

Management der chronischen Hepatitis B

Leitliniengemässe Diagnostik und Therapieoptionen

Nach einer Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) kommt es bei bis zu 5 Prozent der Erwachsenen und bei mehr als 90 Prozent der Neugeborenen zur Chronifizierung der Erkrankung. Amerikanische Wissenschaftler haben den aktuellen Wissensstand zum Verlauf, zur Diagnose und zur Behandlung der chronischen Hepatitis B in einem Review zusammengefasst.

British Medical Journal

Seit der Einführung einer Impfung gegen das Hepatitis-B-Virus (HBV) im Jahr 1981 hat die Häufigkeit der Infektionen beträchtlich abgenommen. Dennoch leiden derzeit nach Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) weltweit etwa 240 Millionen Menschen unter einer chronischen Hepatitis B (CHB). Bei etwa 30 Prozent der Betroffenen entwickelt sich eine Leberzirrhose, und bei etwa 23 Prozent dieser Zirrhosepatienten kommt es innerhalb von 5 Jahren zur Dekompensation (*Abbildung 1*). Das Risiko für die Entwicklung hepatozellulärer Karzinome (HCC) ist bei Patienten mit CHB ebenfalls erhöht.

Zu den Regionen mit hoher HBV-Prävalenz (> 7%) gehören China, Südostasien, Afrika, die Pazifikinseln, Teile des mittleren Ostens und das Amazonasbecken. Eine mittlere Verbreitungshäufigkeit (2–7%) wird in Zentral- und Südwestasien sowie in Ost- und Südeuropa, in Russland, in Zentralamerika und in Südamerika beobachtet. In den USA, in Westeuropa, in Australien und in Japan beträgt die HBV-Prävalenz weniger als 2 Prozent. Nach Angaben der Schweizerischen Expertengruppe für virale Hepatitis (Swiss Experts in Viral Hepatitis, SEVHep) leben in der Schweiz etwa 24 000 Personen mit Hepatitis B.

MERKSÄTZE

- ❖ Eine antivirale Behandlung senkt das Risiko für die Entwicklung von Leberzirrhose und Leberkrebs.
- ❖ Für eine zeitlich begrenzte Therapie steht pegyliertes Interferon zur Verfügung.
- ❖ Die Langzeitbehandlung mit Nukleos(t)idanaloga kann eine Reversion der Fibrose und der Zirrhose bewirken.

Die Ansteckung durch kontaminiertes Blut oder andere Körperflüssigkeiten erfolgt vorwiegend über ungeschützten Geschlechtsverkehr. In Regionen mit hoher HBV-Prävalenz wird das Virus auch häufig perinatal übertragen.

Serologische Indikatoren

Die Hepatitis B wird durch verschiedene serologische Indikatoren charakterisiert:

- ❖ Als primärer Marker einer HBV-Infektion gilt die Serumkonzentration des Hepatitis-B-Oberflächenantigens (HBsAg). Die regelmässige Bestimmung des HBsAg-Spiegels ist zur Evaluierung des Erkrankungsverlaufs und des Behandlungserfolgs von Nutzen.
- ❖ Der Hepatitis-B-Oberflächenantikörper (Anti-HBs) richtet sich gegen das HBsAg und gilt als ein Indikator für die Immunität gegenüber dem HBV.
- ❖ Der gegen das intrazelluläre Kernantigen HBc-IgM gerichtete Hepatitis-B-Kern-Antikörper (Anti-HBc-IgM) weist auf eine akute Infektion hin. Der Anti-HBc-IgM-Spiegel kann aber auch während einer Exazerbation der CHB erhöht sein.
- ❖ Der Hepatitis-B-Kern-Antikörper Anti-HBc-IgG bindet an das Kernantigen HBc-IgG und gilt als Marker der CHB.
- ❖ Beim HBV-Be-Antigen (HBeAg) handelt es sich um ein sekretorisches Protein im Zusammenhang mit der Virusreplikation. An dieses Antigen bindet der HBe-Antikörper (Anti-HBe).

