

Hepatitis B

Prävention und Therapie

BRITISH MEDICAL JOURNAL

Wie kann eine Hepatitis B verhindert werden? Wie und bei wem ist eine chronische Infektion zu behandeln? Auskunft auf diese Fragen geben Rakesh Aggarwal und Piyush Ranjan in einem Review-Artikel im «British Medical Journal».

Weltweit sind vermutlich etwa 400 Millionen Menschen mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) infiziert. Die chronische HBV-Infektion ist in Südostasien, China und Afrika besonders häufig. Dort beträgt die Prävalenz schätzungsweise rund 10 Prozent. In Westeuropa und in den USA sind weniger als 1 Prozent betroffen. In der Schweiz geht man von etwa 20 000 Infizierten aus. Dabei dürfte die Dunkelziffer hoch sein, denn nicht jede Hepatitis B verläuft symptomatisch. Dennoch gilt, dass etwa 40 Prozent schwere Komplikationen erleiden werden, wie eine Leberzirrhose oder ein hepatozelluläres Karzinom. Jedes Jahr, so besagen es Schätzungen, sterben etwa 500 000 Menschen weltweit an den Folgen der Hepatitis B.

Insgesamt scheint die Zahl der Neuerkrankungen aber rückläufig zu sein, was mit erhöhten Impfraten und vermehrter Kenntnis der Öffentlichkeit zu tun hat.

Prävention

Es gibt verschiedene Strategien, mit denen der HBV-Infektion vorgebeugt werden kann. Neben praktischen Vorsichtsmassnahmen bei der Handhabung und im Umgang mit Spritzbesteck oder der Verhütung mit Kondomen, steht an erster Stelle die Hepatitisimpfung. Der Impfstoff ist sehr wirksam und auch sehr sicher. Er induziert eine Antikörperbildung, die HbsAg bei fast 95 Prozent der Geimpften neutralisieren.

Menschen über 40 Jahre, Adipöse, Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, Immunsupprimierte und Organtransplantierte weisen schlechtere Responderraten auf. Der Schutz hält wahrscheinlich lebenslang an, weshalb Auffrischimpfungen nicht empfohlen werden. Lediglich bei Nonrespondern können zusätzliche Impfungen angezeigt sein.

Das BAG empfiehlt die Impfung für Kinder und Jugendliche im Alter zwischen 11 und 15 Jahren. Es sind drei Dosen (0, 1, 6 Monate) erforderlich. Alternativ reichen für bestimmte Impfstoffe auch zwei Dosen aus. Die zweite wird nach vier bis sechs Monaten verabreicht. Grundsätzlich kann aber in jedem Lebensalter geimpft werden. Neugeborene von HBs-positiven Müttern erhalten die erste Impfdosis bei der Geburt zusammen mit HB-Immunglobulin, die zweite Dosis nach einem Monat, die dritte nach vier bis sechs Monaten. Eine serologische Kontrolle wird im siebten bis zwölften Lebensmonat empfohlen.

Therapie

Wer muss behandelt werden?

Patienten mit akuter Hepatitis B müssen nicht spezifisch therapiert werden, nur bei

Merksätze

- Die Hepatitis-B-Impfung ist die einzige zuverlässige Präventionsmassnahme.
- Eine akute Hepatitis B muss nicht therapiert werden.
- Nicht bei allen Patienten schreitet die Erkrankung bis zur Zirrhose fort.
- Die chronische Hepatitis B kann mit Interferon alfa, Lamivudin und Adefovir behandelt werden. Eine sorgfältige Indikation ist erforderlich.

Patienten mit einem fulminanten Leberversagen sollte eine Lebertransplantation in Betracht gezogen werden.

Patienten mit chronischer Hepatitis B bedürfen einer genauen Evaluation, bei der die Leberfunktion und der Therapiebedarf abgeklärt werden. Grundsätzlich gilt, dass Patienten mit normalen Transaminasewerten nicht therapiert, sondern periodisch kontrolliert werden sollten. Das gilt auch, wenn aktive Virusreplikation vorhanden ist. Im Übrigen gilt, dass eine antivirale Therapie nur dann Erfolg versprechend ist, wenn sie einsetzt, bevor ein Patient eine Leberzirrhose entwickelt. HBeAg-negative Patienten mit chronischer Hepatitis B haben eine schlechtere Prognose und eine geringere Therapieresponse als HBeAg-positive. Die Autoren empfehlen eine Leberbiopsie, um die Aktivität der Erkrankung und das Stadium der Leberfibrose festzustellen – auch bei Patienten mit kom-

Hepatitis B

Wie wird HBV übertragen?

