

# ***Praxishandbuch Hepatitis und HIV***

Prof. Dr. Jörg Petersen

unter Mitarbeit von  
Dr. Peter Buggisch  
Christine Czaja-Harder  
Thore Lorenzen  
Katrín Matschenz  
Leonie Meemken  
Prof. Dr. Andreas Plettenberg  
Dr. Michael Sabranski  
Dr. Albrecht Stoehr  
Stefan Unger  
Hilde Wolski



# **Praxishandbuch Hepatitis und HIV**



**UNI-MED Verlag AG**  
**Bremen - London - Boston**

**Petersen, Jörg:**

Praxishandbuch Hepatitis und HIV/Jörg Petersen.-

1. Auflage - Bremen: UNI-MED, 2011, ISBN 978-3-8374-6135-0

© 2011 by UNI-MED Verlag AG, D-28323 Bremen,  
International Medical Publishers (London, Boston)  
Internet: [www.uni-med.de](http://www.uni-med.de), e-mail: [info@uni-med.de](mailto:info@uni-med.de)

Printed in Europe

Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Alle dadurch begründeten Rechte, insbesondere des Nachdrucks, der Entnahme von Abbildungen, der Übersetzung sowie der Wiedergabe auf photomechanischem oder ähnlichem Weg bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten.

Die Erkenntnisse der Medizin unterliegen einem ständigen Wandel durch Forschung und klinische Erfahrungen. Die Autoren dieses Werkes haben große Sorgfalt darauf verwendet, daß die gemachten Angaben dem derzeitigen Wissensstand entsprechen. Das entbindet den Benutzer aber nicht von der Verpflichtung, seine Diagnostik und Therapie in eigener Verantwortung zu bestimmen.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, daß es sich um einen freien Warennamen handele.

## ***UNI-MED. Die beste Medizin.***

---

In der Reihe UNI-MED SCIENCE werden aktuelle Forschungsergebnisse zur Diagnostik und Therapie wichtiger Erkrankungen “state of the art” dargestellt. Die Publikationen zeichnen sich durch höchste wissenschaftliche Kompetenz und anspruchsvolle Präsentation aus. Die Autoren sind Meinungsbildner auf ihren Fachgebieten.

## **Vorwort und Danksagung**

---

Die Therapien der Virushepatitiden und der HIV-Infektion sind in den letzten Jahren deutlich komplexer geworden und der Wissenszuwachs schreitet auch in diesen Gebieten immer rascher fort. Die Hepatitisviren B und C und das HI-Virus zeigen viele Ähnlichkeiten in ihren Vermehrungswegen und auch in den therapeutischen Ansätzen gibt es mittlerweile größere Überlappungen, die zukünftig mit Einführung direkt antiviraler Therapie auch bei der Hepatitis C noch stärker hervortreten werden.

Die Betreuung von Patienten mit Virushepatitis in Deutschland ist bislang eine Domäne der Hepatologen und Gastroenterologen, während die HIV-Erkrankung schon seit langem ein Kerngebiet der Infektiologie darstellt. Was lag also somit näher, mit diesem Buch die Expertise von ausgewiesenen Hepatologen und Infektiologen bei der Therapie dieser Viruserkrankungen zusammenzufassen und in einem Buch gemeinsam zu veröffentlichen? Alle Autoren dieses Buches arbeiten zudem unter einem Dach desselben Instituts für Interdisziplinäre Medizin zusammen und arbeiten im besten Sinne des Wortes interdisziplinär.

Ich danke an dieser Stelle herzlich allen Koautoren, die mit ihren Beiträgen dieses Buch erst ermöglicht haben.

Wir haben uns bemüht, soweit wie möglich auf theoretisierende pathophysiologische Zusammenhänge zu verzichten und vielmehr ein Buch aus der Praxis für die Praxis zu generieren. Alle Kapitel fokussieren auf praxisrelevante Themen und Aspekte bei der Versorgung von Patienten mit Hepatitis und HIV.

Wir hoffen somit sehr, dass dieses Buch für Ihre Patientenversorgung von Nutzen sein wird und seinen Platz auf Ihrem Schreibtisch bei der täglichen Arbeit finden wird.

*Für die Autoren, im April 2011*

*Jörg Petersen*

# Autoren

---

## Herausgeber:

Prof. Dr. Jörg Petersen

*Kap. 1., 2., 4.-6., 8., 9., 11.-13.*

## Unter Mitarbeit von:

Dr. Peter Buggisch

*Kap. 1., 2., 5., 6., 12.*

Christine Czaja-Harder

*Kap. 11.*

Thore Lorenzen

*Kap. 3., 5., 8., 10., 12.*

Katrin Matschenz

*Kap. 9.*

Leonie Meemken

*Kap. 8.*

Prof. Dr. Andreas Plettenberg

*Kap. 3., 5., 10., 12.*

Dr. Michael Sabranski

*Kap. 6., 13.*

Dr. Albrecht Stoehr

*Kap. 3., 5., 10., 12*

Stefan Unger

*Kap. 7.*

Hilde Wolski

*Kap. 9.*

alle:

Leberzentrum Hamburg

IFI Zentrum für Interdisziplinäre Medizin

an der Asklepios Klinik St. Georg

Lohmühlenstr. 5

20099 Hamburg

# Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Aktueller Wissensstand der Hepatitis B – wann, wie, womit?</b>	<b>12</b>
1.1.	Einleitung .....	12
1.2.	Was ist an neuen Medikamenten bei der Hepatitis B in den nächsten 10 Jahren zu erwarten? .....	12
1.3.	Was ist das Hauptziel in der Therapie der Hepatitis B? .....	12
1.4.	Welche Patienten sollten therapiert werden? .....	14
1.5.	Ist die Hepatitis B heute gut behandelbar? .....	14
1.6.	Wie ist das Vorgehen bei unzureichendem Therapieansprechen? .....	18
1.7.	Sollen HBV-Patienten mit Alkohol- und Drogenkonsum antiviral behandelt werden? .....	19
1.8.	Wie sollen Patienten mit Leberzirrhose therapiert werden? Gibt es besondere Überwachungsstrategien? .....	19
1.9.	Können berufliche und soziale Aspekte sowie extrahepatische Komplikationen eine Therapie begründen? .....	20
1.10.	Wie sollen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und Dialysepatienten behandelt werden? .....	21
1.11.	Was ist im Hinblick auf Schwangerschaft und Stillen und Vorliegen einer Hepatitis B zu beachten? .....	21
1.12.	Welche Maßnahmen schützen einen Patienten sicher vor Reaktivierung einer Hepatitis B bei Immunsuppression? .....	21
1.13.	Wer soll gegen Hepatitis B geimpft werden? .....	23
1.14.	Wann sollte die Impfung gegen Hepatitis B durchgeführt werden? .....	24
1.15.	Ist es vor einer HBV-Impfung notwendig zu testen, ob bereits Kontakt mit dem Hepatitis B-Virus stattgefunden hat? .....	25
1.16.	Ist es nach einer Hepatitis B-Impfung notwendig zu testen, ob die Impfung erfolgreich war? .....	25
1.17.	Ist nach erfolgreicher Impfung gegen Hepatitis B eine Auffrischimpfung notwendig? .....	25
1.18.	Wie ist bei Nichtansprechen auf die Hepatitis B-Impfung (Anti-HBs nach drei Impfungen <10 IU/l) zu verfahren? .....	25
1.19.	Wie ist bei Anti-HBs-Konzentrationen von 10-99 IU/l 4-8 Wochen nach Grundimmunisierung zu verfahren? .....	25
1.20.	Was ist bei der Impfung von Immunsupprimierten generell zu beachten? .....	26
1.21.	Wie ist bei nicht gegen Hepatitis B Immunen im Falle eines Kontaktes mit HBV-haltigem Material zu verfahren? .....	26
1.22.	Literatur .....	26
<b>2.</b>	<b>Aktueller Wissensstand der Hepatitis C</b>	<b>27</b>
2.1.	Begriffsdefinitionen zur Hepatitis C-Therapie .....	27
2.2.	Übertragungswege .....	27
2.3.	Wie ist der derzeitige Stand der Hepatitis C-Therapie? .....	27
2.3.1.	Therapienaive Patienten .....	27
2.3.2.	Relapsepatienten .....	29
2.3.3.	Nonresponder .....	29
2.4.	Welche Faktoren sollten vor einer Therapie geklärt werden und wie ist ihr Einfluss auf den Therapieerfolg? .....	30

2.5.	Welche Probleme entstehen unter der Standardtherapie und wie können Sie gemanagt werden? .....	30
2.6.	Wie entwickelt sich die Therapie in den nächsten Jahren – neue Substanzen? .....	32
2.7.	Welche Patienten wann behandeln? .....	33
2.8.	Wie sieht die Therapie für spezielle Patientengruppen aus? .....	34
2.9.	Diät, Alkohol, Impfung (Postexpositionsprophylaxe) und HCV .....	34
2.10.	Literatur .....	35
<b>3.</b>	<b>Antiretrovirale Therapie der HIV-Infektion</b>	<b>37</b>
3.1.	Grundlagen .....	37
3.2.	Die verschiedenen Medikamente .....	37
3.3.	Zeitpunkt des Therapiebeginns .....	38
3.4.	Initialtherapie .....	38
3.5.	Secondline- und Salvage-Therapie .....	41
3.6.	Literatur .....	42
<b>4.</b>	<b>Alte und neue Viren: Hepatitis A und Hepatitis E</b>	<b>43</b>
4.1.	Hepatitis A .....	43
4.2.	Hepatitis E .....	45
4.3.	Literatur .....	46
<b>5.</b>	<b>Bedeutung und Therapie viraler Koinfektionen</b>	<b>48</b>
5.1.	Koinfektion HIV - Hepatitis B .....	48
5.1.1.	Epidemiologie .....	48
5.1.2.	Natürlicher Verlauf .....	48
5.1.3.	Pathogenese der Lebererkrankung .....	48
5.1.4.	Screening .....	48
5.1.5.	Management der chronischen Hepatitis B bei HIV .....	48
5.2.	Koinfektion HIV - Hepatitis C .....	51
5.2.1.	Epidemiologie .....	51
5.2.2.	Diagnostik .....	52
5.2.3.	Therapie der HCV/HIV-Koinfektion .....	52
5.3.	HBV/HCV-Koinfektion .....	54
5.4.	HBV/HDV-Koinfektion .....	56
5.5.	Literatur .....	57
<b>6.</b>	<b>HIV- und Hepatitis-assoziierte Malignome</b>	<b>60</b>
6.1.	AIDS-definierende Malignome .....	60
6.1.1.	Kaposi-Sarkom .....	60
6.1.2.	Maligne Lymphome .....	62
6.1.3.	Morbus Castleman .....	66
6.1.4.	Invasives Zervixkarzinom .....	67
6.2.	Nicht-AIDS-definierende Malignome .....	68
6.2.1.	Bronchialkarzinom .....	68
6.2.2.	Analkarzinom .....	69
6.3.	Hepatitis-assoziierte Malignome .....	70
6.3.1.	Hepatozelluläres Karzinom .....	70
6.4.	Literatur .....	72