Klinischer Verlauf

Der Verlauf der HBV-Infektion kann in vier Stadien unterteilt werden. Nach der Ansteckung durchlaufen die Patienten zunächst eine Immuntoleranzphase. Dieser Zeitraum ist durch die Präsenz von HBeAg, hohe HBV-DNA-Serumspiegel (> 20 000 IU/ml), normale Alaninaminotransferase-(ALT-) und hohe HBsAg-Werte gekennzeichnet (*Abbildung 2*). Während der Immuntoleranzphase verhält sich das Virus nicht zytopathisch, und die Leberentzündung ist nur geringfügig ausgeprägt.

Anschließend versucht das Immunsystem, infizierte Hepatozyten über eine T-Zell-medierte Immunreaktion zu eliminieren, was zur Apoptose der betroffenen Leberzellen führt. In dieser Immuneliminierungsphase steigt die ALT-Konzentration über die Normwerte an, die HBV-DNA-Spiegel schwanken, und es kommt zur Leberentzündung. Die Immunreaktion führt bei vielen Patienten zu einer HBeAg-Serokonversion (definiert als Verschwinden von HBeAg) und zur Entwicklung von Anti-HBe-Antikörpern.

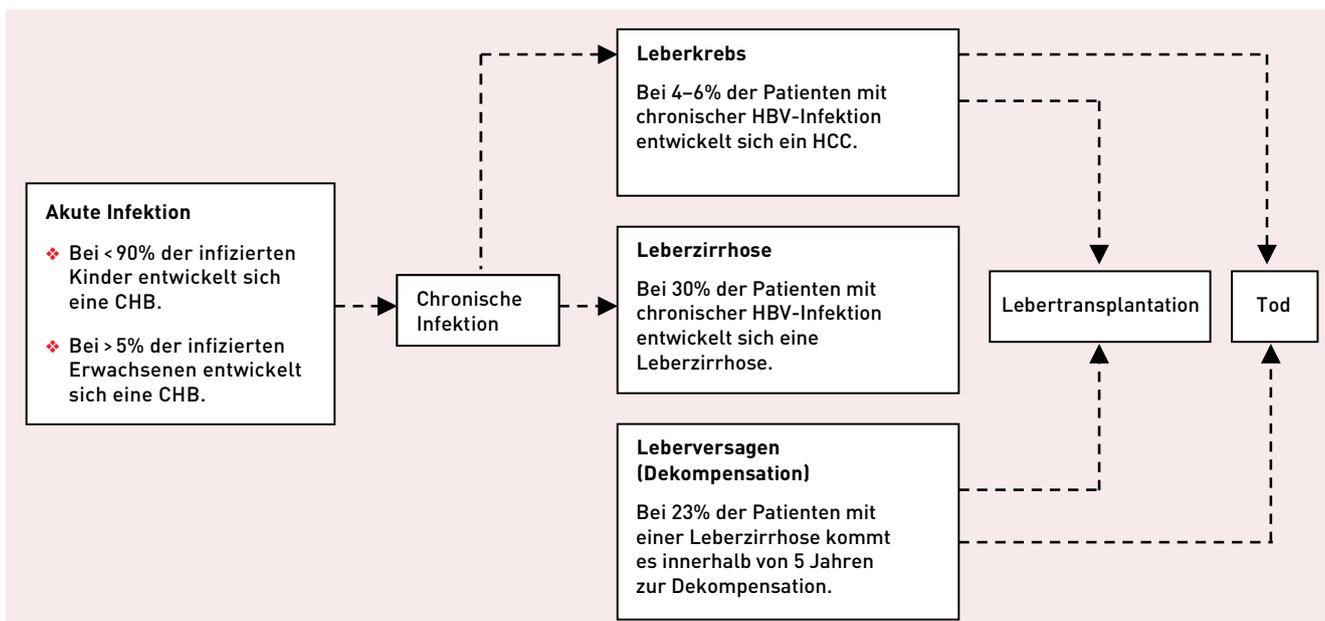


Abbildung 1: Natürlicher Verlauf der Hepatitis B (CHB: chronische Hepatitis-B-Infektion; HBV: Hepatitis-B-Virus; HCC: hepatocelluläres Karzinom; nach Sundaram und Kowdley 2015)

