

# Chronische Hepatitis B

Was der Hausarzt wissen muss

Patienten mit Hepatitis B werden oft auch vom Hausarzt (mit)behandelt. Den derzeitigen Stand in Diagnose und Therapie skizziert ein Beitrag in «Postgraduate Medicine».

## POSTGRADUATE MEDICINE

Weltweit sind wahrscheinlich fast 400 Millionen Menschen mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) infiziert. Die chronische HBV-Infektion ist in Afrika, in Südostasien und in China besonders häufig. Dort beträgt die Prävalenz etwa 10 Prozent. In Westeuropa und in den USA sind es etwa 1 Prozent. Seit den Achtzigerjahren ist die akute Hepatitis B allerdings rückläufig, wahrscheinlich weil im Zuge der Aidsprävention öfter Kondome benutzt werden, aber auch ein verbessertes perinatales Screening und höhere Impfquoten haben dazu beigetragen.

### 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 sicher. Er induziert eine Antikörperbildung, die HbsAG bei fast 95 Prozent der Geimpften neutralisiert.

Menschen über 40 Jahre, Adipöse, Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, Immunsupprimierte und Organtransplantierte weisen schlechtere Responderaten auf. Der Schutz hält wahrscheinlich lebenslang an, weshalb Auffrischimpfungen nicht empfohlen werden. Lediglich bei Non-Respondern 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 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

## Merksätze

- Der Verlauf einer Hepatitis B hängt ab vom Zeitpunkt der Infektion.
- Eine sorgfältige Überwachung der Patienten ist erforderlich.
- Die chronische Hepatitis B kann mit Interferon alfa, Lamivudin, Adefovir, Entecavir und Telbivudin behandelt werden, aber nicht alle Patienten kommen dafür in Betracht.

erhalten die erste Impfdosis bei der Geburt zusammen mit HB-Immunglobulin, die zweite Dosis nach einem Monat, die dritte nach sechs Monaten. Eine serologische Kontrolle wird im siebten bis zwölften Lebensmonat empfohlen.

### Der natürliche Verlauf

Der natürliche Infektionsverlauf der Hepatitis B hängt ab von der Region, in der die Infektion auftritt. In Endemiegebieten wird die Infektion oft perinatal übertragen. Das Virus trifft dann auf ein immatures Immunsystem. Die infizierten Neugeborenen tolerieren das Virus ohne heftige Reaktion, also weitgehend symptomlos, später aber chronifiziert die Infektion sehr häufig. Das Risiko für diese Kinder, im Laufe ihres Lebens an Komplikationen der Erkrankung zu versterben, beträgt etwa 40 Prozent. Anders ist die Situation bei Erwachsenen. Hier reagiert das Immunsystem heftig auf den Fremdling, die Symptome sind ausgeprägt, aber eine Chronifizierung mit ihren potenziellen Komplikationen findet nur bei etwa jedem Zehnten statt.

### Patientenevaluation

Alle Personen aus Hochrisikogruppen (Menschen aus Endemiegebieten, Homosexuelle, i.v.-Drogenkonsumenten, HIV-Patienten, Dialysepatienten) sollten auf HBsAG gescreent werden (Tabelle 1). Eine chronische HBV-Infektion wird angenommen, wenn das HBsAG über mindestens sechs Monate erhöht ist. Ist jemand positiv getestet, folgen stets weitere Schritte: genaue Anamnese, Ausschluss einer Koinfektion, Abklären von