<b>7.</b>	<b>Hauterscheinungen bei Hepatitis und HIV und therapierelevante Hautnebenwirkungen</b>	<b>75</b>
7.1.	Hepatitis A/B/C-Virus-assoziierte Dermatosen	75
7.2.	Therapiebedingte dermatologische Nebenwirkungen bei der Therapie der Hepatitis C und B	80
7.3.	HIV-assoziierte Dermatosen	89
7.3.1.	Erregerbedingte Dermatosen	89
7.3.1.1.	Virale Erkrankungen	89
7.3.1.2.	Mykotische Infektionen	93
7.3.1.3.	Bakterielle Infektionen	95
7.3.2.	Neoplasien	97
7.3.3.	Nicht infektiöse dermatologische Erkrankungen	99
7.3.4.	Nebenwirkungen der Virustatika	101
7.4.	Literatur	103
<b>8.</b>	<b>Medikamentenmanagement, Medikamenteninteraktionen und Lebertoxizität bei Hepatitis und HIV</b>	<b>108</b>
8.1.	Interaktionen bei Virushepatitis	108
8.1.1.	Interaktionspotential Hepatitis B (HBV)-Medikamente	108
8.1.2.	Interaktionspotential Hepatitis C (HCV)-Medikamente	108
8.1.2.1.	Interaktionspotential mit der Ribavirin/PegInterferon alpha Therapie	108
8.1.2.2.	Interaktionspotential der DAATherapie	110
8.1.3.	Interaktionspotential der antiretroviralen Medikamente (HIV)	111
8.2.	Lebertoxizität	111
8.2.1.	Auswahl der Begleitmedikation bei bestehendem Leberschaden	113
8.2.2.	Lebertoxizitätspotential der antiretroviralen Therapie	113
8.2.3.	Dosisanpassung der ART bei fortgeschrittener Leberinsuffizienz	116
8.3.	Ernährung	116
8.4.	Literatur	117
<b>9.</b>	<b>Schwangerschaft bei Hepatitis und HIV</b>	<b>119</b>
9.1.	Schwangerschaft bei Hepatitis B und C	119
9.1.1.	Hepatitis B und Schwangerschaft	119
9.1.2.	Hepatitis C und Schwangerschaft	121
9.1.3.	Literatur	122
9.2.	HIV und Schwangerschaft	123
9.2.1.	Literatur	130
<b>10.</b>	<b>HIV/Hepatitis-Therapie bei i.v.-drogenabhängigen Patienten</b>	<b>132</b>
10.1.	Besondere Herausforderungen bei der Behandlung i.v.-Drogenabhängiger	132
10.2.	Besonderheiten bei Patienten mit Opiat-Substitution	132
10.3.	HIV-Therapie bei Substitutionsbehandlung	133
10.4.	Therapie der Hepatitis B bei Substitutionsbehandlung	134
10.5.	Therapie der Hepatitis C bei Substitutionsbehandlung	134
10.6.	Benzodiazepine in der HIV- und Hepatitis-Therapie	134
10.7.	Drogen und Life Style Drugs	134
10.8.	Literatur	135

<b>11.</b>	<b>HIV- und Hepatitis-relevante Impfberatung</b>	<b>136</b>
11.1.	Impfberatung für HIV-Infizierte.....	136
11.2.	Impfberatung für Patienten mit chronischen Lebererkrankungen.....	142
11.3.	Praktische Durchführung von Impfungen.....	143
11.4.	Literatur.....	144
<b>12.</b>	<b>Postexpositionsprophylaxe HIV, Hepatitis B, Hepatitis C</b>	<b>145</b>
12.1.	HIV-Postexpositionsprophylaxe.....	145
12.2.	Hepatitis B-Postexpositionsprophylaxe.....	149
12.3.	Hepatitis C-Postexpositionsprophylaxe.....	149
<b>13.</b>	<b>Praktische Aspekte der Migrantenversorgung</b>	<b>151</b>
13.1.	Epidemiologie.....	151
13.2.	Gesundheitliche Lage von Migranten in Deutschland.....	151
13.2.1.	Migranten und Infektionskrankheiten.....	151
13.2.1.1.	Sexuell übertragbare Krankheiten (STD).....	152
13.2.1.2.	HIV-Infektion.....	152
13.2.1.3.	Chronische Hepatitis B.....	153
13.2.1.4.	Chronische Hepatitis C.....	153
13.2.1.5.	Tuberkulose.....	154
13.3.	Literatur.....	155
	<b>Index</b>	<b>156</b>

