

Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virus-(HBV-)Infektion

„Upgrade“ der Leitlinie, AWMF-Register-Nr.: 021/011

Prophylaxis, Diagnosis and Therapy of Hepatitis-B-Virus-(HBV-)Infection: upgrade of the guideline, AWMF-Register 021/011

Authors

M. Cornberg¹, U. Protzer², M. M. Dollinger³, J. Petersen⁴, H. Wedemeyer¹, T. Berg⁵, W. Jilg⁶, A. Erhardt⁷, S. Wirth⁸, P. Schirmacher⁹, W. E. Fleig¹⁰, M. P. Manns¹

Affiliations

Die Institutsangaben sind am Ende des Beitrags gelistet.

received 27.4.2007
accepted 9.5.2007

Bibliography

DOI 10.1055/s-2007-963232
Z Gastroenterol 2007; 45: 1 – 50
© Karl Demeter Verlag im
Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York ·
ISSN 0044-2771

Correspondence

Prof. Dr. Michael P. Manns
Abteilung Gastroenterologie,
Hepatologie und Endokrinolo-
gie, Medizinische Hochschule
Hannover
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover
manns.michael@mh-hanno-
ver.de

Koordination: U. Protzer, M. Dollinger, M. Cornberg
Konsensuskonferenz am 27.1.2007 (13.30 Uhr) in
Göttingen

Struktur der Leitlinie

▼ Vorwort

Die Überarbeitung der 2004 publizierten S3-Leitlinie über „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virus-(HBV-)Infektion“ wurde vereinbart als Kooperation der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e.V. (DGVS), der Deutschen Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP), der Gesellschaft für Virologie (GfV), der Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE) sowie des Kompetenznetz Hepatitis (Hep-Net). Hierzu wurden sieben Leitlinien-Arbeitsgruppen sowie ein Advisory Board gegründet, welches sich aus Vertretern der vier Fachgesellschaften sowie des Hep-Nets zusammensetzte (Tab. 1). Fachlich repräsentierten die Mitglieder die Disziplinen Gastroenterologie und Hepatologie, Infektiologie, Virologie, Pathologie, Chirurgie und Epidemiologie. Den Versorgungsstrukturen in Deutschland wurde durch die Beteiligung klinisch tätiger sowie niedergelassener Vertreter Rechnung getragen, die Sicht der Patienten repräsentierte die Patientenorganisation Deutsche Leberhilfe e.V.

Interessenskonflikte

Die Entwicklung von Leitlinien für die medizinische Versorgung verlangt über die fachliche Expertise hinaus auch eine strikte Vermeidung kommerzieller Abhängigkeiten und sonstiger Interessenskonflikte, die Leitlinieninhalte beeinflussen oder gar systematisch verzerren könnten. Die Erklärung der Autoren und Teilnehmer am Konsensusverfahren ist für die Qualitätsbeurteilung von Leitlinien, aber auch für ihre allgemeine Legitimation und Glaubwürdigkeit in der

Wahrnehmung durch Öffentlichkeit und Politik entscheidend. Alle Teilnehmer der Leitlinienerstellung haben eine Erklärung über mögliche Interessenskonflikte unterschrieben. Das unterschriebene Formblatt liegt der Geschäftsstelle des Kompetenznetz Hepatitis vor.

Ziele der Leitlinie

Ziel dieser Leitlinie ist die Etablierung von Standards in Prophylaxe, Diagnostik und Therapie von Hepatitis-B-Virus-Infektionen zur Reduktion von Neuinfektionen, zum rationalen Einsatz der Diagnostik, zur Vermeidung der Komplikationen einer chronischen Hepatitis sowie zum evidenzbasierten Einsatz einer antiviralen Therapie, die eine virale Resistenzentwicklung minimiert.

Dies beinhaltet eine kritische Würdigung der klinischen und virologischen Diagnostik, eine transparente Stadieneinteilung und Risikostratifizierung und die Empfehlung einer risikoadaptierten antiviralen Therapie mit dem Ziel, einen bestmöglichen Behandlungserfolg in Verbindung mit einem auf Wirtschaftlichkeit ausgerichteten Management der Patienten zu ermöglichen.

Die Erstellung erfolgte nach den Kriterien der Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften e.V. (AWMF) für die Entwicklung einer S3-Leitlinie, um eine an „Evidenz“-basierten Kriterien orientierte, hochwertige medizinische Versorgung und gutes ärztliches Handeln im Management von Hepatitis-B-Virus-Infektionen zu ermöglichen sowie um medizinische Entscheidungen in diesem Kontext auf eine rationale Basis zu stellen.

Die Leitlinie soll dem behandelnden Arzt rationale und „Evidenz“-basierte Handlungsmöglichkeiten aufzeigen, um eine ausreichende, angemessene und wirtschaftliche Therapie dieser Erkrankungen sicherzustellen. Die Leitlinie fokussiert nicht nur auf „Standard“-Patienten, sondern auch auf Patienten vor und nach Organ-

Tab. 1 Mitglieder der Leitlinienerstellung

AG 1: Diagnose	AG 2: Indikation	AG 3: Therapie	AG 4: Trans- plantation	AG 5: Prophylaxe	AG 6: Koinfektionen	AG 7: Kinder	Advisory Board
Gerlich, W., Gießen	Böcher, W.O., Mainz	Böker, K., Hannover	Bahr, M., Hannover	Burdelski, M., Hamburg	Böhm, S., Hei- delberg	Buderus, S., Bonn	Blum, H.E., Freiburg
Löhr, H., Wies- baden	Cornberg, M., Hannover	Fiedler, M., Essen	Bechstein, W.O., Frank- furt	Heintges, T., Neuss	Erhardt, A., Düsseldorf ¹	Henneke, P., Freiburg	Dienes, H.P., Köln
Protzer, U., Köln ¹	Dollinger, M., Halle	Göser, T., Köln	Beckebaum, S., Essen	Höhler, T., Reckling- hausen	Klinker, H., Würzburg	Lang, T., Starnberg	Fleig, W.E., Leipzig
Rasenack, J. W. F., Freiburg	Encke, J., Heidelberg	Kiel	Berg, T., Berlin ¹	Jilg, W., Regensburg ¹	Mauss, S., Düs- seldorf	Melter, M., Regensburg	Galle, P., Mainz Gerken, G., Essen
Schaefer, S., Rostock	Hüppe, D., Herne	Roeb, E., Gießen	Jonas, S., Berlin	Kallinowski, B., Schwetzingen	Oette, M., Düsseldorf	Schmidt- Choudhury, A., Bochum	Häussinger, D., Düsseldorf
Schirmacher, P., Heidelberg	Niederau, C., Oberhausen	Sarrazin, C., Homburg	Kahl, A., Berlin	Radun, D., Berlin	Reiser, M., Bo- chum/Marl	Wirth, S., Wuppertal ¹	Lohse, A., Hamburg
Treichel, U., Düsseldorf	Petersen, J., Hamburg ¹	Schlaak, J., Essen	Münster	Spengler, U., Bonn	Rockstroh, J., Bonn	Zimmer, K.-P., Gießen	Manns, M.P., Hannover
Wittekind, C., Leipzig	Tannapfel, A., Bochum	Somasunda- ram, R., Berlin	Schmidt, H., Münster	Thimme, R., Freiburg			Neuhaus, P., Berlin
	van Thiel, I., Köln	von Weizsä- cker, F., Berlin	Münster				Nützenadel, W., Mannheim
	Wasmuth, H. E., Aachen	Wedemeyer, H., Hannover ¹	Sterneck, M., Hamburg				Ramadori, G., Göttingen
		Zachoval, R., München	Tillmann, H.L., Leipzig				Roggendorf, M., Essen
							Sauerbruch, T., Bonn
							Schmidt, W.E., Bochum
							Schmiegel, W., Bochum
							Stark, K., Berlin
							Trautwein, C., Aachen
							Zeuzem, S., Frankfurt

¹ Leiter der Arbeitsgruppe.

Tab. 2 Zusätzliche Teilnehmer der Konsensuskonferenz

Deterding, K., Hannover	Buggisch, P., Hamburg	Stoehr, A., Hamburg	Urban, S., Heidelberg
Dreier, M., Münster (GuV)	Hellerbrand, C., Regensburg	Kronenberger, B., Frankfurt	van Bömmel F., Berlin
Drebber, U., Köln	Herrmann, A., Jena	Lammert, F., Bonn	
Kasper, H.U., Münster	Böcker, U., Mannheim	Meyer, S., Hannover	
Diepolder, H., München	Hütteroth, T.H., Lübeck	Müller-Schilling, M., Heidelberg	
Csepregi, A., Magdeburg	Kaiser, S., Tübingen		

transplantation, Patienten mit Koinfektionen sowie Kinder und Jugendliche und bietet daher die Grundlage, medizinische Fragen und Probleme bezüglich einer HBV-Infektion fachgerecht auch in multimodalen Behandlungskonzepten zu lösen.

Sie wendet sich an alle niedergelassenen und am Krankenhaus tätigen Ärzte, an Krankenpflegekräfte sowie an Mitarbeiter von Organisationen, die im Bereich des Gesundheitswesens tätig sind bzw. in direkter oder indirekter Weise in die Behandlung und Betreuung von Patienten mit Hepatitis-B-Virus-Infektionen eingebunden sind. Eine patientenorientierte Leitlinie wird auf Basis dieser Leitlinie in Zusammenarbeit mit der Deutschen Leberhilfe e.V. erstellt.

Wir möchten aber darauf hinweisen, dass das Management und die Therapie der chronischen HBV-Infektion spezielle Kenntnisse erfordert und in der Hand eines in dieser Thematik erfahrenen Arztes erfolgen sollte.

Erstellung der Leitlinie

Die Entwicklung der Leitlinie wurde in mehreren Stufen durchgeführt. Das Resultat des Entwicklungsprozesses ist eine Leitlinie der Stufe 3 im Kontext des Drei-Stufen-Konzeptes der Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften e.V. (● Tab. 4). Kernpunkt ist ein kombinierter, formaler Prozess zur Konsensusfindung aus nominalem Gruppen- und Konsensusprozess, der multidisziplinär ausgerichtet war.

Literaturrecherche

Nach Auswahl und Definition des Leitlinienthemas und Gliederung des Arbeitsprogramms wurden den Autoren Aufgabenbereiche mit Koreferenten zugeordnet. Die Literaturrecherche wurde mittels Datenbanken, z.B. Cochrane Library, DIMDI-Literaturdatenbanken-Superbases, Medline, NHS-Data-

Tab. 3 Finanzielle oder sonstige Verbindungen bzw. Interessenskonflikte der Autoren mit möglicherweise an den Leitlinieninhalten interessierten Dritten

Autoren	Verbindungen	Interessenskonflikte
M. Cornberg	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit für (Hope for Hep B) Bristol Myers Squibb; bezahlte Vortragstätigkeit für Roche, Novartis, Bristol Myers Squibb, Essex, Falk	keine
U. Protzer	keine	keine
M. Dollinger	bezahlte Vortragstätigkeit für Gilead, Roche, Essex, Falk; Beratertätigkeit für Gambro	keine
J. Petersen	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit für Bristol Myers Squibb, Gilead, Idenix, Novartis, Roche, Schering-Plough; bezahlte Vortragstätigkeit für Bristol Myers Squibb, Falk, Gilead, GlaxoSmithKline, Idenix, Novartis, Roche, Schering-Plough. Drittmittelförderung von Gilead, GlaxoSmithKline, Schering Plough	keine
H. Wedemeyer	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit für Bristol Myers Squibb, Gilead, Roche, Novartis, Bristol Myers Squibb, Essex, Falk	keine
T. Berg	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit für Bristol Myers Squibb, Roche, Novartis, Idenix, Essex, Gilead, Vertex, Tibotec; Vortragstätigkeit für Bristol Myers Squibb, Roche, Novartis, Idenix, Essex, Gilead	keine
W. Jilg	bezahlte Vortragstätigkeit für GlaxoSmithKline, SanofiPasteur MSD, NovartisBehring	keine
A. Erhardt	bezahlte Vortragstätigkeit für Roche, Novartis, Bristol Myers Squibb, Essex, Falk, Gilead; Drittmittelförderung von Roche.	keine
S. Wirth	keine	keine
P. Schirmacher	Beratertätigkeit für Novartis; bezahlte Vortragstätigkeit für Roche, Essex	keine
W.E. Fleig	bezahlte Vortragstätigkeit für Falk	keine
M.P. Manns	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit für Schering Plough, Roche, Bristol Myers Squibb, Gilead, Valeant, Boehringer Ingelheim, Novartis, Idenix; bezahlte Vortragstätigkeit für Schering Plough, Roche, Bristol Myers Squibb, Novartis, GlaxoSmithKline, Gilead, Falk; Drittmittelförderung von Schering Plough, Roche, Gilead, Novartis, Boehringer Ingelheim	keine

Tab. 4 Drei-Stufen-Konzept der Leitlinienentwicklung der AWMF

1. Stufe (S1): Expertengruppe	Eine repräsentativ zusammengesetzte Expertengruppe der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften erarbeitet im formellen Konsens eine Leitlinie, die vom Vorstand der Fachgesellschaft verabschiedet wird.
2. Stufe (S2): Formale Konsensusfindung	Vorhandene Leitlinien der Stufe 1 werden in einem der bewährten formalen Konsensusverfahren beraten und als Leitlinien der Stufe 2 verabschiedet. Formale Konsensusfindungsmethoden sind nominaler Gruppenprozess, Delphimethode und Konsensuskonferenz. Sie enthalten eine Diskussion der „Evidenz“ für die verabschiedeten Statements. Für die Durchführung ist die Mitarbeit von Methodikern hilfreich.
3. Stufe (S3): Leitlinie mit allen Elementen systematischer Erstellung	Der formale Konsensusprozess wird durch folgende systematische Elemente erweitert: logische Analyse (klinischer Algorithmus) „Evidenz“-basierte Medizin Entscheidungsanalyse Outcomeanalyse.

base PubMed sowie mit der eigenen Handbibliothek, Internet-suchmaschinen und individueller Suche bei infrage kommenden Einrichtungen und Organisationen (Universitätskliniken, Forschungseinrichtungen, pharmazeutische Industrie) durchgeführt. Die infrage kommende Literatur wurde systematisch gesammelt, gesichtet und nach einem einheitlichen Klassifikationsschema bewertet.

Insgesamt wurden 481 Publikationen bewertet und im Text zitiert. Die Klassifizierung der „Evidenz“ und des Empfehlungsgrades erfolgte nach dem Oxford Centre of Evidence Based Medicine (http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp) (► **Tab. 6**). Die Literatur wurde von jedem Arbeitsgruppenleiter bewertet und mit den Koreferenten abgeglichen. Bei Diskrepanzen wurde ein Konsens innerhalb der Arbeitsgruppe erzielt und in der abschließenden Konsensuskonferenz autorisiert.

Formulierung der Empfehlungen

Nach Erstellung der Manuskripte und Korrektur durch die Koreferenten wurden diese durch die einzelnen Leitlinien-Arbeitsgruppen überarbeitet und nach Mehrheitsentscheidung akzeptiert. Die vorgeschlagenen Empfehlungen wurden im Dezember

2006 im Rahmen einer Delphi-Runde, an der alle Mitglieder der Arbeitsgruppen und des Advisory Boards teilnahmen, überarbeitet. Das Gesamtmanuskript (vorläufige Leitlinie) wurde vor der Konsensuskonferenz, die in Göttingen am 27.1.2007 abgehalten wurde, allen Teilnehmern (Arbeitsgruppenmitglieder, Advisory Board und weitere Teilnehmer) zur Verfügung gestellt. An der Konsensuskonferenz haben zusätzlich zu den bereits im Leitlinienprozess involvierten Personen die in ► **Tab. 2** aufgeführten Personen teilgenommen. Mitglieder der Konsensuskonferenz waren Experten auf den Gebieten der Gastroenterologie und Hepatologie, Infektiologie, Virologie, Pathologie, Chirurgie und Epidemiologie. Eine Einbindung der pharmazeutischen Industrie in den Prozess der Leitlinienentwicklung wurde von der Leitlinien-Arbeitsgruppe und der Konsensuskonferenz nicht befürwortet. Jede Empfehlung der Leitlinie wurde nach Änderungen und Ergänzungen durch die Konferenz per TED-System autorisiert. Eine Zustimmung von 80% wurde als Konsens bewertet. Nach Überprüfung und Begutachtung der Leitlinie durch die federführenden Fachgesellschaften wurde die Leitlinie von den Vorständen der vier Fachgesellschaften als offizielle Verlautbarung autorisiert. Die Leitlinienerstellung wurde am 27.1.2006 begonnen und am 21.4.2007 formal abgeschlossen.

Tab. 5 Folgende Schlüsselwörter wurden für die Literaturrecherche verwendet. Die jeweiligen Abstracts wurden den AG-Leitern zur Verfügung gestellt. Weitere Abstracts, die zum Teil während des Leitlinienprozesses erschienen sind, wurden von den AG-Leitern zusätzlich ausgewählt

AG1: Diagnose	#1: Hepatitis B or Hepatitis D #2: Definition* or (clinical* diagnostic*) or (laboratory* diagnostic*) or imaging* or histopathol* or (therapy monitoring) or (drug resistance) #3 = #1 AND #2	314 abstracts
AG2: Indikation	#1: Hepatitis B or Hepatitis D #2: (natural course*) or ((prognosis* or prognostic*) and [factor* or value*]) or ((therapeutic*) and [aim* or goals*]) or (indication*) or (contraindication*) #3 = #1 AND #2	306 abstracts
AG3: Therapie	#1: Hepatitis B or Hepatitis D #2: ([standard therapy] or interferon alfa or lamivudine or adefovir or tenofovir or entecavir or telbivudine or clevidine or emcitricitabine or pegylated or [combination therapy]) and (dosis* or dosage* or contraindication or [side effects] or monitoring) #3: #1 AND #2 #4: (problem* or HBeAg-negative or alcoholic or [drug* abus*]) or [interferon and (non-responder or non-response)] or (lamivudine resistan*) or (liver cirrhosis) or (immunosuppression) or h* modialysis or (extrahepatic manifestation*) or (HBV carrier*) #5: #1 AND #4 #6: #3 AND #5	153 abstracts
AG4: Transplantation	#1: Hepatitis B or Hepatitis D #2: transplantation or re-infection #3: #1 AND #2	316 abstracts
AG5: Prophylaxe	#1: Hepatitis B or Hepatitis D #2: (immunoprophyla* or vaccin* or [booster and vaccination*]) #3: #1 AND #2	790 abstracts
AG6: Koinfektionen	#1: Hepatitis B or Hepatitis D #2: co-infection and (hcv or hiv or hdv) #3: #1 AND #2	53 abstracts
AG7: Kinder und Jugendliche	#1: Hepatitis B or Hepatitis D #2: children* or adolescent* #3: #1 AND #2	470 abstracts

Tab. 6 Klassifizierung der „Evidenz“: „Evidenz“-Level (1 – 5) und Empfehlungsgrade (A–D) nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine

Empfehlungsgrad	„Evidenz“-Grad	Beschreibung
A	Ia	„Evidenz“ durch systematisches Review randomisierter kontrollierter Studien (RCT)
	Ib	„Evidenz“ durch eine geeignet geplante RCT
	Ic	Alle-oder-Keiner-Prinzip
B	IIa	„Evidenz“ durch systematisches Review gut geplanter Kohortenstudien
	IIb	„Evidenz“ durch eine gut geplante Kohortenstudie/RCT mäßiger Qualität (z. B. < 80 % Follow-up)
	IIc	„Evidenz“ durch Outcome-Research-Studien
	IIIa	„Evidenz“ durch systematisches Review gut geplanter Fallkontrollstudien
	IIIb	„Evidenz“ durch eine Fallkontrollstudie
C	IV	„Evidenz“ durch Fallserien/Kohorten- und Fallkontrollstudien mäßiger Qualität
D	V	Expertenmeinung ohne explizite kritische Bewertung oder basierend auf physiologischen Modellen, Laborforschungsergebnissen oder „first principles“

Tab. 7 Entwicklung der Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virus-(HBV-)Infektion“

Stufe I	Literatursuche nach Schlüsselworten durch Hep-Net- und DGVS-Büros, Sichtung bereits existierender Leitlinien (DGVS, DGP, GfV, GPGE, AWMF, AASLD, EASL, ECC, EVHEI, Asian-Pacific consensus statement)
Stufe II	Erstellung der Empfehlungen mittels eines informellen Konsenses innerhalb der Arbeitsgruppen (Sitzungen: GASL-Tagung Januar 2006, GfV-Tagung März 2006, Hep-Net-Tagung Juni 2006, DGVS-Tagung September 2006; zusätzlich 3-maliges Zirkulieren der aktualisierten elektronischen Version) Formulierung der Leitlinien durch die Arbeitsgruppenleiter (Hannover Oktober 2006, Telefonkonferenz November 2006) und Delphi-Konferenz (Arbeitsgruppen, Advisory Board) Dezember 2006 und Januar 2007 erweiterte Konsensuskonferenz 27.1.2007 mit Festlegung der Leitlinie Autorisierung der Leitlinie durch Fachgesellschaften April 2007

Finanzierung

Die Finanzierung der Leitlinienerstellung erfolgte über die beteiligten Fachgesellschaften und das Kompetenznetz Hepatitis. Alle Mitglieder der Arbeitsgruppe arbeiteten ehrenamtlich,

eine Vergütung erfolgte nicht. Reisekosten und anderweitige Auslagen wurden entsprechend dem Bundes-Dienstreisegesetz bzw. nach den im Hochschulbereich üblichen Richtlinien abgerechnet. Themen und Inhalte der Leitlinie wurden in keiner

Weise beeinflusst. Um eine größtmögliche Unabhängigkeit zu erreichen, wurde ausdrücklich auf eine finanzielle Unterstützung durch die pharmazeutische Industrie verzichtet.