Tabelle 1: **Antigene und Antikörper bei Hepatitis B**

Name	Abkürzung	Definition/Kommentar
Hepatitis-B-Oberflächenantigen	HBsAg	Zeigt die Infektion an, aber nicht das Krankheitsstadium
Hepatitis B frühes Antigen	HBeAg	Zeigt Virusreplikation und Infektiosität an, kann aber auch bei infektiösen Patienten negativ sein (z.B. HBeAg-negative chronische Hepatitis B)
Hepatitis-B-Kernantigen	HBcAg	Nur im Lebergewebe zu bestimmen; nur in bestimmten Situationen sinnvoll
Hepatitis-B-Kernantikörper	Anti-HBc	Zeigt frühere Infektion an, aber nicht den derzeitigen Zustand
Hepatitis-B-Oberflächenantikörper	Anti-HBs	Zeigt Immunität gegenüber einer HBV-Infektion an
HBV-Desoxyribonukleinsäure	HBV-DNS	Zeigt Virusreplikation an
Hepatitis B frühe Antikörper	Anti-HBe	Zeigt inaktive Hepatitis an

Tabelle 2: **Interpretation von Serummarkern**

Marker	Akute Hepatitis B	Ausheilung einer akuten Hepatitis B	Chronic HbeAg+ disease	Chronic HbeAg disease	Erfolgreiche Impfung
HBsAG	<b>Positiv</b>	Negativ	<b>Positiv</b>	<b>Positiv</b>	Negativ
Anti-HBs	Negativ	<b>Positiv</b>	Negativ	Negativ	<b>Positiv</b>
Anti-HBc-IgM	<b>Positiv</b>	Negativ	Negativ	Negativ	Negativ
Anti-HBc total	<b>Positiv</b>	<b>Positiv</b>	<b>Positiv</b>	<b>Positiv</b>	Negativ
HBeAG	<b>Positiv</b>	Negativ	<b>Positiv</b>	Negativ	Negativ
Anti-Hbe	Negativ	<b>Positiv</b>	Negativ	<b>Positiv</b>	Negativ
HBV-DNS-PCR	<b>Positiv</b>	nicht bestimmbar	<b>Positiv</b>	<b>Positiv</b>	Negativ

Alkoholkonsum, familiäres Vorkommen (auch von Hepatitis C). Ausserdem sollte auf HbeAg und Anti-HBe getestet werden und die HBV-DNS quantifiziert werden. Anti-HBc sollte bestimmt werden, wenn eine akute Infektion vorliegt oder aber die Reaktivierung einer chronischen Hepatitis B angenommen wird. Wie die Tests zu interpretieren sind, fasst die *Tabelle 2* zusammen. Unter Umständen ist auch eine Leberbiopsie bereits zu Beginn angezeigt.

### Monitoring

Ein Monitoring ist unabdingbar, um die Progression der Lebererkrankung beurteilen und den therapeutischen Handlungsbedarf abschätzen zu können. Allerdings gibt es bis heute kein standardisiertes Vorgehen, weshalb die Autoren hier das gebräuchlichste Vorgehen skizzieren.

#### **HBeAg-positive chronische Hepatitis**

Patienten, die positiv auf HBeAg getestet sind und deren DNS-Spiegel über  $10^5$  liegt, befinden sich mit grosser Wahrscheinlichkeit in der Phase der Immuntoleranz, sofern die Alaninaminotransferase (ALT) normal ist. Die Enzymwerte sollten alle

drei bis sechs Monate überprüft werden. Ist die ALT mehr als doppelt über normal, sollten die Intervalle auf ein bis zwei Monate verkürzt werden. Steigt sie mehrere Monate auf über das Doppelte der Norm an, ist eine Leberbiopsie angezeigt und auch eine Therapie.

Die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms sollte bei Risikopatienten überprüft werden, das sind Männer über 45 Jahre, Patienten mit Leberzirrhose und Patienten mit familiärem Vorkommen dieses Krebsleidens.

#### **Inaktive HBsAg-Träger**

Für Patienten, die HBsAg-Träger sind, bei denen die Krankheit aber inaktiv ist, sollte die ALT alle sechs bis zwölf Monate überprüft werden. Sofern das Enzym bis zum Zweifachen der Normalwerte ansteigt, sollten die HBV-DNS-Spiegel bestimmt werden und andere Ursachen für eine Lebererkrankung ausgeschlossen werden. Sofern die ALT-Werte noch darüber hinaus gehen – und dies über einen Zeitraum von drei bis sechs Monaten – und die HBV-DNS-Spiegel über  $10^5$  Kopien/ml liegen, ist eine Leberbiopsie angezeigt und eventuell eine Therapie.

