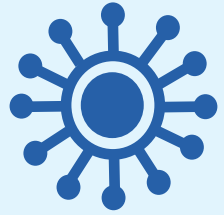


HBV



Prof. Dr. med. Stefan Zeuzem

# Hepatitis B

Risiken, Vorbeugung und Behandlung



Deutsche Leberhilfe e. V.



Liebe Patientin, lieber Patient,

diese Broschüre soll Ihnen helfen, mehr über Ihre Erkrankung zu erfahren und besser mit ihr umzugehen. Sie soll Sie dazu ermutigen, einen normalen Umgang mit Ihren Mitmenschen aufrechtzuerhalten und keine unbegründete Angst vor der Übertragung zu haben. Wir möchten Sie mithilfe der Broschüre auch über die gesundheitlichen Folgen der chronischen Hepatitis B und die Möglichkeiten der Therapie informieren. Wir hoffen, Ihnen auf diesem Wege weiterhelfen zu können. Bei weiteren Fragen sollten Sie sich vertrauensvoll an Ihren behandelnden Arzt wenden.

*Prof. Dr. Stefan Zeuzem*

*Frankfurt a. M., April 2018*

*Direktor der Medizinischen Klinik I*

*Klinikum der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität*

*Theodor-Stern-Kai 7*

*60590 Frankfurt a. M.*

*Hepatitis-Sprechstunde Tel.-Nr.: 0 69/63 01 54 41*

*[www.kgu-med1.de](http://www.kgu-med1.de)*

# Inhalt

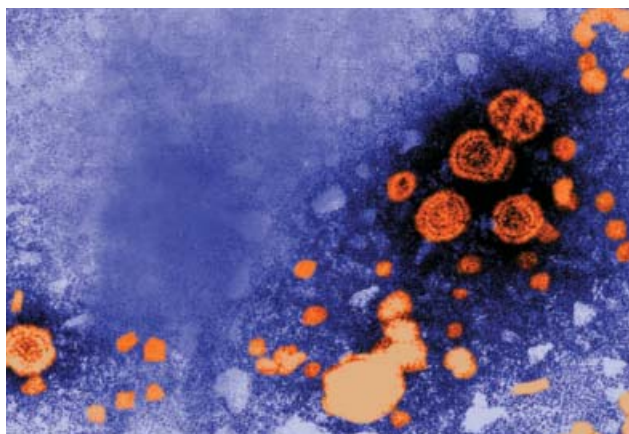
Vorwort des Autors	S. 2
Inhalt	S. 3
Einleitung	S. 4
Die Leber	S. 5
Virushepatitis B	S. 6
Symptome der Hepatitis B	S. 10
Krankheitsmechanismus	S. 10
Ansteckung	S. 11
Folgeschäden der Hepatitis B	S. 13
Hepatitis D	S. 15
Blutuntersuchungen	S. 16
Leberbiopsie (Leberpunktion)	S. 17
Therapie der chronischen Hepatitis B	S. 18
• Therapie mit Virostatika	S. 18
• Therapie mit (pegyliertem) Interferon alfa	S. 23
Gibt es alternative Therapiemöglichkeiten?	S. 26
Impfung gegen Hepatitis B	S. 28
Postexpositionsprophylaxe	S. 29
Ernährung bei Hepatitis B	S. 30
Nachwort der Deutschen Leberhilfe e.V.	S. 31

Stand: April 2018

## Einleitung

Allein in Deutschland leiden schätzungsweise zwei Millionen Menschen an einer chronischen Lebererkrankung. Die Leberzirrhose (narbige Leberveränderung) zählt bei Erwachsenen im Alter zwischen 30 und 50 Jahren zu den vier häufigsten Todesursachen.

Neben Alkohol sind als Krankheitsursachen für chronische Lebererkrankungen vor allem die virusbedingte Hepatitis B und C zu nennen. Unter einer Hepatitis versteht man eine Entzündung der Leber.



*Hepatitis B: elektronenmikroskopische Aufnahme der Virushülle (HBsAg)*

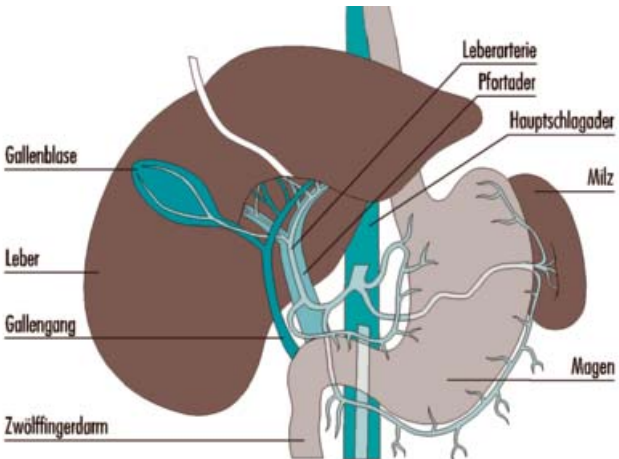
In Deutschland sind 30 bis 40 % der Virushepatitiden durch das Hepatitis-B-Virus verursacht. Etwa 0,5% der deutschen Bevölkerung sind Träger des Hepatitis-B-Virus, das heißt, sie sind infektiös. Pro Jahr treten in Deutschland mehrere Tausend Hepatitis-B-Neuinfektionen auf.

Nach WHO-Schätzungen sind weltweit 240 Millionen Menschen mit einer chronischen Hepatitis B infiziert, und ca. über 680.000 Menschen sterben jährlich an den Folgen dieser Erkrankung.

