden.





### → Hepatitis B

Hepatitis B wird über Sexualkontakte, über verunreinigte Transfusionen oder Injektionen übertragen.

### → Akute Infektion

Eine akute Hepatitis-B-Infektion heilt häufig von selbst aus. Als chronisch wird eine solche Infektion bezeichnet, wenn sie länger als sechs Monate besteht.



### → Behandlung

Eine akute HBV-Infektion wird behandelt, um Komplikationen wie eine Leberzirrhose oder Leberkrebs zu verhindern.

## Klinik

Als eine akute Virushepatitis wird eine Entzündung des Leberparenchyms bezeichnet, die durch verschiedene Hepatitis-Viren verursacht wird. Hepatitis-Viren sind Erreger einer beim Menschen auftretenden, ansteckenden Allgemeininfektion, die sich u. a. an der Leber manifestiert. Dabei werden das Hepatitis-A-Virus (Abk. HAV), Hepatitis-B-Virus (HBV), Hepatitis-C-Virus (HCV), Hepatitis-D-Virus (HDV), Hepatitis-E-Virus (HEV), Hepatitis-F-Virus (HEF) unterschieden. Hepatitis A und B sind die häufigsten Formen; gegen beide ist die Prophylaxe über eine Schutzimpfung, auch in Kombination, möglich (z. B. Engerix<sup>®</sup>, Havrix<sup>®</sup>, Hb Vax Pro<sup>®</sup>, Twinrix<sup>®</sup>).

Der Hepatitis-B-Virus stellt ein kubisches Virus mit einem Durchmesser von 42 bis 45 Nanometer mit ringförmig doppelsträngiger DNA aus der Familie Hepadnaviridae dar. Die Struktur des Virus wird von der äußeren Hülle des HB-Virus mit einem Hepatitis-B-Oberflächen(surface)-Antigen (HBsAg) gebildet. Der Innenkörper, der so genannte „core“, enthält das Kernantigen HBcAg (Ø 27nm), eine DNA-Polymerase sowie eine Phosphokinase. Das freie HBcAg ist nur in Leberzellkernen nachweisbar. Das HBeAg ist im Akutstadium der Erkrankung und bei einem Teil der chronischen Virusträger im Blut nachweisbar und gilt neben den HBsAg als wichtiger Hinweis auf Infektiosität.

Die auch als Serumhepatitis bekannte **Hepatitis B** kann über Sexualkontakte oder über verunreinigte Bluttransfusionen und Injektionsspritzen übertragen werden. Auch von infizierten Schwangeren kann der Erreger auf den Fetus oder das Neugeborene übertragen werden. Schätzungen zufolge sind weltweit jedes Jahr zwischen 0,6 bis eine Million Todesfälle auf eine Infektion mit Hepatitis-B-Viren zurückzuführen. Es gibt große Unterschiede in der Prävalenz, je nach geografischer Lage, ethnischer Zugehörigkeit und Risikoverhalten. Das Hepatitis-B-Virus steht für eine Vielzahl von Lebererkrankungen, vom subklinischen Trägerstatus bis zur akuten Hepatitis, zur chronischen Hepatitis, zur Zirrhose und zum hepatozellulären Karzinom.

Die akute Hepatitis-B-Virus-**Infektion** geht mit Erhöhung der Transaminasen, des Serumbilirubins sowie einer Leberfunktionseinschränkung einher. Sie ist häufig selbstlimitierend. Als persistierende Hepatitis-B-Virus-Infektion bezeichnet man eine länger als sechs Monate fortbestehende Infektion mit dem HBV. Eine persistierende HBV-Infektion kann periodisch oder längerfristig klinisch und/oder biochemisch asymptomatisch verlaufen und in eine chronisch Verlaufsform mit Leberzellschädigungen übergehen.

## Diagnostik

Die virologisch-serologische Diagnostik einer akuten Hepatitis B umfasst den Nachweis des Oberflächenantigens HBsAg. Ist dieses Antigen im Serum nachweisbar, spricht dieser Befund für eine aktive HBV-Infektion und für eine Infektiosität des Blutes. Charakteristischerweise tritt HBsAg während der Inkubationszeit auf, normalerweise ein bis sechs Wochen vor dem Ausbruch klinischer oder laborchemischer Krankheitszeichen. Das Core-Antigen (HBcAg) steht in Beziehung zu dem Kern des Virus. Es kann in infizierten Leberzellen gefunden werden, ist jedoch im Serum nicht nachweisbar. Gegen HBcAg gerichtete Antikörper (anti-HBc) treten im Allgemeinen zu Beginn der klinischen Symptome auf. Die Diagnostik einer chronischen Hepatitis B erfordert sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte. Zu dieser gehören der Nachweis von HBsAg, Anti-HBc und der HBV-DNA.