## Therapie

Patienten mit akuter Hepatitis B müssen nicht spezifisch therapiert werden, nur bei jenen 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 hat. Inzwischen sind verschiedene antivirale Medikamente im Handel, die für die Behandlung in Betracht kommen.

### Interferon alfa

Seit mehr als zwei Jahrzehnten ist die Interferon-Therapie der klassische Behandlungspfeiler. Die Indikation wird meist gestellt, wenn die Transaminasen mindestens über das 1,5- bis 2-Fache der Norm angestiegen sind, in der Histologie Zeichen einer chronischen Hepatitis vorhanden sind und die HBV-DNS im Serum nachweisbar ist. Interferon wird zumeist über vier bis sechs Monate verabreicht, in einer Dosis von dreimal 5 bis 10 Mio. IE 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.

Diese Interferon-Therapie führt in 30 bis 40 Prozent zu einer Immunclearance, also zum Verschwinden von HBe-Antigen und dem 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 bleiben bis zu acht Jahre HBe-AG-negativ.

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 HBe-AG aufweisen, schlechter auf die Interferon-Therapie ansprechen. Die Raten liegen hier bei etwa 15 Prozent. Die Virussuppression 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

## 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 Leberkarzinom 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) gibt 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 Studien zu antiviralen Therapien. Wichtig zu wissen ist, dass bei Patienten mit hohen HBV-DNS-Levels 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.

## 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.

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, Herzischämie oder -arrhythmie,

*Nachgefragt bei PD Dr. med. Beat Müllhaupt*

# «Die Therapie der Hepatitis B ist komplex geworden»

**In der Schweiz treten immer weniger Fälle von Hepatitis B auf. Den Betroffenen können heute aber sehr komplexe Therapien angeboten werden. Ein Gespräch mit Beat Müllhaupt, Gastroenterologe und Leitender Arzt am Departement Innere Medizin am Universitätsspital Zürich.**

**ARS MEDICI:** Offenbar ist die Hepatitis B in den westlichen Industrieländern rückläufig. Wie stellt sich die Situation in der Schweiz dar?

**Müllhaupt:** Für die Schweiz wird angenommen, dass etwa 0,3 Prozent der Gesamtbevölkerung mit dem Hepatitis-B-Virus in Kontakt gekommen sind, was rund 20 000 Personen entspricht. Die Zahl der dem Bundesamt für Gesundheit jährlich gemeldeten Fälle von akuter Hepatitis B hat seit Anfang der Neunzigerjahre abgenommen und liegt heute unter 100 pro Jahr (88 im Jahre 2006). Dieser Rückgang ist sicher zum Teil auf den verbesserten Impfschutz in der Schweiz zurückzuführen, da vor allem bei den 15- bis 25-Jährigen in den letzten Jahren ein starker Rückgang der akuten Hepatitis-B-Infektion beobachtet werden konnte.

**ARS MEDICI:** Wann sollte in der Praxis an die Möglichkeit einer akuten Hepatitis B gedacht werden, und wie erfolgt die Diagnose?