# Die Leber

Die Leber ist mit einem Gewicht von etwa 1.500 g das größte innere Organ des menschlichen Körpers. Sie liegt im rechten Oberbauch und ist von einer bindegewebigen Kapsel umgeben.

Die Leber ist das zentrale Stoffwechselorgan des Körpers. Zu ihren Aufgaben gehört es, Giftstoffe, die über den Darm in den Körper gelangen, abzubauen, bevor sie in den großen Blutkreislauf gelangen. Nahrungsbestandteile, die über den Darm in die Leber gelangen, werden hier weiter-



*Lage der Leber im Oberbauch und ihre Gefäßversorgung. Das nährstoffangereicherte Blut des Darms gelangt über die Pfortader in die Leber.*

verarbeitet. Von der Leber werden wichtige Eiweiße hergestellt, die zum Beispiel für die Blutgerinnung und die Infektabwehr nötig sind.

Wichtig ist auch die Produktion von Gallenflüssigkeit, die über ein spezielles Gangsystem in den Zwölffingerdarm geleitet wird. Durch die Gallenflüssigkeit werden Abbaustoffe von roten Blutkörperchen entsorgt und die Fett-

verdauung ermöglicht. Mit der Galle werden auch verschiedene Giftstoffe aus dem Körper ausgeschieden.

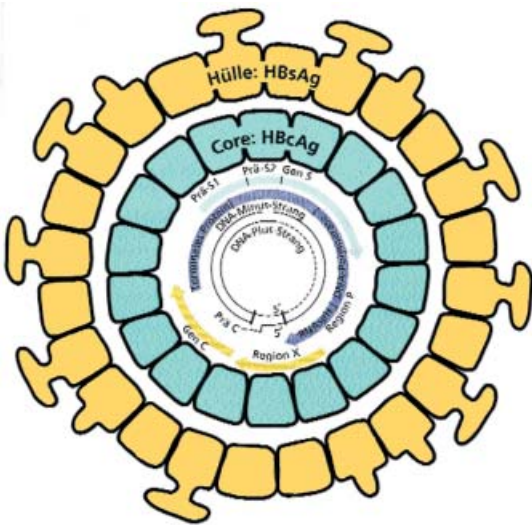
Die Leber selbst besitzt keine Nervenfasern, die den Schmerz weiterleiten können. Schmerzen können aber durch Spannung in der Bindegewebskapsel entstehen, wenn die Leber auf Grund von Entzündungsvorgängen anschwillt oder vernarbt.

## Virushepatitis B

Die Hepatitis-B-Infektion ist die Infektion der Leber mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV). Bei den meisten erwachsenen Patienten (über 95%) kann die Erkrankung nach einem akuten Verlauf vom Körper selbst geheilt werden. Nicht selten haben die betroffenen Patienten die Infektion mit dem Virus nicht bemerkt. Bei weniger als 5% der infizierten Patienten ist das körpereigene Abwehrsystem jedoch nicht in der Lage, das Virus erfolgreich zu bekämpfen. Wenn die Erkrankung länger als sechs Monate andauert, spricht man von einer chronischen Hepatitis B.

Der klinische Verlauf der chronischen Hepatitis B ist abhängig von der Menge der Viren im Körper und der Stärke der Immunabwehr des betroffenen Patienten (Tab. 1). Bestimmte Virusbausteine im Blut und die vom menschlichen Körper gegen diese Virusbestandteile gebildeten Antikörper sowie andere Laborwerte können Hinweise auf den Aktivitätsgrad der Hepatitis geben (Tab. 2).

Bei der chronischen Hepatitis B gibt es Verlaufsformen, bei denen im Körper nur wenige Viren produziert werden (niedrig-replikative Form der chronischen Hepatitis B) und andere, bei denen sehr viele Viren produziert werden (hoch-replikative Form). Beide Verlaufsformen können entweder nur mit einer Infektion der Leber oder mit einer chroni-



*Modell des Hepatitis-B-Virus*

schen Leberentzündung einhergehen (Tab. 1). Bei der niedrig-replikativen chronischen Hepatitis B kommt es in der Regel nicht zu einem raschen Fortschreiten der Erkrankung. In den meisten Fällen haben die Patienten hier normale Leberwerte. Bei diesen Patienten kann das HBs-Antigen nachgewiesen werden, das HBe-Antigen ist aber in der Regel nicht im Blut nachweisbar. Bei der hoch replikativen chronischen Hepatitis B liegt die Viruslast (HBV-DNA) bei über 2.000 IU/ml. Neben dem HBs-Antigen kann das HBe-Antigen nachweisbar sein. Bei vielen Patienten (ca. 50%) mit einer hoch replikativen Form der chronischen Hepatitis B ist allerdings das HBe-Antigen nicht nachweisbar. Welche Verlaufsform der chronischen Hepatitis B bei einem bestimmten Patienten vorliegt, kann anhand von Bluttests unterschieden werden. Anhand der im Blut vorliegenden Antigene und Antikörper, der Menge der Viren im Blut (HBV-DNA, Viruslast), der Transaminasen und der feingeweblichen Untersuchung des Lebergewebes wird sich Ihr Arzt ein Bild von der Aktivität der Hepatitis machen (Tab. 2).