Das Hepatitis-B-Virus wird durch kontaminiertes Blut (Nadeltausch bei Drogenkonsumenten) und durch ungeschützten Geschlechtsverkehr übertragen. Zudem ist eine Übertragung von der Mutter auf ein Neugeborenes möglich. Infektionsgefahr besteht auch für Menschen, die mit einem HBV-Infizierten zusammenleben. Die Bluttransfusion kommt dagegen wegen der heute konsequent durchgeführten Testung als Ansteckungsquelle kaum noch in Betracht.

pensierter Erkrankung. Eine Behandlungsindikation sehen sie nur bei Patienten mit aktiver Virusreplikation und hoher «Viral Load» sowie fortschreitender Entzündung. Am besten für eine Therapie geeignet sind Patienten, die über sechs Monate HBsAg-positiv sind, deren Alanintransferasewerte andauernd mindestens 1,5fach über dem Normwert liegen und bei denen HBV-DNS im Serum nachweisbar und eine histologische Krankheitsaktivität dokumentiert ist.

Im Einzelnen kommen zur Behandlung die folgenden drei Substanzen in Betracht:

Interferon alfa

Seit mehr als zwei Jahrzehnten ist der klassische Behandlungspfeiler die Interferon-Therapie. Es wird zumeist über vier bis sechs Monate verabreicht, in einer Dosis von dreimal 5 bis 10 Mio. I.E. pro Woche. Je höher die Dosis gewählt wird, umso wahrscheinlicher ist die HBV-Elimination, allerdings verschlechtert sich bei hoher Dosierung auch die Verträglichkeit und damit die Compliance.

Die Interferon-Therapie führt in 30 bis 40 Prozent zu einer Immunclearance, also zum Verschwinden von HBe-Antigen und zum Auftreten von Anti-HBe. Begleitend verbessert sich auch der histologische Befund.

Verschiedene Studien bescheinigen der Interferon-Therapie einen lang andauernden

Erfolg. 80 bis 90 Prozent der erfolgreich Behandelten blieben bis zu acht Jahre HBeAg-negativ. Bei einige Patienten verschwindet das HBsAg Jahre nach dem HBeAg als Antwort auf die Interferon-Therapie. Obwohl die Viruselimination das sofortige Ziel der Therapie ist, geht es letztlich um die Verhinderung von Leberkomplikationen. Tatsächlich hat sich gezeigt, dass Responder seltener an Folgeschäden der Leber erkranken.

Offenkundig ist, dass Patienten, die kein HBeAg aufweisen, schlechter auf die Interferon-Therapie ansprechen. Die Raten liegen hier bei etwa 15 Prozent. Die Virus-suppression gelingt hier zwar anfänglich auch, jedoch ist ein Rückfall viel häufiger zu gewärtigen als beim Wildtyp-Virus. Man kann die therapeutische Ausbeute verbessern, wenn man über 12 bis 24 Monate therapiert, aber die auftretenden

Nebenwirkungen stellen die Therapietreue oft in Frage. Patienten mit anhaltender Response zeichnen sich übrigens dadurch aus, dass sie niedrigere Virus-DNS-Level haben als solche, die später einen Rückfall erleiden.

Interferon-Therapie ist mit einer Reihe von dosisabhängigen Nebenwirkungen belastet. Hierzu zählen unter anderem grippeähnliche Symptome, Myalgie, Haarausfall, periphere Neuropathie, Neutro-/Thrombozytopenie. Ernsthafte Nebenwirkungen, wie Bronchospasmus, Herzschämie oder arrhythmie, epileptische Anfälle oder Retinopathie, sind selten und verlangen ein Absetzen der Therapie. Kontraindiziert ist die Therapie bei dekompensierter Leberzirrhose, psychiatrischen Erkrankungen, in der Schwangerschaft, bei Autoimmunkrankheiten, Thrombo-/Leukopenie und Drogen-/Alkoholabusus.

Wem droht die Chronifizierung?

Ob die Infektion chronisch wird, hängt massgeblich vom Lebensalter zum Zeitpunkt der Erstinfektion ab. Säuglinge und Kleinkinder erkranken selten akut, die Infektion wird bei ihnen aber oft chronisch. Jugendliche und Erwachsene hingegen erkranken in etwa 50 Prozent akut, und die Infektion wird in 5 bis 10 Prozent der Fälle chronisch. Innerhalb von vielen Jahren bis Jahrzehnten kann sich eine Leberzirrhose oder ein -karzinom entwickeln.

Die chronische Hepatitis B kann in aktiver oder inaktiver Form bestehen, was sich anhand von virologischen, serologischen und biochemischen Tests ermitteln lässt. Wichtig ist zunächst die Antikörperbestimmung:

- Anti-HBs zeigt die Immunität an,
- Anti-HBe den Infektionsverlauf, und
- Anti-HBc-IgM weist auf ein frühes Erkrankungsstadium oder einen akuten Schub einer chronischen Infektion hin.