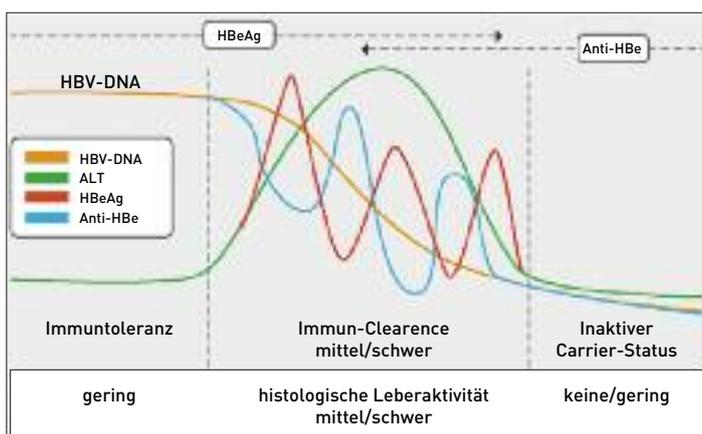


Abbildung 2: Phasen der Hepatitis-B-Virus-(HBV-)Infektion (HBeAg: HBV-Be-Antigen; Anti-HBe: HBe-Antikörper; DNA: Desoxyribonukleinsäure; ALT: Alaninaminotransferase; nach Sundaram und Kowdley 2015)

Der nachfolgende inaktive Trägerstatus ist durch eine HBsAg-Präsenz im Serum, eine HBeAg-Serokonversion, niedrige HBV-DNA-Serumkonzentrationen (<2000 IU/ml) und ALT-Werte im Normbereich gekennzeichnet. In dieser Phase unbestimmter Dauer kommt es bei manchen Patienten auch zum Verschwinden von HBsAg.

HBeAg-negative chronische Hepatitis B

Nach der HBeAg-Serokonversion kommt es in einigen Fällen zur Reaktivierung des HBV und somit zu einer HBeAg-negativen CHB. Bei diesen Patienten besteht im Vergleich zur HBeAg-positiven Erkrankungsform ein doppelt so hohes Risiko für die Progression zur Zirrhose. Inaktive Träger und Patienten mit HBeAg-negativer Hepatitis B sollten sorgfältig voneinander unterschieden werden, weil Letztere von einer antiviralen Behandlung profitieren.

Diagnose und Evaluierung

Die Diagnose der Hepatitis B wird durch den Nachweis von HBsAg gestellt. Des Weiteren wird die Erkrankung anhand der Bestimmung der ALT-, der HBV-DNA- und der Anti-HBc-IgG-Spiegel sowie durch die Evaluierung des HBeAg- und des Leberzirrhosestatus charakterisiert. Ergänzend empfehlen Leitlinienexperten ein Screening im Hinblick auf Koinfektionen mit HIV (humanes Immundefizienzvirus) oder mit Hepatitis C.

Behandlungsbeginn

Für Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose empfehlen alle Leitlinien die Behandlung mit Nukleos(t)idanaloga. Im Hinblick auf den Behandlungsbeginn bei Patienten mit kompensierter Zirrhose sind die Fachgesellschaften unterschiedlicher Meinung. Während die europäische Leitlinie der EASL auch für alle Patienten mit kompensierter Leberzirrhose eine Behandlung empfiehlt, raten amerikanische Experten der AASLD und der APASL erst ab einer Viruslast von 2000 IU/ml zum Therapiebeginn (Tabelle 1).

Für Patienten ohne Zirrhose in der Immuntoleranzphase und für inaktive Träger empfehlen die Leitlinienexperten eine Überwachung der ALT- und der HBV-RNA-Werte im Abstand von drei Monaten. Da bei inaktiven Trägern das Risiko für die Entwicklung eines HCC erhöht ist, sollte bei ihnen zusätzlich ein entsprechendes Monitoring durchgeführt werden.

Bei allen anderen Patienten basiert die Entscheidung für einen Therapiebeginn auf dem HBeAg-Status, der ALT-Serumkonzentration, der HBV-Last, dem Alter (<40 vs. >40 Jahre) und dem Stadium der Leberzirrhose. Bei Männern gilt eine ALT-Konzentration von 30 U/l und bei Frauen eine ALT-Konzentration von 19 U/l als obere Normgrenze.