# 1. Aktueller Wissensstand der Hepatitis B – wann, wie, womit?

## 1.1. Einleitung

Etwa eine Million Menschen sind in Deutschland nach Schätzungen mit den Hepatitisviren B oder C chronisch infiziert. Von diesen sind bislang allerdings nur eine Minderheit identifiziert und noch weniger sind bislang adäquat therapiert.

Leitlinien stellen praxisorientierte Hilfestellungen für das Vorgehen bei Hepatitis B und Hepatitis C dar. Ende 2007 konnte zunächst eine nationale S3 Leitlinie zur Therapie der Hepatitis B veröffentlicht werden (1), es folgte im Februar 2009 eine neue Europäische Leitlinie zur Therapie der Hepatitis B (Leitlinie der *European Association for the Study of the Liver*, EASL) (2). Das Update 2010 der deutschen Leitlinie ist in diesen Artikel auch bereits mit eingearbeitet, die Veröffentlichung ist für Mitte 2011 in der *Z Gastroenterologie* geplant (Stand April 2011). Die Leitlinien sind online frei erhältlich (siehe unten). Für die Hepatitis C wurde ebenfalls aktuell eine neue deutsche Leitlinie 2010 in der *Z Gastroenterologie* veröffentlicht (3). Im Nachfolgenden möchten wir Ihnen Auszüge aus den wichtigsten Kapiteln der Leitlinien praxisorientiert vorstellen und darauf hinweisen, dass das Management und die Therapie der Hepatitis B- und C-Infektion spezielle Kenntnisse erfordert und in der Hand eines in dieser Thematik erfahrenen Arztes erfolgen sollte. Insbesondere bei der Hepatitis C, wo wir demnächst mit der zusätzlichen Verabreichung von direkt antiviral wirksamen Medikamenten eine deutliche Verbesserung unserer therapeutischen Möglichkeiten insbesondere beim Genotyp 1 erzielen werden, stehen wir neuen therapeutischen Herausforderungen gegenüber, die nur von Hepatitis C-Therapie erfahrenen Ärzten angenommen werden sollten. Der höchste Evidenzgrad der deutschen Leitlinien lautet [A] und entspricht randomisierten kontrollierten Studien, der niedrigste Evidenzgrad lautet [D] und entspricht Expertenmeinungen.

## 1.2. Was ist an neuen Medikamenten bei der Hepatitis B in den nächsten 10 Jahren zu erwarten?

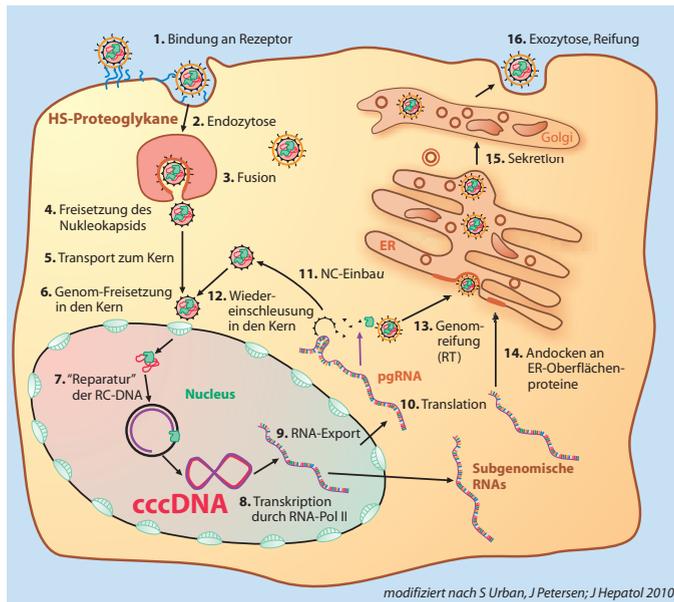
Mit der Einführung einiger neuer direkt antiviral wirkender Substanzen, den Nukleos(t)idanaloga oder Polymerasehemmern, in den vergangenen Jahren, und mit der Zulassung des pegylierten Interferon alpha 2a für die Hepatitis B ist vorerst die Zulassungswelle neuer Substanzen für die Therapie der Hepatitis B beendet. In den nächsten 10 Jahren wird voraussichtlich kein neues Medikament gegen die Hepatitis B zugelassen werden, da sich derzeit keine Substanz in der fortgeschrittenen klinischen Erprobungsphase befindet. Dies macht einen rationellen und sehr sorgsam Umgang im Einsatz mit den potenten derzeit verfügbaren Substanzen für die Hepatitis B notwendig.

