

# Leitlinien Hepatitis B

Die DGVS hat die Leitlinie zur Hepatitis B aktualisiert. Die Gesellschaft ist dabei im Wesentlichen den Empfehlungen der europäischen Lebergesellschaft gefolgt, die 2017 publiziert wurden.

Bei der Erstdiagnose einer Hepatitis B sollte neben Anamnese und klinischer Untersuchung sowie spezifischer serologischer Labordiagnostik (Tab. 1) eine Koinfektion HCV, HDV und HIV bzw. eine HEV-Infektion ausgeschlossen werden. Der Hepatitis-A Immunstatus ist wichtig für die Frage nach einer entsprechenden Impfung. Ferner sollten die Leberfunktion überprüft und ein Ultraschall des Abdomens durchgeführt werden. Entsprechend der Laborconstellation werden verschiedene Verlaufsformen der Hepatitis B und Hepatitis B/D unterschieden (Tab. 2). Familienmitgliedern bzw. Partnern sowie engen Kontaktpersonen HBV-Infizierter sollen eine HBV-Diagnostik und eine Impfung angeboten werden. Bei positiven anti-HDV sollte ein Virusnachweis mittels HDV-RNA erfolgen.

## VERLAUFSKONTROLLEN

Grundsätzlich sind regelmäßige Kontrollen bei Menschen mit chronischer Hepatitis B indiziert. Die Intervalle der Verlaufsuntersuchungen bei Unbehandelten hängen vom klinischen Verlauf ab und müssen individuell festgelegt werden (Entzündliche Aktivität? Höhe der Virämie? Vorliegen einer Leberzirrhose? Risiko für die Entwicklung eines HCC?) (Tab. 3). Eine quantitative Einpunkt-Bestimmung des HBsAg in Kombination mit der Virämie (HBV-DNA <2.000 IU/ml und HBsAg <1.000 IU/ml) kann mit einem prädiktiven Wert von 90% einen inaktiven HBsAg-Träger identifizieren. Eine quantitative HBsAg Bestimmung kann daher in bestimmten Situationen sinnvoll sein.

**Tab 1 Serologische Diagnostik bei V.a. chronische HBV-Infektion:**

**Initial: HBsAg und Anti-HBc;**

- > **falls beide positiv:**  
 HBeAg, Anti-HBe;  
 Anti-HBc-IgM (bei DD: akute Hepatitis B);  
 HBV-DNA quantitativ;  
 Anti-HDV
- > **falls HBsAg isoliert positiv:**  
 HBsAg-Bestätigungstest (Ausschluss einer falsch positiven Reaktion);  
 ggf. HBV-DNA (DD: akute/okkulte HBV-Infektion)  
 nach 2-4 Wochen: Kontrolle Anti-HBc
- > **falls nur Anti-HBc positiv:**  
 Anti-HBs  
 - **falls positiv:** ausgeheilte Hepatitis B,  
 - **falls negativ:** Anti-HBc bestätigen,  
 - **wenn bestätigt:** „anti-HBc only“-Status, bei klinischen Symptomen oder Frage der Infektiosität: HBV-DNA quantitativ  
 - **wenn HBV-DNA positiv:** okkulte HBV-Infektion