		HBsAg positiv		HBsAg negativ	
	chronische Infektion	chronische Hepatitis	chronische Infektion	chronische Hepatitis	
<b>HBsAg</b>	hoch	mittel/hoch	niedrig	mittel	
<b>HBsAg</b>	positiv	positiv	negativ	negativ	
<b>HBV-DNA</b>	$>10^7$ IU/ml	$10^4$ - $10^7$ IU/ml	$<2.000$ IU/ml	$>2.000$ IU/ml	
<b>GPT/GOT</b>	normal	erhöht	normal	erhöht	
<b>Ausmaß der Lebererkrankung</b>	nicht vorhanden bis (sehr) gering	mittel/schwer	nicht vorhanden	mittel/schwer	
<b>frühere Bezeichnung</b>	immuntolerant	immunreaktiv	inaktiver Träger	HBsAg-negative chronische Hepatitis	

Tab. 1: natürliche Verlaufsformen der chronischen HBV-Infektion (Übergänge von einer zu einer anderen Verlaufsform möglich)



<b>HBs-Antigen</b>	Virusbaustein, der in der Virus-hülle liegt, Zeichen einer akuten oder chronischen Hepatitis B
<b>HBe-Antigen</b>	Virusbaustein, der im Blut nachgewiesen werden kann; indirekter Nachweis der Virusvermehrung (Replikation)
<b>HBc-Antigen</b>	Bestandteil der Viruskapsel, kann in der Leber, nicht aber im Blut nachgewiesen werden
<b>Antikörper anti-HBs, anti-HBe, anti-HBc</b>	werden vom körpereigenen Immunsystem gebildet, um das Virus aus dem Körper zu entfernen
<b>HBV-DNA</b>	Erbsubstanz des Hepatitis-B-Virus (Desoxyribonukleinsäure)
<b>Transaminasen</b>	Leberwerte (GPT, GOT), die eine erhöhte Entzündungsaktivität in der Leber anzeigen
<b>Histologie</b>	mikroskopische Untersuchung von Gewebe (z. B. von der Leber)

**Tab. 2:** Wichtige Untersuchungen bei der Hepatitis B. Antigene (Ag) sind Substanzen, die vom Körper als fremd erkannt werden (z.B. Virusbestandteile) und die zur Produktion von Abwehrstoffen (Antikörpern, Ak) führen.

## Symptome der Hepatitis B

Zwischen sechs Wochen und vier Monaten nach der Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus (Inkubationszeit) verspüren einige Patienten grippeähnliche Symptome, Gelenkschmerzen und Abgeschlagenheit. Nur ein Teil der Patienten entwickelt die „typischen“ Symptome einer schweren Lebererkrankung wie etwa eine Gelbsucht (Ikterus) mit entfärbtem Stuhl und braunem Urin sowie Oberbauchbeschwerden. Etwa zwei Drittel der Patienten verspüren bei einer akuten Hepatitis B wenige oder keine Symptome.

Die Krankheitssymptome der chronischen Hepatitis B sind zumeist noch weniger deutlich ausgeprägt. Manche Patienten verspüren eine verstärkte Müdigkeit oder rechtsseitige Oberbauchbeschwerden, viele Patienten bemerken die Erkrankung nicht.

## Krankheitsmechanismus

Bei einer chronischen Infektion werden durch die Hepatitisviren ständig neue Leberzellen infiziert. Die infizierten Leberzellen gehen unter und werden durch neue Leberzellen ersetzt. Als Zeichen einer Entzündung können weiße Blutkörperchen in das Lebergewebe einwandern. Sie sorgen dafür, dass infizierte und abgestorbene Leberzellen vernichtet und abgeräumt werden. Das Virus selbst vermögen sie dabei in der Regel nicht zu beseitigen. Die abgestorbenen Leberzellen können später durch Bindegewebe (= Narbengewebe) ersetzt werden. Ist die Leber bindegewebig verändert, spricht man im Frühstadium von einer Leberfibrose, später von einer Leberzirrhose. Bindegewebe kann zumindest teilweise – bei erfolgreicher Behandlung der chronischen Hepatitis B – wieder abgebaut werden.

# Ansteckung

Die Übertragung des Hepatitis-B-Virus erfolgt zumeist über infiziertes Blut, sexuell oder während der Geburt. Dabei ist das Hepatitis-B-Virus sehr viel ansteckender als z. B. das Aids-Virus (HIV) oder das Hepatitis-C-Virus. Das Hepatitis-B-Virus wird nur von Mensch zu Mensch übertragen.



## Sexuelle Übertragung

Die sexuelle Übertragung des Hepatitis-B-Virus ist, anders als beim Hepatitis-C-Virus, häufig. Patienten, bei denen Viren im Blut nachgewiesen werden können, sollten zum Schutz des Partners Kondome verwenden. Eine Übertragung kann möglicherweise aber auch durch Speichel und andere Körperflüssigkeiten erfolgen. Daher ist eine Impfung des Sexualpartners wichtig.

## Übertragung durch Blut

Die Übertragung des Hepatitis-B-Virus kann durch Blut oder Blutprodukte erfolgen. Die modernen Tests, die heute zur Kontrolle von Blut eingesetzt werden, sind sehr emp-

findlich, daher ist das Risiko inzwischen sehr gering geworden. Daneben kann das Virus aber auch über verunreinigte Spritzen oder Nadeln übertragen werden. Risikofaktoren für die Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus sind daher der Gebrauch von Drogen, Tätowierungen oder Körperpiercing. Auch eine Übertragung des Hepatitis-B-Virus über offene Wunden, Rasierklingen oder Zahnbürsten ist möglich.