## Therapie

Die **Behandlung** der chronischen Hepatitis B richtet sich nach der Symptomatik und den biochemischen Befunden und wird unterschieden zwischen einer aktiven Hepatitis und einem symptomlosen Virusträger. Die aktive Hepatitis wird behandelt, um das Risiko für das Auftreten von Komplikationen wie einer Leberzirrhose und/oder eines hepatozellulären Leberkrebs zu senken. Virustatika verhindern, dass sich die Hepatitisviren im Körper vermehren. Die Therapie muss über Monate erfolgen, wobei in einem Großteil der Fälle die Hepatitis B ausheilt. Interferon wird über mehrere Monate appliziert. Früher wurden außerdem Glukokortikoide verabreicht, die jedoch zu keiner nachhaltigen Besserung geführt haben und heute kontraindiziert in der Behandlung sind. Bei etwa einem Drittel der Patienten führt die Therapie zu einer Besserung der Hepati-

tis B. Im Endstadium der Hepatitis B mit einer Leberzirrhose kann eine Lebertransplantation helfen. Der symptomlose Virusträger sollte sich regelmäßig vom Arzt untersuchen lassen und die Aufnahme leberschädigender Substanzen meiden.

### Prophylaxe

Eine **Schutzimpfung** vor einer Hepatitis-B-Infektion ist möglich und wird bei allen Kindern und Jugendlichen empfohlen. Sie ist als Bestandteil in den Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) der Bundesrepublik Deutschland im Impfkalendarium enthalten. Die Schutzimpfung richtet sich an Personen, die in Heil- und Pflegeberufen tätig sind, bzw. an Risikogruppen wie Dialysepatienten, Drogenabhängige und Homosexuelle. Reisende in Risikogebiete sollten ebenfalls nicht auf den Impfschutz verzichten. Um eine möglichst gute Durchimpfung der Bevölkerung zu erzielen, wird eine Immunisierung gegen das Hepatitis-B-Virus bereits zusammen mit den Standardimpfungen im Kleinkindalter empfohlen.

### Pharmazeutische Technologie

Sebivo® ist als Filmtablette erhältlich.

### Klinische Pharmazie

Telbivudin wurde in der zwei Jahre dauernden **Studie** Globe (Global Leadership & Organization Behaviour Effectiveness) bei insgesamt 1367 Erwachsenen mit chronischer Hepatitis B (HBeAg-positiv: 921; HBeAg-negativ: 446) mit Lamivudin (einmal täglich 100 mg) verglichen. Lamivudin galt bisher als das Standard-Nukleosidanalogon in dieser Indikation. Dabei war Telbivudin signifikant stärker antiviral wirksam als Lamivudin, gleichzeitig entwickelten sich seltener Resistenzen. Das Sicherheitsprofil der beiden Nukleosidanaloga war vergleichbar. Unter Telbivudin sprachen 64 Prozent der HBeAg-positiven Patienten auf die Therapie an (Senkung der Viruslast unter 105 Kopien/ml bei gleichzeitiger Normalisierung der Alanin-Aminotransferase-(ATL-) Werte oder HBeAg-Verlust), gegenüber 48 Prozent bei der Behandlung mit Lamivudin. Die Absenkung der HBV-DNA unter die PCR-Nachweisgrenze wurde bei 56 Prozent der HBeAg-positiven Patienten unter Telbivudin-Gabe, dagegen nur bei 39 Prozent unter Lamivudin-Therapie erreicht. Eine HBeAg-Serokonversion erreichten unter Telbivudin-Behandlung 30 Prozent der HBeAg-positiven Patienten (Lamivudin: 25 Prozent).

Sollte unter der Behandlung der zu messende Virustiter nur ungenügend abfallen, spricht das für eine primäre Resistenz des Arzneistoffs, sofern das Medikament regelmäßig eingenommen wurde. In vielen Studien wurden unter der Therapie mit Lamivudin Mutationen im Polymerasegen des HB-Virus beschrieben, die zu Resistenzen führten. Zum Teil sind auch Kreuzresistenzen über mehrere Nukleosid-/Nukleotid-Analoga beschrieben. Hier sollte dann ein geeigneter **Therapiewechsel** vorgenommen werden. Die meisten Patienten werden derzeit mit Lamivudin behandelt, obwohl es eine geringe Resistenzbarriere hat. So sind nach vier Jahren etwa zwei Drittel der Patienten dagegen resistent. Als Add-on-Kombinationspartner sind wegen der fehlenden Kreuzresistenz die Nukleotid-Analoga Adefovir und Tenofovir geeignet. Die Nukleosid-Analoga Telbivudin und Entecavir sind bei Lamivudin-Resistenz nicht geeignet. +

\*Telbivudin (Sebivo®, Novartis-Pharma)

**Korrespondierender Autor:** Apotheker Andreas Fuchs | Augsburger Straße 57a | 01309 Dresden | Kontakt: andreas.fuchs@mailbox.tu-dresden.de

### → Online punkten

Den Fragebogen zu diesem Text finden Sie online zur Beantwortung unter [CME.springer.de](http://CME.springer.de) bzw. zum Einlesen auf Seite 51. Genaue Hinweise zur Teilnahme: Seite 50.

#### → Schutzimpfung

Eine Immunisierung gegen das HB-Virus wird von der Stiko empfohlen.



#### → Studie

Die Wirksamkeit von Telbivudin im Vergleich zu Lamivudin wurde in der Globe-Studie gezeigt.



#### → Therapiewechsel

U. a. wurden teilweise Kreuzresistenzen über mehrere Nukleosid-/Nukleotid-Analoga beschrieben.