Publikation/Implementierungsmaßnahmen

Die Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virus-(HBV-) Infektion“ wird in der Fachzeitschrift der Fachgesellschaft DGVS, „Zeitschrift für Gastroenterologie“, der Fachöffentlichkeit zur Kenntnis gebracht. Zusätzlich wird die Leitlinie auf der Homepage der DGVS (www.dgvs.de) der GFV (www.g-f-v.org) und des Kompetenznetz Hepatitis (www.kompetenznetz-hepatitis.de) zum kostenfreien Download bereitgestellt sowie an alle assoziierten Mitglieder (ca. 1300) des Kompetenznetz Hepatitis versendet. Eine Präsentation der Leitlinie auf Kongressen und Seminaren ist geplant, das Kompetenznetz Hepatitis wird beispielsweise eine CME-zertifizierte Fortbildung „Hepatitis-B-Leitlinie“ am 1.6.2007 ausrichten. Auch eine englische Version und Publikation in der „Zeitschrift für Gastroenterologie“ ist in Planung, um den wissenschaftlichen Dialog mit internationalen Fachgesellschaften zu gewährleisten. Die Leitlinie wird außerdem auf den Internetseiten der AWMF (<http://leitlinien.net>) einsehbar sein.

Kurzversionen der Leitlinie werden in verschiedenen Zeitschriften (z. B. Hep-Net News, DMW etc.) veröffentlicht.

Eine Visualisierung der Leitlinie wird mithilfe von knowledgeTools® angestrebt, um die praxisnahe Anwendung unter Verwendung von Algorithmen und Knotenpunkten zu vereinfachen. Hinter jedem Knotenpunkt wird hierbei der Text der Leitlinie hinterlegt, zusätzlich können Dateien mit weiteren Informationen (Publikationen, Schaubilder, Fachinformationen) versehen werden. Die Leitlinie kann dadurch auch als Lehrmaterial zur Anwendung kommen. Diese Form der Leitlinie wird via Internet zugänglich sein.

Planmäßige Überarbeitung

Die Leitlinie hat eine Gültigkeit bis zum 30.4.2010. Bei neuen, relevanten und anerkannten Erkenntnissen, die im Gegensatz zu Aussagen der Leitlinie stehen, sind umgehende Berichtigungen in den Fachzeitschriften vorgesehen. Außerdem kann via knowledgeTools® eine zeitnahe Aktualisierung der Leitlinie erfolgen.

Evaluation der Leitlinie

Die Implementierung von Leitlinien soll letztendlich die Prognose der Patienten verbessern [303]. Da eine Leitlinie formal als These aufzufassen ist, ist eine Evaluation der Leitlinie in einem angemessenen Zeitraum geplant. Als wissenschaftlicher und organisatorischer Rahmen erscheinen zum Beispiel das Kompetenznetz Hepatitis und die Deutsche Leberstiftung oder die Bundesgeschäftsstelle für Qualitätssicherung mit der externen vergleichenden Qualitätssicherung nach § 137 SGB V hierzu geeignet. Mögliche Qualitätsindikatoren sind z. B. Anzahl der identifizierten Hepatitis-B-Patienten, Mortalität in Abhängigkeit der Schwere der Erkrankung oder Änderung im Verordnungsverhalten antiviraler Substanzen. Das Patientenregister des Kompetenznetz Hepatitis erscheint für die Überwachung dieser Faktoren geeignet. Ein konkretes Evaluationskonzept wird von einer eigens hierfür gegründeten Arbeitsgruppe erarbeitet.

Einleitung



Das Hepatitis-B-Virus

Das Hepatitis-B-Virus (HBV) ist ein kleines, hepatotropes DNA-Virus, das weltweit zu den häufigsten viralen Infektionserregern gehört. Rund 40% der Weltbevölkerung weisen Antikörper gegen das HBV-Core-Antigen (Anti-HBc) als Merkmal einer durchgemachten oder noch bestehenden Infektion auf. Weltweit sterben pro Jahr etwa 0,6–1 Million Menschen an den Folgen einer HBV-Infektion [316, 459]. Es gibt jedoch große Unterschiede in der Prävalenz, je nach geografischer Lage, ethnischer Zugehörigkeit und Risikoverhalten.

Als Hepatitis B wird die Erkrankung bezeichnet, die durch das HBV hervorgerufen wird und sich als akute oder chronische Leberentzündung manifestiert. Eine HBV-Neuinfektion kann als akute Erkrankung auffallen, verläuft jedoch in der Mehrzahl der Fälle inapparent. In < 1% der Fälle verläuft die Neuinfektion als fulminante Hepatitis, die im Leberversagen enden kann. Obwohl die Mehrzahl der HBV-Infektionen zu einer lebenslangen Immunität ohne Krankheitsaktivität führt, sind mindestens 350 Millionen Menschen weltweit chronisch HBV-infiziert [459]. Viele HBV-Infizierte leiden an einer fortschreitenden, chronischen Lebererkrankung mit eingeschränkter Lebenserwartung. Sie haben ein deutlich erhöhtes Risiko, ein hepatozelluläres Karzinom zu entwickeln [230].

Die Pathogenese der Hepatitis B ist vorwiegend immunvermittelt. Akute und chronische Hepatitis B werden durch die einsetzende Immunabwehr, insbesondere durch zytotoxische T-Lymphozyten, hervorgerufen [339]. Je nach Alter und Immunstatus des Infizierten ist das Einsetzen einer effizienten Immunabwehr gegen HBV – durch noch unzureichend verstandene Mechanismen – um Wochen, Monate oder Jahre verzögert bzw. sogar ganz blockiert. Durch die fehlende, effektive Immunantwort vermehrt sich das Virus rasch und wird in hohen Titern ins Blut sezerniert. Dadurch liegt eine hohe Virämie vor, die bei Einsetzen einer Immunkontrolle (z. B. begleitet durch das Auftreten von Anti-HBe) abnimmt.

Verlaufsformen der Hepatitis-B-Virus-Infektion

Man unterscheidet eine akute und eine persistierende HBV-Infektion. Während die Mehrzahl der Neuinfektionen im Erwachsenenalter ausheilt, persistieren perinatal oder im Kleinkindalter erworbene Infektionen sowie Infektionen unter Immunsuppression oder unter Chemotherapie häufig.

Akute Hepatitis-B-Virus-Infektion

Vor Kurzem erworbene Infektion mit dem HBV. Sie kann mit einer Erhöhung der Transaminasen und einer Leberfunktionseinschränkung einhergehen (akute Hepatitis B). Häufig selbstlimitierend.

Persistierende Hepatitis-B-Virus-Infektion

Länger als 6 Monate fortbestehende Infektion mit dem HBV (HBsAg positiv). Eine persistierende HBV-Infektion kann periodisch oder längerfristig klinisch und/oder biochemisch asymptomatisch verlaufen.

Der klinische Verlauf einer HBV-Infektion ist hochvariabel. Sie kann asymptomatisch verlaufen oder sich klinisch als entzünd-

liche Lebererkrankung manifestieren, die mit einer Leberzellschädigung einhergeht. Man spricht dann von einer Hepatitis B. Diese zeigt sich in einer Erhöhung der Transaminasenaktivität im Serum und/oder typischen histologischen Lebergewebsveränderungen. Fulminante Verläufe einer Hepatitis B sind selten (ca. 1%), führen aber unbehandelt in einem hohen Prozentsatz zum akuten Leberversagen [134].

Studien bei Patienten mit einer persistierenden HBV-Infektion haben gezeigt, dass die Viruslast ($> 10^4$ Kopien/ml, das entspricht 2×10^3 IU/ml) im Blut ein entscheidender und unabhängiger Risikofaktor für die Progression der Erkrankung, für die Entwicklung einer Leberzirrhose bzw. für die Entstehung hepatozellulärer Karzinome ist [48, 49, 178]. Die von uns verwendete Einteilung basiert daher vorwiegend auf der Virämie. Eine DNA-Kopie entspricht dabei einem Hepatitis-B-Virus; um die Vergleichbarkeit der Resultate einzelner Tests zu verbessern, wurden nun auch internationale Einheiten (IU) definiert. Hierbei entsprechen je nach Nachweismethode 5 Kopien etwa einer IU. Hierbei muss man jedoch berücksichtigen, dass die Virämie im Verlauf deutlich fluktuieren kann. Folgende Verlaufsformen einer chronischen HBV-Infektion werden unterschieden:

Chronische Hepatitis B

Persistierende HBV-Infektion, die mit einer Leberzellschädigung einhergeht, die biochemisch und/oder histologisch nachweisbar ist.

Hochvirämischer („immuntoleranter“) HBsAg-Trägerstatus

Hochreplikative, chronische HBV-Infektion ohne Zeichen der Leberzellschädigung, meist nach vertikaler Übertragung oder Infektion im Kleinkindesalter. Übergang in eine chronische Hepatitis B ist möglich.

Niedrigvirämischer („inaktiver“) HBsAg-Trägerstatus

Persistierende HBV-Infektion ohne Zeichen der Leberzellschädigung. Der inaktive HBsAg-Träger ist HBeAg-negativ und niedrig replikativ. Risiko der Reaktivierung der Erkrankung (Hepatitis) im Spontanverlauf oder unter Immunsuppression.

Nach Infektion immunkompetenter Erwachsener heilt die HBV-Infektion in über 90% der Fälle aus (durchgemachte HBV-Infektion). Hingegen verläuft die Infektion im Kindesalter in ca. 90% und bei immunkompromittierten Personen in 30–90% chronisch [134]. Während das Risiko einer chronischen HBV-Infektion mit dem Alter abnimmt, nimmt das Risiko einer klinisch apparenten Hepatitis zu [283]. Unter Therapie, aber auch spontan kann eine chronische Infektion ausheilen. Dies ist mit dem Verlust des HBsAg verbunden, dem meist eine Serokonversion von HBeAg nach Anti-HBe vorausgeht.

Als durchgemachte Hepatitis B bezeichnet man eine stattgehabte, akute oder chronische Hepatitis B mit dem serologischen Bild einer ausgeheilten HBV-Infektion (HBsAg negativ; Anti-HBc positiv und/oder Anti-HBs > 10 IU/l). Manchmal lassen sich jedoch auch nach Jahren noch geringe Mengen HBV-DNA nachweisen und unter Immunsuppression oder Chemotherapie kann es sogar zu einem erneuten Aufflammen der

HBV-Infektion kommen. Von einer schützenden Immunität geht man aus, wenn das Anti-HBs über 10 IU/l ansteigt.

Als Sonderfall einer ausgeheilten Hepatitis B wird der „Anti-HBc-only“-Status beobachtet (HBsAg negativ; Anti-HBc positiv, Anti-HBs negativ oder < 10 IU/l, HBV-DNA $\leq 10^2$ Kopien/ml) [145, 199]. Die Prävalenz des „Anti-HBc-only“-Status in Deutschland ist mit 1,4 bis 2,2% [21, 187] hoch, v. a. bei Patienten > 65 Jahren und bei Koinfektionen mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) [21, 199, 441]. Der „Anti-HBc-only“-Status hat keinen Krankheitswert, es verbleibt aber ein Risiko, z. B. bei Blut- oder Organspenden (v. a. Leber) eine HBV-Infektion zu übertragen, und die Gefahr der Reaktivierung einer Hepatitis B unter Immunsuppression.

Hepatitis Delta

Die Hepatitis Delta ist eine durch das Hepatitis-Delta-Virus (HDV) hervorgerufene Infektionserkrankung. Das HDV ist ein defektes Virus mit einem viroidähnlichen Genom (kleine, zirkuläre Einzelstrang-RNA), an das das Hepatitis-Delta-Antigen (HDAG) gebunden ist. Das HDV-Genom kann zwar unabhängig von HBV replizieren, für Morphogenese, Freisetzung und Infektiosität benötigt HDV aber die Hüllproteine des HBV. HDV kann entweder simultan mit HBV übertragen werden (Koinfektion) oder aber einen HBV-Träger infizieren (Superinfektion) [342, 343].

Die Einleitung wurde von der AG1 erstellt.

AG 1: Definition der Hepatitis B und Hepatitis Delta und Empfehlungen zur Diagnostik

AG-Leiter: Protzer, U., Köln

AG-Teilnehmer:

1. Gerlich, W., Gießen
2. Löhr, H., Wiesbaden
3. Protzer, U., Köln
4. Rasenack, J. W. F., Freiburg
5. Schaefer, S., Rostock
6. Schirmacher, P., Heidelberg
7. Treichel, U., Düsseldorf
8. Wittekind, C., Leipzig

Indikation zur Durchführung einer Hepatitis-B-Virus-Diagnostik

Fragestellung

Bei welchen Personen soll eine Diagnostik erfolgen?

Empfehlung:

Eine Hepatitis-B-Virus-Diagnostik sollte grundsätzlich durchgeführt werden bei (A):

1. Personen mit erhöhten Leberwerten und/oder klinischen Zeichen einer Hepatitis
2. Patienten mit Leberzirrhose/-fibrose
3. Patienten mit hepatozellulärem Karzinom
4. Personen mit Migrationshintergrund aus Regionen mit erhöhter HBsAg-Prävalenz
5. Familien- oder Haushaltsangehörige bzw. Sexualpartner HBV-Infizierter
6. medizinischem Personal
7. Patienten in psychiatrischen Einrichtungen/Bewohnern von Fürsorgeeinrichtungen für Zerebralgeschädigte oder Verhaltensgestörte
8. homosexuellen Männern und/oder Personen mit häufig wechselnden Sexualkontakten

9. aktiven und ehemaligen i. v. Drogenbenutzern
 10. Dialyse-Patienten
 11. HIV- und/oder HCV-Infizierten
 12. Empfänger von Organtransplantaten vor und nach Transplantation
 13. Blut- und Organspender
 14. Patienten vor bzw. während einer immunsuppressiven Therapie oder Chemotherapie
 15. Schwangeren (nur HBsAg)
 16. Neugeborenen von HBsAg- und/oder isoliert Anti-HBc-positiven Müttern
- Konsens 97%

Erläuterung:

- ▶ Aufgrund der Prävalenz von aktiven, HBsAg positiven HBV-Infektionen von 0,4 bis 0,8% und einer Prävalenz von Anti-HBc von ca. 7% in Deutschland [346] (IIa) scheint es gerechtfertigt, allen Patienten eine HBV-Diagnostik anzubieten.
- ▶ Obwohl das Hepatitis-B-Virus weltweit vorkommt, gibt es Hochendemiegebiete (> 50% der Bevölkerung Anti-HBc positiv) in Asien, dem Südpazifik, in Afrika südlich der Sahara, in Südamerika und im Mittleren Osten. Gebiete mit mittlerer Prävalenz (10–50% Anti-HBc positiv) sind der Mittelmeerraum und Osteuropa. Personen, die in diesen Gebieten geboren sind, oder deren Mütter aus diesen Regionen stammen, haben ein erhöhtes Risiko, HBV-Träger zu sein [459] (Ia).
- ▶ Das HBV wird perinatal, perkutan durch Blut-zu-Blut-Kontakt oder durch Sexualkontakte übertragen. Da bereits geringste Mengen des Virus für eine Infektion ausreichen, kann es auch zur Übertragung bei engem Kontakt, z. B. innerhalb einer Familie, kommen. Weitere wichtige Risikofaktoren sind potenziell kontaminierte Nadeln bei Drogenabusus, Blutkonserven oder eine chronische Hämodialyse. Es sind Übertragungen bei operativen medizinischen oder zahnmedizinischen Eingriffen beschrieben [459] (Ia).
- ▶ Da viele HBV-Infektionen inapparent verlaufen und eine HBV-Infektion den Verlauf und die Prognose einer nicht HBV-bedingten Lebererkrankung erheblich beeinflussen kann, sollte bei Patienten mit einer Lebererkrankung grundsätzlich eine HBV-Diagnostik erfolgen [450] (Ia).
- ▶ Unter Immunsuppression verlaufen HBV-Infektionen gehäuft chronisch, und es kann zu einer Reaktivierung durchgemachter HBV-Infektionen kommen.
- ▶ Da auch in Niedrigendemiegebieten 0,4–1,5% der Schwangeren HBsAg-Träger sind [346] (IIa) und damit ein Risiko der Übertragung der HBV-Infektion auf das Kind besteht, ist ein generelles HBsAg-Screening in der Schwangerschaft – möglichst nach der 32. Schwangerschaftswoche – laut Mutterschaftsrichtlinien in Deutschland seit 1994 vorgeschrieben.

Fragestellung

Wie muss ich nach erfolgter Diagnostik weiter vorgehen?

Empfehlung:

- ▶ Anti-HBc negativen Personen der oben genannten Risikogruppen sowie allen Kindern und Jugendlichen, die über keinen ausreichenden Impfschutz verfügen, sollte eine Impfung gegen das Hepatitis-B-Virus angeboten werden (A).

- ▶ Bei HBsAg-positiven Personen muss die Aktivität der Lebererkrankung bestimmt und eine Therapieindikation abgeklärt werden. Es sollte eine Impfung gegen das Hepatitis-A-Virus empfohlen werden (wenn kein Schutz vorliegt) (B).
- Konsens: 97%

Erläuterung:

- ▶ Für den oben genannten Personenkreis besteht gemäß den Empfehlungen der Ständigen Impfkommission am Robert Koch-Institut eine eindeutige Indikation zur Impfung [349] (Ia). Diese sollte daher bei negativem Ausgang der Diagnostik umgehend eingeleitet werden. Eine Impfindikation während der Schwangerschaft muss streng geprüft werden (s. auch Prophylaxe der Hepatitis B, AG5).
- ▶ Eine Hepatitis-A-Virus-Infektion kann den Verlauf einer Hepatitis B verschlechtern [327, 349] (IIc). Die Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut empfiehlt die Impfung gegen Hepatitis A generell bei chronischen Lebererkrankungen bzw. anderen chronischen Erkrankungen mit Leberbeteiligung (bei negativem Anti-HAV).
- ▶ Zurzeit stehen in Deutschland für die aktive Hepatitis-A-Impfung mehrere Monokomponenten-, aber auch Kombinationsimpfstoffe zur Verfügung. Aufgrund der Kosten der Impfung sollte serologisch der Anti-HAV-Status vor der Impfung bestimmt werden, wenn aufgrund des Alters (> 50-Jährige) und der Herkunft eine Immunität vermutet werden kann.

Serologische Diagnostik der HBV-Infektion

Fragestellungen

Wie wird eine Infektion mit dem HBV diagnostiziert?

Welche serologischen Parameter sollten initial, welche im Verlauf bestimmt werden?

Empfehlung:

Die virologisch-serologische Diagnostik einer akuten Hepatitis B umfasst den Nachweis von HBsAg, Anti-HBc (gesamt, falls positiv Anti-HBc-IgM) und bei Bedarf HBeAg und Anti-HBe. Bei Verdacht auf eine akute HBsAg-negative Hepatitis B sind die Untersuchungen von Anti-HBc-IgM und HBV-DNA (quantitativ) die Methoden der Wahl (B) (s. Stufenschema 1).

Die Diagnostik einer chronischen Hepatitis B erfordert sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte. Zu diesen gehören der Nachweis von HBsAg und Anti-HBc (gesamt), HBV-DNA (quantitativ) und Anti-HBe/HBeAg (A) (s. Stufenschema 2).

Konsens: 100%

Erläuterung:

- ▶ Die Ausheilung einer Hepatitis B wird serologisch diagnostiziert (☛ Tab. 8).
- ▶ HBsAg wird durch Enzymimmunoassays mit hoher Sensitivität und Spezifität bestimmt [307, 375, 440] (IIb). Eine quantitative Bestimmung ist in Speziallabors möglich [200] (IIb). Sie kann z. B. bei der Differenzierung akute/chronische Hepatitis B hilfreich sein, sollte aber auf besondere Fragestellungen beschränkt werden [352] (IIIb).
- ▶ In der Frühphase der Infektion kann die Menge an HBsAg so gering sein, dass auch empfindliche Tests es nicht nachweisen. Diese Phase kann mehrere Wochen dauern. Zu geringe Mengen an HBsAg unter der Nachweisgrenze werden auch bei persistierender oder okkulten HBV-Infektion beobachtet.

Ein Nachweis der Infektion ist in diesen Fällen durch eine hochempfindliche Bestimmung der HBV-DNA möglich.

- ▶ Ein falsch negativer HBsAg-Test kann durch Escape-Variationen in den HBsAg-Epitopen bedingt sein, da Escape-variante HBsAg-Epitope nicht oder nur schlecht an die zur Detektion benutzten Antikörper binden [375] (IIb). Da verschiedene HBsAg-Tests verschiedene Antikörper zum Nachweis verwenden, können diskrepante [445] und zum Teil im Bestätigungstest nicht inhibierbare Ergebnisse entstehen [10] (IV). Eine Klärung kann durch den HBV-DNA-Nachweis mittels PCR erfolgen.
- ▶ Ein falsch positives HBsAg-Testergebnis (z. B. bei Dialysepatienten oder Organspendern) kann meistens durch Neutralisation mit Anti-HBs (vom Hersteller empfohlener Bestätigungstest) ausgeschlossen werden.
- ▶ HBeAg ist als prognostischer Marker etabliert [463] (IIIa). Die Bestimmung des HBeAg/Anti-HBe-Serostatus ist sinnvoll, um die Diagnose einer HBV-Infektion zu erhärten und um die Prognose des Therapieansprechens eines Patienten abzuschätzen.
- ▶ Der Nachweis von Anti-HBc-gesamt (IgM + IgG) ist ein Marker einer stattgehabten Infektion mit HBV. Der häufig verwendete Konkurrenztest weist beide Immunglobulinklassen nach.
- ▶ Während einer akuten Hepatitis B wird Anti-HBc-IgM in hoher Konzentration gefunden [66, 352] (IIIb). Sie fällt mit der Ausheilung ab. Allerdings kann ein positives Anti-HBc-IgM in niedriger Konzentration auch auf eine Exazerbation einer chronischen Hepatitis B zurückzuführen sein [67] (IIIb). Eine Quantifizierung von Anti-HBc-IgM zur Differenzierung einer akuten von einer chronischen Hepatitis B mit akutem Schub kann daher sinnvoll sein.
- ▶ Als Marker einer signifikanten HBV-Virämie wird der Nachweis von HBV-DNA im Serum angesehen. Diese wird mittels PCR oder anderen Nukleinsäure-Amplifikationsverfahren nachgewiesen. Die meisten auf dem Markt verfügbaren Tests erlauben einen quantitativen Nachweis der HBV-DNA. Da dies keine wesentlichen Mehrkosten verursacht, die HBV-Virämie aber große prognostische Bedeutung hat [48, 49, 178] (IIb), ist der quantitative HBV-DNA Nachweis der Goldstandard.
- ▶ Als Einheit der Virämie werden sowohl Kopien/ml als auch International Units/ml (IU/ml) verwendet. Hierbei entsprechen 5 Kopien etwa einer IU, jedoch kann dies bei verschiedenen Testverfahren etwas variieren.
- ▶ Zum diagnostischen Vorgehen bei akuter und chronischer Hepatitis siehe auch Leitlinien der virologischen Diagnostik, Kapitel Hepatitis B [284].