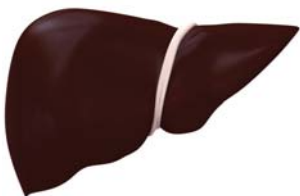
## Ansteckung von Neugeborenen

Die Gefahr einer Infektion des Neugeborenen durch eine mit dem Hepatitis-B-Virus infizierte Mutter ist während oder kurz nach der Geburt am größten. Das Risiko der Virusübertragung liegt bei der Entbindung zwischen 10% (niedrig-replikative chronische Hepatitis B) und fast 100% (hoch replikative chronische Hepatitis B). Es wird daher allen schwangeren Frauen mit einer hohen Viruslast (HBV-DNA > 200.000 IU/ml) ab Schwangerschaftswoche 24–28 eine Therapie von Tenofovir (s. u.) empfohlen. Auch muss jedes Neugeborene einer mit dem Hepatitis-B-Virus infizierten Mutter direkt nach der Geburt immer eine aktive und passive Immunprophylaxe erhalten (gleichzeitige Impfung und Immunglobulingabe).

Eine HBV-Übertragung durch Stillen gilt als unwahrscheinlich, Müttern wird nicht grundsätzlich vom Stillen abgeraten. Die Risiken des Stillens bei gleichzeitiger Einnahme von antiviralen Medikamenten sollten individuell mit den betroffenen Patientinnen besprochen werden.

## Folgeschäden der Hepatitis B

Patienten, die an einer chronischen Hepatitis B erkrankt sind, haben ein deutlich erhöhtes Risiko, in den folgenden Jahrzehnten eine Leberzirrhose zu entwickeln. Das Risiko für die Entstehung einer Leberzirrhose ist unter anderem von der Krankheitsaktivität und der Krankheitsdauer abhängig. Faktoren, die die Entwicklung einer Leberzirrhose weiter beschleunigen können, sind zusätzliche chronische Lebererkrankungen, z. B. mit anderen Hepatitis-Viren (z. B. eine zusätzliche Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus) oder Substanzen, die die Leber schädigen. Hierzu zählt in erster Linie der Alkohol.



*gesunde Leber*



*Leberzirrhose*

Von einer Leberzirrhose spricht man, wenn ein großer Teil des Lebergewebes durch Bindegewebe ersetzt wurde. Die normale Struktur des Lebergewebes wird dadurch zerstört. Hierdurch verändert sich die Durchblutung, was zu einem Bluthochdruck in der Pfortader (Vene zwischen Darm und Leber) führen kann. Durch einen Rückstau des Blutes kann es zur Ausbildung von erweiterten Venen (Varizen) in der Speiseröhre und im Magen kommen. Wenn diese Gefäße platzen, kann es zu schweren Magen-Darm-Blutungen kommen. Verstärkt wird die Gefahr der Blutungen dadurch, dass die Gerinnungsfähigkeit des Blutes wegen der verminderten Eiweißsynthese in der Leber und einer Verminderung der Anzahl der Blutplättchen (Thrombozyten) eingeschränkt ist.

Unter anderem wegen des Bluthochdrucks vor der Leber kann es auch zur Einlagerung von Körperflüssigkeit in die Bauchhöhle (Aszites) kommen.

Die Giftstoffe, die aus dem Magen-Darm-Trakt in das Blut gelangen, können bei Vorliegen einer Leberzirrhose teilweise nicht mehr von der Leber abgebaut werden, sodass sie in den Körperkreislauf gelangen. Hier können sie zu einer verstärkten Müdigkeit und Konzentrationsschwäche (hepatische Enzephalopathie, Encephalon = Gehirn) führen.

Wegen der verminderten Eiweißproduktion der zirrhotisch umgebauten Leber kommt es neben Störungen der Blutgerinnung auch zu einer Mangelproduktion von Stoffen, die für die Körperabwehr benötigt werden. Folge ist eine erhöhte Infektanfälligkeit.

Durch den Rückstau von Galle kommt es bei einer schweren Lebererkrankung häufig zu einer Gelbverfärbung der Augen und der Haut (Ikterus). Damit ist oft auch ein Juckreiz verbunden. Gleichzeitig kann es zu einer Dunkelverfärbung des Urins kommen.

Nach einem langen Verlauf nimmt bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis B auch die Gefahr der Entwicklung von Leberkrebs (hepatozelluläres Karzinom) zu. Ein besonders hohes Risiko haben Patienten mit einer hohen Viruslast (HBV-DNA). Bei den meisten Patienten entwickelt sich das hepatozelluläre Karzinom auf dem Boden einer Leberzirrhose, allerdings sind bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis B auch Leberzellkarzinome beschrieben worden, ohne dass zuvor eine Leberzirrhose vorlag. Auch für Patienten mit einer niedrig-replikativen Form der chronischen Hepatitis B (HBs-Antigen-Träger) ist das Risiko der Entwicklung eines Leberzellkarzinoms erhöht. Daher sind auch bei diesen Patienten regelmäßige Ultraschall- und Blutkontrollen notwendig. In einigen Fällen nimmt die chronische Hepatitis B einen so schweren Verlauf, dass eine Lebertransplantation nötig werden kann.

## Hepatitis D

Die Hepatitis D ist eine weitere Viruserkrankung der Leber. Auslösend ist das Hepatitis-D-Virus (HDV). Von einer Hepatitis D sind ausschließlich Patienten bedroht, die gleichzeitig eine Hepatitis B haben. Das liegt daran, dass das Hepatitis-D-Virus für seine Vermehrung bestimmte Eiweißstoffe des Hepatitis-B-Virus (die Virushülle, also das HBsAg) benötigt. Ohne diese Strukturen kann sich das Virus nicht vermehren. Mit dem Hepatitis-D-Virus kann man sich zusammen mit dem Hepatitis-B-Virus infizieren (Koinfektion). Möglich ist



auch die Ansteckung von Patienten, die bereits an einer chronischen Hepatitis B erkrankt sind (Superinfektion). Die Infektion mit dem Hepatitis-D-Virus kann eine schwerere Leberentzündung verursachen als eine chronische Infektion allein mit dem Hepatitis-B-Virus.

