

Hepatitis B

Die Hepatitis B wird durch das Hepatitis-B-Virus (HBV) verursacht. Weltweit gehört sie zu den häufigsten übertragbaren (ansteckenden) Krankheiten: Nach Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation haben etwa zwei Milliarden Menschen eine HBV-Infektion durchgemacht; schätzungsweise 350 Millionen Menschen sind chronische Hepatitis-B-Träger. In einigen tropischen und subtropischen Ländern sind fast 30 % der Bevölkerung chronische Hepatitis-B-Träger.

In Deutschland haben ca. 6 % der Bevölkerung eine HBV-Infektion hinter sich, um die 0,6 % (zwischen 250 000 und 650 000 Personen) sind chronisch Hepatitis-B-infiziert. Bei Menschen mit HIV allerdings ist der Anteil derer, die eine Hepatitis B durchgemacht haben, sehr viel höher als im Durchschnitt der Bevölkerung; Schätzungen gehen von ca. 2800 Patient(inn)en mit einer HIV/HBV-Doppelinfektion aus.

Übertragungswege

Anders als HAV wird das Hepatitis-B-Virus nicht in erster Linie fäkal-oral, sondern durch Blut und beim Sex übertragen. HBV ist im Blut in hoher Konzentration vorhanden; in geringerer Menge, die aber für eine Ansteckung immer noch ausreichen kann, auch in Speichel, Muttermilch, Samenflüssigkeit, Vaginalsekret, Menstruationsblut und Tränenflüssigkeit.

In Deutschland wird HBV gegenwärtig schätzungsweise in **60–70 % der Fälle beim Sex** (vaginal, anal, oral) **übertragen**, da HBV ja in allen Flüssigkeiten, die beim Sex eine Rolle spielen, zu finden ist. **Das Risiko erhöht sich, wenn auch Blut im Spiel ist**, denn für eine Infektion reicht schon eine kleinste Menge Blut aus, wenn sie – z. B. über winzige

Verletzungen der Haut oder Schleimhaut – in den Körper gelangt.

Kontakt mit infiziertem Blut ist auch **in Krankenhäusern** (von Patient zu Patient oder zu Personal, aber auch von Personal zu Patient), bei **intravenösem Drogengebrauch** (insbesondere bei gemeinsamem Gebrauch von Spritzen und Zubehör), **beim Tätowieren, Piercen, Ohrlochstechen** (wenn mit nicht genügend desinfiziertem Gerät gearbeitet wird), bei **gemeinsamer Benutzung von Zahnbürsten, Rasierzeug und Ähnlichem** sowie **in der Schwangerschaft und während der Geburt** der häufigste Ansteckungsweg. Auch **durch Muttermilch** (beim Stillen) kann HBV übertragen werden.

Das Risiko einer Ansteckung durch Blutprodukte wird auf 1:50 000 bis 1:200 000 geschätzt.

Infektiosität

Eine Ansteckungsfähigkeit besteht – unabhängig davon, ob Krankheitssymptome auftreten oder nicht –, solange HBV-DNA (= Virus-Erbsubstanz), HBsAg oder HBeAg (= HBs- bzw. HBe-Antigen, Bestandteile der Virushülle) als Merkmale der Virusvermehrung nachweisbar sind (siehe auch „Diagnose“, S. 29). Bei chronisch infizierten HBV-Trägern kann das jahrelang der Fall sein. Die Ansteckungsgefahr hängt von der Konzentration der Viren im Blut und der Art des Kontaktes ab; kurz vor Ausbruch der Krankheitssymptome ist sie am höchsten.

Besonders Gefährdete

Personen mit häufig wechselnden Sexualpartner(inne)n, Menschen, die mit chronisch infektiösen Personen zusammenleben,

intravenös Drogen Gebrauchende (die Infektionsraten erreichen hier 50 % und mehr), Dialysepatient(inn)en, Personal und Patient(inn)en/Insass(inn)en bzw. Bewohner(inn)en von Heil-, Pflege- und Gefängnis-einrichtungen sowie von Heimen.

Neugeborene, bei deren Müttern HBsAg oder HBeAg nachweisbar sind, haben ohne vorbeugende Maßnahmen ein Infektionsrisiko von bis zu 95 %!

Vorbeugung

Die sicherste Vorbeugung gegen Hepatitis B ist eine Schutzimpfung durch aktive Immunisierung mit einem Tot-Impfstoff (siehe S. 13). Bei Menschen mit intaktem Immunsystem ist die Impfung zu über 90 % erfolgreich (bei Kindern 97-99%). Deutlich schlechtere Impfergebnisse zeigen sich bei geschwächtem Immunsystem, zum Beispiel bei Patient(inn)en, die nach einer Organtransplantation oder im Rahmen einer Krebsbehandlung immunsuppressive Medikamente bekommen (sie unterdrücken das Immunsystem), bei Dialysepatient(inn)en oder bei HIV-Infizierten mit fortgeschrittener Immunschwäche (siehe S. 14). Die Impfantwort hängt von der CD4-Zellzahl ab: Bei 350-500 CD4-Zellen sprechen nur etwa 50 % der Impflinge auf die Impfung an. Schlägt eine Impfung nicht an, wird eine Wiederholung mit höherer Dosis in mehreren Schritten empfohlen, bis ein ausreichender Impfschutz erreicht ist. Möglich ist auch, dass ein bestehender Impfschutz vorzeitig verloren geht. Ist keine Immunität mehr vorhanden, sollte nach Erholung des Immunsystems eine Auffrischungsimpfung oder eine erneute Impfung nach Impfschema erfolgen.