Stufenschema 1 der serologischen Diagnostik bei V. a. akute/kürzliche HBV-Infektion:

Initial: HBsAg und Anti-HBc;

- ▶ falls beide positiv:
HBeAg, Anti-HBe;
Anti-HBcIgM
- ▶ falls HBsAg isoliert positiv:
HBsAg-Bestätigungstest (Ausschluss falsch positive Reaktion);
 - ▶ falls positiv: HBeAg, HBV-DNA;
nach 2–4 Wochen Kontrolle: HBsAg, Anti-HBc und Anti-HBc IgM
 - ▶ falls nur Anti-HBc positiv:
Anti-HBs (falls positiv: Ausheilung); evt. Kontrolle

- ▶ falls Anti-HBs negativ: Anti-HBc-IgM, Anti-HBe; HBV-DNA quantitativ
(DD: kürzliche HBV-Infektion/HBV-Escape-Variante/„Anti-HBc-only“);
Kontrolle im Verlauf bis Anti-HBs \geq 10 IU/l

Stufenschema 2 der serologischen Diagnostik bei V. a. persistierende HBV-Infektion:

Initial: HBsAg und Anti-HBc;

- ▶ falls beide positiv:
HBeAg, Anti-HBc;
Anti-HBc-IgM (bei DD: akute Hepatitis B);
HBV-DNA quantitativ;
Anti-HDV
- ▶ falls HBsAg isoliert positiv:
HBsAg-Bestätigungstest (Ausschluss falsch positive Reaktion);
 - ▶ falls positiv: HBeAg, HBV-DNA (DD: kürzliche/okkulte HBV-Infektion);
nach 2–4 Wochen: Kontrolle Anti-HBc
falls nur Anti-HBc positiv:
Anti-HBs-Nachweis
 - ▶ falls \geq 10 IU/l: ausgeheilte Hepatitis B
 - ▶ falls negativ (< 10 IU/l): „Anti-HBc-only“-Status/okkulte Hepatitis B
 - ▶ bei klinischen Symptomen oder Frage der Infektiosität:
HBV-DNA quantitativ

Diagnostik der Hepatitis-Delta-Virus-(HDV-)Infektion Fragestellung

Wann ist eine HDV-Diagnostik indiziert?

Empfehlung:

Eine Hepatitis-Delta-Virus-Diagnostik wird bei neu diagnostizierter HBV-Infektion sowie bei fehlender Testung bei bekannter HBV-Infektion empfohlen. Insbesondere bei Exazerbation einer chronischen Hepatitis B sollte eine HDV-Superinfektion ausgeschlossen werden (Anti-HDV-Nachweis) (A).
Konsens: 89%

Erläuterung:

- ▶ Das Hepatitis-Delta-Virus (HDV) ist ein defektes Virus, das weltweit vorkommt. Die Übertragung des HDV erfolgt parenteral.
- ▶ Freisetzung und Infektiosität des HDV hängen vom HBV ab, das die Hüllproteine liefert. Eine HDV-Infektion kann somit nicht isoliert auftreten, sie persistiert nur mit einer HBV-Infektion.
- ▶ Eine Hepatitis Delta kann nur auf dem Boden einer HBV-Infektion und damit nur bei HBsAg-positiven Patienten vorkommen. Koinfektion mit dem HDV findet man in ca. 5% der Patienten mit einer chronischen Hepatitis B.
- ▶ Es gibt zwei Formen der HDV-Infektion: die simultane Infektion mit HBV und HDV sowie die HDV-Superinfektion von HBV-Trägern. Beide Formen können sowohl akut als auch chronisch verlaufen [342, 343].

- ▶ Da die Mortalität der Hepatitis D ca. 10-mal so hoch ist wie die einer alleinigen HBV-Infektion [458] (IIc), ist eine diagnostische Abklärung unbedingt notwendig.

Wie wird eine Hepatitis Delta diagnostiziert?

Empfehlung:

Der Nachweis einer akuten oder stattgehabten HDV-Infektion sollte durch den Nachweis von Anti-HDV-Antikörpern erfolgen. Eine fortbestehende HDV-Infektion wird durch den Nachweis von HDV-RNA diagnostiziert. Eine chronische HDV-Infektion ist durch die Persistenz der HDV-RNA über mindestens 6 Monate definiert (A). Konsens: 97%

Erläuterung:

- ▶ Der Nachweis von Anti-HDV-Antikörpern erfolgt durch Enzymimmunoassays [384] (IIb).
- ▶ Der Virusnachweis und damit der Nachweis der Infektiosität sollte durch den Nachweis von HDV-RNA mittels RT-PCR erfolgen [406] (IIb). Ein quantitativer Nachweis ist in Speziallaboratorien möglich [40, 232] (IIb) und ist zur Therapieüberwachung anzustreben.
- ▶ Die Unterscheidung einer akuten und einer chronischen Infektion kann durch den Nachweis von IgM-Antikörpern erfolgen, ist aber nur wenig spezifisch [228] (IIc). Der Nachweis von HDV-RNA ist daher vorzuziehen.
- ▶ Vor und während der Therapie einer HDV-Infektion mit Interferon alfa sollte ein Monitoring der HDV-RNA erfolgen [40, 109] (IIb).

Weitere Diagnostik bei Erstdiagnose einer HBV-Infektion Fragestellung

Welche weitere Diagnostik ist bei Erstdiagnose einer HBV-Infektion erforderlich?

Empfehlung:

Bei Erstdiagnose einer HBV-Infektion sind neben der Serologie erforderlich (A):

- ▶ Anamnese (inkl. Risikofaktoren, Familien-, Partneranamnese), körperliche Untersuchung
- ▶ Nachweis von eventuellen Koinfektionen (Hepatitis Delta, HIV, HCV)
- ▶ Hepatitis-A-Virus-Serologie (Frage: Impfung)
- ▶ klinisch-chemische Labortests
- ▶ Oberbauchsonografie

Konsens: 95%

- ▶ Alpha-Fetoprotein (AFP) bei erhöhtem HCC-Risiko (B)
- Mehrheitsmeinung: 77%

Erläuterung:

- ▶ Um die Ausprägung der entzündlichen Veränderungen sowie die Leberfunktion einschätzen zu können, sind verschiedene klinisch-chemische Labortests (z.B. Leberentzündungs- und Lebersynthese-Parameter), ein Blutbild sowie ein Gerinnungsstatus erforderlich. Bei Verdacht auf eine fortgeschrittene Lebererkrankung sollten zur Bestimmung der Syntheseleistung der Leber zusätzliche Tests (Albumin, CHE, sowie Quick) durchgeführt werden.
- ▶ Ein kombiniertes HCC-Screening mittels Oberbauchsonografie und AFP scheint aufgrund der begrenzten Sensitivität und

Spezifität der einzelnen Untersuchungen gerechtfertigt [388, 462] (Ib). Die AFP-Bestimmung hat allerdings nur bei nachgewiesenen Raumforderungen einen sicheren Stellenwert, ihre prognostische Bedeutung ist gering.

- ▶ Familienmitgliedern bzw. Partnern HBV-Infizierter muss eine Diagnostik und Impfung angeboten werden.

Histologische Sicherung und Einstufung einer chronischen Hepatitis B

Fragestellung

Wann ist eine Leberbiopsie indiziert?

Empfehlung:

Die Leberbiopsie ist eine wichtige Maßnahme zur Diagnose und Prognosebeurteilung der chronischen Hepatitis. Sie sollte daher bei Patienten mit chronischer HBV-Infektion angestrebt werden (C). Konsens: 84%

Erläuterung:

- ▶ Maßgebliche Grundlage der Biopsieentscheidung ist die Frage, ob das diagnostische Ergebnis der Biopsie für das therapeutische Vorgehen von Bedeutung ist. Die biopsische Diagnostik dient zur Klärung folgender Fragen:
 1. Diagnose einer Hepatitis und deren Chronizität (Absicherung bzw. Bestätigung);
 2. Bestimmung der entzündlichen Aktivität (Grading);
 3. Bestimmung des Fibroseausmaßes (Staging);
 4. Aussagen zur Ätiologie (insbes. Komorbidität).
- ▶ Da alle o.g. Parameter Einfluss auf die Prognose und Therapie(entscheidung) bei einer Hepatitis B haben können, ist zu jedem Punkt pathologisch-diagnostisch explizit Stellung zu beziehen. Für eine detaillierte Darstellung wird auf die Leitlinie zur biopsischen Diagnostik der chronischen Hepatitis verwiesen [378].
- ▶ Bei jeder chronischen Hepatitis dient die Leberbiopsie in erster Linie der Bestimmung der entzündlichen Aktivität (Grading) und des Fibroseausmaßes (Staging) und ist in der Beurteilung dieser Parameter nach wie vor der „Goldstandard“ [98, 259, 378] (Ic). Die Beurteilung der Ätiologie ist insbesondere bei unklaren oder negativen serologischen Parametern und in Bezug auf relevante Begleiterkrankungen von Bedeutung. Bei unklarer Anamnese und fehlenden biochemischen und serologischen Vorbefunden kann die Leberbiopsie auch dabei helfen, die Chronizität einer Lebererkrankung zu beurteilen.
- ▶ Die Leberbiopsie scheint den momentan verfügbaren nichtinvasiven Tests in der Fibroseevaluation überlegen und besitzt durch die Quantifizierung der Entzündung prädiktive Bedeutung für das therapeutische Ansprechen z.B. auf Interferon alfa [378]. Auch die nichtinvasiven Tests zeigten allerdings einen klinischen Nutzen [57, 179, 291, 325] (IIa).
- ▶ Bei fortgeschrittener Leberzirrhose muss eine sorgfältige Risiko-Nutzen-Abwägung erfolgen.

Verlaufsuntersuchung bei Patienten mit einer Hepatitis B Fragestellung

Wie sollte das Follow-up einer Hepatitis B bei fehlender Therapieindikation aussehen?

Empfehlung:

Eine akute HBV-Infektion sollte überwacht werden, bis eine Anti-HBs-Serokonversion erfolgt ist (s. Algorithmus 1). Die Diagnose

einer persistierenden HBV-Infektion erfordert regelmäßige Verlaufsuntersuchungen. Bei fehlender Therapieindikation sollten sich diese nach dem klinischen Verlauf richten (s. Algorithmus (B)).

Konsens: 98 % (s. Algorithmus 2)

Erläuterung:

- ▶ Bei Ausheilung einer akuten Hepatitis B kommt es häufig erst verzögert zum Anstieg von Anti-HBs-Antikörpern, in ca. 25 % der Patienten sind diese auch nach 24 Monaten noch nicht nachweisbar [138] (IIb). Daher kann nach Negativierung des HBsAg je nach klinischem Bild die Verlaufskontrolle in großen Intervallen erfolgen (s. Algorithmus 1).
- ▶ Die Intervalle der Verlaufsuntersuchungen einer chronischen HBV-Infektion, für die keine Therapieindikation vorliegt, hängen vom klinischen Verlauf ab und müssen individuell festgelegt werden (Entzündliche Aktivität? Höhe der Virämie? Vorliegen einer Leberzirrhose?) (s. Algorithmus 2).

Fragestellung

Bei welchen Patienten sollte ein HCC-Screening durchgeführt werden?

Empfehlung:

Bei allen chronisch HBV-Infizierten mit einer HBV-DNA $> 10^4$ Kopien/ml (2×10^3 IU/ml) oder einer Leberzirrhose sollte alle 6 bis 12 Monate eine Oberbauchsonografie zur Früherkennung eines HCC durchgeführt werden (B).

Konsens: 95 %

Erläuterung:

- ▶ Ein erhöhtes HCC-Risiko haben Patienten mit Leberzirrhose, positiver Familienanamnese eines HCC, Patienten mit Migrationshintergrund aus hyperendemischen Gebieten und Männer > 45 Jahre [259] (IIIa).

Algorithmus 1 zur Verlaufskontrolle einer frischen HBV-Infektion

Verlaufskontrolle bei frischer HBV-Infektion:

- ▶ Transaminasenaktivität nach klinischem Bedarf und Verlauf (cave: fulminantes Leberversagen!) wiederholen bis zur Normalisierung
- ▶ HBsAg/Anti-HBs alle 3–6 Monate bis HBsAg negativ und Anti-HBs > 10 IU/l
- ▶ bei HBsAg negativ/Anti-HBs < 10 IU/l: HBV-DNA; Kontrolle nach 12 Monaten

Algorithmus 2 zur Verlaufskontrolle einer chronischen HBV-Infektion

Verlaufskontrolle bei chronischer HBV-Infektion:

Kontrolle je nach klinischer Aktivität der Erkrankung zunächst alle 3, später alle 12 Monate, bei Vorliegen einer Leberzirrhose alle 6 Monate:

- ▶ klinische Chemie (Leberentzündungs- und Lebersynthese-Parameter, Blutbild, Prothrombinzeit)
- ▶ HBeAg (sofern initial positiv), HBsAg bei negativem HBeAg
- ▶ HBV-DNA (quantitativ)
- ▶ bei erhöhtem HCC-Risiko: Oberbauchsonografie und AFP

Verlaufskontrolle bei HBsAg-Trägerstatus:

- ▶ Transaminasenaktivität und HBV-DNA quantitativ: im ersten Jahr mind. 3 ×, im zweiten Jahr mind. 2 ×, danach alle 12 Monate
- ▶ bei Anstieg der Transaminasenaktivität über den Normwert: siehe chronische Hepatitis B
- ▶ HBeAg/Anti-HBe alle 12 Monate
- ▶ bei erhöhtem HCC-Risiko: Oberbauchsonografie und AFP alle 12 Monate

akute Hepatitis B:	– HBsAg positiv und Anti-HBc-IgM positiv; – bei fehlendem HBsAg: HBeAg, HBV-DNA – Verlauf ≤ 6 Monate
chronische Hepatitis B:	– HBsAg + > 6 Monate – persistierend oder intermittierend erhöhte ALT/GPT-Werte – HBV-DNA initial $> 10^4$ Kopien/ml – Leberbiopsie mit chronischer Hepatitis (Grading ≥ 2 nach Desmet)
HBsAg-Träger-Status:	– HBsAg + > 6 Monate – persistierend normale ALT/GPT Werte – Leberbiopsie (optional) ohne wesentliche Hepatitis (Grading 0–1 nach Desmet) – hochvirämisch: HBeAg + HBV-DNA $> 10^5$ Kopien/ml (2×10^4 IU/ml) – inaktiv: HBeAg –; HBV-DNA meist $\leq 10^4$ Kopien/ml (2×10^3 IU/ml)
ausgeheilte Hepatitis B:	– Nachweis von Anti-HBc und Anti-HBs ≥ 10 IU/l – HBsAg negativ – HBV-DNA negativ ¹ – normale ALT/GPT-Werte
Sonderfall: „Anti-HBc-only“	– Nachweis von Anti-HBc (bestätigt) – HBsAg negativ ² , Anti-HBs negativ oder < 10 IU/l – normale ALT/GPT Werte
Hepatitis Delta:	– HBsAg positiv – Anti-HDV positiv – falls HDV-RNA positiv: aktive Infektion

Tab. 8 Diagnostische Kriterien einzelner Verlaufsformen der Hepatitis B/D

¹ In Ausnahmefällen kann auch bei einer ausgeheilten Hepatitis B mittels PCR noch HBV in minimalen Mengen nachweisbar sein (≤ 60 Kopien/ml).

² Mittels PCR kann eine geringe HBV-Replikation nachweisbar sein (meist < 100 Kopien/ml).

Fragestellung

Wie sollte das Therapiemonitoring bei chronischer Hepatitis B aussehen?

Empfehlung:

Besteht eine Therapieindikation für eine chronische HBV-Infektion, sollten folgende Untersuchungen vor Therapie bzw. zum Therapiemonitoring durchgeführt werden (B):

Vor Therapie:

- ▶ HBV-DNA quantitativ
- ▶ HBV-Genotypisierung (bei therapeutischer Relevanz)
- ▶ klinisch-chemische Labortests

Während der Therapie:

- ▶ HBeAg alle 3 Monate, bei Verlust Anti-HBe
- ▶ HBV-DNA quantitativ (Virämie) nach 4–6 Wochen und nach 12 Wochen, dann alle 3–6 Monate
- ▶ Bei Therapie mit Nukleos(t)id-Analoga: bei Anstieg der Virämie trotz gesicherter Einnahme oder bei fehlendem initialen Ansprechen: Bestimmung von Resistenzmutationen im HBV Polymerasegen
- ▶ klinisch-chemische Labortests alle 3 Monate
- ▶ HBsAg/Anti-HBs bei Verlust des HBeAg und/oder anhaltendem Abfall der HBV-DNA ($< 10^3$ Kopien/ml bzw. < 200 IU/ml)

Konsens: 84%

Erläuterung:

- ▶ Abhängig vom Nebenwirkungsspektrum des jeweiligen Medikaments können weitere Untersuchungen erforderlich sein.
- ▶ Da das Therapieansprechen auf Interferon alfa u. a. vom HBV-Genotyp abhängig sein kann, sollte vor Einleitung einer solchen Therapie einmalig der Genotyp bestimmt werden [108, 122, 184, 432] (IIb).
- ▶ Ein erneuter Anstieg der HBV-Virämie nach initialem Abfall zeigt ein Therapieversagen an. Hier sollte sichergestellt werden, dass die Medikamente regelmäßig eingenommen wurden, bevor ein Therapieversagen diagnostiziert wird.
- ▶ In zahlreichen Studien ist belegt, dass ein Jahr nach Beginn einer Therapie mit Lamivudin 15–30% der Patienten Mutationen im Polymerasegen des HBV, vorwiegend im YMDD-Motiv, aufweisen [257, 308, 478] (Ib). Auch für alle anderen antiviralen Medikamente sind Resistenzmutationen beschrieben [255] (IIc), die zum Teil Kreuzresistenzen gegenüber mehreren Nukleosid-/Nukleotid-Analoga vermitteln. Zudem sind natürliche Varianten beschrieben, die eine primäre Medikamentenresistenz vermitteln können [377] (IV).
- ▶ Sowohl bei Versagen einer laufenden Therapie als auch bei primärem Nichtansprechen sollte eine Resistenzbestimmung erfolgen, um einen gezielten Therapiewechsel vornehmen zu können.

AG 2: Indikationsstellung zur Therapie der Hepatitis B

AG-Leiter: Petersen J., Hamburg

AG-Teilnehmer:

1. Böcher, W.O., Mainz
2. Cornberg, M., Hannover
3. Dollinger, M., Halle
4. Encke, J., Heidelberg
5. Hüppe, D., Herne

6. Niederau, C., Oberhausen
7. Petersen, J., Hamburg
8. Tannapfel, A., Bochum
9. van Thiel, I., Köln
10. Wasmuth, H.E., Aachen

Indikation zur antiviralen Therapie der akuten Hepatitis B Fragestellungen

Kann die klinische Heilungsrate durch antivirale Therapie erhöht werden?

Kann durch eine antivirale Therapie die Krankheitsdauer verkürzt und die Schwere der Erkrankung reduziert werden?

Empfehlung:

- ▶ Aufgrund der hohen Spontanheilungsrate ist bei akuter Hepatitis B beim Erwachsenen außerhalb von Studien keine Therapieindikation für die aktuell verfügbaren antiviralen Medikamente gegeben (A).
- ▶ Sonderfälle sind Patienten mit fulminanter Hepatitis B (0,1–0,5% der Fälle bei Erwachsenen). Bei Anzeichen einer Einschränkung der Lebersynthese sollten diese Patienten antiviral behandelt und frühzeitig in einem Transplantationszentrum betreut werden (C).

Konsens: 98%

Erläuterung:

- ▶ Die akute Hepatitis B heilt bei Erwachsenen in 95–99% der Fälle spontan aus [283] (IIIa), [407] (IIIa), eine Verbesserung der Ausheilung durch eine antivirale Therapie wird kaum nachweisbar sein. Die Therapie der akuten Hepatitis B mit antiviralen Medikamenten bleibt umstritten. Eine randomisierte placebokontrollierte Studie aus Indien hat keinen Vorteil einer Lamivudintherapie der akuten Hepatitis B gegenüber einer Placebobehandlung gezeigt [206] (Ib). Daten aus Europa oder den USA zur antiviralen Therapie der akuten Hepatitis B mit kompensierter Leberfunktion liegen nicht vor. Ob mit einer antiviralen Therapie die Krankheitsdauer oder die Rate an Progressionen zum Leberversagen beeinflusst werden können, soll in einer nationalen, vom BMBF und Kompetenznetz Hepatitis unterstützten Studie untersucht werden (GAHB-Studie).
- ▶ Mehrere Fallberichte haben gezeigt, dass Patienten mit fulminanter Hepatitis B (0,1–0,5% der Fälle bei Erwachsenen), die frühzeitig mit Lamivudin behandelt wurden, nur in 20% eine Lebertransplantation benötigten, im Vergleich zu 50–80% der unbehandelten Patienten aus historischen Kontrollen [201, 379, 416] (IIIb). Bei Anzeichen einer Einschränkung der Lebersynthese im Rahmen der akuten Hepatitis B (Quick-Abfall) erscheint daher eine sofortige orale antivirale Therapie mit Lamivudin gerechtfertigt, um einem fulminantem Leberversagen vorzubeugen. Idealerweise sollten Patienten mit fulminanter Hepatitis B in prospektive Untersuchungen eingeschlossen werden.