## 1.3. Was ist das Hauptziel in der Therapie der Hepatitis B?

Das Hauptziel in der Hepatitis B-Therapie liegt auch weiterhin in der Verzögerung der Krankheitsprogression und Verbesserung der Leberhistologie zur Senkung der Morbidität und Mortalität, da die Hepatitis B auch in Zukunft nicht eradiert werden kann.

Das Hepatitis B-Virus ist ein DNA-Virus und gehört zu den infektiösesten bekannten Viren. Es bildet eine Matrize, die sogenannte cccDNA, im Zellkern infizierter Hepatozyten, die dort sehr stabil als Minichromosom vorliegt und eine Eradikation des Virus mit den heutigen Medikamenten unmöglich macht. Selbst nach klinischer Heilung mit Ausbildung von AntiHBs-Antikörpern verbleiben replikationskompetente cccDNA-Viruskopien für Jahrzehnte in Leberzellen und können nach Immunsuppression eine Reaktivierung einer Hepatitis verursachen. Hinsichtlich des viralen Replikationszyklus (Abb. 1.1) sind drei Aspekte praxisrelevant:

- Der Mechanismus, wie das Virus in Hepatozyten eindringt, ist immer noch nicht bekannt.



**Abb. 1.1:** Viraler Replikationszyklus.

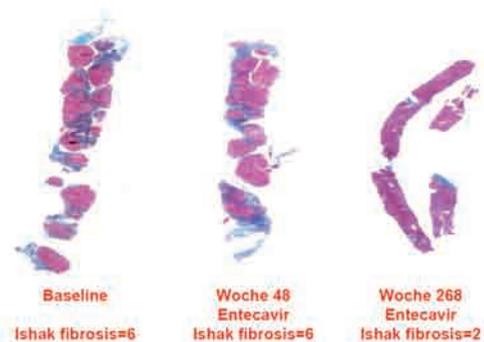
- Es gibt derzeit keine Medikamente, die das Eindringen und Einnisten des Virus in die Leberzelle und ihren Zellkern gezielt verhindern können.
- Die Virusreplikation und die Synthese von Virus-Hüllproteinen wie dem HBsAg sind voneinander getrennte Prozesse mit eigenen Promotoren und eigenen messenger RNAs. Die moderne Quantifizierung von HBsAg zur möglichen zukünftigen Abschätzung eines Therapieerfolges kann daher nur als sehr indirekter Surrogatparameter gelten. Für Einzelheiten siehe (4).

Daher bleibt auch weiterhin das vordringliche klinische Ziel die Verhinderung der Progression der Lebererkrankung mit ihren Komplikationen Leberzirrhose und Hepatozelluläres Karzinom. Erfreuliche Daten der jüngsten Zeit zeigen aber auch, dass durch konsequente langjährige medikamentöse Therapien mit Nukleos(t)idanaloga sogar eine gewisse Fibroseregression möglich erscheint (15, Abb. 1.2) (5). Schon vor Jahren konnte durch Endpunktstudien gezeigt werden, dass durch eine Therapie mit Interferon alpha in einigen Fällen eine HBeAg- oder HBsAg-Serokonversion erzielt und eine verbesserte Langzeitprognose für Patienten erreicht werden konnte. Wichtig für den klinischen Alltag ist die Beobachtung, dass Patienten, die bereits eine Zirrhose ausgebildet haben, trotz erfolgreicher medikamentöser Therapie ein er-

höhtes Leberkarzinomrisiko in sich tragen und besonders überwacht werden müssen.

Für den klinischen Alltag lauten daher die Therapieziele:

- HBsAg Verlust (ideales Ziel)
- HBeAg Serokonversion (für HBeAg positive Patienten)
- Dauerhafte HBV DNA Suppression



**Abb. 1.2:** Fibroseregression nach mehrjähriger Therapie mit Entecavir (8).

## 1.4. Welche Patienten sollten therapiert werden?

### Empfehlung

- Alle Patienten mit chronischer Hepatitis B sind grundsätzlich Kandidaten für eine antivirale Therapie. Die Indikationsstellung berücksichtigt in erster Linie die Höhe der Virusreplikation (Grenzwert  $2 \times 10^3$  IU/ml), den Entzündungs- und Fibrosestatus in der Biopsie und die wiederholt erhöhte Transaminasen-Aktivität im Serum [B].
- Insbesondere Patienten mit fortgeschrittener Fibrose oder Zirrhose benötigen eine konsequente antivirale Therapie bei jedem Nachweis einer Virämie [B].
- Reaktivierungen der Hepatitis B-Virusreplikation durch Immunsuppression erhöhen das Risiko von akuter Dekompensation und Zirrhose und sollten durch eine präventive Therapie verhindert werden [B].
- Eine Therapie mit einem Nukleos(t)id-Analogon während der Schwangerschaft kann erwogen werden, wenn der mögliche Nutzen größer erscheint als die Risiken [C].
- Berufliche und soziale Aspekte sowie extrahepatische Komplikationen können im Individualfall eine Therapie begründen [C].
- Aufgrund der guten Verträglichkeit der oralen antiviralen Therapie stellt ein Alkohol- oder Drogenkonsum keine Kontraindikation gegen eine Therapie mit Nukleos(t)id-Analoga dar [C].