Die Diagnose einer HBV/HDV-Infektion wird mittels Antikörpern (Anti-HDV-Antikörper) gestellt, die Viruslast (HDV-RNA) kann mittels molekularer Methoden bestimmt werden. Das Hepatitis-D-Virus kommt vor allem in südlichen Ländern vor (Mittelmeerländer, Südamerika, Afrika). Falls Sie

an einer chronischen Hepatitis B erkrankt sind, sollten Sie sich bei Ihrem Arzt informieren, wie Sie sich vor dem Hepatitis-D-Virus schützen können. Die Übertragungswege sind ähnlich wie bei der Hepatitis B. Prinzipiell sollten Sie es als Hepatitis-B-Patient möglichst vermeiden, in Gebiete mit einem hohen Aufkommen von Hepatitis-D-Virus-Infektionen zu fahren.

Die Behandlungsmöglichkeiten der chronischen Hepatitis B und D sind eingeschränkt. Als einziges wirksames Medikament ist ein langwirksames Interferon zugelassen (Pegyliertes Interferon alfa-2a, s. u.). Weitere Medikamente, wie z. B. eine Hemmsubstanz der Virusaufnahme (Myrcludex-B), befinden sich in der klinischen Entwicklung.

## Blutuntersuchungen

Grundlage der Diagnostik der Hepatitis B ist die Untersuchung von verschiedenen Antigenen und Antikörpern (siehe Tab. S. 9). Am wichtigsten ist der Nachweis der anti-HBc-Antikörper und des HBs-Antigens. Bei Verdacht auf eine akute Hepatitis-B-Virusinfektion sollten die Tests unmittelbar erfolgen, ggf. können die Untersuchungen zur Sicherheit nach 12–24 Wochen noch einmal wiederholt werden. Ist das HBs-Ag positiv, sollten weitere Untersuchungen folgen, die Aufschluss über die Aktivität der Hepatitis geben. Das sind einerseits das HBe-Ag und anti-HBe und andererseits die direkte Bestimmung der Menge von Virus-DNA im Blut (Viruslast, HBV-DNA). Auch sollten bei einer Erstdiagnose virale Koinfektionen (HIV, HCV und HDV) serologisch ausgeschlossen werden.

Die Leberwerte (GPT, GOT) geben mit Einschränkungen Auskunft über die entzündliche Aktivität der Hepatitis. Die Aktivität der Erkrankung und die bindegewebige Reaktion in der Leber kann sicher nur durch eine Lebergewebsprobe





beurteilt werden. Nicht invasive Verfahren wie z.B. die Elastografie ermöglichen eine indirekte Abschätzung des Fibrosestadiums.

Da bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis B das Risiko der Entwicklung von Leberkrebs erhöht ist, sollte in halbjährlichen Abständen das Alpha-Fetoprotein (AFP) als Tumormarker von Leberzellkarzinomen bestimmt und die Leber mit Ultraschall untersucht werden.

## Leberbiopsie (Leberpunktion)

Um den Anteil der Bindegewebsfasern und die Entzündungsaktivität in der Leber abschätzen zu können, sollte man z. B. vor einer Therapie eine Leberpunktion durchführen lassen. Bei einer Leberpunktion wird unter örtlicher Betäubung ein kleines Gewebstück entnommen und unter dem Mikroskop feingeweblich (histologisch) untersucht. Um den Therapieerfolg beurteilen zu können, kann eine weitere Leberbiopsie nach Abschluss der Behandlung sinnvoll sein. Nicht invasive Verfahren (Laborparameter, Elastografie) können das Vorhandensein einer Leberzirrhose auch ohne Leberbiopsie ausreichend sicher voraussagen.

# Therapie der chronischen Hepatitis B

## Therapie mit Virostatika

In den vergangenen Jahren wurden zahlreiche Substanzen getestet, die die Virusvermehrung direkt hemmen können (Virostatika). Die Behandlung der chronischen Hepatitis B führt in der Regel nicht zur vollständigen Beseitigung des Virus aus dem Körper. Bei einem Teil der Patienten kann eine hoch replikative Verlaufsform (hohe Virusmenge) dauerhaft in eine niedrig-replikative Form (niedrige Virusmenge) überführt werden. Ein Großteil der Patienten benötigt aber eine langjährige, z.T. dauerhafte Behandlung, um ein Voranschreiten der Erkrankung zu verhindern. Des-



halb ist es besonders wichtig, nach Diagnosestellung die Therapienotwendigkeit und die Therapieziele sorgfältig zusammen mit dem Arzt abzusprechen. In der Regel besteht immer eine Behandlungsnotwendigkeit bei starker Leberentzündung und hohen Leberwerten, deutlichen Bindegewebsreaktionen in der Leber und bei einer hohen HBV-DNA-Konzentration (Viruslast) im Blut.

Mit Lamivudin, Telbivudin, Entecavir, Adefovir bzw. Tenofovir kann die Virusvermehrung und die Aktivität der chronischen Hepatitis B gehemmt werden. Diese Substanzen werden als Nukleosid- bzw. Nukleotidanaloga zusammengefasst.