Behandlungsstrategien

Das wichtigste Behandlungsziel besteht in der Verminderung der HBV-Last, weil diese eng mit dem Progressionsrisiko

Tabelle 1:

Leitlinienempfehlungen zum Behandlungsbeginn bei Patienten mit Hepatitis-B-Virus-(HBV-)Infektion

Patientencharakteristika HBeAg-Status	AASLD (2009)	EASL (2012)	APASL (2012)
Positiv	HBV-DNA > 20 000 IU/ml und ALT > 2 × obere Normgrenze	HBV-DNA > 2000 IU/ml mit ALT > obere Normgrenze oder Biopsie mit mittelgradiger Fibrose oder Entzündung	HBV-DNA > 20 000 IU/ml und ALT > 2 × obere Normgrenze
Negativ	HBV-DNA > 2000 IU/ml und ALT > obere Normgrenze oder Fibrose im Stadium 2	HBV-DNA > 2000 IU/ml mit ALT > obere Normgrenze oder Biopsie mit mittelgradiger Fibrose oder Entzündung	HBV-DNA > 2000 IU/ml und ALT > obere Normgrenze oder Fibrose im Stadium 2
Zirrhose			
Kompensiert	HBV-DNA > 2000 IU/ml	Alle Patienten	HBV-DNA > 2000 IU/ml
Dekompensiert	Alle Patienten	Alle Patienten	Alle Patienten

AASLD: American Society for Study of Liver Disease; EASL: European Association for the Study of the Liver; APASL: Asian Pacific Association for Study of the Liver

(nach Sundaram und Kowdley 2015)

Tabelle 2:

Empfehlungen für das Management antiviraler Resistenzen bei Patienten mit einer Hepatitis-B-Virus-(HBV-)Infektion

Medikament	AASLD (2009)	EASL (2012)
Lamivudin (3TC® und Generika)	Zugabe von Adefovir oder Tenofovir (Viread®)	Wechsel zu Tenofovir; Zugabe von Adefovir, wenn Tenofovir nicht verfügbar ist
Telbivudin (Sebivo®)	Zugabe von Adefovir oder Tenofovir; Wechsel zu Emtricitabin (Emtriva®)	Wechsel zu Tenofovir oder Zugabe von Tenofovir
Adefovir (Hepsera®)	Zugabe von Lamivudin; Wechsel zu Entecavir oder Zugabe von Entecavir; Wechsel zu Tenofovir oder Zugabe von Tenofovir	Wechsel zu Entecavir oder Tenofovir, wenn noch nicht mit Lamivudin behandelt wurde; Wechsel zu Tenofovir oder Zugabe von Tenofovir; Wechsel zu Tenofovir und Zugabe eines Nukleos(t)idanalogs, wenn bereits mit Lamivudin behandelt wurde
Entecavir (Barclude®)	Wechsel zu Tenofovir oder Tenofovir + Emtricitabin	Wechsel zu Tenofovir oder Zugabe von Tenofovir

AASLD: American Society for Study of Liver Disease; EASL: European Association for the Study of the Liver

(nach Sundaram und Kowdley 2015)

sowie der Entwicklung einer Zirrhose und eines HCC korreliert. Zur Virensuppression kann eine zeitlich begrenzte Behandlung mit pegyliertem Interferon über 48 Wochen oder eine langfristige Suppressionstherapie unbestimmter Dauer mit Nukleos(t)idanaloga durchgeführt werden.

Pegyliertes Interferon ist häufig mit Nebenwirkungen verbunden, bietet jedoch den Vorteil der zeitlichen Begrenzung. Nukleos(t)idanaloga sind besser verträglich und gewährleisten bei geringer Resistenzentwicklung eine ausgezeichnete Virensuppression. Zudem kann die Langzeitbehandlung zu einer Verbesserung der Leberfibrose führen und eine Reversion der Zirrhose bewirken. Allerdings sind diese Substanzen mit geringen Serokonversionsraten und einem hohen Rezidivrisiko nach dem Absetzen verbunden.

Pegyliertes Interferon

Da pegyliertes Interferon bei etwa 20 bis 30 Prozent der Patienten mit Toxizitäten wie Fatigue, grippeähnlichen Beschwerden, Anämie oder Panzytopenie verbunden ist, sollte vor der Behandlung abgeschätzt werden, ob der Patient von der Behandlung profitiert. Zu den Indikatoren für ein gutes Ansprechen gehören niedrige HBV-RNA-Werte, hohe ALT-Spiegel, der HBV-Genotyp A oder B und eine noch nicht fortgeschrittene Erkrankung.