### ■ Akute Hepatitis B

Bei Patienten mit Nachweis von HBsAg sollte zunächst geklärt werden, ob es sich um eine akute Hepatitis B-Virus (HBV)-Infektion handelt. Bei Patienten mit akuter HBV-Infektion ist auf Grund der hohen Spontanheilungsrate beim Erwachsenen außerhalb von Studien keine Therapieindikation für die aktuell verfügbaren antiviralen Medikamente gegeben [A]. Bei den ersten Anzeichen einer Einschränkung der Lebersynthese bei schweren oder fulminanten Verläufen sollte eine antivirale Therapie mit einem Nukleos(t)idanalogen durchgeführt werden. Außerdem ist eine frühzei-

tige Kontaktaufnahme mit einem Transplantationszentrum sinnvoll [B].

### ■ Chronische Hepatitis B

Sollte es sich um einen Patienten mit chronischer HBV-Infektion handeln (Nachweis von HBsAg >6 Monate), ist zunächst zu prüfen, ob der Patient eine Leberzirrhose aufweist. Patienten mit fortgeschrittener Fibrose oder Zirrhose benötigen eine konsequente antivirale Therapie bei jedem Nachweis einer Virämie [B].

### ■ Patienten ohne Leberzirrhose

Die Indikationsstellung berücksichtigt in erster Linie die Höhe der Virusreplikation im Serum (Grenzwert  $2 \times 10^3$  IU/ml, entsprechend  $10^4$  Viruskopien/ml), den Entzündungs- und Fibrosestatus in der Biopsie und die Höhe der Serumtransaminasen [B] (☞ Tab. 1.1). Wichtig ist, dass jegliche wiederholte Erhöhung über den Normalwert der Transaminasen als Therapieindikation ausreicht.

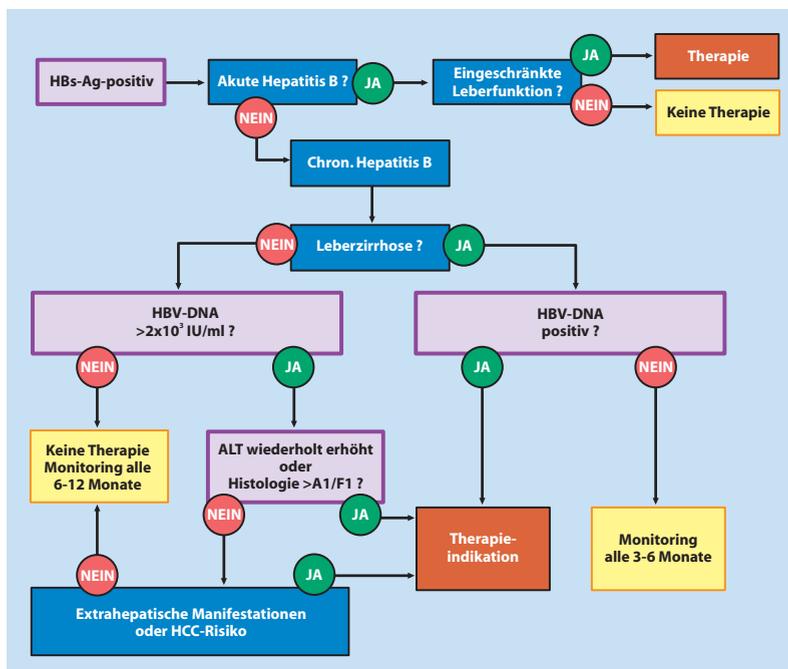
Bei Patienten mit sehr hoher Viruslast aber normalen Transaminasen bzw. ohne Zeichen einer entzündlichen Aktivität in der Histologie (hochvirämische HBsAg-Träger), ist keine zwingende Behandlungsindikation gegeben. Allerdings können Risikofaktoren für ein Hepatozelluläres Karzinom (HCC) sowie berufliche und soziale Aspekte und extrahepatische Komplikationen im Individualfall eine Therapie begründen [C] (Übersicht zur Therapieindikation ☞ Abb. 1.3).

## 1.5. Ist die Hepatitis B heute gut behandelbar?

Wenn eine Behandlungsindikation besteht, ist die richtige Auswahl der Medikamente der entscheidende Punkt. Es stehen momentan die in Tab. 1.2 aufgeführten Medikamente zur Verfügung. Als therapeutisches Grundprinzip gilt derzeit, dass eine Eradikation des Virus im Gegensatz zur Hepatitis C-Therapie nicht möglich ist und die verbleibenden Restviren in der Leber des Wirtes beständig immunologisch kontrolliert werden müssen.