Chronische Hepatitis B – Therapieindikation Fragestellung

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 im Serum (Grenzwert 10^4 Viruskopien/ml, entsprechend 2×10^3 IU/ml), den Entzündungs- und Fibrostatus in der Biopsie und die Höhe der Serumtransaminasen (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 Schwangerschaft stellt in der Regel eine Kontraindikation für alle verfügbaren Medikamente dar (C). Eine Therapie mit einem Nukleos(t)id-Analogen während der Schwangerschaft kann erwogen werden, wenn der mögliche Nutzen größer erscheint als die Risiken (C).
- ▶ Berufliche und soziale Aspekte und 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).

Konsens: 100%

Erläuterung:

Eine sichere Indikation zur antiviralen Behandlung besteht bei Patienten mit chronischer Hepatitis B, HBeAg-positiv oder HBeAg-negativ, die

- ▶ eine Virusreplikation von $\geq 10^4$ Viruskopien/ml (2×10^3 IU/ml) zeigen und
- ▶ eine entzündliche Aktivität mit erhöhten Transaminasen aufweisen und
- ▶ unter Berücksichtigung von Lebensalter und Begleiterkrankungen ein Risiko besitzen, eine Leberzirrhose und deren Komplikationen wie insbesondere ein HCC zu entwickeln.

Die Höhe der Transaminasen ist kein zuverlässiger Parameter für die Abschätzung der Krankheitsaktivität, insbesondere bei HBeAg-negativen Patienten [32] (IIb), und daher für die Indikationsstellung zur Therapie nur eingeschränkt verwertbar. Bei zunächst nicht eindeutiger Indikation sollten Viruslast und

Transaminasen wiederholt in dreimonatigen Abständen kontrolliert werden. In unklaren Situationen, z.B. Virämie $\geq 10^4$ Viruskopien/ml (2×10^3 IU/ml), und normalen oder nur minimal erhöhten Transaminasen, sollte die histologische Beurteilung des Lebergewebes durch Gewinnung einer Leberbiopsie für die Indikationsstellung mit einbezogen werden, insbesondere bei Patienten jenseits des 30. Lebensjahres. Auch bei normalen oder nur minimal erhöhten Transaminasen im Serum können eine Entzündung und/oder eine signifikante Fibrose (> minimale Fibrose) in der Leber vorliegen, die dann eine Therapieindikation begründen können. Bei Patienten, die histologisch allenfalls Minimalveränderungen aufweisen und deshalb zunächst nicht behandelt werden, sollte ggf. die Histologie nach 3–5 Jahren kontrolliert werden.

Patienten mit einer Virämie $\geq 10^4$ Viruskopien/ml (2×10^3 IU/ml) und eindeutig erhöhten Transaminasen sollten immer therapiert werden, auch ohne Vorliegen einer Leberbiopsie. Zu den besonders behandlungsbedürftigen Patienten zählen Patienten mit deutlicher oder fortschreitender Leberfibrose oder -zirrhose. Letztere sind bereits durch relativ milde Schübe („Flares“) der chronischen Hepatitis bei mangelnder Leberreserve zum Teil vital gefährdet und sollten bei Nachweis jeglicher Virämie langfristig antiviral therapiert werden.

Tab. 9 Behandlungsindikationen

<i>in aller Regel behandlungsbedürftige Patienten:</i>
HBeAg-positiv, HBV-DNA $\geq 10^4$ Kopien/ml ($> 2 \times 10^3$ IU/ml), ALT/GPT ≥ 2 ULN oder Histologie > minimale entzündliche Aktivität/geringe Fibrose (B)
HBeAg-negativ, HBV-DNA $\geq 10^4$ Kopien/ml ($> 2 \times 10^3$ IU/ml), ALT/GPT ≥ 2 ULN oder Histologie > minimale entzündliche Aktivität/geringe Fibrose (B)
<i>besonders behandlungsbedürftige Patienten:</i>
HBV-DNA-positive Patienten mit deutlicher oder fortschreitender Fibrose (B)
Patienten mit (dekompensierter) Zirrhose bei Virusnachweis (B)
<i>in der Regel nicht behandlungsbedürftige Patienten:</i>
HBeAg-Träger (B): wiederholt HBV-DNA-negativ oder sehr niedrige HBV-DNA-Konzentrationen ($< 10^4$ Kopien/ml), wiederholt normale Transaminasen und höchstens minimale entzündliche Aktivität/geringe Fibrose in der Leberbiopsie (B)

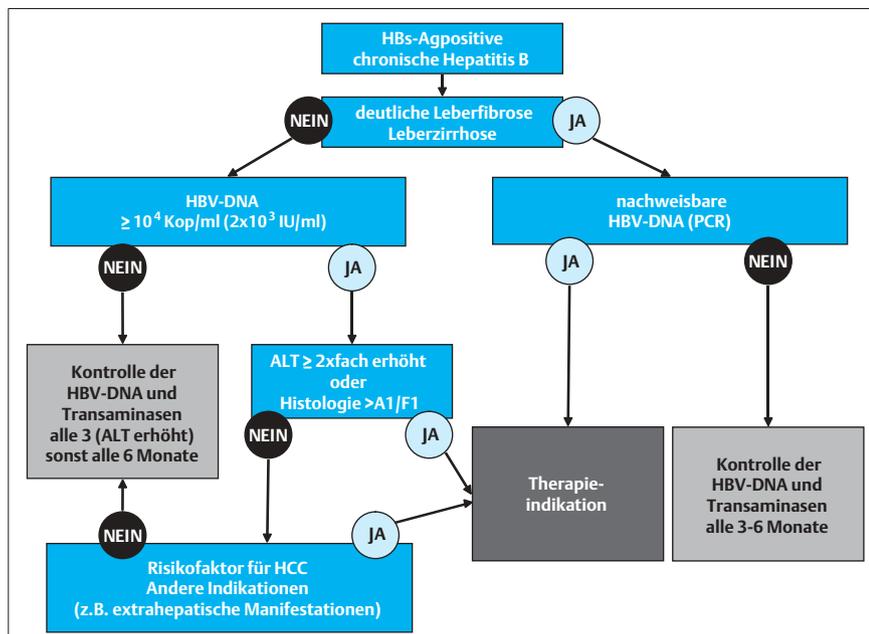


Abb. 1 Übersicht zur Therapieindikation bei einer chronischen Hepatitis B. Konsens: 90%

Zu den Patienten, die in der Regel nicht behandelt werden sollten, zählen inaktive HBsAg-Träger (anhaltend niedrige Virämie $< 10^4$ Kopien/ml, entsprechend 2×10^3 IU/ml) und mit anhaltend normalen Transaminasen, da diese Personen eine geringe HBV-assoziierte Morbidität und Sterblichkeit aufweisen. Neuere Studien zeigen allerdings für Patienten mit normalen Transaminasen in Abhängigkeit von der Viruslast ab etwa 10^4 Kopien/ml (2×10^3 IU/ml) ein signifikant erhöhtes Zirrrose- und Karzinomrisiko [48, 178] (IIIa). Diese Studien sind bislang nur an asiatischen Patienten mit Genotypen B und C nach mehrheitlich vertikaler Transmission erhoben worden und sollten an kaukasischen Patienten reproduziert werden. Obwohl die Daten nicht direkt auf kaukasische Patienten mit Genotypen A und D und häufigerer horizontaler Transmission übertragbar sind, sollten diese Studienergebnisse in therapeutische Überlegen mit einfließen, zumal ein nicht unerheblicher Anteil von HBV-Patienten in Deutschland aus asiatischen Ländern stammt. So sollten Patienten, die bei anhaltend normalen Transaminasen eine höhere Viruslast zeigen ($\geq 10^4$ Kopien/ml oder 2×10^3 IU/ml), regelmäßig überwacht werden (Kontrollen alle 6 Monate), und bei Hinweisen für eine Aktivierung der Erkrankung antiviral behandelt werden.

In Einzelfällen können berufliche und soziale Aspekte (Berufsverbot bei HBV-Replikation, Prävention bei häufig wechselnden sexuellen Partnern) sowie extrahepatische Komplikationen und Beschwerden eine antivirale Therapie begründen.

Reaktivierung einer Hepatitis B

Die Hepatitis B kann reaktivieren, sowohl bei inaktiven HBsAg-Trägern als auch nach klinischer Heilung der Erkrankung mit Ausbildung von Anti-HBs und/oder Anti-HBc-Antikörpern [181, 196, 337] (IIIa). Reaktivierungen der Hepatitis B erhöhen das Risiko von Zirrrose und HCC. Das Risiko der Reaktivierung der HBV-Infektion mit Gefahr der klinischen Dekompensation wird durch eine Immunsuppression (Chemotherapie, Transplantation u.a.) deutlich erhöht [222, 360, 466] (IIIa). Eine medikamentös-präventive Therapie mit einem Nukleos(t)id-Analogon (Lamivudin) wirkt der durch Immunsuppression verursachten Hepatitis-B-Reaktivierung entgegen und ist daher indiziert [170, 227, 360] (Ib).

Schwangerschaft

Fragestellung

Sollten bzw. können Schwangere mit einer HBV-Infektion antiviral behandelt werden?

Empfehlung:

- ▶ Eine generelle Therapieempfehlung kann aufgrund ungenügender Datenlage nicht ausgesprochen werden (C).
- ▶ (PEG)-Interferon alfa ist kontraindiziert (C).
- ▶ Nukleos(t)id-Analoga können nach Abwägen von Nutzen und Risiko eingesetzt werden (C).
- ▶ Neugeborene können durch die kombinierte aktive/passive Immunisierung weitgehend vor der Infektion geschützt werden (B).

Konsens: 96 %

Erläuterung:

Eine Schwangerschaft stellt in der Regel eine Kontraindikation für alle verfügbaren Medikamente dar, zumindest im 1. Trimester (Lamivudin). Dies ist gegen das Risiko von sogenannten „Flares“ abzuwägen, die nach Absetzen der antiviralen Medikation bei

aufgetretener Schwangerschaft, insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener Fibrose, möglich sind. Neugeborene können durch die kombinierte aktive/passive Immunisierung in mehr als 90% der Fälle vor der Infektion geschützt werden [85] (Ia). Lamivudin kann während der Schwangerschaft gegeben werden, wenn der mögliche Nutzen größer erscheint als die Risiken wie z.B. ein schwerer Verlauf der Hepatitis B mit Gefährdung der Schwangeren. Es existieren bislang nur wenig Daten zu der Frage, ob die Gabe von Lamivudin während der Schwangerschaft bei hoher Virämie der Mutter ($> 10^9$ Kopien/ml) die HBV-Transmission auf das Kind trotz perinataler aktiver und passiver Impfung weiter reduzieren kann [424] (IIIb), [403] (IV). Zu Adefovir, Entecavir und Telbivudine existieren noch weniger Erfahrungen. PEG-Interferon alfa ist in der Schwangerschaft aufgrund seiner Teratogenität kontraindiziert. Bei HIV/HBV-koinfizierten Schwangeren sollte den Leitlinien der HIV-Therapie gefolgt werden.

HBV-Patienten mit Alkohol- und Drogenkonsum

Fragestellung

Sollten HBV-Patienten mit Alkohol- und Drogenkonsum antiviral behandelt werden?

Empfehlung:

Aufgrund der guten Verträglichkeit der oralen antiviralen Therapie stellt ein Alkohol- oder Drogenkonsum keine Kontraindikation gegen eine Therapie mit Nukleos(t)id-Analoga dar. Die Compliance sollte geklärt werden und generell ist eine Abstinenz anzustreben. Die Abstinenz vor Therapiebeginn stellt jedoch keine absolute Voraussetzung zur Indikationsstellung dar. Therapieindikation, -dauer und -überwachung sind abhängig von der Höhe der Transaminasen, der HBV-DNA, ggf. histologischen Veränderungen in der Leber und dem HBeAg/Anti-HBe-Status und sind daher nicht grundsätzlich anders als bei Patienten ohne Alkohol- bzw. Drogenabhängigkeit. Aufgrund des Nebenwirkungsprofils einer Therapie mit (PEG)-Interferon alfa wird als Primärtherapie eine orale antivirale Therapie empfohlen (C).

Konsens: 94 %

Erläuterung:

Zur Therapie der chronischen Hepatitis B bei dieser Patientengruppe existieren keine kontrollierten Daten. Die Interferon-alfa-Behandlung wird häufig schlecht toleriert und führt zu zusätzlichen, meist psychiatrischen Komplikationen, wie es auch in der analogen Situation bei Patienten mit einer Hepatitis C bekannt ist [165, 264] (Ia). Die Therapie der Wahl besteht daher in einer Gabe von Nukleosid- oder Nukleotid-Analoga. Es ist wahrscheinlich, dass die Therapie der chronischen Hepatitis B auch bei Patienten mit moderatem Alkoholkonsum die Prognose verbessert. Bei Patienten mit Zustand nach i.v. Drogenabusus stellt die Methadonsubstitution keine Kontraindikation für eine Therapie mit Lamivudin, Entecavir oder Adefovir dar.

AG 3: Therapie der Hepatitis B



AG Leiter: Wedemeyer, H., Hannover

AG-Mitglieder:

1. Böker, K., Hannover
2. Fiedler, M., Essen
3. Göser, T., Köln
4. Hinrichsen, H., Kiel

Substanz	zugelassene Dosierung
Alfa-Interferone	
pegyliertes Interferon alfa-2a (Pegasys®)	180 µg 1 × /Woche für 48 Wochen
Interferon alfa-2a (Roferon®)	2,5 – 5 Mio. IU pro m ² Körperoberfläche 3 × /Woche f. 4 – 6 Monate
Interferon alfa-2b (Intron A®)	5 – 10 Mio. IU 3 × /Woche (jeden 2. Tag) s. c. 4 – 6 Monate
Nukleosid-Analoga	
Lamivudin (Zeffix®)	100 mg einmal täglich
Entecavir (Baraclude®)	0,5 mg einmal täglich 1,0 mg bei Patienten mit Lamivudin-Resistenz
Telbivudin (Sebivo®)	600 mg einmal täglich
Nukleotid-Analoga	
Adefovir dipivoxil (Hepsera®)	10 mg einmal täglich

Tab. 10 Medikamente, die für die Behandlung der chronischen Hepatitis B zugelassen sind (Stand 23.5.2007)

Substanz	Dosierung	Bemerkung
Nukleotid-Analoga		
Tenofovir disoproxil (Viread®)	245 mg einmal täglich	zur Therapie der HIV-Infektion in Deutschland bereits zugelassen

Tab. 11 Substanzen, die für die Behandlung der chronischen Hepatitis B in Deutschland noch nicht zugelassen sind, deren Zulassung aber 2007 oder 2008 erwartet wird (Stand 23.5.2007):

5. Kautz, A., Köln
6. Roeb, E., Giessen
7. Sarrazin, C., Homburg
8. Schlaak, J., Essen
9. Somasundaram, R., Berlin
10. von Weizsäcker, F., Berlin
11. Wedemeyer, H., Hannover
12. Zachoval, R., München

Ziel der Therapie/Definition des Behandlungserfolgs

Das Ziel der Therapie der chronischen Hepatitis B ist, die Morbidität und Mortalität der HBV-Infektion zu senken. Um dieses Ziel zu erreichen, müssen Surrogatmarker während und nach der Behandlung zur Überprüfung des Therapieerfolgs herangezogen werden. Die dauerhafte Serokonversion von HBs-Antigen zur Anti-HBs-Antikörpern wäre optimal, kann mit den heute zur Verfügung stehenden Therapeutika aber nur in 5 – 10% der Fälle erreicht werden.

Erläuterung:

Kriterien eines Therapieansprechens sind:

Virologisch:

- ▶ dauerhafter Abfall der HBV-DNA, mindestens < 10⁴ Kopien/ml (2 × 10³ IU/ml), ideal < 300 Kopien/ml (60 IU/ml).
- ▶ dauerhafte HBe-Serokonversion
- ▶ im Idealfall Verlust des HBsAg

Biochemisch:

- ▶ dauerhafte ALT-Normalisierung

Histologisch:

- ▶ Abnahme des Fibrorestadiums in der Histologie bzw. fehlende Progression
- ▶ Abnahme der entzündlichen Aktivität in der Histologie

Potenzielle Langzeiteffekte:

- ▶ Verhinderung von Zirrhose, hepatozellulärem Karzinom (HCC), Transplantation und Tod

Ein sekundäres Ziel der Therapie kann auch die Senkung der Infektiösität des Patienten darstellen.

Zu unterscheiden ist ein Therapieansprechen unter fortgesetzter antiviraler Therapie von einem dauerhaften Therapieansprechen, welches in den meisten Studien 6 oder 12 Monate nach Beendigung einer Therapie bestimmt worden ist.

Nahezu alle klinischen Studien zur Therapie der chronischen Hepatitis B weisen unterschiedliche Behandlungsdauern und unterschiedliche Kriterien des Therapieansprechens auf. Daher ist ein Vergleich der verschiedenen klinischen Studien nur bedingt möglich. Die Interpretation der Ergebnisse sollte jedoch hinsichtlich der oben geforderten Therapieziele erfolgen.

Fragestellung

Welche grundsätzlichen Fragen sind bei der Therapieplanung der Hepatitis B zu berücksichtigen?

Empfehlung:

- ▶ Bei der Auswahl der Medikamente zur Therapie der Hepatitis B sollte zunächst geprüft werden, ob eine Alfa-Interferontherapie möglich und sinnvoll ist (C).
- ▶ Die Auswahl von Nucleos(t)id-Analoga sollte das Stadium der Lebererkrankung sowie die Höhe der HBV-Virämie berücksichtigen (B).
- ▶ Liegt eine Leberzirrhose vor, ist eine Substanz mit hoher genetischer Resistenzbarriere oder primär eine Kombinationstherapie zu bevorzugen (C).
- ▶ Kontrollen von HBV-DNA und ALT (ALT) sollten alle 3 – 6 Monate unter Therapie durchgeführt werden (B).
- ▶ Bei Therapie mit einem Nucleosid- oder Nucleotid-Analoga sollte bei nicht ausreichendem Ansprechen die Behandlung nach spätestens 6 Monaten angepasst werden (A).

Konsens: 94%

Erläuterung:

Die Behandlungsoptionen der HBV-Infektion bestehen zum einen in der Gabe von (pegyliertem) Interferon alfa und zum anderen von Nucleosid- und Nucleotid-Analoga, die die HBV-Replikation hemmen. Da eine Interferontherapie grundsätzlich zeitlich begrenzt ist und ein dauerhafter Therapieerfolg angestrebt wird [75] (Ib), sollte die Möglichkeit einer Interferonthe-

rapie primär evaluiert werden. Wird keine Alfa-Interferontherapie begonnen, so ist zunächst die Frage zu beantworten, ob bereits eine Leberzirrhose vorliegt. Im Falle einer Leberzirrhose ist das Auftreten einer Virusresistenz gegen HBV-Polymerasehemmer zu vermeiden, da ein Therapieversagen bei Leberzirrhose ist mit einem verringertem Überleben assoziiert ist [93] (IIa). Virale Resistenzen können verhindert werden, indem eine Substanz, die die Resistenzentwicklung erschwert (z. B. Entecavir, evtl. in Zukunft auch Tenofovir), oder eine Kombinationstherapie (Nukleosid-Analogen plus Nukleotid-Analogen) eingesetzt wird.

Für andere Therapien wie Thyomsin alpha [44, 290, 476] (Ia), Ribavirin [74] (IIa), aktive Vakzinierungen [79, 159] (IIb) oder Kortikosteroid-Priming [65] (Ia) liegen zwar zum Teil kleinere positive Studien vor, jedoch fehlt für jeden dieser alternativen Ansätze der Beweis der Wirksamkeit in größeren multizentrischen Phase-III-Studien. Es können daher keine Aussagen zur Effektivität gemacht werden. Die Stellungnahme der Konsensuskonferenz von 2003, dass für keine dieser Therapien eine Empfehlung zum Einsatz gegeben werden kann, bleibt daher uneingeschränkt gültig.

Interferon-alfa-basierte Therapie

Fragestellung

Bei welchen Patienten sollte eine Alfa-Interferonbehandlung überlegt werden? Wie sollte eine Interferontherapie durchgeführt werden?

Empfehlung:

- ▶ (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 Ansprechraten, aber einer patientenfreundlicheren Applikation einmal pro Woche

ist die Therapie mit PEG-Interferon alfa empfehlenswerter als Standard-Interferon alfa (C).

Konsens: 98 %

Erläuterung:

Standard-Interferon alfa

Für die Therapie der HBeAg-positiven chronischen Hepatitis B mit Standard-Interferon alfa konnte in einer Meta-Analyse in 4 Endpunkten eine signifikante Verbesserung im Vergleich zu nicht therapierten Patienten nachgewiesen werden [75] (Ia). Ein virologisches und biochemisches Ansprechen war auch mit einer Verringerung der histologischen Aktivität assoziiert [29, 75, 119, 311, 434] (Ia). Komplette Remissionen fibrotischer Veränderungen wurden beobachtet und gehen häufig mit einem HBsAg-Verlust einher [167, 203, 220, 251] (Ib). Weiterhin gibt es einen Trend zu einer Reduktion hepatischer Dekompensationen (behandelt 8,9 vs. unbehandelt 13,3%), hepatozellulärer Karzinome (1,9 vs. 3,2%) und leberassoziierter Todesfälle (4,9 vs. 8,7%) [75, 252, 299] (Ia).

Unter einer Therapie der HBeAg-negativen chronischen Hepatitis B mit Standard-Interferon alfa konnte in zahlreichen Studien ebenfalls ein signifikanter Abfall der ALT als auch der HBV-DNA-Konzentration nachgewiesen werden [32] (Ib). Allerdings kommt es nach dem Therapieende häufig (25–89%) zu einem Rückfall mit Wiederanstieg der Leberwerte und der Hepatitis-B-Viruslast. Die Rückfallraten scheinen nach einer kürzeren Therapiedauer (16 bis 24 Wochen) höher zu sein als bei einer längeren Therapie (12 bis 24 Monate). In einem retrospektiven Vergleich einer 5- mit einer 12-monatigen Therapiedauer fand sich eine 1,64-fach erhöhte Wahrscheinlichkeit eines langfristigen Ansprechens (Normalisierung der ALT, HBV-DNA $< 1 \times 10^6$ Kopien/ml 1–7 Jahre nach Therapieende) für die längere Therapiedauer [263] (IIb). Insgesamt lagen die Ansprechraten bei 54% zum Therapieende sowie bei 24% ein Jahr und bei 18% 7 Jahre nach Therapieende [263] (IIb).