Impfen lassen sollten sich alle Menschen, die zu den gefährdeten Gruppen gehören und bei denen keine ausreichende Menge von Antikörpern gegen Hepatitis-B-Virus nachweisbar ist; hierzu gehören nach den Empfeh-

lungen der Ständigen Impfkommision⁹ u.a. Hepatitis-B-gefährdetes Personal (einschließlich Reinigungspersonal) im Gesundheitsdienst, in psychiatrischen oder vergleichbaren Fürsorgeeinrichtungen, Personen, die durch Blutkontakte mit möglicherweise infizierten Personen gefährdet sind, z.B. betriebliche oder ehrenamtliche Ersthelfer/innen, Mitarbeiter/innen von Rettungsdiensten, Polizist(inn)en, Sozialarbeiter/innen und Gefängnispersonal mit Kontakt zu Drogengebraucher(inne)n, Dialysepatient(inn)en, Patient(inn)en mit häufiger Übertragung von Blutprodukten (z. B. Bluter/innen), Patient(inn)en vor ausgedehnten chirurgischen Eingriffen (z. B. Operationen unter Verwendung der Herz-Lungen-Maschine), Personen mit chronischen Lebererkrankungen sowie HBsAg-negative HIV-Positive, Menschen, die mit HBsAg-Trägern in einer Gemeinschaft leben (z. B. in Familie, Wohngemeinschaft, Kindergarten, Schule, Pflegestätte, Heim, Gefängnis), homosexuell aktive Männer, Drogengebraucher/-innen und Prostituierte sowie Reisende in Regionen mit hoher Hepatitis-B-Prävalenz (= weiter Hepatitis-B-Verbreitung) bei längerfristigem Aufenthalt oder bei zu erwartenden engen Kontakten zur einheimischen Bevölkerung.

Eine Übertragung von der Mutter auf das neugeborene Kind kann in mehr als 95 % der Fälle verhindert werden, wenn man unmittelbar nach der Geburt eine passive Immunisierung beim Baby durchführt und parallel mit einer aktiven Immunisierung (siehe S. 13 f.) beginnt; auch auf das Stillen muss dann nicht verzichtet werden. Die Art der Entbindung hingegen – natürliche Geburt oder Kaiserschnitt – spielt, anders als bei einer HIV-Infektion der Mutter (siehe S. 28), hinsichtlich des Übertragungsrisikos keine Rolle.

⁹ Quelle: www.rki.de; Stand: Juli 2002

Bei HBV/HIV-koinfizierten Schwangeren gelten die gleichen Vorsichtsmaßnahmen wie bei HIV, d. h. es wird empfohlen, das Baby per Kaiserschnitt auf die Welt zu bringen und auf das Stillen zu verzichten.

Das Risiko einer sexuellen Übertragung wird durch Kondomgebrauch erheblich verringert, aber nicht ausgeschlossen – schließlich kann HBV z. B. auch bei anal-oralen Praktiken („Rimming“) oder beim Küssen übertragen werden.

Bei injizierendem Drogengebrauch verringert Safer Use das Infektionsrisiko, also die Verwendung des eigenen, sterilen Spritzbestecks (Spritze, Nadel, Zubehör wie Filter, Löffel, sauberes Wasser).

In medizinischen Einrichtungen wie Kliniken, Arzt- und Zahnarztpraxen oder Dialysestationen – Hepatitis B ist weiterhin die häufigste berufsbedingte Infektionskrankheit im Gesundheitswesen – sowie bei Tätigkeiten mit Verletzungsgefahr wie Maniküre, Pediküre, Tätowierungen oder Piercings sind die für Hepatitis B gültigen Hygiene- und Desinfektionsregeln einzuhalten.¹⁰ Der einfachste Weg, um Instrumente zu sterilisieren, ist ein mindestens zehnminütiges Erhitzen auf 100°C. Für die Desinfektion von Oberflächen sind Mittel auf der Basis von Aktivchlor, Perverbindungen bzw. Aldehyden einzusetzen; allerdings sind diese Verfahren nicht absolut sicher. Zur Händedesinfektion die Hände zunächst drei Minuten mit Wasser und Seife waschen, danach gängige Händedesinfektionsmittel (auf der Basis von Alkoholen oder Aktivchlor) anwenden und diese lang genug (meist zwei Minuten) einwirken lassen.

Maßnahmen für Patient(inn)en und Kontaktpersonen

Bei Einhaltung der im Haushalt allgemeinen üblichen Hygiene ist das Risiko für andere gering. HBV-Träger können Gemeinschaftseinrichtungen besuchen bzw. dort ihrer Tätigkeit nachgehen.

Personen, die in einem Haushalt mit Menschen mit Hepatitis B leben, sie pflegen oder betreuen (auch in der Schule), sowie Partner/innen von HBV-Infizierten sollten sich – sofern kein Impfschutz besteht – möglichst impfen und den Impferfolg kontrollieren lassen. Eine gemeinsame Benutzung von Nagelschere, Zahnbürste, Rasierapparat oder Ähnlichem sollte vermieden werden.