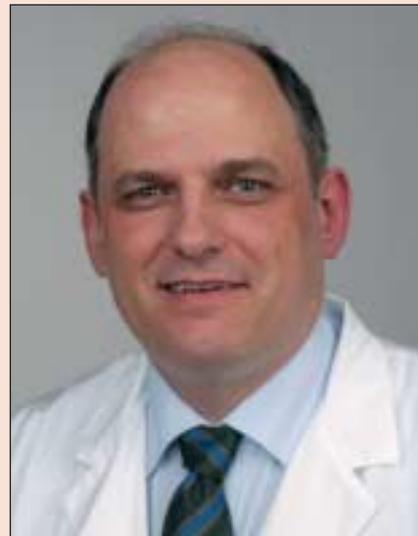
**Müllhaupt:** Grundsätzlich sollte in der Praxis bei jedem Patienten, der sich mit den Zeichen einer akuten Hepatitis vorstellt, auch an die Möglichkeit einer akuten Hepatitis B gedacht werden. Eine akute Hepatitis manifestiert sich meist durch unspezifische Prodrome wie Müdigkeit, Muskel- und Gelenkschmerzen, gefolgt von erhöhten Leberwerten und gelegentlich Ikterus und rechtsseitigen Oberbauchschmerzen.

**ARS MEDICI:** Wovon hängt es ab, ob die Infektion bei einer Person chronisch verläuft? Wie ist die Langzeitprognose?

**Müllhaupt:** Der Verlauf der HBV-Infektion ist komplex und abhängig vom Infektionsmodus, Alter bei Infektion und vom Immunstatus. Das Spektrum der Symptome reicht von inapparenter oder symptomarmer Infektion bis hin zur fulminanten Infektion mit Leberversagen. Die akute Hepatitis B bei Jugendlichen und Erwachsenen verläuft in etwa 25 Prozent ikterisch (Kinder < 10%) und heilt fast immer (~95%) spontan aus. Nur selten findet sich eine fulminante Verlaufsform (0,1–0,5%), die im Falle eines Leberversagens eine beträchtliche Mortalität aufweist und deshalb rechtzeitig an ein Transplantationszentrum überwiesen werden sollte. Die in den endemischen Gebieten typische vertikale Transmission verursacht bei 90 Prozent der Neugeborenen eine chronische Infektion, während nur

## «Auch HBeAg-negative Personen können infektiös sein.»

30 Prozent bei Infektion von Kindern im Alter von einem bis fünf Jahren chronifizieren. Die jährliche Inzidenz der Leberzirrhose beträgt bei Patienten mit chronischer Hepatitis B in Abhängigkeit von der entzündlichen Aktivität der Erkrankung 1 bis 6 Prozent pro Jahr. Die Wahrscheinlichkeit, innert fünf Jahren eine Zirrhose zu entwickeln, liegt zwischen



PD Dr. med. Beat Müllhaupt, Zürich

15 und 20 Prozent. Nach Ausbildung einer Leberzirrhose kommt es innert fünf Jahren bei etwa jedem fünften Patienten zur Leberdekomensation (Ikterus, Aszites, Ösophagusvarizenblutung, Enzephalopathie), bei 6 Prozent zur Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms. Gut 15 Prozent sterben an der Lebererkrankung.

**ARS MEDICI:** Wie lässt sich eine akute Infektiosität feststellen bzw. ausschliessen?

**Müllhaupt:** Grundsätzlich sind alle HBsAg-positiven Personen als infektiös zu betrachten. Das Infektionsrisiko ist umso grösser, je höher die Viruslast im Serum

ist. Früher wurde oft der HBeAg-Status zur Beurteilung der Infektiosität herangezogen, und HBeAg-positive Personen wurden als infektiös beurteilt. Auch heute noch gelten HBeAg-positive Personen als infektiös, da sie eine relative hohe Viruslast im Blut aufweisen, aber auch HBeAg-negative Personen können das Virus übertragen.

**ARS MEDICI:** Was müssen Angehörige oder nahestehende Personen im Zusammenleben mit Infizierten beachten?

**Müllhaupt:** Der beste Selbstschutz vor einer Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus stellt die Hepatitis-B-Impfung und die Vermeidung von Risikosituationen dar. Personen, die Risikosituationen ausgesetzt sind, wie Angehörige von Hepatitis-B-Infizierten, sollten sich deshalb unbedingt gegen Hepatitis B impfen lassen.