Behandlungsbedürftige Patienten	HBV DNA $>2 \times 10^3$ IU/ml ( $>10^4$ Kopien/ml) GPT wiederholt $> ULN$ oder Histologie $>$ minimale entzündliche Aktivität/geringe Fibrose [B]
Besonders behandlungsbedürftige Patienten	Patienten mit fortgeschrittener Fibrose oder mit Zirrhose bei jeglichem HBV DNA Nachweis [B]
Nicht behandlungsbedürftige Patienten	1) Inaktive HBsAg Träger (B): wiederholt HBV-DNA negativ oder $<2 \times 10^3$ IU/ml 2) Hochvirämische HBsAg Träger: Hohe HBV-DNA-Spiegel Beide (1+2) mit wiederholt normalen Transaminasen und höchstens minimaler entzündlicher Aktivität/geringer Fibrose in der Biopsie (B) oder in der nichtinvasiven Leberelastographie kein Anhalt für Leberparenchymschaden

**Tab. 1.1:** Behandlungsindikationen chronische Hepatitis B.



**Abb. 1.3:** Übersicht zur Therapieindikation bei Hepatitis B.

Zugelassene Medikamente	Dosierung
Interferon alfa	
PEG Interferon alfa 2a (Pegasys®)	180 µg 1 x wöchentlich für maximal 48 Wochen
Nukleosidanaloga	
Lamivudin (Zeffix®)	100 mg 1 x täglich
Entecavir (Baraclude®)	0,5 mg 1 x täglich (naiv), 1 mg bei Lam-Resistenz
Telbivudin (Sebivo®)	600 mg 1 x täglich
Nukleotidanaloga	
Adefovirdipivoxil (Hepsera®)	10 mg 1 x täglich
Tenofovir Disoproxil (Viread®)	245 mg 1 x täglich

**Tab. 1.2:** Behandlung der chronischen Hepatitis B (Stand 31.03.2011). Es sind weiterhin IFN alfa 2a und 2b zugelassen, aber die Applikation von PEG-IFN alfa 2a ist patientenfreundlicher und äquivalent und somit vorzuziehen.

### ■ Therapie mit (PEG-) Interferon alfa

(PEG-) Interferon alfa kann zur primären Behandlung einer chronischen Hepatitis B bei HBeAg-positiven und HBeAg-negativen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung (maximal Child-Pugh A Leberzirrhose) eingesetzt werden [A]. Nebenwirkungen und Kontraindikationen einer Therapie mit Interferon alfa sind zu beachten. Aufgrund der mindestens äquivalenten Ansprechrate, aber einer patientenfreundlicheren Applikation einmal pro Woche ist die Therapie mit PEG-Interferon alfa 2a dem Standard-Interferon alfa vorzuziehen [C]. Besonders günstige Faktoren für eine Interferontherapie sind in Tab. 1.3 zusammengefasst. Der Hauptvorteil einer Interferontherapie liegt in einer begrenzten Therapiedauer von derzeit maximal 1 Jahr. Ein Nachteil sind die Nebenwirkungen des Interferons, obwohl die Verträglichkeit im Allgemeinen deutlich besser ist als bei Patienten mit Hepatitis C, die zusätzlich Ribavirin erhalten. Durch die Therapie mit Interferon alfa kann etwa einem Drittel der Patienten langfristig geholfen werden.

- HBV-Genotyp A
- Niedrige Viruslast ( $< 2 \times 10^6$  IU/ml bzw  $< 10^7$  Kopien/ml)
- mindestens 2-fach erhöhte Transaminasen (ideal > 5-fach erhöht)
- nicht vorbehandelte Patienten

**Tab. 1.3:** Günstige Faktoren für eine erfolgreiche Interferontherapie.

Frühe Nebenwirkungen treten unter Umständen schon Stunden nach der ersten subcutanen Injektion auf, während späte Nebenwirkungen sich noch Monate nach Einleitung der Therapie einstellen können. Frühe Nebenwirkungen werden oft intensiv empfunden und Patienten müssen auf diese vorbereitet werden. Diese sind vor allem grippeartiger Natur (Kopf-, Muskel-, und Gliederschmerzen sowie Fieber). Blutbildveränderungen (Thrombozytopenie und Leukopenie) können sich ebenfalls in den ersten Wochen bereits einstellen, nach etwa sechs bis 8 Wochen ist meist kein weiterer Abfall zu verzeichnen. Appetit- und Gewichtsverlust und dermatologische Nebenwirkungen im Sinne vor allem einer Trockenheit von Haut und Schleimhäuten sind ebenfalls häufig. Hinzu kommen Affektionen an der Injektionsstelle und eine reversible Alopezie, zumeist stärker in der zweiten Hälfte der Therapie und von Frauen wahrgenommen, sowie Schilddrüsenfunktionsstörungen. Psychiatrische Nebenwirkungen wie Reizbarkeit, Konzentrationsstörungen, und auch Schlaflosigkeit sind häufige Symptome und können jederzeit unter Interferon auftreten. Depressive Episoden können sich in unterschiedlicher Intensität manifestieren und eine antidepressive Medikation mit sogenannten SSRI Reuptake Inhibitoren notwendig machen. Allerdings sind Nebenwirkungen deutlich seltener in der Interferon-Monotherapie im Vergleich zur Kombinationstherapie mit Ribavirin bei der Hepatitis C.