Für Patienten mit einem langfristigen Ansprechen zeigte sich in mehreren Studien bei den Endpunkten Progression zur Le-

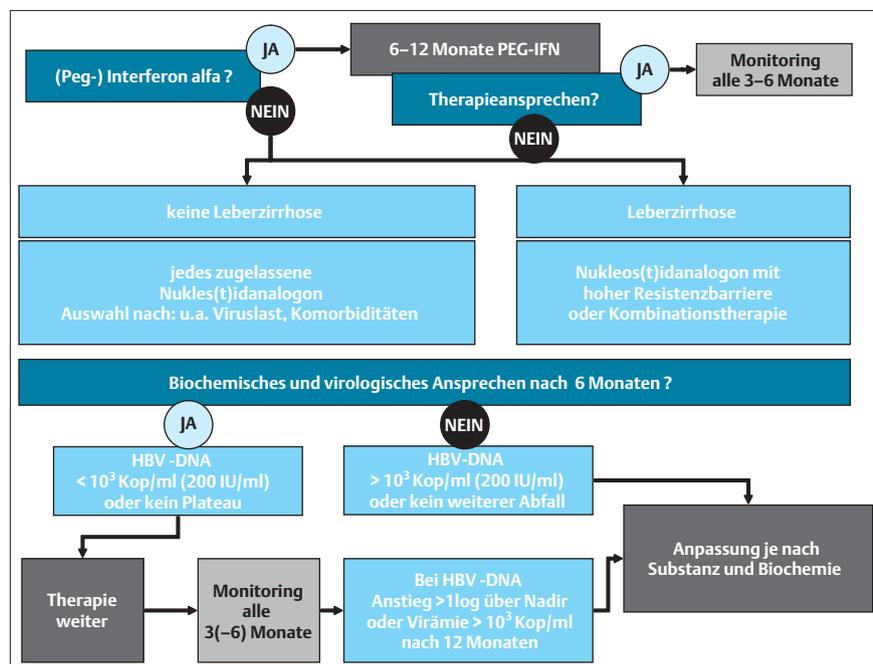


Abb. 2 Vorschlag eines Behandlungsalgorithmus zur Therapie der chronischen Hepatitis B. Konsens: 89 %

berzirrhose, Leber-assoziierte Todesfälle und Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms ein günstigerer Verlauf gegenüber Patienten ohne Therapie, mit fehlendem Ansprechen oder Rückfall nach Gabe von Interferon alfa [32, 215, 309] (IIa).

PEG-Interferon alfa

Für die Behandlung der HBeAg-positiven, chronischen Hepatitis B mit pegyliertem Interferon alfa liegen 4 randomisierte, kontrollierte Studien vor, in denen PEG-Interferon alfa mit Standard-Interferon alfa bzw. mit Lamivudin und/oder einer Kombinationstherapie aus PEG-Interferon alfa und Lamivudin bei einer Therapiedauer von 24, 48, 52 oder 60 Wochen untersucht wurde [43, 72, 184, 225] (Ib).

In einer randomisierten, kontrollierten Studie für die Behandlung der HBeAg-negativen chronischen Hepatitis B über 48 Wochen fanden sich zum Zeitpunkt 24 Wochen nach Therapieende folgende Ergebnisse in den Gruppen PEG-Interferon alfa-2a, PEG-Interferon alfa-2a plus Lamivudin und Lamivudinmonotherapie: Normalisierung der ALT in 59%, 60% und 44% und Abfall der HBV-DNA $< 2 \times 10^4$ Kopien/ml in 43%, 44% und 29% [270] (Ib). Für das histologische Ansprechen fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den 3 Therapiegruppen [270] (Ib). Eine dauerhafte Suppression der HBV-DNA auf Werte $< 2 \times 10^4$ Kopien nach Therapieende konnte in einer Subgruppe von 97 der 177 Patienten mit einer PEG-Interferonmonotherapie in 42% nachgewiesen werden (Fachinformation PEG-Interferon alfa-2a). Zu einer möglichen positiven Selektion dieser Subgruppe liegen keine Daten vor.

Vergleich Standard-Interferon alfa versus PEG-Interferon alfa

Bei einer Therapie der HBeAg-positiven chronischen Hepatitis B über 24 Wochen zeigt sich gegenüber einer relativ niedrigen Dosierung von 4,5 Mio. IU Interferon alfa dreimal pro Woche eine Überlegenheit der PEG-Interferontherapie für das kombinierte Ansprechen (HBeAg-Verlust, HBV-DNA $< 5 \times 10^5$ Kopien/ml und Normalisierung der ALT) mit 27 versus 11%. Für die einzelnen Endpunkte und zwischen den verschiedenen Dosierungen des PEG-Interferon alfa (90, 180 oder 270 µg PEG-Interferon alfa-2a) fand sich kein signifikanter Unterschied [72] (Ib).

Vergleich PEG-Interferon alfa versus Lamivudinmonotherapie

Eine Überlegenheit der Gabe von PEG-Interferon alfa ± Lamivudin im Vergleich zur Lamivudinmonotherapie zum Zeitpunkt 24 Wochen nach Therapieende konnte für HBeAg-positive Patienten gezeigt werden [43, 225] (Ib). Die Lamivudinmonotherapie, die nach gegenwärtigen Empfehlungen nicht zu einem vorher fixierten Zeitpunkt, sondern frühestens 6–12 Monate nach der HBeAg-Serokonversion beendet werden sollte, wurde jeweils über die gleiche Therapiedauer (48–60 Wochen) mit der PEG-Interferontherapie verglichen. Zum Therapieende war die Lamivudinmonotherapie für die Endpunkte Normalisierung der ALT und Abfall der HBV-DNA der PEG-Interferontherapie überlegen [225] (Ib). Dass ein Absetzen der Lamivudintherapie bei erfolgreicher Suppression der HBV-DNA Replikation ohne HBeAg-Serokonversion nicht zu empfehlen ist, wurde durch 2 Fälle mit schweren Reaktivierungen der Hepatitis B und Dekompensation der Leberfunktion nach dem Ende der Lamivudintherapie bestätigt [168, 225] (Ib). Eine Entwicklung von Lamivudin-resistenten HBV-Varianten wurde unter der Gabe von Lamivudin allein (27–40%) nicht aber unter der Behandlung mit PEG-Interferon alfa beobachtet. Unter der Kombinations-

therapie PEG-Interferon alfa plus Lamivudin fanden sich Lamivudin-resistente Mutationen seltener (4–21%) als unter der Lamivudinmonotherapie [43, 225] (Ib).

Die Therapie mit PEG-Interferon alfa war der Lamivudinmonotherapie bei der Normalisierung der ALT und dem Abfall der HBV-DNA 24 Wochen nach Therapieende auch bei HBeAg-negativen Patienten signifikant überlegen [270] (Ib). Zum Therapieende war eine Behandlung mit Lamivudin der PEG-Interferonmonotherapie hinsichtlich der Normalisierung der ALT und dem Abfall der HBV-DNA unter 400 Kopien/ml überlegen (49–73 vs. 38% und 73–87 vs. 63%) [270] (Ib). Die Therapie mit Lamivudin sollte daher nicht nach 48 Wochen beendet werden.

Vergleich PEG-Interferon alfa versus PEG-Interferon alfa plus Lamivudin

In einer Meta-Analyse von 2 Studien zeigte sich für die folgenden Endpunkte eine Äquivalenz zwischen den Gruppen, die mit PEG-Interferon alfa allein oder mit der Kombination aus PEG-Interferon alfa plus Lamivudin behandelt wurden: Normalisierung der ALT (38 vs. 39%), HBeAg-Serokonversion (31 vs. 29%) und Negativierung der HBV-DNA ($< 5 \times 10^5$ Kopien/ml) (31 vs. 34%) [168, 184, 225] (Ib). Ob durch den Einsatz anderer Nucleos(t)id-Analoga, eine längerfristige Behandlung bzw. ein verändertes Studiendesign eine Kombinationstherapie ein verbessertes Ansprechen erreicht, ist noch nicht abschließend geklärt [461] (IIb). Resistente HBV-Varianten gegenüber einer Lamivudintherapie fanden sich jedoch zum Therapieende häufiger unter der Monotherapie (18%) als unter einer Kombinationstherapie mit PEG-Interferon alfa (1%) [270] (Ib). Eine fixe Kombination mit Lamivudin ist gegenwärtig jedoch außerhalb von Studien nicht zu empfehlen. Nach Therapieende ist mit relativ hohen Rückfallraten ($> 50%$) zu rechnen. Der mittel- und langfristige Verlauf nach Therapieende ist noch ungenügend untersucht.

Die Frage der optimalen Dosierung des PEG-Interferon alfa-2a (90 µg vs. 180 µg) und die optimale Therapiedauer (24 vs. 48 Wochen) sind bisher nicht abschließend definiert, werden aber in einer prospektiven Studie untersucht.

Hinsichtlich der weiteren Kontraindikationen für den Einsatz von (PEG)-Interferon alfa bei der chronischen Hepatitis B wird auf die Fachinformationen verwiesen.

Tab. 12 Kontraindikationen für den Einsatz von Interferon alfa bei der chronischen Hepatitis B

Neben Schwangerschaft und Stillzeit als absolute Kontraindikationen für die Gabe von (PEG)-Interferon alfa besteht bei der chronischen Hepatitis B, aufgrund des Risikos der Induktion einer schweren Exazerbation der Erkrankung, auch eine Kontraindikation für (PEG)-Interferon alfa bei Patienten mit sehr hohen Transaminasen (ALT > 10 der Norm, z. B. bei einem akuten Schub einer chronischen Hepatitis B) sowie bei Patienten mit dekompensierter oder fortgeschrittener Leberzirrhose (Child B/C).

Tab. 13 Faktoren, die mit einem Interferonansprechen assoziiert sind und bei deren Vorliegen eine Interferon-alfa-basierte Therapie besonders empfohlen werden kann

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

Therapieüberwachung und Nachbeobachtung

Maßnahmen zur Therapieüberwachung und Nachbeobachtung können den Fachinformationen entnommen werden. Insbesondere bei der HBeAg-positiven chronischen Hepatitis B kann es unter der Gabe von (PEG)-Interferon alfa zu einem intermittierenden Anstieg der Transaminasen („Flare-up“) kommen. Dieser „Flare“ ist als prognostisch günstig anzusehen und sollte nicht zum Absetzen der Therapie führen. Eine engmaschige Kontrolle der Leberfunktionsparameter ist jedoch erforderlich.

Nebenwirkungen, Behandlung von Nebenwirkungen, Dosisreduktion, Abbruchkriterien

Zu Nebenwirkungen, Behandlung von Nebenwirkungen, Dosisreduktion und Abbruchkriterien einer (PEG)-Interferon-alfa-Therapie wird auf die Fachinformationen verwiesen.

Therapie der chronischen Hepatitis B mit Nukleosid-Analoga oder Nukleotid-Analoga

Die Kenntnis der antiviralen Effektivität, der Resistenzbarriere und des Resistenzprofils der zur Verfügung stehenden oralen antiviralen Medikamente sind Voraussetzung für den rationalen Einsatz eines Nukleos(t)id-Analogons (C) (► Tab. 14).
Konsens: 94%

HBe-Serokonversionen nehmen im Langzeitverlauf einer oralen Therapie zu und betragen bei einer Lamivudin- oder und Adefovirtherapie bis zu 50% nach 5 Jahren [245, 257, 268] (Ib) sowie für Telbivudin 34% und Entecavir 32% nach 2 Jahren [142, 211]

(Ib)). Ähnlich wie beim Einsatz von Alfa-Interferonen sind höhere Ansprechraten bezüglich HBe-Serokonversionen bei einer Therapie mit Nukleosid- oder Nukleotid-Analoga bei Patienten mit deutlich erhöhten Transaminasen und niedriger Ausgangsviruslast zu finden [212, 313] (Ia). Ein weiterer positiver Faktor für ein Ansprechen ist ein jüngeres Alter [56] (IIa). Das virologische Ansprechen auf eine Therapie mit Nukleosid- oder Nukleotid-Analoga ist jedoch unabhängig vom HBV-Genotyp [45, 211, 446, 449] (Ia). Bei erfolgter HBe-Serokonversion ist der Therapieerfolg einer Nukleosid-Analoga-Therapie in über 50–77% der Fälle dauerhaft [100, 142, 237] (Ib). Für Adefovir wurde ein dauerhaftes Ansprechen nach einer mittleren Therapiedauer von 80 Wochen bei 69 von 76 Patienten (92%) berichtet [46] (IIa). Demgegenüber ist eine dauerhafte Unterdrückung der HBV-DNA nach Therapieende einer Nukleosid- oder Nukleotid-Analoga-Therapie bei weniger als 10% der HBeAg-negativen Patienten zu beobachten [153], wobei diese Rate bei verlängerter Therapie von mindestens 2 Jahren höher sein könnte [130] (IIb).

Tenofovir:

Tenofovir ist zur Therapie der HIV-Infektion zugelassen und hat bei HIV/HBV-koinfizierten Patienten zu einer stärkeren Unterdrückung der HBV-Viruslast als Adefovir geführt [317] (Ib). Die Substanz ist auch bei HIV-negativen Patienten mit Hepatitis B erfolgreich eingesetzt worden [207, 420, 421] (IIc). Die 48-Wochen-Daten einer Phase-III-Studie bei HIV-negativen Patienten mit chronischer Hepatitis B sollten Ende 2007 zur Verfügung stehen. Bereits jetzt ist die Gabe von Tenofovir bei Patienten mit Lamivudinresistenz, die ein nicht ausreichendes primäres Ansprechen auf Adefovir haben, eine wertvolle Therapieoption.

Tab. 14 Wirksamkeit von oralen antiviralen Substanzen in der Therapie der Hepatitis B bei unbehandelten Patienten in Phase-III-Studien

		Nukleosid-Analoga			Nukleotid-Analoga
		Lamivudin (Zeffix®)	Telbivudin (Sebivo®)	Entecavir (Baraclude®)	Adefovir (Hepsera®)
Dosis (1 × täglich)		100 mg	600 mg	0,5 mg (1,0 mg bei Lam-Resistenz)	10 mg
HBeAg-positiv Patienten Woche 48/52	HBV-DNA < 300 Kop./ml	36%	60%	67%	21%
	HBeAg Serokonversion	18%	23%	21%	12%
	ALT Normalisierung ¹	60%	77%	68%	48%
HBeAg-negativ Patienten Woche 48/52	HBV-DNA < 300 Kop./ml	72%	88%	90%	51%
	ALT Normalisierung ¹	71%	74%	78%	72%
	Resistenzentwicklung (virologischer Breakthrough)	Wo 48/52	10–32%	3–5%	< 0,5% ²
	Wo 96/104	22–42%	9–22%	< 0,5% ²	3–20%
	3 Jahre	–53%		< 0,5% ²	11%
	4 Jahre	–70%			18%
	5 Jahre				29% ³

¹ Das biochemische Ansprechen ist in verschiedenen Studien unterschiedlich definiert worden (Normalisierung der Transaminasen oder Abfall der ALT auf < 1,25-fach [Entecavir] oder < 1,3-fach [Telbivudin] oberhalb des oberen Normwertes).

² Bei Lamivudin-resistenten Patienten betragen die virologischen Durchbrüche unter Entecavir 7% nach 1 Jahr, 16% nach 2 Jahren und 27% nach 3 Jahren [69]. Hierbei ist allerdings zu berücksichtigen, dass die Therapie bei Patienten mit einer Replikation von $> 7 \times 10^5$ Kopien/ml nach 48 Wochen abgebrochen wurde (ca. 5% der Patienten).

Literatur zur Effektivität:

Lamivudin: [45, 101, 209, 214, 245] (Ib) Telbivudin: [211, 212] (Ib) Entecavir: [45, 214] (Ib) Adefovir: [154, 155, 269] (Ib)

Literatur zu Resistenzen:

[45, 68, 69, 101, 151, 153–155, 209–212, 214, 239, 257, 269, 447] (Ib)

³ Daten für HBeAg-negativ Patienten

Kombinationstherapien von Nukleosid- und Nukleotid-Analoga:

Bisher liegen nur Daten von einer Studie vor, die eine Kombinationstherapie von Lamivudin und Adefovir gegen eine Lamivudinmonotherapie bei bisher unbehandelten Patienten verglichen hat. Dabei zeigt sich kein Unterschied zwischen beiden Gruppen im virologischen und biochemischen Ansprechen [404] (Ib). Die Rate an Lamivudinresistenzen war in der Kombinationsgruppe deutlich niedriger, allerdings konnte das Auftreten einer Lamivudinresistenz durch die zusätzliche Gabe von Adefovir nicht komplett verhindert werden. Ebenso zeigte eine kleine Studie bei Lamivudin-resistenten Patienten, dass die Kombinationstherapie zwar keinen Vorteil im Hinblick auf die virologischen Ansprechraten ergab, jedoch die Rate von Hepatitis-Flares reduziert war [318] (Ib). Damit einhergehend konnte gezeigt werden, dass die Beibehaltung von Lamivudin das Auftreten von Adefovirresistenzen bei Gabe von Adefovir reduziert [217] (IIa).

Die Kombination von Lamivudin mit Telbivudin hat in einer Studie keinen Nutzen gezeigt [213] (Ib). Daten zu anderen Kombinationstherapien liegen bisher nicht vor.

Fragestellung

Wie sollte eine Therapie der chronischen Hepatitis B mit Nukleosid-Analoga oder Nukleotid-Analoga durchgeführt werden?

Empfehlung:

- ▶ Bei der Auswahl der oralen Medikamente zur Therapie der Hepatitis B sind antivirale Effektivität, Dauerhaftigkeit des Ansprechens, Resistenzbarriere sowie das Stadium der Lebererkrankung zu berücksichtigen (C).
- ▶ Die Selektion resistenter Virusvarianten sollte vermieden werden. Kontrollen von HBV-DNA und ALT werden initial nach 4–6 Wochen, anschließend alle 3 (–6) Monate unter Therapie empfohlen (B).
- ▶ Bei Therapie mit einem Nukleosid- oder Nukleotid-Analagon sollte bei Nichtansprechen die Behandlung spätestens nach 6 Monaten angepasst werden (A).
Als ausreichendes Ansprechen wird idealerweise eine Reduktion der HBV-DNA unter 10^3 Kopien/ml (200 IU/ml) nach 6 Monaten angesehen, ideal wäre eine Viruslast von < 300 Kopien/ml (60 IU/ml) (B) (☛ Tab. 16).
- ▶ Bei kontinuierlicher Abnahme der HBV-DNA zu Monat 6 unter einer Substanz mit geringem Resistenzrisiko im ersten Be-

handlungsjahr kann die Therapie zunächst als Monotherapie fortgeführt werden, auch wenn die HBV-Virämie noch $> 10^3$ Kopien/ml (200 IU/ml) zum Therapiemonat 6 ist. Eine Modifikation sollte jedoch erfolgen, wenn nach 1 Jahr weiterhin eine HBV-DNA von $> 10^3$ Kopien/ml (200 IU/ml) besteht (C).

Konsens: 98 %

Erläuterung:

Ein Monitoring des biochemischen und virologischen Ansprechens unter Therapie ist zunächst nach 4 bis 6 Wochen, dann alle 3 Monate erforderlich. Die frühe Identifikation einer viralen Resistenz mit entsprechender frühzeitiger Therapieanpassung ist unbedingt zu fordern [217] (IIb). Patienten, die mindestens 2 Jahre eine Suppression der HBV-Replikation unter 300 Kopien/ml (60 IU/ml) aufweisen, können eventuell auch in 6-monatigen Abständen kontrolliert werden, wobei aber keine Studien vorliegen, die dieses Vorgehen sicher belegen.

Die Anforderungen für ein Therapieansprechen nach 6 Monaten unterscheiden sich für die verschiedenen Substanzen: für Telbivudin und Lamivudin sollte die HBV-DNA nach 6 Monaten $< 10^3$ Kopien/ml (200 IU/ml) liegen [91] (Ib). Es ist allerdings zu berücksichtigen, dass auch bei einer HBV-DNA von < 300 Kopien/ml (60 IU/ml) in Therapiewoche 24 sich im weiteren Verlauf einer Therapie mit Lamivudin und Telbivudin Resistenzen in 9% bzw. 4% der Fälle bis zur Therapiewoche 96 eingestellt haben [211] (Ib). Für Adefovir und Entecavir liegen entsprechende Daten nicht vor, allerdings ist auch bei diesen Substanzen die Therapie anzupassen, wenn ein unzureichendes Ansprechen vorliegt.

Bei einer Ausgangsviruslast von $< 10^6$ Kopien/ml und Abschluss einer Leberzirrhose kann jedes zugelassene Medikament (also aktuell Lamivudin, Adefovir, Entecavir oder Telbivudin) eingesetzt werden. Bei einer Ausgangsviruslast von $> 10^6$ Kopien/ml ist die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Lamivudinresistenz hoch [471] (IIb). Es ist daher in diesem Fall die Gabe eines stärker antiviral wirksamen Medikamentes (☛ Tab. 14) sinnvoll. Bei sehr hoher Viruslast ($> 10^9$ Kopien/ml) erscheint die Gabe eines Medikamentes mit hoher antiviraler Wirksamkeit und gleichzeitiger hoher Resistenzbarriere oder eine primäre Kombinationstherapie sinnvoll. Damit einhergehend sind für alle Substanzen die Resistenzentwicklungen häufiger bei HBeAg-positiven Patienten als bei HBeAg-negativen Patienten nachweisbar gewesen, da in

	Nukleosid-Analoga			Nukleotid-Analoga	
	Lamivudin	Telbivudin	Entecavir	Adefovir	Tenofovir
L180M	+	+	(+) ¹		
A181V/T	+		–	+	
T184/GS			+ ¹		
S202I			+ ¹		
M204V	(+)	(+)	(+) ¹	–	
L180M + M204V	+	+	(+) ¹		
M204I	+	+	?		
M204S	+		?		
N236T			–	+	
I169T + M250V			+ ¹		

Tab. 15 HBV-Varianten mit Mutationen im Polymerasegen und deren Resistenzprofil von Nukleosidanaloga und Nukleotid-Analoga. (+) Aminosäureaustausche werden nur in Kombination mit anderen Austauschbeobachtet

¹ Die Polymerase-Varianten 184, 202 und 250 sind nur mit einer Entecavirresistenz verbunden, wenn gleichzeitig ein Austausch an Aminosäureposition 180 und 204 vorliegt. Liegen die Mutationen an Codon 180 und 204 isoliert vor, so ist Entecavir noch wirksam, allerdings mit geringerer Effektivität.

den Studien HBeAg-positive Patienten in der Regel eine höhere Viruslast aufwiesen. Es wird daher bei Patienten mit hoher Viruslast primär ein stärker antiviral wirksames Medikament oder eine Substanz mit höherer Resistenzbarriere empfohlen.