**Tab 2 Verlaufsformen der Hepatitis B/D**

<b>Akute Hepatitis B:</b>	- HBsAg positiv und Anti-HBc-IgM hoch positiv; - bei fehlendem HBsAg: HBeAg, HBV-DNA - Verlauf ≤6 Monate
<b>Chronische Hepatitis B:</b> <i>HBeAg+ chronische Hepatitis B</i> <i>HBeAg- chronische Hepatitis B</i>	- HBsAg+ >6 Monate - HBeAg+ oder HBeAg- - persistierend oder intermittierend erhöhte ALT/GPT-Werte - HBV-DNA initial >2.000 IU/ml - wenn vorhanden: Leberhistologie mit Zeichen der chronischen Hepatitis
<b>HBsAg-Träger-Status:</b> <i>HBeAg+ chronische HBV-Infektion</i> <i>HBeAg- chronische HBV-Infektion</i>	- <i>HBsAg+ &gt;6 Monate</i> - <i>persistierend normale ALT/GPT Werte</i> - <i>Leberbiopsie (optional) ohne wesentliche Hepatitis (Grading 0 - 1 nach Desmet)</i> - <i>hochvirämisch: HBeAg+; HBV-DNA &gt;2.000 IU/ml (selten: HBeAg negativ bei HBeAg-negativen HBV Varianten)</i> - <i>inaktiv: HBeAg negativ; HBV-DNA ≤ 2.000 IU/ml</i>
<b>Ausgeheilte Hepatitis B:</b>	- Nachweis von Anti-HBc und Anti-HBs ≥10 IU / l - HBsAg negativ - HBV-DNA negativ*
<b>Sonderfall: „Anti-HBc only“</b>	- Nachweis von Anti-HBc (bestätigt) - HBsAg negativ, Anti-HBs negativ oder <10 IU / l - HBV-DNA negativ* - normale ALT/GPT Werte
<b>Okkulte HBV-Infektion</b>	- Nachweis von Anti-HBc (bestätigt) - HBsAg negativ - HBV-DNA positiv (≥20 IU/ml)*
<b>Hepatitis Delta</b>	- HBsAg positiv - Anti-HDV positiv - falls HDV-RNA positiv: aktive Infektion

\* in Ausnahmefällen kann auch bei einer ausgeheilten Hepatitis B mittels PCR noch HBV in minimalen Mengen nachweisbar sein (d.h. <20 IU / ml)

**THERAPIEINDIKATION**

Alle Patienten mit chronischer Hepatitis B sind grundsätzlich Kandidaten für eine antivirale Therapie. Eine sichere Indikation zur Behandlung der chronischen Hepatitis B (HBeAg-positiv oder HBeAg-negativ) liegt vor bei

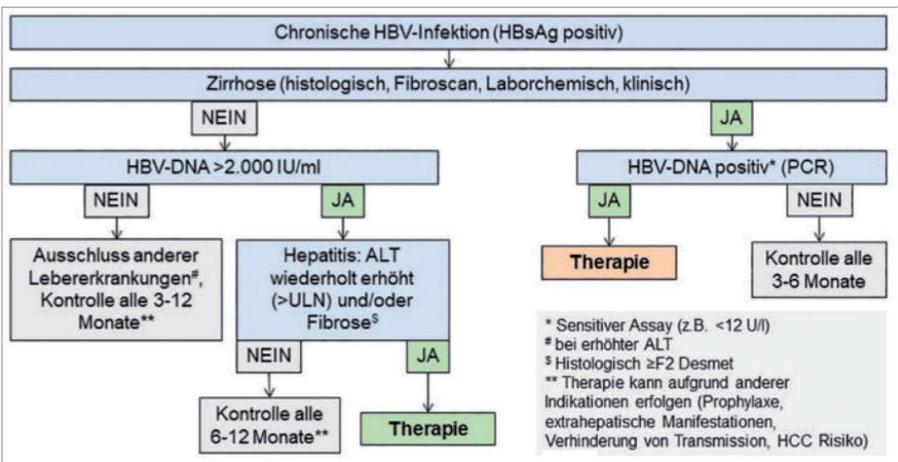
- Virusreplikation von  $\geq 2.000$  IU/ml und
- entzündliche Aktivität mit wiederholt erhöhten Transaminasen und
- unter Berücksichtigung von Lebensalter und Begleiterkrankungen mit erhöhtem Risiko für eine Leberzirrhose und HCC.

Die Höhe der Transaminasen allein ist kein zuverlässiger Parameter für die Abschätzung der Krankheitsaktivität. Bei nicht eindeutiger Indikation sollten Viruslast und Transaminasen in dreimonatigen Abständen kontrolliert werden. In unklaren Situationen (z.B. HBV-DNA im Serum  $> 2.000$  IU/ml und normalen oder nur minimal erhöhten bzw. fluktuierenden Transaminasen) kann eine nichtinvasive transiente Elastographie oder Leberbiopsie sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere für Patienten jenseits des 30. Lebensjahres. Auch bei normalen oder nur minimal erhöhten Transaminasen im Serum können eine Entzündung und/oder eine signifikante Fibrose in der Leber vorliegen, die dann eine Therapie-Indikation begründen können. Die Elastographie ist zuverlässig beim Nachweis einer fortgeschrittenen Fibrose/Zirrhose sowie zum Ausschluss einer Fibrose. Die Leberbiopsie ist hilfreich zur Einstufung der entzündlichen Aktivität. Patienten mit einer Virämie  $\geq 2.000$  IU/ml und wiederholt erhöhten Transaminasen sollten therapiert werden. Eine klare Indikation besteht bei Patienten mit Leberzirrhose unabhängig von der Höhe der Virämie sowie bei Patienten