Personen mit akuter Hepatitis B, die im Gesundheitswesen arbeiten, sollten keinen Kontakt zu Patient(inn)en haben. Im Gesundheitswesen tätige chronisch Hepatitis-B-Infizierte sollten die üblichen Hygieneregeln beachten (siehe „Vorbeugung“, S. 27), um Patient(inn)en nicht zu gefährden. Es scheint aber nicht gerechtfertigt, Hepatitis-B-positives Personal aus der Patientenversorgung auszuschließen, da bei Einhaltung der Hygieneregeln die Ansteckungsgefahr gering ist. Diese Regeln schützen im Übrigen auch HBV-negatives Personal vor HBV-positiven Patient(inn)en. Sinnvoll ist – sowohl zum Schutz des Personals als auch zum Schutz der Patient(inn)en – die aktive Immunisierung (siehe S. 13) für im Gesundheitswesen Tätige.

¹⁰ Siehe hierzu auch die „Liste der vom Robert Koch-Institut geprüften und anerkannten Desinfektionsmittel und -verfahren“ unter www.rki.de

► Post-Expositions-Prophylaxe

Bei einer möglichen Ansteckung (z. B. durch Nadelstichverletzung¹¹ oder Sexualkontakt mit Hepatitis-B-Ausscheider/in oder bei Neugeborenen von Müttern mit Hepatitis B) wird empfohlen, so schnell wie möglich passiv zu immunisieren (siehe S. 14; optimal wäre innerhalb einer Stunde, empfohlen wird innerhalb von sechs Stunden; aufgrund der in Einzelfällen sehr kurzen Inkubationszeit sollte die Passivimpfung nicht später als 48 Stunden nach dem Viruskontakt stattfinden) und zugleich mit einer aktiven Schutzimpfung zu beginnen. Dadurch wird die Wahrscheinlichkeit einer Infektion wesentlich verringert; erfolgt dennoch eine Ansteckung, verläuft die Erkrankung deutlich milder.

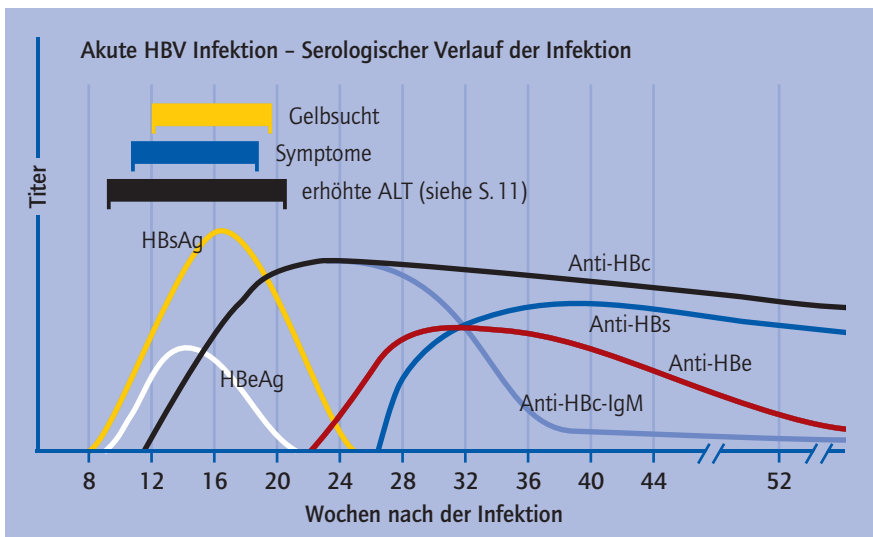
Das Risiko einer HBV-Übertragung von der Mutter auf ihr Kind während oder nach der Geburt liegt ohne eine Post-Expositions-Prophylaxe bei etwa 95 %. In 5–10 % der Fälle infizieren sich die Kinder allerdings bereits in

der Gebärmutter; in diesen Fällen kommt die Post-Expositions-Prophylaxe zu spät.

Diagnose

Eine Hepatitis B wird in der Regel durch den Nachweis von Antikörpern gegen Bestandteile (Antigene) der Virushülle (Anti-HBs, Anti-HBe) oder gegen innere Eiweißbestandteile (Anti-HBc = Immunglobuline der Klassen IgM und IgG) festgestellt. HBs-, HBe- und HBc-Antigene können auch direkt im Blut gemessen werden, doch ist diese Nachweismethode weniger empfindlich. Auch HBV-Erbinforma-tion kann nachgewiesen werden, z. B. durch Polymerasekettenreaktion (PCR); die Konzentration der HBV-DNA (Virämie) ist ein Maß für die Infektiosität.

Wie die folgende (idealtypische) Abbildung zeigt, sind diese Marker zu verschiedenen Zeitpunkten einer Hepatitis-B-Infektion nachweisbar:



¹¹ Der bloße Kontakt gesunder Haut (ohne Wunde oder Ekzem) mit Hepatitis-B-haltiger Körperflüssigkeit ist kein Grund für eine Post-Expositions-Prophylaxe.

Zur Abbildung auf Seite 29:

Etwa sechs bis acht Wochen nach einer Ansteckung (also mehrere Tage, manchmal Wochen vor dem Auftreten klinischer Symptome) kann man in der Regel **HBs-Antigen (HBsAg)** im Blut nachweisen, nur bei etwa 5 % aller Infektionen ist das nicht der Fall. Die HBsAg-Konzentration erreicht mit dem Auftreten der typischen Symptome die höchste Konzentration und fällt danach allmählich wieder ab. Ist HBsAg mehr als sechs Monate nach Beginn der Erkrankung noch nachzuweisen, hat man es mit einer chronischen Hepatitis-B-Infektion zu tun; die Patient(inn)en müssen als infektiös gelten.