**«Nukleosid- und Nukleotidanaloga werden sehr gut toleriert und können auch bei Patienten mit einer Leberzirrhose verwendet werden. Allerdings muss die Behandlung oft langfristig durchgeführt werden.»**

**ARS MEDICI:** Nicht bei allen Patienten mit chronischer Hepatitis B ist eine spezifische Therapie angezeigt. Wann ist eine solche Indikation gegeben, wann nicht?

**Müllhaupt:** Voraussetzung für eine Hepatitis-B-Therapie ist das Vorliegen einer chronischen Hepatitis-B-Infektion (HBsAg positiv oder negativ) mit erhöhten Transaminasen und hoher Viruslast (> 100 000 Kopien/ml oder > 20 000 IU/ml). Nicht behandelt werden müssen inaktive HBsAg-Träger (normale Transaminasen, tiefe Viruslast) und Patienten in der sogenannten Immuntoleranzphase (normale Transaminasen, aber sehr hohe Viruslast).

**ARS MEDICI:** Inzwischen stehen verschiedene Substanzen, wie Interferon alfa-2b, PEG-Interferon alfa-2a, Lamivudin, Adefovir und Entecavir, zur Verfügung. Wie gehen Sie bei der Wahl der Therapie vor, und was dürfen Betroffene von der Behandlung erwarten?

**Müllhaupt:** Heute stehen uns zur Behandlung einerseits das Interferon alfa, wobei eigentlich nur noch die pegylierte Form verwendet wird, und verschiedene Nukleosid- oder Nukleotidanaloga zur Verfügung. Beide Behandlungen haben Vor- und Nachteile, die mit dem Patienten besprochen und auf seine Lebenssituation angepasst werden müssen. Die Behandlung mit dem pegylierten Interferon alfa-2a ist eine Behandlung mit beschränkter Dauer (heute 48

Wochen), die auch nach Therapieende bei zirka 30 Prozent der Patienten eine dauerhafte Virussuppression erreicht und bei wenigen sogar zum Verschwinden des HBsAg mit Ausbildung von HBsAk führt. Leider ist diese Behandlung mit Nebenwirkungen verbunden, und es gibt einige Kontraindikationen für eine Interferon-Therapie. So sollten beispielsweise Patienten mit einer Leberzirrhose nicht mit Interferon behandelt werden, da die

Therapie nicht selten zu einem Aufklappen der Erkrankung führt, die dann bei diesen Patienten zur Dekompensation führen kann.

Nukleosid- und Nukleotidanaloga werden dagegen sehr gut toleriert, verursachen kaum Nebenwirkungen und können auch bei Patienten mit einer Leberzirrhose verwendet werden. Allerdings muss eine solche Behandlung oft langfristig durchgeführt werden, und es ist meist nur eine Frage der Zeit, bis das Virus mutiert und die Substanz ihre Wirksamkeit verliert. Es ist wichtig, dass der Patient sehr compliant ist, und es müssen regelmäßige Kontrollen durchgeführt werden, um eine Resistenz möglichst frühzeitig zu erfassen.

**ARS MEDICI:** Welche Rolle spielt der Hausarzt in Diagnostik und Therapie?

**Müllhaupt:** Der Hausarzt spielt bei der Diagnose eine ganz entscheidende Rolle. Durch eine sorgfältige Anamnese kann er mögliche Risikofaktoren eruieren, die eine Bestimmung der Hepatitisserologie rechtfertigen und/oder bei Patienten mit erhöhten Leberwerten eine sorgfältige Weiterabklärung durchführen.

Die Behandlung der Hepatitis B ist heute sehr komplex geworden, und es empfiehlt sich, wenn der Hausarzt keine ausreichende Erfahrung mit der Behandlung hat, eng mit einem hepatologischen Zentrum zusammenzuarbeiten. ■

*Die Fragen stellte Uwe Beise*

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 Autoimmunerkrankheiten, Thrombo-/Leukopenie und Drogen-/Alkoholabusus.