**Tab 3** Algorithmus zur Verlaufskontrolle einer chronischen HBV-Infektion

- > **Kontrollintervall: Bei allen Patienten im ersten Jahr mind. 3x, anschließend je nach klinischer Aktivität der Erkrankung alle 3-12 Monate Transaminasenaktivität und HBV-DNA quantitativ bestimmen**
  - bei Vorliegen einer Leberfibrose oder -zirrhose Kontrolle alle 6 Monate
  - Ultraschall des Abdomen und ggf. AFP zur HCC-Surveillance (siehe auch 1.8)
- > **Bei Patienten mit chronischer Hepatitis B alle 6 Monate:**
  - Klinische Chemie (Leberentzündungs- und Lebersynthese-Parameter, Blutbild, Prothrombinzeit)
  - HBV-DNA (quantitativ)
  - HBeAg (sofern initial positiv), **wenn negativ:** Anti-HBe
  - HBsAg (ggf. quantitativ), **wenn negativ:** Anti-HBs (Frage: Ausheilung)
- > **Bei Patienten mit chronischer HBV-Infektion**
  - HBV-DNA  $< 2.000$  und HBsAg  $< 1.000$  IU/ml: alle 12 Monate
  - HBV-DNA  $< 2.000$  und HBsAg  $> 1.000$  IU/ml: alle 6 Monate
    - HBeAg, wenn negativ: Anti-HBe, HBsAg kontrollieren (ggf. quantitativ)
    - wenn HBsAg negativ: Anti-HBs (Frage: Ausheilung?)
    - bei Anstieg der Transaminasenaktivität über den Normwert : siehe chronische Hepatitis B

**Abb 1** Algorithmus zur Therapieindikation der chronischen Hepatitis B



mit hepatozellulärem Karzinom (HCC). Die antivirale Therapie hat einen günstigen Einfluss auf die Prognose. Bei hochvirämischen HBeAg-positive Patienten mit normalen Transaminasen („immuntolerante Patienten“) besteht keine dringende Behandlungsindikation, lediglich über 30jährige sollten behandelt werden aufgrund eines erhöhten Risikos für histologische Veränderungen und HCC-Entwicklung. Berufliche und soziale Aspekte wie Stigmatisierung, drohendes Berufsverbot, erhöhtes Transmissionsrisiko usw. können ebenfalls eine Indikation zur Behandlung darstellen.

**THERAPIE**

Für die Therapie stehen zwei unterschiedliche Therapiekonzepte zur Verfügung: Pegyliertes Interferon alfa (PEG-IFN) und Nukleosid- bzw. Nukleotid-Analoga, vorzugsweise Entecavir (ETV) oder Tenofovir (TDF oder TAF). Bei der Auswahl sollen das Stadium der Lebererkrankung, Komorbiditäten (v.a. Niereninsuffizienz und Knochendichteminderung) und Begleitumstände (z.B. Schwangerschaft, Kinderwunsch, Transplantation), die Höhe der HBV-DNA sowie eventuelle Vortherapien berücksichtigt werden. Eine Kombinationstherapie mit pegyliertem

Interferon alfa (PEG-IFN) und einem Nukleos(t)idanalogen kann derzeit nicht empfohlen werden.

Bei einem Abfall der glomerulären Filtrationsrate, einer Tubulopathie, einer Hypophosphatämie <1 mg/dl und bei erhöhtem Frakturrisiko unter TDF sollte auf eine andere Substanz gewechselt werden.