Bei normalem Verlauf der Erkrankung treten kurz nach dem Verschwinden von HBsAg Antikörper gegen diesen Virusbestandteil auf (**Anti-HBs**): Zeichen für die Eliminierung des Virus und das Ende der Infektiosität. Auch nach erfolgreicher Impfung lässt sich Anti-HBs nachweisen. Ist die HBs-Konzentration hoch genug, besteht in der Regel Immunität gegen eine (erneute) Infektion. Nur bei einer sehr seltenen HBsAg-Mutation können sich die Betroffenen trotz Impfung bzw. trotz ausreichender Konzentration von Antikörpern gegen das „normale“ Hepatitis-B-Virus infizieren.

Antikörper gegen HBc (Anti-HBc) sind bereits bei Auftreten von Symptomen vorhanden: Anti-HBc-IgG im Blut zeigt an, dass ein Kontakt mit HBV stattgefunden hat; vor einer geplanten Impfung wird daher nach diesen Immunglobulinen gesucht. Es kann jahrelang, mitunter lebenslang nachweisbar bleiben. Anti-HBc-IgM tritt zu Beginn der Erkrankung in hoher Konzentration auf und fällt bei normalem Verlauf innerhalb von mehreren Wochen bzw. Monaten auf nicht mehr nachweisbare Werte ab. Bei chroni-

schen (in erster Linie chronisch-aktiven) Verläufen dagegen kann Anti-HBc-IgM über lange Zeit in niedriger bis mäßig hoher Konzentration nachweisbar bleiben.

HBeAg ist während einer akuten Infektion für einige Tage bis Wochen nachweisbar und deutet auf eine aktive Virusvermehrung mit hoher Virämie (Virusmenge). Anschließend wird HBeAg in der Regel durch die entsprechenden Antikörper abgelöst (**Anti-HBe**), die meist über mehrere Jahre nachweisbar bleiben; bei chronischen Infektionen, vor allem bei chronisch-aktiven, kann HBeAg allerdings auch weiterhin im Blut verbleiben. Eine Untergruppe von HBV weist genetische Veränderungen (Mutationen) beim HBeAg auf. Obwohl sich bei den betroffenen Patient(inn)en mit den gängigen Nachweisverfahren kein HBeAg mehr, wohl aber Anti-HBe nachweisen lässt, haben sie eine chronisch-aktive Hepatitis B, was sich durch den Nachweis von HBV-Erbsubstanz feststellen lässt, und sind damit ansteckend. Es gibt außerdem Hinweise darauf, dass diese (in Deutschland noch relativ seltenen) Virusmutanten nur schlecht auf eine Behandlung mit Interferon (siehe S. 32 ff.) ansprechen.

Nach Ausheilung einer Hepatitis B sind nur noch die Antikörper (Anti-HBs und Anti-HBc, evtl. Anti-HBe) im Blut feststellbar. Bei einer chronischen Infektion bleiben in der Regel das HBs-Antigen und Antikörper gegen HBc, manchmal das HBe-Antigen und die HBV-DNA nachweisbar. Bei Nachweis der HBV-DNA gilt der Betroffene als weiterhin infektiös (ansteckend).

Verlauf

Zwischen Infektion und Erkrankung vergehen ein bis sechs, im Durchschnitt zwei bis drei Monate (= Inkubationszeit); abhängig

ist das vor allem von der Virusmenge, mit der man in Kontakt gekommen ist.

Der Krankheitsverlauf, der wesentlich von der Immunantwort des Körpers und nicht vom Virus selbst bestimmt wird, kann sehr unterschiedlich sein. In bis zu zwei Dritteln der Fälle treten gar keine oder nur geringe Beschwerden auf, sodass die Hepatitis nicht erkannt wird. Typisch sind Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Oberbauchbeschwerden, Unwohlsein sowie Gelenkschmerzen und Hautveränderungen; selten sind auch die Nieren beteiligt (Nierenentzündung). In etwa jedem dritten Fall kommt es zu einer „Gelbsucht“ (Ikterus) mit Gelbfärbung von Haut und Schleimhäuten, dunklem Urin, entfärbtem Stuhl und oft auch starkem Juckreiz; diese Beschwerden sind nach drei bis sechs Wochen in der Regel wieder abgeklungen. Verläufe ohne Gelbsucht werden häufig als Grippe fehlgedeutet.

In etwa 0,5–1 % der Fälle kommt es zu einem „fulminanten Verlauf“ mit lebensgefährlichem **akutem Leberversagen**, bei dem in der Regel nur noch eine Lebertransplantation Rettung bringen kann. Dieses Risiko erhöht sich mit zunehmendem Alter.

Ob eine Hepatitis B ausheilt oder chronisch wird, ist vor allem vom Alter und vom Zustand des Immunsystems abhängig: Bei der Geburt infizierte Neugeborene werden in über 90 % der Fälle zu chronischen Virusträgern, Dialysepatient(inn)en, HIV-Infizierte oder Drogengebraucher/innen mit geschwächtem Immunsystem zu etwa 25 %. Bei Erwachsenen mit intaktem Immunsystem dagegen heilt eine akute Hepatitis B meist aus und wird nur in 5 % der Fälle chronisch.

Im Anschluss an eine ausgeheilte Hepatitis-B-Infektion besteht eine wahrscheinlich lebenslange Immunität. Eine Besonderheit gilt für Menschen mit HIV-Infektion: Wenn sich die Funktion des Immunsystems verschlechtert,

kann es vorkommen, dass auch bei Fällen mit scheinbar ausgeheilter Hepatitis B (Anti-HBs positiv, HBV-DNA negativ) die HBV-Infektion wieder aufflammen kann. Dies scheint sich aber nicht ungünstig auf den weiteren Verlauf der HIV-Infektion auszuwirken.