Der 281L-Polymorphismus (CC, CT, TT) kann ebenfalls zur Wirksamkeitsabschätzung herangezogen werden. In Studien wurde bei der Genvariante CC unter pegyliertem Interferon eine ausgeprägtere Senkung der HBV-RNA-Spiegel und eine höhere Serokonversionsrate im Vergleich zu den Varianten CT oder TT beobachtet.

In einer der grössten Studien zur Wirksamkeit von pegylierten Interferonen, an der 814 HBeAg-positive Patienten teilnahmen, war die Serokonversionsrate von HBeAg zu Anti-HBeAg unter einer Monotherapie mit pegyliertem Interferon im Vergleich zu Lamivudin allein (32% vs. 19%; $p < 0,001$) oder einer Kombination beider Medikamente (27% vs. 19%; $p = 0,02$) signifikant höher.

In anderen Studien war eine Kombination von pegyliertem Interferon mit Nukleos(t)idanaloga oder mit Ribavirin (Copegus®, Rebetol®) nicht mit besseren Ansprechraten verbunden als die Monotherapie mit pegyliertem Interferon.

Pegyliertes Interferon sollte vorzeitig abgesetzt werden, wenn der HBV-DNA-Serumspiegel nicht unter 20 000 IU/ml abgesenkt werden kann oder wenn in Woche 12 oder 24 keine Reduzierung des HBsAg-Spiegels unter 1500 IU/ml erreicht wird.

Nukleos(t)idanaloga

Zur Behandlung der CHB stehen verschiedene Nukleos(t)idanaloga wie Lamivudin, Adefovir, Telbivudin, Entecavir und Tenofovir zur Verfügung. In internationalen Richtlinien werden für Patienten, die noch nicht mit dieser Substanzklasse behandelt wurden, jedoch nur Entecavir und Tenofovir als Erstlinientherapie empfohlen.

Entecavir: In Zulassungsstudien erzielte Entecavir im Vergleich zu Lamivudin bei HBeAg-positiven und -negativen Patienten innerhalb von 48 Wochen eine signifikant bessere Wirksamkeit zur Absenkung der HBV-DNA-Spiegel unter die Nachweisgrenze und zur Normalisierung der ALT-Konzentration. In einer Beobachtungsstudie zeigte sich bei therapie-naiven Patienten eine kumulative Wahrscheinlichkeit von 1,2 Prozent für eine Resistenzbildung gegenüber Entecavir. Bei lamivudinrefraktären Patienten wurde unter Entecavir eine kumulative Wahrscheinlichkeit von 51 Prozent für die Entwicklung resistenter Mutationen beobachtet.

Tenofovir: In randomisierten kontrollierten Studien mit 846 HBeAg-positiven und 603 HBeAg-negativen Patienten wurden mit Tenofovir im Vergleich zu Adefovir bei einem signifikant höheren Patientenanteil eine Normalisierung der ALT-Werte (68% vs. 54%; $p = 0,03$) und ein Verschwinden von HBsAg (3% vs. 0%; $p = 0,02$) erreicht. Zudem wurden in dieser Patientenkohorte auch nach 8 Jahren Langzeitbehandlung keine Resistenzmutationen beobachtet.

Bei zu Behandlungsbeginn HBeAg-positiven Patienten kann 6 bis 12 Monate nach der Anti-HBe-Serokonversion ein Absetzen der Nukleos(t)idanaloga in Betracht gezogen werden. Bei zuvor HBeAg-negativer Erkrankungsform kann die Behandlung nach dem Verschwinden von HBsAg beendet werden.

Antivirale Resistenzen

Bei antiviralen Resistenzen sollte ein Medikament ohne Kreuzresistenz gegenüber der jeweiligen Mutation ausgewählt werden. Bei Resistenzen gegen Lamivudin oder Adefovir ist ein Wechsel zu Tenofovir eine geeignete Option. Auch Entecavir hat sich bei Resistenzen gegen Adefovir als wirksam erwiesen (Tabelle 2). ❖

Petra Stölting

Quelle: Sundaram V, Kowdley K: Management of chronic hepatitis B infection. BMJ 2015; 351: h4263.

Interessenkonflikte: Beide Autoren haben Gelder von verschiedenen Pharmaunternehmen erhalten.