#### **Lamivudin**

Bei bestimmten Patienten kann als Alternative zu Interferon alfa Lamivudin in Erwägung gezogen werden. Dabei handelt es sich um ein Nukleosidanaloga, 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 nach 16 Wochen 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 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 (3TC®, Zeffix®) kommt in Betracht, wenn die Interferon-Prognose-Kriterien negativ sind: Hierzu rechnet man:

- perinatale Infektion
- niedrige Transaminasewerte
- hohe HBV-DNS
- HDV-/HCV- oder HIV-Koinfektion.

#### **Adefovir und Entecavir**

Mit Adefovir (Hepsera®) ist ein weiteres orales Nukleosid zugelassen. Die Substanz ist erste Wahl, wenn unter Lamivudin resistente Stämme aufgetreten sind. Sowohl in Monotherapie als auch in Kombination mit Lamivudin scheint

Tabelle 3: Vor- und Nachteile von Hepatitis-B-Therapien

	Interferon alfa-2b	PEG-INF alfa-2a	Lamivudin	Adefovir	Entecafir
<b>Vorteile</b>	Begrenzte Therapiedauer	Begrenzte Therapiedauer	Oral	Oral	Oral
	Dauerhafte Response Keine Resistenzen	Verbesserte Wirk- samkeit, besonders bei HBeAG-negativer Hepatitis B  Keine Resistenzen	Minimale Nebenwirkungen Geringere Kosten	Minimale Nebenwirkungen Geringe Resistenz- rate nach 4 Jahren	Minimale Nebenwirkungen Geringe Resistenzrate nach 2 Jahren, z.B. nach 1 Jahr bei Lamivudin- refraktären Patienten
<b>Nachteile</b>	Parenteral	Parenteral	Unbegrenzte Therapiedauer	Unbegrenzte Therapiedauer	Unbegrenzte Therapiedauer
	Höhere Kosten	Höhere Kosten	Hohe Resistenzrate, 14% im 1. Jahr, 69% im 5. Jahr	Potenziell nierentoxisch Höhere Kosten als Lamivudin Langsamere Viruselimination	Höhere Kosten als Lamivudin  Fehlende Langzeitdaten

Adefovir gleichermassen wirksam zu sein. Es ist auch bei Patienten mit HbeAg-positiver und HbeAG-negativer chronischer Hepatitis eingesetzt worden. Inzwischen sind auch Adefovir-resistente Mutanten des Hepatitis-B-Virus beschrieben worden. Eine weitere neue Substanz ist Entecavir (Baraclude®). Die Substanz ist zugelassen zur Behandlung von Lamivudin-refraktären erwachsenen Patienten mit nachgewiesener aktiver viraler Replikation mit gleichzeitig entweder erhöhten ALT-Spiegeln oder histologischem Befund einer chronischen Hepatitis. Über Vor- und Nachteile der einzelnen Medikamente informiert die *Tabelle 3*.

Ein neues Nukleosidanalogon ist Telbivudin (Sebivo®), das seit einigen Monaten in der Schweiz zugelassen ist, in der hier referierten Publikation aber nicht besprochen wird. Es ist zuge-

lassen zur Behandlung der chronischen Hepatitis B bei Patienten mit Anzeichen einer viralen Replikation und einer aktiven Leberentzündung. Diese Indikation basiert auf der virologischen, serologischen, biochemischen und histologischen Reaktion von erwachsenen Patienten mit HBeAg-positiver und HBeAg-negativer kompensierter chronischer Hepatitis B nach einem Jahr Behandlung. ■

Naoky Tsai: Diagnosis and management of chronic hepatitis B in primary care setting. *Postgraduate Medicine* 2006; 119: 2836.

Interessenlage: Der Autor der Originalpublikation gibt Verbindungen an zu den Firmen Bristol-Myers-Squibb, Roche, Schering-Plough und Gilead.

**Uwe Beise**