Von einer **chronischen Infektion** spricht man, wenn nach mehr als einem halben Jahr noch HBsAg nachweisbar ist; dabei wird zwischen asymptomatischem HBsAg-Trägerstatus und chronischer Hepatitis B unterschieden. Unwahrscheinlich wird ein chronischer Verlauf, wenn innerhalb der ersten drei bis sechs Monate der Erkrankung das HBe- und auch das HBs-Antigen „negativ“ werden, also nicht mehr nachgewiesen werden können, und stattdessen Antikörper gegen HBeAg und HBsAg auftreten.

Mehr als die Hälfte der chronischen Hepatitis-B-Infektionen verlaufen **mild** mit Lebervergrößerung, Laborwertveränderungen (siehe S. 10 f.) und nur mikroskopisch feststellbaren Zeichen einer Leberentzündung; wegen des meistens beschwerdefreien Verlaufs werden sie in der Regel nicht bemerkt. Bei einem **aggressiven Verlauf** kommt es zu einer zunehmenden Einschränkung der Leberfunktion, bei langer Dauer oft zu einer Leberzirrhose mit bleibenden Leberschäden. Auf dem Boden der Zirrhose kann sich dann ein Leberzellkrebs entwickeln (siehe S. 9 f.).

Auch ohne Behandlung kommt es pro Jahr bei etwa 2–5 % der Betroffenen zu einer Inaktivierung der chronischen Hepatitis, d. h. sie gehen in einen asymptomatischen HBsAg-Trägerstatus über, das Virus vermehrt sich nicht mehr. Jedoch verbleibt trotz Abklingen einer akuten oder Ausheilung einer chronischen Infektion meist HBV-Erbsubstanz in der Leber, die auch Jahre später noch plötzlich reaktiviert werden kann (siehe auch „Wechselwirkungen mit anderen Erkrankungen / Immunschwäche“, S. 32).

Wechselwirkungen mit anderen Erkrankungen/ Immunschwäche

info+

Infizieren sich Menschen mit einer Immunschwäche (z. B. HIV-Positive mit wenig Helferzellen) mit HBV, kommt es deutlich häufiger zu einer Chronifizierung. Diese chronische Hepatitis B verläuft zwar meist milder (da die Abwehrreaktion des Körpers geringer ausfällt), doch kommt es später häufiger zu einer Zirrhose. Außerdem werden bei einer Immunschwäche manchmal scheinbar ausgeheilte Infektionen reaktiviert. Das kann auch geschehen, wenn bei Menschen mit HIV die Zahl der Helferzellen unter einer antiretroviralen Therapie wieder ansteigt: Das sich erholende Immunsystem setzt sich dann erneut mit den Hepatitis-B-Viren auseinander.

Bei fortgeschrittener Immunschwäche kommt es zu einer starken Vermehrung des Hepatitis-B-Virus (hoher Virustiter = Virusmenge im Blut), wodurch sich die Infektiosität erhöht. Gleichzeitig nimmt jedoch die Entzündungsreaktion der Leber ab – Zeichen für die verminderte Abwehr des Körpers gegen HBV.

Behandlung

Für die **akute Hepatitis B** gibt es keine spezifische Behandlung. Empfohlen werden körperliche Schonung, die Behandlung der Allgemeinsymptome, eine ausgewogene, nicht zu fette Ernährung, der Verzicht auf Alkohol sowie – wenn möglich – die Vermeidung leberschädigender Medikamente (siehe auch „Allgemeine Verhaltenstipps“, S. 16). Eine Krankenhausaufnahme ist in der Regel nicht erforderlich.

Bei einer chronischen Hepatitis B werden zunächst verschiedene Blutuntersuchungen, eine Sonographie (= Ultraschalluntersuchung) der Leber und eine Leberbiopsie durch-

geführt, um die Erkrankung beurteilen sowie gegebenenfalls die angemessene Dauer und die Erfolgsaussichten einer Behandlung einschätzen zu können (siehe S. 10–12). Günstige Voraussetzungen liegen bei einer Infektion vor, die noch keine fünf Jahre besteht, bzw. bei Infektion im Erwachsenenalter, bei hoher entzündlicher Aktivität im Lebergewebe, niedrigem HBV-DNA-Titer und hohen ALT-Werten (siehe S. 11), ungünstige Voraussetzungen bei „älteren“ Infektionen, niedriger entzündlicher Aktivität im Gewebe, hohem HBV-DNA-Titer, niedrigen ALT-Werten, bei HIV- oder HDV-Koinfektion oder bei Dauerdialyse. Außerdem überprüft man vor Beginn einer Therapie die Funktion der Schilddrüse, da eine Behandlung mit Interferon alfa – wenn auch selten – zu einer Verschlimmerung bisher beschwerdefreier Schilddrüsenerkrankungen führen kann.

► Behandlung mit Interferon alfa

Ziele der Interferonbehandlung sind die Heilung (= Beseitigung der Infektion) oder zumindest Linderung der chronischen Lebererkrankung und langfristig die Verhütung eines Leberzellkarzinoms. Da die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen nicht einfach durchzuführen ist (siehe S. 17 f.), erfordert sie eine gute Mitarbeit der Patient(innen) und „Therapietreue“ („Compliance“). Bestimmte Erkrankungen stehen einer Therapie entgegen (siehe „Gegenanzeigen“), übermäßiger Alkohol- und Drogenkonsum gefährdet den Behandlungserfolg.