Fragestellung

Wie lange sollte eine antivirale Therapie der Hepatitis B mit Nukleosid- oder Nukleotid-Analoga fortgeführt werden?

Empfehlung:

- ▶ Eine antivirale Therapie mit Nukleosid- oder Nukleotid-Analoga ist zunächst dauerhaft durchzuführen. HBeAg-positive Patienten sollten nach erfolgter HBeAg-Serokonversion für mindestens 6, besser jedoch für 12 Monate weiterbehandelt werden (A).
- ▶ Die Therapiedauer bei HBeAg-negativen Patienten ist nicht genau definiert, in der Regel ist eine Dauertherapie notwendig (B).
- ▶ Eine orale antivirale Therapie kann in jedem Fall beendet werden, wenn eine HBsAg-Serokonversion mit Ausbildung eines Anti-HBs-Titers von > 100 IU/l erfolgt ist (A).

Konsens: 96%

Erläuterung:

Therapierückfälle bei HBsAg-Verlust ohne adäquate Ausbildung eines Anti-HBs-Titers sind beschrieben, daher sollte ein Titer von mindestens 100 IU/l vorliegen [479] (IIb). Allerdings sind bei immunsupprimierten Patienten selbst bei Vorliegen eines ausreichenden Anti-HBs-Titers Rückfälle nach Absetzen der antiviralen Therapie beschrieben worden [460] (IV), weshalb eine weitere Kontrolle unter Immunsuppression unbedingt zu fordern ist.

Erfolgreiche HBe-Serokonversionen bleiben nach Absetzen der Therapie in 60–75% der Fälle erhalten [45, 101, 211] (Ib), wobei die Wahrscheinlichkeit eines Rückfalls umso größer ist, je kürzer die Zeit der Behandlung nach erfolgter HBe-Serokonversion ist [56, 362] (IIa). Die Dauerhaftigkeit einer HBeAg-Serokonversion scheint nach Therapie mit einem Nukleosid-Analogen niedriger bei als bei Alfa-Interferontherapien zu sein [423] (IIa). Die Konsensuskonferenz empfiehlt daher bevorzugt eine Behandlung von mindestens 12 Monaten über die Serokonversion hinaus, zumal schwere, z.T. fulminante Reaktivierungen nach Ab-

setzen der Therapie trotz Serokonversion beschrieben sind [91] (Ib). Insbesondere bei Patienten mit Leberzirrhose muss eine Beendigung der Therapie kritisch evaluiert werden. In jedem Falle ist ein engmaschiges Monitoring der HBV-DNA nach Beendigung der Therapie zu empfehlen.

HBeAg-negative Patienten sollten zunächst dauerhaft behandelt werden, da es bei fast allen Patienten nach Beendigung einer Therapie zu einem virologischen Rückfall kommt [154, 155, 214] (Ib). Patienten mit Leberzirrhose sollten auf jeden Fall bis zur HBsAg-Serokonversion behandelt werden. Bei Fehlen einer Leberzirrhose kann ein Auslassversuch nach 4–5 Jahren erwogen werden. Ein kurzer Anstieg der HBV-DNA ist nach Absetzen die Regel, sollte aber nicht gleich Anlass zur Re-Therapie geben, da im weiteren Verlauf oft ein spontaner Rückgang der HBV-DNA zu beobachten ist. Etwa zwei Drittel der HBeAg-negativen Patienten, bei denen eine Adefovirtherapie nach 4–5 Jahren beendet wurde, zeigte ein persistierendes biochemisches Ansprechen mit niedriger HBV Replikation [152] (IIb).

Therapie von Patienten mit Leberzirrhose

Wie sollten HBV-Patienten mit Leberzirrhose antiviral behandelt werden?

Empfehlung:

- ▶ Es wird empfohlen, alle Zirrhosepatienten mit einer messbaren Virämie antiviral zu behandeln (A).
- ▶ Es sollte primär eine Substanz mit hoher Resistenzbarriere oder eine Kombinationstherapie gewählt werden (C).
- ▶ Bei dekompensierter Zirrhose (Child-Pugh B und C) ist (PEG-) Interferon alfa kontraindiziert (B), orale Nukleos(t)id-Analoga sind dagegen als sicher einzustufen (A).
- ▶ Die Indikation zur Lebertransplantation ist zu prüfen (A).

Konsens: 100%

Erläuterung:

Eine antivirale Therapie bei Patienten mit Leberzirrhose verringert das Risiko einer Dekompensation und die Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms [246] (Ib). Gelingt es, mit einer antiviralen Therapie die Virusreplikation dauerhaft zu senken, ist das Überleben von Patienten mit Leberzirrhose verbessert [93]

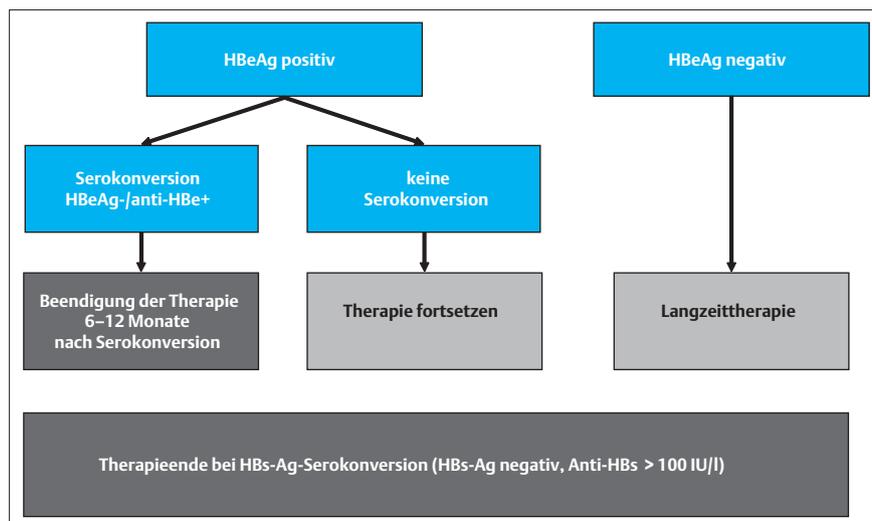


Abb. 3 Wann kann die Therapie mit Nukleosid- oder Nukleotid-Analoga beendet werden?

(IIb). Das Auftreten einer antiviralen Resistenz war in einer asiatischen Studie mit einer höheren Rate klinischer Komplikationen [246] (Ib) und in einer italienischen Studie mit einem verminderten Gesamtüberleben assoziiert [93] (IIb). Daher sollte das Risiko einer Resistenz durch die primäre Auswahl einer Substanz mit einer hohen Resistenzbarriere (☛ Tab. 14) möglichst minimiert werden.

Bei Patienten mit dekompenzierter Leberzirrhose im Stadium Child-Pugh B und C kann die Behandlung mit Interferon alfa zu einer weiteren Verschlechterung der Leberfunktion führen und ist daher kontraindiziert. Bei Verwendung von Interferon alfa im Stadium Child-Pugh A sollte die Thrombozytenzahl engmaschig überwacht werden. Lamivudin und Adefovir sind bei Patienten mit dekompenzierter Leberzirrhose gut verträglich und können zur Stabilisierung der Leberfunktion beitragen bzw. diese verbessern [314, 376, 398, 417, 429] (IIa). Daten zu anderen Substanzen liegen für Patienten mit dekompenzierter Leberzirrhose noch nicht vor.

Vorgehen bei Resistenzen

Wie sind Resistenzen definiert?

Empfehlung:

- ▶ Grundsätzlich sind primäres und sekundäres Therapieversagen zu unterscheiden.
- ▶ Von einem primären virologischen Nichtansprechen wird ausgegangen, wenn nicht mindestens ein 1 log Abfall der HBV-DNA nach 3-monatiger Therapie vorliegt. Ein klinisch ausreichendes Ansprechen sollte allerdings angenommen werden, wenn nach 6 Monaten eine Reduktion der HBV-DNA $< 10^3$ Kopien/ml (200 IU/ml) oder ein fortgesetzter Abfall der HBV-DNA bis Monat 12 vorliegt (C).
- ▶ Von einer sekundärem Resistenz wird ausgegangen, wenn nach primärem Ansprechen ein Anstieg der HBV-DNA um mindestens 1 log-Stufe über den Nadir unter fortgesetzter antiviraler Therapie auftritt.
- ▶ Eine unkontrollierte sequenzielle antivirale Therapie nach Auftreten einer Resistenz ist zu vermeiden, da hiermit die Selektion von überlappenden Resistenzen gegen verschiedene Substanzen erzeugt werden können. Resistenzen sollten möglichst frühzeitig erkannt werden, damit eine schnelle Therapieanpassung erfolgen kann (B).

Konsens: 90 %

Erläuterung:

Bis zu 30 % aller virologischen Durchbrüche, die in klinischen Studien beobachtet werden, sind auf unregelmäßige Medikamenteneinnahmen zurückzuführen. Daher sollte die Compliance des Patienten sichergestellt werden, bevor genotypische Resistenztestungen durchgeführt werden. Eine HBV-Resistenz tritt in der Regel einige Monate vor dem biochemischen Rückfall mit Anstieg der Transaminasen auf. Die Therapieanpassungen sind aber möglichst bereits bei Sicherung des virologischen Rückfalls durchzuführen, da die Therapieaussichten einer Sekundärtherapie desto schlechter sind, je höher die erneute HBV-Replikation ist [217] (IIa). Wird die Monotherapie trotz Resistenz des HBV fortgesetzt, können sich weitere, kompensatorische Mutationen ausbilden, die wiederum den Einsatz anderer Substanzen aufgrund von Kreuzresistenzen einschränken [255] (IIa).

Die hier angegebenen Therapieoptionen beruhen in der Mehrzahl auf den Resistenzprofilen der Substanzen, ohne dass kontrollierte Studien die Wirksamkeit der entsprechenden Sekundärtherapie in allen Fällen bewiesen haben. Eine „Add-on“-Therapie erscheint im Falle von nicht überlappenden Resistenzprofilen sinnvoll [217, 255] (IIIa). Die Bestimmung von Polymerasegen-Mutationen des HBV, die mit Resistenzen assoziiert sind, sollte in für die Therapieplanung erwogen werden.

Lamivudinresistenz

Fragestellung

Wie ist das Vorgehen bei Lamivudinresistenz?

Empfehlung:

- ▶ Bei Auftreten von Lamivudin-resistenter HBV-Varianten (bis zu 20 % pro Jahr) ist die Therapie möglichst frühzeitig anzupassen, d.h. sobald sich ein virologischer Rückfall zeigt, auch wenn noch kein biochemischer Rückfall erfolgt ist (B).
- ▶ Primär ist die zusätzliche Gabe von Nukleotid-Analoga mit nicht überlappendem Resistenzprofil („Add-on“) zu empfehlen (B).
- ▶ Alternativ kann Lamivudin durch Entecavir (1 mg) ersetzt werden (C).

Konsens: 100 %

Erläuterung:

Die Fortsetzung einer Lamivudinmonotherapie bei virologischer Resistenz ist unbedingt zu vermeiden, da dies ist mit der Ausbildung von zusätzlichen kompensatorischen Mutationen verbunden ist, die die Replikationsfähigkeit des Virus erhöhen und Resistenzen gegen andere Nukleosid- oder Nukleotid-Analoga verursachen können [255] (IIa). Eine Fortsetzung einer Lamivudinmonotherapie bei Lamivudinresistenz hat zudem klinisch keinen Nutzen gegenüber einer Beendigung der Therapie [244, 457] (IIa).

Adefovir, Tenofovir und Entecavir sind wirksam bei Lamivudinresistenz des HBV [318, 389, 421] (Ib). Bei den aktuell zugelassenen Medikamenten ist die frühzeitige „Add-on“-Gabe von Adefovir zu bevorzugen. Die Lamivudintherapie sollte bei Adefovirgabe unbedingt beibehalten werden. Hiermit wird das Auftreten einer Adefovirresistenz signifikant vermindert [216, 217] (IIa). Unkontrollierte Studien zeigen eine hohe Wirksamkeit von Tenofovir bei Lamivudinresistenz [420, 421] (IIc). Kontrollierte Studien zum Einsatz von Tenofovir bei Lamivudinresistenz liegen nicht vor, das Resistenzprofil lässt jedoch erwarten, dass Tenofovir wirksam ist.

Entecavir ist bei Patienten mit Lamivudinresistenz getestet worden. Die Therapie ist mit einem biochemischen Ansprechen assoziiert, birgt jedoch ein relativ hohes Risiko des Auftretens einer Entecavirresistenz mit mehr als 25 % nach 144 Wochen [69] (Ib). Daher ist der primäre Einsatz von Entecavir bei hochvirämischen Patienten mit Lamivudinresistenz nicht sinnvoll. Es liegen keine Daten zum frühzeitigen Einsatz von Entecavir bei Lamivudinresistenz vor, wenn die Viruslast noch nicht auf $> 10^6$ Kopien/ml (2×10^5 IU/ml) angestiegen ist. Möglicherweise sind hier die Ansprechraten höher und ist die Resistenzentwicklung geringer.

Adefovirresistenz

Fragestellung

Wie ist das Vorgehen bei Adefovirresistenz?

Empfehlung:

Primäres Nichtansprechen von Adefovir

- ▶ Zeigt sich bei der Therapie mit Adefovir ein primäres Therapieversagen, so ist die Therapie anzupassen. Bei nicht mit Lamivudin vorbehandelten Patienten kann eine Therapie mit Entecavir, Telbivudin, Lamivudin oder Tenofovir erfolgen (B).
- ▶ Bei Lamivudin-resistenten Viren, die nicht ausreichend auf die zusätzliche Gabe („Add-on“) von Adefovir ansprechen, sollte Adefovir durch Tenofovir ersetzt werden (B). Die Gabe von Entecavir anstatt von Lamivudin ist zu erwägen (C).

Sekundäres Nichtansprechen von Adefovir

- ▶ Bei sekundärem Therapieversagen von Adefovir ist bei nicht mit Lamivudin vorbehandelten Patienten eine zusätzliche Therapie („Add-on“) mit Entecavir, Telbivudin, oder Lamivudin zu empfehlen (C). Bei Lamivudin-resistenten Viren, die auf die zusätzliche Gabe von Adefovir eine gesicherte Adefovirresistenz entwickeln, sollte Lamivudin durch Entecavir ersetzt werden (C).

Konsens: 92%

Tab. 16 Vorschläge zur Therapieanpassung bei nicht ausreichendem primären virologischen Ansprechen unter einer Nucleos(t)id-Analoga-Monotherapie (nach 6 Monaten Therapie noch $> 10^3$ Kopien HBV-DNA/ml (200 IU/ml) und kein fortgesetzter Abfall der HBV-DNA)¹

nicht ausreichendes primäres Therapieansprechen	Therapieoption ²
Lamivudin	Entecavir Adefovir Telbivudin (Tenofovir) ³
Adefovir bei Lamivudin-naiven Patienten	Entecavir Telbivudin Lamivudin (Tenofovir) ³
Adefovir bei Lamivudin-vorbehandelten Patienten	Wechsel von Adefovir auf Tenofovir ³ Zugabe von Entecavir (unter Beibehaltung von Adefovir)
Adefovir unter kombinierter Therapie mit Lamivudin	Wechsel von Adefovir auf Tenofovir ³ Wechsel von Lamivudin auf Entecavir
Entecavir	Adefovir (Tenofovir) ³
Telbivudin	Adefovir Entecavir (Tenofovir) ³
Tenofovir ³	Entecavir Telbivudin Lamivudin

¹ Aufgrund des signifikant erhöhten Risikos einer HBV-Resistenzentwicklung ist unter Monotherapie mit einem Nucleos(t)id-Analogen eine persistierende HBV-Replikation nach 24- bis 48-wöchiger Therapiedauer unbedingt zu vermeiden.

² Diese Vorschläge sind nicht durch kontrollierte Studien belegt. Die Frage, ob bei nicht ausreichendem Therapieansprechen ohne Nachweis einer entsprechenden resistenten HBV-Variante ein Wechsel der Therapie oder aber eine „Add-on“-Therapie mit Beibehaltung der primären Therapie durchgeführt werden sollte, kann aktuell nicht eindeutig beantwortet werden.

³ Tenofovir ist noch nicht zur Therapie der Hepatitis B zugelassen, prinzipiell aber wirksam und daher als Therapieoption mit einbezogen (Stand: 1.6.2007).

Erläuterung:

Ein primäres Therapieversagen oder ein nur partielles Therapieansprechen wird bei einer Adefovirtherapie in 10–50% der Patienten beobachtet [129] (IIa).

Telbivudin und Tenofovir sind wirksam bei nicht ausreichendem primärem Ansprechen von Adefovir [34] (Ib), [421] (IIc). Basierend auf dem Resistenzprofil, auf In-vitro-Studien [430] (IIb) und einem Fallbericht [129] (IV), sollte Entecavir ebenfalls wirksam sein. Eine kontrollierte Studie liegt allerdings nicht vor. Die Auswahl der Substanz muss das Resistenzprofil sowie eine eventuelle Lamivudin-Vorbehandlung berücksichtigen.

Liegt eine gesicherte sekundäre Resistenz gegen Adefovir vor, so ist der Einsatz von Tenofovir in der Regel nicht zu empfehlen, da häufig eine Kreuzresistenz vorliegt [254] (IIb). In diesem Falle sind primär Nucleosid-Analoga zu empfehlen. Besteht zusätzlich zu einer Adefovirresistenz eine Lamivudinresistenz, ist aufgrund des Resistenzprofils der Wechsel von Lamivudin auf Entecavir unter Beibehaltung von Adefovir zu empfehlen, da Entecavir die einzige Substanz mit einem nur partiell überlappendem Resistenzmuster ist und durch die Gabe von Adefovir das Risiko für die Entstehung einer Entecavirresistenz reduziert werden sollte. Liegt kein Nachweis einer wahrscheinlichen Kreuzresistenz von Adefovir und Tenofovir vor, so kann Adefovir auch durch Tenofovir ersetzt werden.

Entecavirresistenz

Fragestellung

Wie ist das Vorgehen bei Entecavirresistenz?

Empfehlung:

Es ist eine zusätzliche Behandlung („Add-on“) mit einem Nucleosid-Analogen zu empfehlen. Lamivudin sollte nicht eingesetzt werden (C).

Konsens: 92%

Erläuterung:

Kontrollierte Daten zur Behandlung einer Hepatitis B beim Auftreten Entecavir-resistenter Virusvarianten liegen nicht vor. Die Auswahl der Substanzen muss sich nach dem Resistenzprofil richten, weshalb Nucleosid-Analoga (Adefovir, Tenofovir) die Substanzen der Wahl sind. Erste Daten, die auf der AASLD 2006 vorgestellt wurden, zeigen die Wirksamkeit von Adefovir bei 17 Patienten mit Entecavir-resistenten Hepatitis-B-Viren [409] (IIIb).

Telbivudinresistenz

Fragestellung

Wie ist das Vorgehen bei Telbivudinresistenz?

Empfehlung:

Bei einer Telbivudinresistenz des HBV ist eine zusätzliche Behandlung („Add-on“) mit einem Nucleosid-Analogen zu empfehlen. Lamivudin sollte nicht eingesetzt werden (C). Die Bedeutung von Entecavir bei Telbivudinresistenz ist nicht definiert.

Konsens: 92%

Erläuterung:

Kontrollierte Daten zur Behandlung einer Hepatitis B beim Auftreten einer Telbivudin-resistenten Virusvariante liegen nicht

Tab. 17 Vorschläge zur Therapieanpassung bei HBV-Resistenzentwicklung (Anstieg der HBV-DNA > 1 log über Nadir) im Verlauf einer Nucleos(t)id-Analoga-Therapie

Resistenz	Therapieoption ¹
Lamivudinresistenz	Zugabe von Adefovir (Zugabe von oder Wechsel auf Tenofovir) ² (Wechsel zu Entecavir)
Adefovirresistenz bei Lamivudin-naiven Patienten	Zugabe von Entecavir Zugabe von Telbivudin Zugabe von Lamivudin
Adefovirresistenz bei Lamivudin-vorbehandelten Patienten	Zugabe von Entecavir (Wechsel von Adefovir auf Tenofovir) ²
Adefovirresistenz unter kombinierter Therapie mit Lamivudin	Wechsel von Lamivudin auf Entecavir (Wechsel von Adefovir auf Tenofovir) ²
Entecavirresistenz	Zugabe von Adefovir (Zugabe von Tenofovir) ²
Telbivudinresistenz	Zugabe von Adefovir (Zugabe von Tenofovir) ² (Wechsel auf Entecavir)
Tenofovirresistenz	Zugabe von Entecavir Zugabe von Telbivudin Zugabe von Lamivudin

¹ Diese Vorschläge sind zum Teil noch nicht durch kontrollierte Studien belegt.

² Tenofovir ist 2007 noch nicht zur Therapie der Hepatitis B zugelassen, prinzipiell aber wirksam und daher als Therapieoption mit einbezogen (Stand: 1.6.2007).

vor. Nucleosid-Analoga sind bei nicht überlappendem Resistenzprofil zu empfehlen. Über eine mögliche Effektivität von Entecavir kann noch keine Aussage gemacht werden. Eine Telbivudinresistenz des HBV war bisher ausschließlich mit einer Polymerase-M204I-Variante assoziiert [211, 213] (IIb). Die bisher beschriebenen Entecavirresistenzen fanden sich jedoch nur bei einer M204V-Mutation des Polymerasegens [68] (IIIb).