## **Wann wird eine Therapie mit Nukleos(t)idanaloga durchgeführt?**

Grundsätzlich können alle Patienten mit chronischer Hepatitis B mit Nukleosid- bzw. Nukleotidanaloga in Tablettenform behandelt werden. Auf diese Medikamente sprechen auch Patienten an, bei denen mit einer Interferon-Therapie keine ausreichenden dauerhaften Erfolgchancen bestehen. Auch können Patienten, bei denen eine Therapie mit Interferon alfa nicht zum Erfolg geführt hat, und Patienten, die wegen einer anderen bestehenden Grundkrankheit (z. B. Immundefekt, nach Transplantation, HIV-Infektion u. a.) kein Interferon alfa erhalten können, mit Nukleos(t)idanaloga behandelt werden. Von den Fachgesellschaften werden nur noch die Medikamente Entecavir und Tenofovir TDF bzw. Tenofovir TAF empfohlen. Für Entecavir und Tenofovir TDF ist der Patentschutz abgelaufen, neben den Originalpräparaten werden daher von mehreren Firmen auch Generika (Nachahmerpräparate) angeboten. Original- und generische Medikamente sind gleich wirksam.



Für Tenofovir stehen zwei Präparationen zur Verfügung: Tenofovir disoproxilfumarat (TDF) und Tenofovir alafenamid (TAF). Die Wirksubstanz Tenofovir ist gleich, Unterschiede gibt es nur bei der Trägersubstanz, die für die Bereitstellung der Wirksubstanz in den Leberzellen verantwortlich ist. Die Trägersubstanz bei TAF ist effektiver, daher ist die Tenofovir-Tagesdosis mit 25 mg niedriger als bei TDF (245 mg). Dies verringert die Nebenwirkungen des Tenofovir am Knochen und an der Niere, welches für manche Risikopatienten von klinischer Bedeutung ist.

Die Behandlung mit Nukleosid- bzw. Nukleotidanaloga ist bei allen Patienten sehr wirksam und führt zu einer starken Hemmung der Virusvermehrung (gemessen an der Viruslast im Blut: HBV-DNA).

Die Therapie mit Nukleosid- oder Nukleotidanaloga ist für viele Patienten eine Dauertherapie. Werden die Medikamente zu früh abgesetzt, ist dies mit erheblichen Risiken verbunden. Es kann zu Resistenzen kommen, die Viruslast kann wieder ansteigen und zu schweren Entzündungsschüben bis hin zum Leberversagen führen.

Ein Absetzen der Tabletten ist unter bestimmten Umständen möglich.

Die Therapie wird bei HBeAg-positiven Patienten zumindest so lange durchgeführt, bis das HBeAg aus dem Blut verschwindet, wünschenswerterweise mit der Entwicklung von anti-HBe-Antikörpern (sogenannte Serokonversion). Dies ist keine Heilung, aber die Infektion wird in diesem Fall durch das Immunsystem kontrolliert. Hier wird die Behandlung in der Regel noch ein weiteres Jahr fortgeführt; wenn der Zustand der Serokonversion (HBeAg negativ, anti-HBe positiv) weiterhin erhalten bleibt, kann mit dem behandelnden Arzt über einen Auslassversuch gesprochen werden.

Das endgültige Therapieziel ist bei allen Patienten mit chronischer Hepatitis B, dass auch das HBsAg aus dem Blut verschwindet. Dies ist ein heilungsähnlicher Zustand, der mit heutigen Medikamenten aber nur sehr selten erreicht wird. In solchen seltenen Fällen ist es ebenfalls möglich, die Therapie zu beenden.

In ausgewählten Fällen kann ein Auslassversuch auch bei anderen Hepatitis-B-Patienten erfolgen, die keine Serokonversion erreicht haben. Voraussetzung ist u. a., dass diese Patienten mindestens drei bis fünf Jahre therapiert wurden und noch keine Zirrhose haben. Auch in solchen Fällen dürfen Auslassversuche nur unter sorgfältiger Überwachung des behandelnden Arztes erfolgen.

## Nebenwirkungen von Nukleos(t)id-analoga

Im Gegensatz zu einer Interferon-Therapie treten Nebenwirkungen bei einer Therapie mit Nukleosid- bzw. Nukleotidanaloga allgemein sehr selten auf. Beschrieben sind Kopfschmerzen, Fieber, Hautausschlag, ein allgemeines Krankheitsgefühl, Magen-Darm-Beschwerden, Schlaflosigkeit, Husten und in sehr seltenen Fällen Bauchspeicheldrüsenentzündungen. Bei der Behandlung mit Tenofovir (TDF) sollte die Nierenfunktion regelmäßig und ggf. auch die Knochendichte überwacht werden.

Bei den älteren, nicht mehr von den Fachgesellschaften empfohlenen Medikamenten Lamivudin, Telbivudin und Adefovir kommt es im Vergleich zu Entecavir und Tenofovir häufiger und schneller zu einer Entwicklung von Resistenzen. Die Rate der Resistenzentwicklung liegt bei Lamivudin bei 38%, bei Telbivudin bei 17% und bei Adefovir bei 3% nach zwei Jahren. Nach fünf Jahren Behandlung liegen die Resistenzen bei 70% (Lamivudin) und 29% (Adefovir). Die Resistenzraten bei der Therapie mit Entecavir sind bei Patienten, die bereits eine Resistenz auf Lamivudin entwickelt haben, auch deutlich erhöht. Daher wird allgemein der Einsatz von Entecavir bei bestehender Lamivudin-Resistenz nicht empfohlen. Tenofovir-resistente Viren sind bislang im Klinikalltag noch nicht beobachtet worden.