► Gegenanzeigen

In den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) zur Behandlung der chronischen Virushepatitis B/D und der akuten und chronischen Virushepatitis C¹² werden u. a. folgende Kontraindikationen genannt:

¹² im Internet unter www.dgvs.de/richtl.htm

Als **absolute Kontraindikationen** gelten eine fortgeschrittene oder dekompensierte Zirrhose (d.h. bei Verlust der Entgiftungsfunktion und schweren Komplikationen, siehe S. 10), Autoimmun-Erkrankungen (insbesondere autoimmune Hepatitis und Schilddrüsenentzündung), aktuelle Psychose/Depression, Thrombopenie (= verminderte Zahl der Blutplättchen) mit weniger als 50 000 Thrombozyten pro Mikroliter Blut oder Leukopenie (= verminderte Zahl der weißen Blutkörperchen) mit weniger als 1500 Leukozyten pro Mikroliter, Schwangerschaft, ein Leberzellkarzinom sowie ein funktionierendes Nierentransplantat.

Relative Kontraindikationen sind das Vorliegen von Schilddrüsenantikörpern, Epilepsie in der Vorgeschichte, Thrombopenie mit weniger als 100 000 Blutplättchen oder Leukopenie mit weniger als 3 000 weißen Blutkörperchen pro Mikroliter Blut, zerebrale¹³ Anfallsleiden, koronare Herzerkrankung (= Erkrankung der Herzkranzgefäße) sowie Dialyse.

▷ Dosierung und Dauer

Bei normalem Körpergewicht werden in der Regel 1 x 5 Mio. IE (= Internationale Einheit) pro Tag oder 3 x 5–10 Mio. IE pro Woche subkutan verabreicht (= unter die Haut gespritzt); in der Regel führen die Patient(inn)en die Injektion selber durch. Die Dauer der Behandlung liegt normalerweise bei sechs Monaten; kommt es bereits früher zum Verschwinden von HBeAg im Blut („Serokonversion“, siehe S. 30), sollte noch zwei Monate über diesen Zeitpunkt hinaus Interferon gespritzt werden. Unter Umständen aber wird auch länger als ein halbes Jahr behandelt: Bei Patient(inn)en, die nach vier Monaten immer noch HBV-DNA-positiv waren, verdoppelte sich die Serokonversionsrate, nachdem die Behandlung auf acht Monate verlängert worden war.

¹³ von lat. cerebrum = Gehirn

In der medizinischen Literatur werden auch höhere Dosierungen genannt; diese sind in der Regel zwar mit einem größeren Behandlungserfolg verbunden, jedoch auch schlechter verträglich und führen deshalb häufig zu mangelnder „Compliance“.

▷ Nebenwirkungen

Vor allem in den ersten Wochen verursacht die Therapie oft Schmerzen wie bei einer ausgeprägten Grippe (Schüttelfrost, Fieber wenige Stunden nach der Injektion, Kopf-, Muskel- und Gelenkschmerzen). Diese Nebenwirkungen können aber mit Grippemitteln (z. B. Paracetamol) behandelt werden und verschwinden meist, wenn sich der Körper an das Interferon gewöhnt hat. Ein Tipp: Spritzt man sich das Interferon am Abend, wird ein Teil der meist nach ein bis zwei Stunden auftretenden Beschwerden „verschlafen“. Weitere mögliche Nebenwirkungen sind depressive Verstimmungen/Unruhe, gegen die man aber Antidepressiva einsetzen kann, Haarausfall, Gewichtsverlust und Autoimmun-Erkrankungen, starke Verminderung der Blutplättchen und weißen Blutkörperchen (Thrombo- und Leukozyten). In seltenen Fällen sind Funktionsstörungen der Schilddrüse möglich. Deshalb sind regelmäßige Blutbildkontrollen erforderlich, um gegebenenfalls die Dosis zu senken oder über ein Absetzen der Therapie nachzudenken.

▷ Therapieerfolg

Die Therapie spricht bei etwa 30–40% der Patient(inn)en an, d. h. HBeAg verschwindet und Anti-HBe tritt auf; das Fortschreiten der Erkrankung und der Übergang in eine Leberzirrhose sind gestoppt. Unter diesen „Respondern“ kommt es im weiteren Verlauf in etwa 10–15% der Fälle zu einer Serokonversion von HBsAg zu Anti-HBs und damit zu einer Ausheilung der chronischen Hepatitis B. Rückfälle nach Therapieende sind mit etwa 10% relativ selten, treten aber bei Patient(inn)en mit HBeAg-Mutationen („Minus-

mutanten“), also HBeAg-negativer und Anti-HBe-positiver chronischer Hepatitis, häufiger auf (siehe S.30); bei dieser Gruppe sollte die Behandlung über ein Jahr lang erfolgen.

info+

Bei Menschen mit HIV/HBV-Koinfektion sind die Therapieaussichten weniger günstig als bei nicht HIV-infizierten Patient(inn)en. Hier sind derzeit daher die Nukleosidanaloga (Lamivudin, Adefovir, Tenofovir; siehe unten) wichtiger als Interferon.

► Behandlung mit pegyliertem Interferon

Ob pegylierte Interferone (die bereits zur Behandlung der Hepatitis C zugelassen sind und geringere Nebenwirkungen als das „klassische“ Interferon alfa haben, siehe S. 16 f.) auch bei Hepatitis B die Ansprechraten und den Therapieerfolg erhöhen, wird zurzeit in klinischen Studien erprobt.