Tenofovirresistenz

Fragestellung

Wie ist das Vorgehen bei Tenofovirresistenz?

Empfehlung:

Bei einer Tenofovirresistenz des HBV ist eine zusätzliche Behandlung („Add-on“) mit einem Nucleosid-Analagon zu empfehlen. Adefovir sollte nicht eingesetzt werden (C).

Konsens: 92 %

Erläuterung:

Kontrollierte Daten zur Behandlung einer Hepatitis B beim Auftreten Tenofovir-resistenter Virus-Varianten liegen nicht vor. Tenofovirresistenzen sind bisher nur in sehr wenigen Einzelfällen berichtet worden. Ob das Auftreten einer Tenofovirresistenz durch die zusätzliche Gabe eines Nucleosid-Analagon zu verhindern ist, ist bisher nicht in prospektiven Studien untersucht worden.

Bei HIV/HBV-koinfizierten Patienten mit Lamivudin-resistenten Virusvarianten hatte die zusätzliche Gabe von Lamivudin keinen Einfluss auf das Ansprechen auf Tenofovir [380] (IIc). Adefovir und Tenofovir haben in vitro überlappende Resistenzprofi-

le, daher sollte Adefovir im Falle einer Tenofovirresistenz nicht eingesetzt werden [254] (IIa).

Behandlung von extrahepatischen Manifestationen

Empfehlung:

- ▶ Patienten mit extrahepatischen Manifestationen einer Hepatitis-B-Virus-Infektion können grundsätzlich mit einem Nucleos(t)id-Analagon oder (PEG)-Interferon alfa therapiert werden (B).
- ▶ Bei der Auswahl der Medikamente sind antivirale Effektivität, Dauerhaftigkeit des Ansprechens und Resistenzbarriere zu berücksichtigen (C).

Konsens: 96 %

- ▶ Es wird primär der Einsatz von Nucleos(t)id-Analoga empfohlen (C).

Konsens 81 %

Erläuterung:

Kontrollierte Studien zur Therapie von extrahepatischen Manifestationen einer Hepatitis-B-Virus-Infektion sind nicht durchgeführt worden. Es gibt allerdings zahlreiche Fallberichte, die eine Besserung der Symptomatik durch eine erfolgreiche Therapie beschrieben haben [110, 132, 191, 204, 366, 443] (IV). Da Interferon alfa potenziell Autoimmunerkrankungen auch verschlechtern kann [264] (IV), wird primär der Einsatz von Nucleosid-Analoga oder Nucleotid-Analoga empfohlen. Allerdings ist Interferon alfa in Kombination mit Prednisolon in Einzelfällen erfolgreich eingesetzt worden [185, 438] (IV).

Behandlung von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und Dialysepatienten

Empfehlung:

- ▶ Die Indikation zur antiviralen Therapie unterscheidet sich bei Dialysepatienten nicht von Patienten mit normaler Nierenfunktion (C).
- ▶ Aufgrund der häufigen Komorbiditäten von Dialysepatienten ist eine orale antivirale Therapie zu bevorzugen (C).
- ▶ Eine Dosisanpassung der oralen antiviralen Therapie ist je nach Nierenfunktion erforderlich (► Tab. 18).

Konsens: 96 %

Prophylaxe und Therapie einer Hepatitis-B-Reaktivierung unter Immunsuppression

Fragestellung

Wie kann eine Hepatitis-B-Reaktivierung unter Immunsuppression verhindert werden?

Empfehlung:

1. HBsAg-positive Patienten:
 - ▶ Bei hoch dosierter immunsuppressiver Therapie sollten HBsAg-positive Patienten mit Nucleos(t)id-Analoga antiviral behandelt werden (B).
 - ▶ Ein Auslassversuch ist je nach Immunsuppression 3–12 Monate nach Beendigung der immunsuppressiven Therapie gerechtfertigt (B).
2. HBsAg-negative, Anti-HBc-positive Patienten:
 - ▶ HBsAg-negative, Anti-HBc-positive Patienten sollten engmaschig überwacht werden, eine antivirale Therapie ist bei Anstieg der HBV-DNA bzw. Nachweis von HBsAg indi-

ziert (C) (Sonderfall Knochenmark/Stammzelltransplantation, siehe AG4).

Konsens: 80%

Erläuterung:

Die Inzidenz einer Hepatitis-B-Reaktivierung während bzw. nach Chemotherapie beträgt bei HBsAg-Trägern 15–50% [205, 258, 273, 294, 466] (IIb), nach Knochenmarktransplantation über 75%, wobei auch fulminante Verläufe beschrieben wurden [51, 223] (IIIb). Bei HBsAg-negativen, Anti-HBc-positiven Patienten ist eine Reaktivierung selten und wird in erster Linie bei knochenmarktransplantierten Patienten beobachtet, mit schweren Verläufen in Einzelfällen [52, 90, 181, 196, 198, 258, 304, 353, 383, 437] (IV).

Bekannt Risikofaktoren für eine Reaktivierung bei HBs-Ag positiven Patienten sind HBeAg-Positivität [182, 258, 293, 466] (IIb), die Tumorart (höheres Risiko bei Lymphomen) [467] (IIIa) und einzelne Komponenten der Chemotherapie (höheres Risiko u. a. bei Anwendung von Steroiden und Anthrazyklinen) [54, 55, 258, 301, 466, 469] (IIb). Die Datenlage zur Steroidmonotherapie ist unzureichend.

Monoklonale Antikörper und Biologika können eine Hepatitis-B-Reaktivierung induzieren [88, 173, 176, 231, 373, 418, 445] (IV). Auch bei der transarteriellen Chemoembolisation zur Behandlung eines hepatozellulären Karzinoms wurde eine Hepatitis-B-Reaktivierung beobachtet [182, 310] (IIb). Eine prophylaktische Lamivudintherapie ist hier effektiv [183] (Ib).

Lamivudin ist sowohl in der Therapie [3, 61, 117, 238, 391, 410, 468] (IIIb) als auch in der Prophylaxe [81, 107, 174, 222, 233, 236, 240, 248, 292, 306, 315, 360, 390, 425, 465] (Ib) erfolgreich eingesetzt worden. Adefovir wurde bei Lamivudinresistenz erfolgreich eingesetzt [73, 127] (IV). Die optimale Dauer der prophylaktischen Lamivudintherapie ist unklar. Bei Patienten mit malignen Lymphomen konnte Lamivudin bereits einen Monat nach Beendigung der Chemotherapie abgesetzt werden [360] (IV). Bei allogenen knochenmarktransplantierten Patienten war in einer jüngeren Studie eine Therapiedauer von 52 Wochen nach Transplantation ausreichend [222] (IIIb). Da nach Absetzen der Lamivudintherapie mit einer zeitlichen Verzögerung

von 4 Monaten eine hepatische Dekompensation beobachtet wurde [123] (IV), sollten Patienten nach Absetzen bzgl. eines möglichen Rebound überwacht werden. Daten zu anderen Nucleosid-Analoga oder Nucleotid-Analoga zur Prophylaxe einer Immunreaktivierung liegen nicht vor.

AG 4: Infektionen mit Hepatitis-B-Viren im Zusammenhang mit Organtransplantationen (Management prä- und post-Tx)



AG Leiter: Berg, T., Berlin

AG Mitglieder:

1. Bahr, M., Hannover
2. Bechstein, W.O., Frankfurt
3. Beckebaum, S., Essen
4. Berg, T., Berlin
5. Jonas, S., Berlin
6. Kahl, A., Berlin
7. Kasper, H.U., Münster
8. Schlitt, H.J., Regensburg
9. Schmidt, H., Münster
10. Sterneck, M., Hamburg
11. Tillmann, H.L., Leipzig

Lebertransplantation (LTx) bei HBV-Infektion

Management vor LTx

Fragstellung

Wie ist das Management von Patienten mit HBV-Infektion vor LTx?

Empfehlung:

- ▶ Patienten mit HBV-induzierter Leberzirrhose und nachweisbarer HBV-Replikation werden spätestens zum Zeitpunkt der Meldung zur LTx antiviral mit Nucleos(t)id-Analoga behandelt (A) (therapeutisches Management siehe Empfehlungen AG3).
- ▶ Die Therapiedauer ist unlimitiert (C).
- ▶ Kommt es im Verlauf der antiviralen Therapie zu einer Kompensation der HBV-induzierten Leberzirrhose (Stadium Child A

Tab. 18 Dosisanpassungen von antiviralen Substanzen in der Therapie der Hepatitis B bei eingeschränkter Nierenfunktion gemäß Fachinformationen

Substanz	Standard-Dosis	Kreatininclearance ml/min und Dosisanpassung				Bemerkung
Lamivudin		30–50	15–30	5–15	< 5	Lösung (5 mg/ml) verfügbar zur Dosisanpassung
	100 mg	50 mg	25 mg	15 mg	10 mg	
Adefovir dipivoxil		20–49	10–19	Dialyse		Lösung (0,05 mg/ml) verfügbar zur Dosisanpassung
	10 mg	10 mg alle 48 h	10 mg alle 72 h	alle 7 Tage nach Dialyse		
Entecavir		30–49	10–29	< 10		Lösung (0,05 mg/ml) verfügbar zur Dosisanpassung
unbehandelte Patienten	0,5 mg	0,25 mg	0,15 mg	0,05 mg Gabe nach Dialyse		
Lamivudin-vorbehandelte Patienten	1,0 mg	0,5 mg	0,3 mg	0,1 mg Gabe nach Dialyse		
Telbivudin ¹		30–49	< 30	Dialyse		Lösung (5 mg/ml) verfügbar zur Dosisanpassung
	600 mg	600 mg alle 48 h	600 mg alle 72 h	600 mg alle 96 h nach Dialyse		
Tenofovir disoproxilfumarat		30–49	10–29	Dialyse		Lösung (5 mg/ml) verfügbar zur Dosisanpassung
	245 mg	245 mg	alle 72–96 h	alle 7 Tage nach Dialyse		

¹ Die Empfehlungen zur Dosisanpassung für Telbivudin sind vorläufig und basieren auf Extrapolationen von Daten aus den Zulassungsstudien.

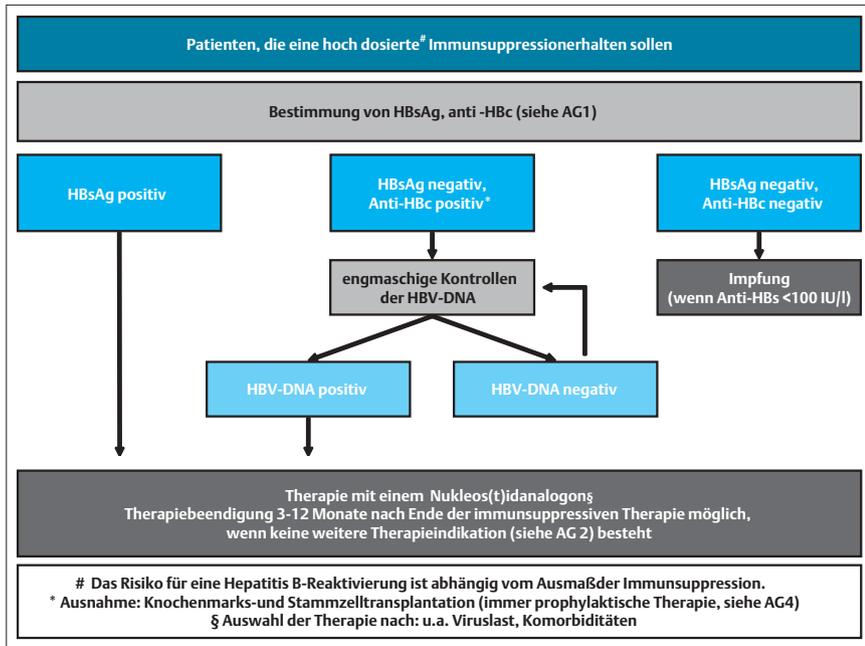


Abb. 4 Strategie zur Vermeidung einer Hepatitis-B-Reaktivierung.

bzw. MELD-Score < 15) und liegt kein hepatozelluläres Karzinom (HCC) vor, ist die Indikation zur LTx erneut zu prüfen (C).

- ▶ Patienten mit nicht quantifizierbarer HBV-Replikation (HBV-DNA < 300 Kopien/ml bzw. < 60 IU/ml) bedürfen der engmaschigen Verlaufskontrolle (HBV-DNA-Bestimmungen ca. alle 3 Monate), eine antivirale Therapie ist in der Regel nicht erforderlich (C).
 - ▶ Ein HCC-Screening in 3- bis 6-monatigen Abständen ist notwendig (B).
- Konsens: 96%

Erläuterung:

- ▶ Die antivirale Therapie mit Nucleos(t)id-Analoga führt bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose und signifikanter HBV-Replikation meist zu einer Stabilisierung des klinischen Verlaufs.
- ▶ In bis zu einem Drittel der Fälle kann es zur einer kompletten Kompensation der Zirrhose kommen (Stadium Child A) [13, 58, 124, 125, 192, 194, 246, 464] (Ia). Es muss dann im Einzelfall entschieden werden, ob weiterhin die Indikation zur LTx gegeben ist.
- ▶ Die Rate neudiagnostizierter hepatozellulärer Karzinome kann durch die antivirale Therapie um ca. die Hälfte gesenkt werden. Trotzdem muss innerhalb eines typischen Wartezeitraumes auf eine LTx von 1 bis 2 Jahren bei 2–3% der Patienten mit dem Auftreten hepatozellulärer Karzinome gerechnet werden [192, 242, 246] (Ia).
- ▶ Die Therapiedauer ist unlimitiert, da es nach Absetzen der Nucleos(t)id-Analoga im Rahmen des erneuten Anstiegs der Viruslast zu schweren Hepatitis-schüben kommen kann. Insbesondere bei Patienten mit Leberzirrhose sind diese Reaktivierungen mit dem Risiko der Entwicklung eines Leberversagens assoziiert [225] (Ib).
- ▶ Die meisten Erfahrungen zur Therapie von Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose vor LTx liegen für das Nucleosid-Analogen Lamivudin vor. Publierte Daten zum Einsatz von neueren Nucleos(t)id-Analoga wie Adefovir, Tenofovir, Entecavir und andere sind für den speziellen Einsatz vor LTx

zwar begrenzt, zeigen aber eine gute Wirksamkeit auch dieser Medikamente [376] (IIa).

- ▶ Primäres Therapieziel vor LTx ist die Suppression der Serum-HBV-DNA unter die Nachweisgrenze sensibler Tests (< 300 Kopien/ml bzw. < 60 IU/ml). Die Strategien zur Verhinderung der Entwicklung einer Nucleos(t)id-Analoga-Resistenz sind zu beachten (siehe AG3).

Verlauf der Hepatitis-B-Virus-(HBV-)Infektion nach LTx Fragestellung

Was versteht man unter einer HBV-Reinfektion?

Definition:

- ▶ Die HBV-Reinfektion des Lebertransplantates wird durch die Persistenz oder das Wiederauftreten von HBsAg im Serum angezeigt.
- ▶ Die HBV-Reinfektion geht in aller Regel mit einer histologisch nachweisbaren Transplantathepatitis einher.

Erläuterung:

- ▶ Bei Patienten mit replikativer, chronischer HBV-Infektion kommt es nach LTx ohne Prophylaxe regelhaft zur HBV-Reinfektion der transplantierten Leber [369] (Ia).
- ▶ Die Reinfektionshepatitis verläuft unbehandelt in aller Regel schwer. Sie führt in der Mehrzahl der Patienten zum Verlust des Organs und ist mit einer hohen Mortalität assoziiert [5, 369] (Ia).
- ▶ Eine besonders rasch progrediente Verlaufsform ist die fibrosierend cholestathe Hepatitis B, die als Sonderfall auftreten kann [19, 82] (IIa).

Wie ist das Management von Patienten mit HBV-Infektion nach LTx? Wie erfolgt die Reinfektionsprophylaxe?

Empfehlung:

- ▶ Eine Reinfektionsprophylaxe ist bei Patienten mit HBV-Infektion obligat und erfolgt mit einer Kombination aus einem Nucleos(t)id-Analogen und Hepatitis-B-Immunglobulin (HBIG) (A).

- ▶ Die Prophylaxe erfolgt in der Regel zeitlich unlimitiert und beginnt in der anhepatischen Phase der LTx (B). Die HBIG-Prophylaxe wird anhand des Anti-HBs-Titers titriert. Ein Anti-HBs-Spiegel von 100 IU/l sollte nicht unterschritten werden (C).
- ▶ Bei bis zur LTx unbehandelten Patienten empfiehlt sich primär die Kombination von Lamivudin plus HBIG (B).
- ▶ Bei Patienten mit hoher HBV-Replikation ($> 10^7$ Kopien/ml) zum Zeitpunkt der LTx empfiehlt sich die Gabe eines im Vergleich zu Lamivudin antiviral potenteren Nukleos(t)id-Analogons (z. B. Entecavir, Telbivudin, oder Tenofovir) in Kombination mit HBIG (C).
- ▶ Bei Patienten mit Nukleos(t)id-Analoga-Resistenz zum Zeitpunkt der LTx wird die Prophylaxe mit einem gegen die resistente HBV-Variante wirksamen Nukleos(t)id-Analogon in Kombination mit HBIG durchgeführt (B).
- ▶ Eine aktive HBV-Impfung kann unter Fortführung der Prophylaxe im Langzeitverlauf nach LTx versucht werden (C).

Konsens: 92%

Erläuterung:

- ▶ Primäres Ziel der kombinierten Immunprophylaxe ist eine Viruselimination (Verlust von HBsAg und HBV-Virämie).
- ▶ Mit Einführung der Kombinationsprophylaxe konnten die Überlebensraten von Patienten mit HBV-Infektion deutlich gesteigert werden. HBV-infizierte Patienten erreichen heute ein 10-Jahres-Überleben von über 80% nach LTx [5, 274, 277, 355, 400] (IIa).
- ▶ Die Kombinationsprophylaxe bestehend aus Hepatitis-B-Immunglobulin (HBIG) plus Nukleos(t)id-Analoga führt im Vergleich zur früher eingesetzten HBIG-Monoprophylaxe zu einer deutlichen Senkung der Reinfektionsraten auf unter 10% [274, 369, 400] (IIa).
- ▶ Die Kombinationsprophylaxe wird zeitlich unlimitiert empfohlen, da bisher belastbare Daten zum Absetzen von HBIG unter Fortführung einer Nukleos(t)id-Monotherapie fehlen. Es sollte jedoch in Studien geprüft werden, ob bei Patienten mit effektiver Prophylaxe im Langzeitverlauf nach LTx (d. h. HBsAg und HBV-DNA negativ) eine Kombinationstherapie mit Nukleosid- plus Nukleotid-Analogon nicht ebenso effektiv eingesetzt werden kann wie die bisherige lebenslange kombinierte Immunprophylaxe mit HBIG. Ein solcher Ansatz würde zur Senkung der Kosten beitragen.
- ▶ Eine aktive Hepatitis-B-Impfung nach LTx mit dem Ziel, eine dauerhafte Anti-HBs-Antwort zu induzieren, ist nur bei wenigen Patienten erfolgreich, kann aber im Einzelfall (unter initialer Fortführung der HBIG- plus Nukleosid-Analoga-Prophylaxe) versucht werden. Bleibt der Anti-HBs-Titer 12 Monate nach letzter HBIG-Gabe > 100 U/l, kann die HBIG-plus Nukleos(t)id-Analoga-Prophylaxe beendet werden. Neue Hepatitis-B-Impfstoffe mit höherer Immunogenität befinden sich in der Entwicklung und könnten zu einer Steigerung des Impfansprechens bei Patienten nach LTx beitragen [22, 356, 371, 399] (IIc).

Wie ist das therapeutische Vorgehen bei nachgewiesener Reinfektion?

Empfehlung:

- ▶ Bei nachgewiesener HBV-Reinfektion besteht die Indikation zur antiviralen Therapie mit Nukleos(t)id-Analoga; die HBIG-Therapie wird beendet (B).

- ▶ Zur Kontrolle des Therapieansprechens muss die HBV-DNA alle 3 Monate kontrolliert werden (C).
- ▶ Bei einem ausreichenden virologischen Ansprechen wird die antivirale Therapie unlimitiert fortgeführt (C).
- ▶ Bei nicht ausreichendem Ansprechen nach 6-monatiger Behandlungsdauer oder einem Wiederanstieg der Viruslast sollte eine Modifikation der Therapie erfolgen (A) (siehe Empfehlungen wie in AG3 dargestellt; Definitionen des virologischen Therapieansprechens siehe AG3).

Konsens: 96%

Erläuterung:

- ▶ Die Persistenz oder das Wiederauftreten von HBsAg im Serum nach LTx definiert die HBV-Reinfektion.
- ▶ Aufgrund des hohen Risikos des Transplantatverlustes und der signifikanten Mortalität besteht bei allen Patienten mit HBV-Reinfektion eine Behandlungsindikation unabhängig vom Fibroestadium und der inflammatorischen Aktivität der transplantierten Leber, der Höhe der Viruslast und der Transaminasen [5, 369, 369] (Ia).
- ▶ Heutzutage ist die HBV-Reinfektion mehrheitlich Folge von Resistenzentwicklungen gegenüber den verwendeten Nukleos(t)id-Analoga und seltener die Folge von HBIG-induzierten Selektionen von Resistenzmutationen im HBV-Surface-Gen [139, 330, 369, 411] (IIIa). Das Risiko ist insbesondere dann hoch, wenn die Nukleos(t)id-Analoga-resistenten HBV-Varianten bereits schon vor LTx nachweisbar waren.
- ▶ Die Wahl der antiviralen Therapie erfolgt in Abhängigkeit von der Vortherapie bzw. der Resistenzsituation und von der Höhe der Viruslast [217, 253, 312, 376] (IIa). Der Einsatz hochpotenter HBV-Polymerase-Inhibitoren mit geringem Risiko für Resistenzentwicklungen ist zu bevorzugen.
- ▶ Obwohl eine antivirale Kombinationstherapie mit einem Nukleosid- und Nukleotid-Analogon sinnvoll erscheint, sind die Vorteile gegenüber einer sequenziellen Therapie mit den neueren hochpotenten Nukleos(t)id-Analoga (z. B. Tenofovir oder Entecavir) aufgrund bisher fehlender Daten noch nicht belegt [380, 420, 421] (IIc).