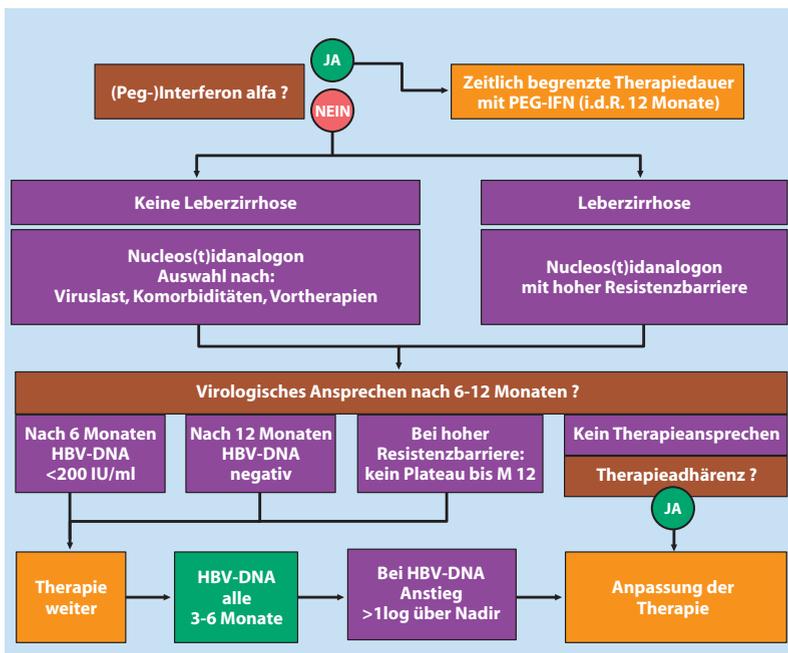
Die Berufstätigkeit kann bei starker interindividueller Varianz eingeschränkt sein, was eine gute Planung des Therapiebeginns notwendig macht. Es ist durchaus mit Arbeitsausfällen, auch wiederholt, zu rechnen. Da die Belastungen häufig schwer objektivierbar sind, kommt der persönlichen Einschätzung des Patienten hinsichtlich der Beurteilung der Arbeitsfähigkeit entscheidende Bedeutung zu. Eine befristete Krankschreibung von 2-4

Wochen mit nachfolgendem Arbeitsversuch kann sich durchaus als sinnvolle Strategie erweisen. Vorsicht ist grundsätzlich beim Führen von Maschinen und Fahrzeugen angezeigt, oder auch bei Tätigkeiten in gefährlichen Situationen sowie bei Schichtdienstzeiten (☞ auch Kap. 2.).

**■ Therapie mit Nucleos(t)idanaloga**

Bei einer Therapie mit Nucleos(t)idanaloga sollte das Stadium der Lebererkrankung sowie die Höhe der HBV-Virämie immer mitberücksichtigt werden [B]. Liegt eine Leberzirrhose vor, ist eine Substanz mit hoher genetischer Resistenzbarriere zu bevorzugen [C]. Diese Substanzen sind derzeit vor allem das Entecavir und Tenofovir. Die Kenntnis der antiviralen Aktivität, der Resistenzbarriere und des Resistenzprofils der zur Verfügung stehenden oralen antiviralen Medikamente ist Voraussetzung für den rationalen Einsatz eines Nucleos(t)idanalogs [C]. Die Selektion resistenter Virusvarianten sollte vermieden werden. Kontrollen von HBV-DNA und ALT werden initial nach 4 Wochen, anschließend alle drei Monate unter Therapie empfohlen [B]. In der Fachinformation für Tenofovir wird eine im ersten Jahr monatliche Therapiekontrolle empfohlen, nach Ansicht aller Experten wird dies allerdings im klinischen Alltag als

nicht praxisnah und nicht notwendig eingeschätzt [D]. Bei Nichtansprechen der Therapie mit einem Nucleosid- oder Nucleotidanaloga sollte die Behandlung spätestens nach 12 Monaten angepasst werden [C]. Als ausreichendes Ansprechen wird eine Reduktion der HBV-DNA unter die Nachweisgrenze einer quantitativen PCR-Reaktion (<50 Kopien/ml) angesehen (EASL Leitlinie 2009) (3). In der deutschen Leitlinie von 2007 wird noch eine Kopienanzahl von < 1000/ml angegeben [B]. Dieser Unterschied reflektiert die zunehmende Potenz der neueren Nucleos(t)idanaloga zur Vermeidung von Resistenzen und die sich in den letzten Jahren durchgesetzte Verbreitung der quantitativen HBV-PCR-Testung im Hepatitis B-Bereich (☞ Abb. 1.4). Bei kontinuierlicher Abnahme der HBV-DNA zu Monat sechs unter einer Substanz mit geringem Resistenzrisiko im ersten Behandlungsjahr kann die Therapie als Monotherapie fortgeführt werden. Es sollte in jedem Falle jedoch spätestens nach einem Jahr auch mit den hochpotenten Substanzen Entecavir und Tenofovir eine Modifikation der Therapie überdacht werden, wenn der Patient nicht HBV-DNA-negativ wird [C]. (Übersicht eines Behandlungsalgorithmus ☞ Abb. 1.5).



**Abb. 1.5:** Therapiealgorithmus zur Therapie der chronischen Hepatitis B.