► Behandlung mit Lamivudin

Lamivudin (3TC), als Eпивir (in der Dosierung 150 mg/Tag) schon seit längerem erfolgreich in der HIV-Therapie eingesetzt, ist unter dem Handelsnamen Zeffix (in der Dosierung 100 mg/Tag) auch zur Behandlung der chronischen Hepatitis B zugelassen.

▷ Dosierung

Zeffix wird in der Regel einmal täglich in Form einer 100-mg-Tablette eingenommen; zum Teil werden auch höhere Dosierungen eingesetzt (300 mg/Tag).

▷ Nebenwirkungen

Lamivudin wird im Allgemeinen gut vertragen.

▷ Therapieerfolg

In Studien konnte gezeigt werden, dass Lamivudin die HBV-Vermehrung bei über 90 % der Patient(inn)en deutlich unterdrückt. Bei etwa

15-20% kommt es innerhalb eines Jahres zum Verschwinden von HBeAg und zur Bildung von Anti-HBe (Serokonversion; die Erfolgsrate steigt bei längerer Behandlungsdauer: nach vier Jahren auf bis zu 50%). Eine Therapie mit Lamivudin sollte bis 6 Monate nach erfolgter HBeAg-Serokonversion (zu Anti-HBe) durchgeführt werden. Die Entzündungsaktivität geht deutlich zurück, der bindegewebige Umbau der Leber wird verlangsamt und der Übergang in eine Leberzirrhose gestoppt. Wird die Therapie anschließend noch sechs Monate fortgesetzt, bleibt dieser Zustand bei mehr als 90% der Patient(inn)en stabil. Bei HBeAg-positiven Patient(inn)en muss die Behandlung wahrscheinlich lebenslang fortgeführt werden, bei HBV-Varianten mit veränderter HBeAg bis zum Auftreten von Anti-HBs.

info+

Für HIV-Infizierte mit fortgeschrittener Immunschwäche sind die Aussichten einer Hepatitis-B-Behandlung weniger günstig. In diesem Stadium werden sie aber ohnehin in vielen Fällen mit Lamivudin behandelt, weil es (als Eпивir) derzeit häufig in der HIV-Therapie eingesetzt wird und oft Bestandteil der ersten Kombination antiretroviraler Medikamente ist.

Für HIV-Infizierte mit nur gering ausgeprägter Immunschwäche (d. h. eine antiretrovirale Kombinationstherapie ist noch nicht erforderlich) ist eine Monotherapie mit Eпивir allerdings problematisch: Zwar wird damit die Hepatitis B ausreichend behandelt, aber HIV wird leicht gegen Eпивir resistent, sodass Eпивir später nur noch mit verminderter Wirksamkeit als HIV-Medikament im Rahmen einer Kombinationstherapie eingesetzt werden kann. Behandelt werden sollten HIV-Infizierte mit nur gering ausgeprägter Immunschwäche daher mit Adefovir, das ja kein HIV-Medikament ist.

Die Wirkung einer Hepatitis-B-Dauertherapie mit Lamivudin wird allerdings häufig durch eine Resistenzentwicklung beeinträchtigt.

tigt, d. h., HBV wird gegen Lamivudin unempfindlich: innerhalb des ersten Jahres bei etwa 20 %, nach vier Jahren bei über 60 % der Patient(inn)en; bei Immungeschwächten treten nach vierjähriger Therapie in über 90 % der Fälle Resistenzen auf.

Nach Absetzen der Therapie kommt es zur erneuten Virusvermehrung und häufig zum Aufflammen der Hepatitis B mit einer akuten Entzündungsreaktion.

► **Behandlung mit anderen Nukleosidanaloga**

► **Adefovir Dipivoxil**

Ähnlich wie Lamivudin unterdrückt Adefovir (Handelsname Hepsera) die Virusvermehrung; bei einem kleinen Teil der Lamivudin-resistenten Patient(inn)en konnte in einer Studie mit Adefovir sogar eine Serokonversion mit Verschwinden von HBeAg und Auftreten von Anti-HBe erreicht werden. Resistenzen treten bisher sehr selten auf, Adefovir wirkt bei Lamivudin-Resistenz und ist sicher bei dekompensierter Lebererkrankung. Häufigste Nebenwirkungen sind bei der Standarddosierung von 10 mg/Tag Schwächegefühl, Kopfschmerzen, Übelkeit und Durchfall. Die in Studien zur Behandlung der HIV-Infektion bei wesentlich höheren Dosierungen aufgetretenen Nierenschädigungen wurden bei der Hepatitis-B-Behandlung bislang nicht beobachtet.

► **Tenofovir Dipivoxil**

Tenofovir (Viread) ist zur Therapie der HIV-Infektion zugelassen. In Studien wurde die Wirksamkeit gegen Hepatitis B bestätigt. Eine Zulassung zur Hepatitis-B-Therapie wird zurzeit von der Herstellerfirma nicht angestrebt. Trotzdem ist Tenofovir für Menschen mit einer HIV/HBV-Koinfektion (ähnlich wie Lamivudin) eine sinnvolle Therapieoption, wenn Tenofovir Teil einer antiretroviralen Kombination gegen HIV ist (dann wird die Hepatitis B „automatisch“ mitbehandelt).

► **Famciclovir**

Famciclovir ist gegen HBV wirksam (allerdings weniger gut als Lamivudin und Adefovir), aber nicht zur Hepatitis-B-Behandlung zugelassen.