# Therapie mit (pegyliertem) Interferon alfa

Interferon alfa ist ein körpereigener Eiweißstoff, der unter anderem von den weißen Blutkörperchen produziert wird. Das geschieht insbesondere dann, wenn der Körper sich gegen Infektionserreger wehren muss. Das zur Therapie der chronischen Hepatitis eingesetzte Interferon alfa



ist biotechnologisch hergestellt. Interferon alfa muss, wie zum Beispiel auch das Insulin in der Behandlung zuckerkranker Patienten, in das Unterhautfettgewebe gespritzt werden. Pegylierte Interferone haben eine längere Wirkdauer und müssen nur einmal pro Woche gespritzt werden.

## Wie wird eine Therapie durchgeführt?

In Deutschland ist das Peg-Interferon alfa-2a für die Behandlung der chronischen Hepatitis B zugelassen. Eine Interferon-basierte Therapie sollte 48 Wochen dauern, kann aber bei ungenügendem Abfall des HBsAg und/oder der HBV-DNA bereits nach zwölf Wochen abgebrochen werden. Die Ansprechrate bei chronischer Hepatitis B liegt

bei ca. 30–35% der Patienten. Diese Zahlen gelten für Patienten, bei denen das HBe-Antigen nachgewiesen werden konnte. Bei anderen Patienten, z. B. bei Patienten, die mit einer Variante des Hepatitis-B-Virus infiziert sind (sogenannte HBeAg-Minusmutante), liegt die dauerhafte Ansprechrate auf eine Interferon-basierte Therapie bei 15–20%. Ziel der Therapie ist, die Virusvermehrung zu hemmen, das heißt, eine hoch replikative chronische Hepatitis B in eine niedrig replikative chronische Hepatitis B umzuwandeln. Im Idealfall (selten) kann nach einer Therapie mit (pegyliertem) Interferon auch das HBs-Antigen nicht mehr nachgewiesen werden, was einer Heilung gleichkommt.





## Nebenwirkungen von pegyliertem Interferon alfa

Die Nebenwirkungen von Interferon alfa sind zu Beginn einer Therapie häufig und lassen im Laufe der Behandlung in der Regel deutlich nach. Die häufigsten Nebenwirkungen sind grippeähnliche Symptome wie Fieber, Kopf-, Gelenk- und Muskelschmerzen, Müdigkeit, Appetitlosigkeit



und Gewichtsverlust. Gelegentlich kommt es auch zu Störungen der Schilddrüsenfunktion. Einige Patienten leiden während der Therapie an einem vorübergehenden Haarausfall. Auch Stimmungsveränderungen bis hin zu Depressionen können auftreten. Wichtig sind außerdem Blutbildveränderungen, die vor allem die weißen Blutkörperchen betreffen.

Untersuchungen zur Kombinationstherapie pegylierter Interferone plus Nukleos(t)idanaloga (z. B. Tenofovir) zeigen wenig bessere Erfolgsraten als die Therapie mit pegyliertem Interferon oder Nukleos(t)idanaloga allein und werden daher im Allgemeinen nicht empfohlen.

# Gibt es alternative Therapie- möglichkeiten?

Einige Patienten mit chronischen Lebererkrankungen nehmen zusätzlich alternative oder pflanzliche Mittel ein. Einzelfallberichten zufolge können sich das Befinden und selten auch Laborwerte verbessern. Es fehlen jedoch kontrollierte Studien, in denen die Wirksamkeit solcher Präparate bei Menschen untersucht wurde. Daher beruhen diesbezügliche Informationen in der Regel auf Erfahrungsberichten, sodass hier keine Empfehlung ausgesprochen werden kann.



Alternative Substanzen, die zur Behandlung von Lebererkrankungen eingesetzt werden, sind zum Beispiel Mariendistelextrakte (Silymarin), Artischockenpräparate und Glycyrrhizin, das vor allem in Südostasien zum Einsatz kommt.

Silymarin ist vor allem in Deutschland und westlichen Industriestaaten weit verbreitet. In Labor- und Tierversuchen zeigte es eine leberschützende Wirkung; Untersuchungen am Menschen führten zu widersprüchlichen und meist enttäuschenden Ergebnissen.



Auch pflanzliche und andere alternative Präparate können Nebenwirkungen haben, die Leber schädigen oder Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten entwickeln. Besondere Vorsicht gilt bei der Einnahme von Johanniskraut-Präparaten, die häufig schwere Medikamentenwechselwirkungen verursachen. Patienten sollten ihre behandelnden Haus- und Fachärzte über zusätzlich eingenommene Präparate stets informieren, damit diese zur Verträglichkeit und eventuellen Risiken Stellung nehmen können.

# Impfung gegen Hepatitis B

Eine Impfung gegen die Hepatitis B ist möglich. Sie gehört seit einigen Jahren zu den von der Ständigen Impfkommission (STIKO) empfohlenen Schutzimpfungen bei Säuglingen, Kleinkindern sowie Jugendlichen zwischen dem 11. und dem 15. Lebensjahr. Die Kosten werden in diesen Altersgruppen von den Krankenkassen übernommen. Weitere Personengruppen, bei denen eine Hepatitis-B-Impfung durchgeführt werden sollte, sind Menschen mit einem besonderen Ansteckungsrisiko in ihrem Beruf



(medizinische und zahnmedizinische Berufe, Polizisten, Ersthelfer), Dialysepatienten, alle Patienten mit anderen chronischen Lebererkrankungen (z. B. mit chronischer Hepatitis C), Menschen mit engem Kontakt zu HBV-infizierten Patienten und Neugeborene infizierter Mütter.