Zudem zeigt das Virusantigen HBs-Antigen (HBsAg) eine bestehende Infektion an, die Bestimmung von HBe-Antigen und von Virusgen (HBV-DNS) geben Aufschluss über die Virusreplikation. Üblicherweise werden Patienten mit aktiver HBV-Replikation und aktiver Entzündung erkannt durch die Präsenz von HBeAg, Anti-HBe, HBV-DNS und erhöhter Alanintransferase. Untersucht man eine solche Kohorte über längere Zeit, so stellt sich heraus, dass etwa 10 Prozent spontan eine Virusclearance aufweisen, was sich an fehlendem Anti-HBe und an sinkenden HBV-DNS-Werten zeigt. Die Serokonversion von HBeAg zu Anti-HBe oder das Fehlen von HBeAg allein ist der Hauptendpunkt in den meisten antiviralen Therapiestudien. Wichtig zu wissen ist, dass bei Patienten mit hohen HBV-DNS-Level und aktiver Lebererkrankung das HBeAg oft fehlt; dafür sind die Betroffenen oft positiv auf Anti-HBe. Obwohl solche Patienten in der Regel primär mit dem Wildvirustyp infiziert sind, sind in der Zwischenzeit Mutanten entstanden.

Hepatitis B

Lamivudin

Bei bestimmten Patienten kann als Alternative zum Interferon alfa Lamivudin (3TC®, Zeffix®) in Erwägung gezogen werden. Dabei handelt es sich um ein Nukleosid-Analogon, das das Umschreiben der viralen RNS in DNS hemmt und die Virusreplikation direkt blockiert. Zwei Vorteile sprechen für Lamivudin: Es ist oral applizierbar, und es ist sehr viel besser verträglich als Interferon. Dem stehen ebenso gravierende Nachteile gegenüber: Die Therapie muss sehr lange fortgesetzt werden. Nach 52 Wochen Therapie haben nicht einmal die Hälfte der Behandelten eine anhaltende Virussuppression. Hinzu kommt, dass 16 Wochen nach Absetzen der Therapie die HBV-DNS auf über 50 Prozent der Ausgangswerte ansteigt. Deshalb ist man dazu übergegangen, noch länger zu behandeln. Dies kann durchaus Erfolg versprechend sein. Allerdings wird dieser Erfolg teuer erkauft: Mit steigender Therapiedauer bilden sich immer mehr Lamivudin-resistente Virusstämme. Nach drei Jahren weisen bis zu 50 Prozent der Behandelten resistente Stämme auf.

Die empfohlene Dosis beträgt 100 mg pro Tag, während bei HIV-Infektion 150 mg zweimal täglich eingesetzt werden.

Lamivudin kommt in Betracht, wenn die Interferon-Prognosekriterien negativ sind: Hierzu rechnet man:

- perinatale Infektion
- niedrige Transaminasewerte

- hohe HBV-DNS
- HDV-/HCV- oder HIV-Koinfektion.

Adefovir

Mit Adefovir (Hepsera®) ist ein weiteres orales Nukleosid zugelassen. Mit dieser Substanz sollen Mutationen nicht auftreten. Die Substanz ist erste Wahl, wenn unter Lamivudin resistente Stämme aufgetreten sind. Sowohl in Monotherapie als auch in Kombination mit Lamivudin scheint Adefovir gleichermaßen wirksam zu sein. Es ist bei Patienten mit HbeAg-positiver und HbeAg-negativer chronischer Hepatitis eingesetzt worden. Nach einem Jahr war die Wirksamkeit mit jener von Lamivudin vergleichbar, und dies ohne Resistenzbildung. Deshalb, meinen die BMJ-Autoren, könnte Adefovir bei allen Patienten eine Alternative zu Lamivudin darstellen. Allerdings müssten diesbezüglich noch weitere Studien abgewartet werden. Inzwischen sind auch vereinzelte Adefovir-resistente Mutanten des Hepatitis-B-Virus beschrieben worden. Welche klinische Bedeutung sie haben, lässt sich nach Auskunft der Autoren derzeit noch nicht abschätzen.

Lebertransplantation

Die Hepatitis-B-verursachten Lebererkrankungen wurden früher als (relative) Kontraindikation für eine Lebertransplantation angesehen. Dies scheint man heute

nicht mehr überall so zu sehen, besonders in Asien. Die Behandlung mit Lamivudin vor der Transplantation senkt das Risiko eines wiederholten Leberbefalls. Adefovir dürfte sich nach Einschätzung der Autoren möglicherweise als die noch bessere Alternative behaupten. Grundsätzlich sind antivirale Substanzen nach Transplantation besser geeignet als Interferon. ●

Rakesh Aggarwal und Piyush Ranjan: Preventing and treating hepatitis B infection. BMJ 2004; 329: 1080–1086.

Uwe Beise

Interessenkonflikte: R.A. hat eine Postmarketing-Überwachungsstudie mit einem kombinierten Hepatitis-A/B-Impfstoff der Firma GlaxoSmith-Kline durchgeführt und an Interferon-Studien der Firma Shanta Biotechnics teilgenommen. P.R. deklariert keine Interessenkonflikte.