► **Ganciclovir**

Ganciclovir ist gegen HBV wirksam (allerdings weniger gut als Lamivudin und Adefovir), aber nicht zur Hepatitis-B-Behandlung zugelassen.

In der klinischen Erprobung befinden sich derzeit die Substanzen Entecavir, Emtricitabin und Clevudin.

► **Kombinationstherapien**

Die Kombination von Interferon alfa und Lamivudin zeigte bei HBeAg-positiven Patient(inn)en Vorteile gegenüber einer Monotherapie mit den jeweiligen Substanzen hinsichtlich der Rate von HBeAg-Serokonversionen. Eine generelle Empfehlung zu einer solchen Kombinationstherapie kann jedoch nicht gegeben werden, bevor weitere größere Studien diese Ergebnisse bestätigen.

Ob eine Kombination von Lamivudin mit Adefovir Sinn macht, ist bislang nicht belegt.

► **Therapie: ja oder nein? Und wenn ja: welche?**

Ob man eine Therapie starten sollte und wenn ja: mit welchen Medikamenten, das hängt unter anderem von der Höhe der Leberwerte (Transaminasen, siehe S. 11) und dem Vorliegen von HBe-Antigen ab:

► Bei HBeAg-positiven Patient(inn)en mit mindestens 5-fach erhöhten Transaminasen setzt man Interferon alfa ein, sofern keine Gegenanzeigen vorliegen. Bei Nichtansprechen sollte sich eine Therapie mit einem Nukleosid-analoga anschließen (z. B. Lamivudin).

▷ Bei HBeAg-positiven Patient(inn)en mit 2- bis 5-fach erhöhten Transaminasen wird Interferon alfa oder Lamivudin verabreicht.

▷ Bei HBeAg-positiven Patient(inn)en mit normalen oder 1- bis 2-fach erhöhten Transaminasen sind die Erfolgsaussichten geringer; zur Therapieentscheidung sollte eine Gewebeuntersuchung der Leber herangezogen werden. Fällt die Entscheidung für eine Therapie, sollte man ein Nucleosidanalogen wählen.

▷ Bei HBeAg-negativen, aber HBV-DNA-positiven Patient(inn)en sollte sich die Therapieentscheidung am Grad der Fibroseentwicklung orientieren; entscheidet man sich für eine Therapie, wird man eher Lamivudin einsetzen.

▷ Bei Patient(inn)en mit Drogen- und/oder Alkoholkonsum macht man die Behandlung vor allem von der zu erwartenden „Compliance“, also der Mitwirkung an der Behandlung abhängig. Bei Drogenkonsument(inn)en sollte eine Methadonsubstitution angestrebt werden; bevorzugt wird der Einsatz von Lamivudin.

info+

▷ Bei Patient(inn)en mit einer HBV/HIV-Koinfektion ist die Therapieentscheidung zusätzlich davon abhängig, ob eine antiretrovirale Therapie gegen HIV erfolgt:

Wird keine Kombitherapie gegen HIV gemacht und liegt die Zahl der Helferzellen höher als 350/μl, entspricht die Behandlung der chronischen Hepatitis B derjenigen bei HIV-Negativen (bei Zellzahlen unter 350/μl wird in der Regel eine antiretrovirale Therapie gegen HIV erwogen). Allerdings ist die Rate des langfristigen Ansprechens auf eine Interferontherapie bei HIV-Infizierten geringer. Lamivudin sollte nicht verabreicht werden, da HIV leicht dagegen resistent wird und die Substanz dann später im Rahmen einer Anti-HIV-Therapie (hier als Epivir) nicht mehr so gut wirkt. Der Einsatz von Adefovir hingegen

ist möglich. Eventuell bietet es sich an, mit einer Kombinationstherapie gegen HIV zu warten, bis die Hepatitis-B-Behandlung abgeschlossen ist.

Bei HBV/HIV-Koinfizierten, die eine antiretrovirale Therapie gegen HIV machen, wird HBV „automatisch mitbehandelt“, wenn Epivir (= Lamivudin) und/oder Tenofovir Bestandteil der Kombinationstherapie sind. Da bei HIV-Infizierten nach mehrjähriger Therapie in bis zu 90 % der Fälle mit der Entwicklung einer Lamivudin-Resistenz zu rechnen ist und dies, wie auch das Absetzen von Lamivudin, zu erneuter Virusvermehrung und häufig zum Aufflammen der Hepatitis B mit einer akuten Entzündungsreaktion führt, sollte die Lamivudin-Therapie durch die Gabe von Tenofovir oder Adefovir ergänzt werden. Eine Interferontherapie zusätzlich zu einer Anti-HIV-Therapie wäre meist eine zu starke Belastung.

▷ Für Schwangere mit Hepatitis B bestehen (aufgrund unklarer Datenlage) keine Empfehlungen. HBV/HIV-koinfizierte Schwangere erhalten zur Senkung des Risikos einer HIV-Übertragung auf das Kind spätestens in den letzten vier Schwangerschaftswochen antiretrovirale Substanzen; eine Kombination sollte dann Lamivudin enthalten. Dies gilt auch für Schwangere, die aufgrund ihrer HIV-Infektion während der Schwangerschaft eine Kombinationstherapie einnehmen.

info+

► Lebertransplantation

Kann keine Inaktivierung der chronischen Hepatitis B erreicht werden und kommt es zu einer schweren, dekompensierten Leberzirrhose, ist die letzte therapeutische Option eine Lebertransplantation (siehe S. 21).