Für einen ausreichenden Schutz sind drei Impfungen nötig. Danach sind über 90% der geimpften Personen sicher vor einer Infektion geschützt.

# Post-Expositionsprophylaxe

24 bis 48 Stunden nach einem Risikokontakt kann eine Post-Expositionsprophylaxe helfen, eine Infektion zu verhindern. Dabei werden neben dem normalen (aktiven) Impfstoff zusätzlich Immunglobuline verabreicht, um eine rasche Immunreaktion hervorzurufen (gleichzeitige aktive und passive Immunprophylaxe). Sie empfiehlt sich bei Neugeborenen infizierter Mütter sowie bei Nicht-HBV-geimpften Personen, die eine Nadelstichverletzung erleiden (z. B. Polizisten oder medizinisches Personal) bzw. einen ungeschützten Sexualkontakt mit einem HBV-Infizierten hatten.



## Ernährung bei Hepatitis B

Solange die Leberfunktion nicht eingeschränkt ist, muss bei der chronischen Hepatitis B keine spezielle Diät eingehalten werden. Eine allgemein gesunde, vollwertige und ballaststoffreiche Ernährung wird empfohlen. Wichtig ist, dass Sie auf Alkohol verzichten. Kaffee hingegen wird empfohlen, da er eine leberschützende Wirkung aufweist.



Bei fortgeschrittener Zirrhose und eingeschränkter Leberfunktion können bestimmte Diätvorschriften gelten, wie z. B. tierisches Eiweiß durch pflanzliches Eiweiß zu ersetzen (weniger Fleisch-, Milchprodukte) und die Salz- und Flüssigkeitszufuhr einzuschränken. Um dabei Mangelzustände zu vermeiden, sollten Sie dies individuell mit Ihrem Arzt und ggf. gemeinsam mit einem Ernährungsspezialisten besprechen.

## Nachwort

Wir hoffen, dass wir Ihnen mit dieser Broschüre einen Überblick über die Risiken, die Vorbeugung, die gesundheitlichen Folgen und die Behandlungsmöglichkeiten der Hepatitis B verschaffen konnten.

Wenn Sie nach dem Lesen der Broschüre Fragen haben, können Sie sich gerne an uns wenden. Die Deutsche Leberhilfe e.V. ist Ansprechpartner und Ratgeber für Betroffene und bietet auch Nichtmitgliedern eine kostenlose Erstberatung an.

**Tel.: 02 21/28 29 980**

Montag bis Donnerstag: 9–12 Uhr, 14–16 Uhr

Freitag: 9–12 Uhr

Noch ein Wort in eigener Sache: Die Deutsche Leberhilfe e.V. ist ein gemeinnütziger Verein und finanziert sich über Spenden und Mitgliedsbeiträge. Mit Spenden oder Ihrer Mitgliedschaft helfen Sie mit, dass wir unsere Beratung auch weiterhin anbieten können. Unsere Mitglieder erhalten viermal jährlich unsere Zeitschrift „Lebenszeichen“, die über den Stand der Therapie und Forschung bei Lebererkrankungen berichtet. Falls Sie an einer Mitgliedschaft interessiert sind, können Sie bei uns gerne ein kostenloses Ansichtsexemplar der „Lebenszeichen“ anfordern.

### **Deutsche Leberhilfe e.V.**

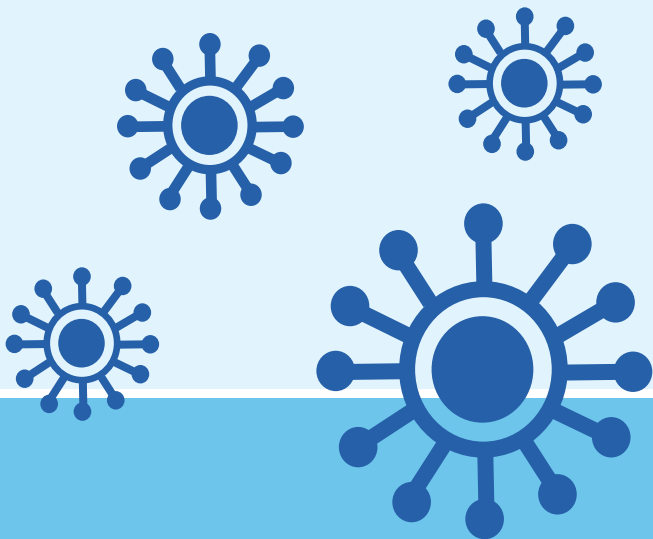
Spendenkonto: Sparkasse Melle

Konto-Nr.: 124 800, BLZ: 265 522 86

IBAN: DE95265522860000124800

BIC: NOLADE21MEL

Die Deutsche Leberhilfe e.V. ist Gründungstifter der Deutschen Leberstiftung: [www.deutsche-leberstiftung.de](http://www.deutsche-leberstiftung.de)



Wenn Sie zu Lebererkrankungen weitere Fragen haben, in Ihrer Nähe einen Leberspezialisten oder eine Selbsthilfegruppe suchen, können Sie sich gerne an uns wenden.

## **Deutsche Leberhilfe e. V.**

Krieler Str. 100 – 50935 Köln

Tel 02 21/28 29 980 – Fax 02 21/28 29 981

[info@leberhilfe.org](mailto:info@leberhilfe.org) – [www.leberhilfe.org](http://www.leberhilfe.org)