### THERAPIE-MONITORING

Bei Therapie mit Nukleos(t)id-Analoga werden vor Therapie bzw. zum Therapie-Monitoring folgende Untersuchungen empfohlen:

#### Vor Therapie

- HBV-DNA quantitativ
- klinisch-chemische Labortests
- HBeAg / Anti-HBe
- Quantitative Bestimmung des HBsAg

#### Während der Therapie

- HBV-DNA quantitativ: im ersten Jahr alle 3 Monate
- nach dem 1. Jahr bei virologischem Ansprechen kann das Intervall auf alle 6 Monate verlängert werden
- Resistenz-Varianten bei nicht ausreichendem Therapieansprechen oder Verdacht auf Resistenzentwicklung
- HBeAg (falls positiv) alle 6-12 Monate, bei Verlust Anti-HBe
- HBsAg quantitativ
- Klinisch-chemische Labortests alle 3 Monate

### RESISTENZ

Bei persistierender HBV-DNA <2.000 IU/ml unter Behandlung mit Tenofovir (TDF oder TAF) oder ETV ist keine Anpassung der Behandlung notwendig, wenn keine Zirrhose und kein Anhalt für Resistenz oder Nicht-Ansprechen vorliegt. Bei partiellem Therapieansprechen oder Nonresponse soll zunächst die Therapieadhärenz des Patienten überprüft werden. In klinischen Kohorten waren bis zu 30-40% aller virologischen Durchbrüche mutmaß-

lich auf unregelmäßige Medikamenteneinnahmen zurückzuführen.

### THERAPIEENDE

Bei HBeAg-negativen Patienten ohne fortgeschrittene Leberfibrose kann eine Therapie mit Nukleos(t)id-Analoga vor HBsAg Verlust beendet werden, wenn die HBV-DNA mindestens drei Jahre negativ bzw. nicht quantifizierbar war und eine engmaschige Kontrolle nach Therapiestopp gewährleistet ist.

Bei Patienten mit Leberzirrhose sollte die Therapie aus Sicherheitsgründen erst nach HBsAg-Verlust mit Nachweis von anti-HBs oder nach einer Konsolidierungstherapie von 6-12 Monaten nach Therapieende und HBsAg Verlust abgesetzt werden.

Bei HBeAg-positiven Patienten kann die antivirale Therapie 12 Monate nach HBeAg-Verlust und anti-HBe-Serokonversion beendet werden. Vor Beendigung der Therapie sollte die HBV-DNA negativ bzw. nicht quantifizierbar sein.

### SCHWANGERSCHAFT

Bei HBsAg-positiven Patientinnen soll eine regelmäßige (mindestens alle drei Monate) Bestimmung von ALT und HBV-DNA während der Schwangerschaft und mindestens bis 6 Monate nach Entbindung durchgeführt werden wegen des Risiko eines Flares.

Wurde bisher keine antivirale Therapie durchgeführt, soll eine Therapie während der Schwangerschaft angeboten werden bei:

- a) Aktiver Hepatitis, gemäß den Empfehlungen für nicht schwangere Frauen.
- b) Vorliegen einer HBV-DNA Konzentration >200.000 IU/mL, um das Risiko einer vertikalen Transmission (Mutter-Kind Übertragung) zu reduzieren.

Eine Therapie zur Verhinderung der Mutter-Kind-Übertragung sollte hier möglichst früh, idealerweise vor der 32. Schwangerschaftswoche aber nach dem 1. Trimenon begonnen werden, um eine ausreichende Senkung der Viruslast zu erreichen.

Die Nukleos(t)idanaloga, die bei Schwangeren untersucht wurden, sind Lamivudin, Telbivudin und Tenofovir (TDF). Tenofovir (TDF) sollte bevorzugt eingesetzt werden.

### PRÄVENTION BEI IMMUNSUPPRESSION

Das Risiko einer HBV-Reaktivierung hängt vom serologischen Status des Patienten und von der eingesetzten immunsuppressiven Therapie ab und kann grob in hohes (>10%), moderates (1-10%) oder niedriges Risiko (<1%) eingeteilt werden.

#### BsAg+-Patienten

- mit hohem Risiko und mit moderatem Risiko sollten behandelt werden;
- mit niedrigem Risiko sollen mindestens alle 8 Wochen kontrolliert ggfs. behandelt werden

#### HBsAg- und Anti-HBc+-Patienten

- bei geplanter B-Zell depletieren der Immunsuppression oder Stammzell-/Knochenmarktransplantation antivirale Behandlung
- bei Immunsuppression mit moderatem oder niedrigem Reaktivierungsrisiko engmaschige Kontrollen ggf. Behandlung
- bei geplanter lokaler HCC-Therapie (TACE, perkutan/lokal ablative Verfahren, Resektion) Behandlung

Cornberg M et al. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) Z Gastroenterol 2021; 59: 691-776

Zusammenfassung Dr. Ramona Pauli