Kombinierte Leber-Nieren-Transplantation

Fragestellung

Wie ist das Management von HBV-infizierten Patienten mit kombinierter Organtransplantation (z. B. Leber plus Niere)?

Empfehlung:

- ▶ Das Management vor und nach Leber-Nieren-Transplantation unterscheidet sich nicht von dem Vorgehen bei Patienten mit alleiniger LTx (A).
- ▶ Die Dosierung vieler Medikamente (u. a. der Nukleosid-Analoga) ist der Nierentransplantat-Funktion (Kreatininclearance) anzupassen (A)

Konsens: 98%

Erläuterung:

- ▶ Die 1985 erstmals durchgeführte kombinierte Leber-Nieren-Transplantation ist eine selten angewandte, aber etablierte Behandlungsmethode zur Therapie von Patienten mit irrever-

sibler terminaler Leber- und Niereninsuffizienz [218, 271, 361] (IIc).

- ▶ Zur Berechnung der Dosierung von Medikamenten, die an die Nierentransplantat-Funktion angepasst werden müssen, sollte zumindest die Cockcroft-und-Gault-Formel oder besser eine der MDRD-Formeln herangezogen werden [64, 321]. Mit der MDRD6-Formel ist die genaueste Berechnung der Nierentransplantat-Funktion möglich, allerdings ist in diesem Fall (im Gegensatz zur Cockcroft-und-Gault- und anderen MDRD-Formeln) auch eine Untersuchung des Urins erforderlich, was die Prozedur erschwert [321] (Ib).
- ▶ Die Dosierung der Nukleosid-Analoga (z.B. Lamivudin, Adefovir, Tenofovir, Entecavir) sollte gemäß der aktuellsten Fachinformation festgelegt werden (siehe auch AG3), da noch nicht für alle Substanzen ausreichende Erfahrungen über die Dosierung bei Insuffizienz der Niere bzw. der transplantierten Niere vorliegen. Die Nierenfunktion ist regelmäßig zu überwachen. Besondere Vorsicht ist bei zusätzlicher Applikation von nephrotoxischen Substanzen geboten.
- ▶ Häufig sind einer kombinierten Leber- und Nieren-Transplantation schon eine oder mehrere alleinige Nierentransplantationen vorausgegangen. Die hiermit in Einzelfällen verbundene starke Immunisierung des Patienten kann dazu führen, dass eine erneute alleinige Nierentransplantation nicht mehr oder nur unter einer sehr intensiven Immunsuppression möglich ist. Bei kombinierter Leber-Nieren-Transplantation wird das Nierentransplantat in der Regel durch die gleichzeitige LTx vor Abstoßungsreaktionen geschützt [297, 302] (IIc), sodass meist eine geringere immunsuppressive Therapie als bei alleiniger Nierentransplantation verabreicht werden kann und sollte.

Andere Organtransplantationen (Niere, Niere-Pankreas, Herz, Lunge)

Management vor Organtransplantation (nicht LTx)

Fragestellung

Wie ist das Management von Patienten, die für eine Organtransplantation (nicht LTx) evaluiert werden?

Empfehlung:

- ▶ Vor einer geplanten Organtransplantation müssen alle Patienten auf das Vorliegen einer HBV-Infektion untersucht werden (A).
- ▶ Eine HBV-Impfung ist bei allen HBV-seronegativen Patienten indiziert (B).
- ▶ Bei Nachweis einer HBV-Infektion (HBsAg positiv) wird eine weitere Diagnostik entsprechend den Empfehlungen (s. dort) durchgeführt. Die Indikation zur Leberbiopsie ist großzügig zu stellen (C).
- ▶ Patienten mit chronischer Hepatitis B sollten entsprechend den aktuellen Empfehlungen antiviral behandelt werden. Bei Vorliegen einer Zirrhose ist die Indikation zur kombinierten Organtransplantation zu prüfen (B).
- ▶ Die HBV-Infektion stellt (bei entsprechender Prophylaxe bzw. antiviraler Therapie) keine Kontraindikation für eine Organtransplantation dar (B).

Konsens: 98 %

Management nach Organtransplantation (nicht LTx)

Fragestellung

Wie ist das Management von Patienten mit positiver HBV-Serologie nach Organtransplantation (nicht LTx)? Wann, wie und bei wem wird eine Prophylaxe durchgeführt?

Empfehlung:

- ▶ Unabhängig vom Stadium und der Aktivität der HBV-Infektion erhalten alle HBsAg-positiven Patienten eine unlimitierte antivirale Langzeittherapie/Prophylaxe mit Nukleos(t)id-Analoga. Der Beginn der Therapie erfolgt spätestens zum Zeitpunkt der Transplantation (B).
- ▶ Die Wahl des Nukleos(t)id-Analogons richtet sich nach der Höhe der HBV-DNA und ggf. der Resistenzlage (siehe AG3). Bei niedrig virämischen HBsAg-Trägern empfiehlt sich primär die prophylaktische Therapie mit Lamivudin (B).
- ▶ Bei isoliert Anti-HBc-positiven bzw. Anti-HBc- plus Anti-HBs-positiven Patienten ist eine prophylaktische antivirale Therapie nicht indiziert (B).

Konsens: 94 %

Erläuterung:

- ▶ HBV-infizierte Organtransplantationsempfänger haben im Vergleich zu HBV-negativen Patienten ein signifikant reduziertes Transplantat- und Gesamtüberleben [112] (IIa).
- ▶ Unbehandelt zeigt die chronische HBV-Infektion nach Transplantation aufgrund der notwendigen immunsuppressiven Therapie meist einen progredienten Verlauf und ist mit einer signifikanten Mortalität assoziiert. Das Risiko einer fulminanten Reaktivierung der HBV-Infektion unter Immunsuppression ist erhöht. Dieses Risiko besteht auch bei niedrig-replikativen HBsAg-Trägern [112, 133, 162, 320] (IIa). Vor Einführung der Nukleos(t)id-Analoga-Therapie stellte daher die chronische HBV-Infektion bei potenziellen Organempfängern (nicht Leber) eine relative bzw. absolute Kontraindikation zur Transplantation dar.
- ▶ Das Vorliegen einer HBV-induzierten Leberzirrhose stellt einen besonderen Risikofaktor für die leberbezogene Mortalität nach der Transplantation dar [126, 280] (IIIb). Bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose sollte eine kombinierte Organtransplantation erwogen werden [133] (IV).
- ▶ Ziel der antiviralen Therapie ist die rasche Suppression der HBV-Replikation unter die Nachweisgrenze sensitiver HBV-DNA-Tests (< 300 Kopien/ml bzw. < 60 IU/ml) bzw. bei Patienten mit nichtreplikativer, inaktiver HBV-Infektion (inaktiver HBsAg-Träger) die Prophylaxe der Hepatitis-B-Reaktivierung unter der immunsuppressiven Therapie.
- ▶ Das Risiko einer Hepatitis B-Reaktivierung bei isoliert Anti-HBc-(± Anti-HBs-)positiven Patienten liegt unter einer immunsuppressiven Therapie (z.B. Chemotherapie mit Rituximab) bei ca. 3% [170] (Ib). Bei Anti-HBc-positiven Organempfängern (nicht Leber) wird daher aufgrund dieses geringen Reaktivierungsrisikos eine generelle prophylaktische antivirale Therapie nicht empfohlen. Diese Patienten sollten jedoch im Verlauf nach der Transplantation regelmäßig mittels HBV-DNA-Kontrollen überwacht und präemptiv behandelt werden, sobald die HBV-DNA positiv wird.

Knochenmark- bzw. Stammzelltransplantation (KMT/SZT) Management vor und nach KMT/SZT

Fragestellung

Wie ist das Management von Patienten vor und nach KMT/SZT? Wann, wie und bei wem wird eine antivirale Therapie bzw. Prophylaxe durchgeführt?

Empfehlung:

- ▶ Vor einer geplanten KMT/SZT müssen alle Patienten auf das Vorliegen einer HBV-Infektion mittels HBsAg-, Anti-HBc- und Anti-HBs-Testung untersucht werden. Bei Nachweis einer HBV-Infektion (HBsAg-positiv) wird eine weitere Diagnostik entsprechend der Empfehlungen (siehe AG1) durchgeführt (A).
- ▶ Patienten mit chronischer Hepatitis B sollten entsprechend der aktuellen Empfehlungen antiviral mit Nukleos(t)id-Analoga behandelt werden. Bei inaktiven HBsAg-Trägern sowie isoliert anti-HBc-positiven Patienten bzw. Anti-HBc- und Anti-HBs-positiven Patienten muss zur Prophylaxe der Reaktivierung nach KMT/SZT eine antivirale Therapie mittels Nukleos(t)id-Analoga durchgeführt werden. Die Prophylaxe erfolgt spätestens mit Beginn der myeloablativen Chemotherapie (B).
- ▶ Der Versuch eines adaptiven Immuntransfers durch Hepatitis-B-Impfung des Spenders sollte erwogen werden (C).
- ▶ Bei Anti-HBs-positivem Spender und isoliert Anti-HBc-positivem Empfänger ist der Nutzen einer prophylaktischen antiviralen Therapie nicht gesichert. Engmaschige Kontrollen der HBV-DNA (ca. alle 4 Wochen) nach KMT/SZT sind zu empfehlen (C).
- ▶ Die prophylaktische antivirale Therapie wird mindestens 6 Monate über die Immunrestitution (Ende der Chemotherapie) hinaus fortgeführt (C). Bei chronischer Hepatitis B gelten die oben genannten Therapieempfehlungen.
- ▶ Die HBV-Infektion stellt (bei entsprechender Prophylaxe bzw. antiviraler Therapie) keine Kontraindikation zur KMT/SZT dar (B).

Konsens: 96%

Erläuterung:

- ▶ Eine virale Hepatitis stellt mit 7–15% die dritthäufigste Leberkomplikation bei Patienten nach KMT/SZ-Transplantation nach einer Graft-versus-host-Reaktion (33–40%) und einem medikamentös-toxischen Schaden (19–30%) dar [121] (IIIa).
- ▶ Da effektive Therapiestrategien vorliegen, sollten alle Patienten vor KMT/SZT auf das Vorliegen einer HBV-Infektion mittels HBsAg-, Anti-HBc- und Anti-HBs-Testung untersucht werden.
- ▶ Nukleos(t)id-Analoga sind für die Therapie und Prophylaxe einer Hepatitis B-Reaktivierung geeignet. Die prophylaktische Gabe von Lamivudin im Rahmen prospektiver Studien bei HBsAg-positiven Patienten unter Chemotherapie konnte die Häufigkeit der Hepatitis-B-Reaktivierung erheblich vermindern [80, 169, 233] (Ib). Bei niedrigvirämischen inaktiven HBsAg-Trägern muss daher zur Prophylaxe der Reaktivierung nach KMT/SZT eine antivirale Therapie mittels Nukleos(t)id-Analoga durchgeführt werden, wobei der Beginn der Prophylaxe 2 Wochen vor bzw. spätestens mit Beginn der knochenmarksablativen Chemotherapie erfolgen soll.
- ▶ Hepatitis-B-Reaktivierungen nach KMT/SZT bei isoliert Anti-HBc-positiven Patienten bzw. Anti-HBc- und Anti-HBs-positiven Patienten sind in zahlreichen Einzelfällen beschrieben worden. Diese Daten rechtfertigen den Einsatz einer antivira-

len Prophylaxe mittels Nukleos(t)id-Analoga bei dieser Patientengruppe [181, 196, 276] (IV).

- ▶ Ein adoptiver Immuntransfer durch Knochenmarksspende HBV-immuner, d.h. Anti-HBs-positiver Spender reduziert das Risiko der Hepatitis-B-Reaktivierung und kann in Einzelfällen sogar zu einer Ausheilung der chronischen HBV-Infektion des Empfängers führen [224, 226] (IV). Der protektive Effekt des adoptiven Immuntransfers erscheint jedoch bei Spendern mit durchgemachter HBV-Infektion höher zu sein als bei Spendern, die nur gegen Hepatitis B geimpft sind.

De-novo-HBV-Infektion nach Organtransplantation

Fragestellung

Wie ist das Management von Patienten mit De-novo-HBV-Infektion nach Organtransplantation?

Empfehlung:

- ▶ Bei Nachweis einer De-novo-HBV-Infektion nach Organtransplantation besteht unabhängig von der Aktivität der Erkrankung die Indikation zu einer antiviralen Therapie mit Nukleos(t)id-Analoga (B).
- ▶ Interferon alfa ist aufgrund des signifikant erhöhten Abstoßungsrisikos nicht zu empfehlen bzw. kontraindiziert (B).

Konsens: 93%

Erläuterung:

- ▶ De-novo-HBV-Infektionen nach Lebertransplantation, d.h. Neuauftreten von HBsAg im Serum, werden in ca. 2–5% beobachtet. Die Transplantation eines Anti-HBc(± Anti-HBs-)positiven Organs bzw. ein Anti-HBc-positiver Serostatus des Empfängers stellen Risikofaktoren für die De-novo-HBV-Infektion dar [39, 350, 382] (IV).
- ▶ Die De-novo-HBV-Infektion führt meist zu einer chronischen Hepatitis und ist unbehandelt mit einer signifikanten Morbidität und Mortalität assoziiert [39, 76, 350, 382] (IV).
- ▶ Ein hoher Anti-HBs-Titer vor Transplantation (nach HBV-Impfung) reduziert das Risiko der De-novo-HBV-Infektion [250] (Ib).
- ▶ Verlässliche Daten zur Häufigkeit von De-novo-Infektionen nach Herz- oder Nierentransplantationen liegen nicht vor. In HBV-Endemieeregionen sind De-novo-HBV-Infektionen nach Nierentransplantation mit einer Häufigkeit von 1,3% beschrieben worden [197] (IIc).

Prophylaxe der De-novo-HBV-Infektionen bei der Organtransplantation von isoliert Anti-HBc-positiven Spendern

Fragestellung

Wie ist das Management von Patienten, die ein Anti-HBc-positives Organ erhalten?

Empfehlung:

- a) bei Transplantation einer Anti-HBc-positiven Leber
 - ▶ Der HBV-Serostatus hat eine wesentliche Bedeutung für die Strategien zur Prophylaxe einer De-novo-HBV-Infektion.
 - ▶ Bei Anti-HBs-positivem Empfänger erfolgt eine Prophylaxe mittels Lamivudinmonotherapie. Beginn der Prophylaxe mit dem Zeitpunkt der Transplantation (C).
 - ▶ Bei Anti-HBs-negativem Empfänger erfolgt eine Prophylaxe mittels Kombination aus HBIG plus Lamivudin für eine Wo-

che, gefolgt von einer Lamivudinmonotherapie (C). Eine aktive HBV-Impfung ist anzustreben (C).

- ▶ Die Prophylaxe sollte für mindestens 1 Jahr durchgeführt werden. Sofern die Prophylaxe beendet wird, erfolgen regelmäßige Kontrollen der HBV-Serologie inklusive HBV-DNA (C).
- b) bei Transplantation Anti-HBc-positiver Organe wie Nieren, Herz, Pankreas oder Lungen
- ▶ Eine Prophylaxe wird aufgrund des geringen Risikos der HBV-Infektion nicht generell empfohlen. Bei Anti-HBs-negativem Empfänger sollte eine aktive HBV-Impfung durchgeführt werden (C).
 - ▶ Die Empfänger Anti-HBc-positiver Organe sollten mittels HBV-DNA- und HBsAg-Bestimmungen überwacht und behandelt werden, sobald serologisch HBsAg oder HBV-DNA nachgewiesen wird (siehe Empfehlungen zur Therapie der De-novo-HBV-Infektion) (C).

Konsens: 96 %

Erläuterung:

- ▶ Ohne antivirale Prophylaxe kommt es bei der Lebertransplantation Anti-HBc-positiver Organe in 33–100% zu einer De-novo-HBV-Infektion, d.h. Reaktivierung der HBV-Infektion im Transplantat [97, 105, 265, 328] (IIc).
- ▶ Ein etabliertes prophylaktisches Therapieregime für HBV-seronegative (nicht geimpfte) Empfänger existiert bisher nicht. Die Ergebnisse aus kleinen Kohortenuntersuchungen belegen jedoch, dass durch eine prophylaktische Therapie mittels HBIG plus Lamivudin eine De-novo-Infektion effektiv verhindert werden kann [326, 354, 419, 470] (IV).
- ▶ Ein Anti-HBs-positiver Empfänger hat ein signifikant geringeres Risiko einer De-novo-HBV-Infektion [354, 411] (IV). Daher erscheint in dieser Situation eine HBV-Prophylaxe mit einer Nukleos(t)id-Analogon-Monotherapie (in der Regel mit Lamivudin) ausreichend [326] (IV).
- ▶ Das Risiko einer De-novo-HBV-Infektion ist bei der Herz-, Lungen- oder Nierenspende eines Anti-HBc-positiven Spenders im Vergleich zur Leberspende deutlich reduziert (< 5%) [83, 113, 131, 157] (IIc). Aufgrund dieses geringen Risikos wird eine Prophylaxe nicht generell empfohlen.
- ▶ Die Empfänger Anti-HBc-positiver Organe sollten bzgl. des Auftretens einer De-novo-Hepatitis B mittels HBV-Serologie regelmäßig überwacht werden (z.B. in 3–6-monatigen Abständen). Bei positivem Nachweis von HBsAg und/oder HBV-DNA besteht die Indikation zur antiviralen Therapie (siehe Management der De-novo-HBV-Infektion).
- ▶ Der Nachweis von Anti-HBc-Antikörpern nach Organ-Tx bedeutet nicht in jedem Fall, dass eine Novo-HBV-Infektion stattgefunden hat, sondern kann z.B. durch die Infusion von Immunglobulinen, welche Anti-HBc enthalten, bedingt sein [408] (IV).

HBV-Impfung von Organ-/KM-Empfängern (siehe auch AG5)

Fragestellung

Wer sollte vor einer Organtransplantation gegen HBV geimpft werden?

Empfehlung:

HBV-seronegative Patienten bzw. Patienten mit einem Anti-HBs-Spiegel < 100 U/l sollten so früh wie möglich vor einer geplanten

Organ-Tx gegen Hepatitis B geimpft werden, unter Ausnutzung aller Strategien zur Steigerung des Impfansprechens (A).

Konsens: 100 %

Erläuterung:

- ▶ Bisher ist die Schwelle des Anti-HBs-Titers, bei welchem von einem sicheren Impfschutz nach Transplantation ausgegangen werden kann, nicht bekannt. Die Höhe des Anti-HBs-Titers scheint aber hinsichtlich der Prävention einer De-novo-HBV-Infektion nach Transplantation von Bedeutung zu sein [250] (Ib). Daher wird auch bei Anti-HBc-positiven Patienten mit einem Anti-HBs-Spiegel < 100 U/l eine Boosterimpfung vor Transplantation empfohlen, wenngleich prospektive Studien zur Effektivität bzw. Notwendigkeit dieser Impfstrategie fehlen.
- ▶ Die HBV-Impfung sollte so früh wie möglich erfolgen, da mit zunehmendem Progress der Lebererkrankung das Impfansprechen abnimmt [7] (IIc). Das Impfansprechen bei Patienten mit Leberzirrhose vor Transplantation liegt bei einem konventionellen Impfschema bei etwa 16–28% [42, 428] (IIc).
- ▶ Zur Steigerung des Impfansprechens können höhere Dosierungen und/oder zusätzliche Impfallikationen (Booster) zum Einsatz kommen [7, 47, 175] (IIc). Eine Hochdosis-Hepatitis-B-Impfung mit ein- oder mehrmaligen Gaben von 80 µg Vakzine führt bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung, die nicht auf eine Standard-Impfung (mit 40 µg) angesprochen haben, zu einer signifikanten Steigerung des Impfansprechens [12] (IIc).

AG 5: Immunprophylaxe der Hepatitis B



AG-Leiter: Jilg, W., Regensburg

AG-Teilnehmer:

1. Burdelski, M., Hamburg
2. Heintges, T., Neuss
3. Höhler, T., Recklinghausen
4. Jilg, W., Regensburg
5. Kallinowski, B., Schwetzingen
6. Radun, D., Berlin
7. Spengler, U., Bonn
8. Thimme, R., Freiburg

Indikationen zur Hepatitis-B-Impfung

Fragestellung

Wer soll gegen Hepatitis B geimpft werden?

Empfehlung:

Entsprechend den Empfehlungen der Ständigen Impfkommission am Robert Koch-Institut (STIKO) sollten geimpft werden:

- ▶ alle Säuglinge ab vollendetem 2. Lebensmonat,
- ▶ alle noch nicht geimpften Kinder und Jugendlichen bis zum vollendetem 17. Lebensjahr, möglichst vor Beginn der Pubertät,
- ▶ alle in der Indikationsliste der STIKO aufgeführten Personen mit erhöhtem Hepatitis-B-Risiko,
- ▶ zusätzlich noch alle Patienten vor geplanten Transplantationen, speziell vor Lebertransplantation (A).

Konsens: 100 %

Erläuterung:

Ziel der Impfeempfehlungen [349] (IV) ist die Durchimpfung der gesamten Bevölkerung. Die nach der Einführung der Impfung in den Ländern mit geringer Hepatitis-B-Prävalenz zunächst geübte Strategie, nur Angehörige bestimmter Risikogruppen zu impfen, konnte die Hepatitis-B-Inzidenz in diesen Ländern nur geringfügig senken. Hauptgrund dafür dürfte die Tatsache sein, dass ein Großteil der Infektionen sexuell übertragen wird, in der Mehrzahl bei Menschen, die sich keiner der „typischen“ Risikogruppen zugehörig fühlen [436] (IV). Deshalb empfahl die Weltgesundheitsorganisation im Jahre 1992 allen Ländern die generelle Impfung gegen Hepatitis B. Durch die weltweite Umsetzung dieser Empfehlung kann die Hepatitis B langfristig ausgerottet werden, da der Mensch der einzige epidemiologisch relevante Wirt des Erregers ist [422]. Die Impfeempfehlung ist in Deutschland auf die ersten 18 Lebensjahre beschränkt, weil die öffentlichen und privaten Krankenkassen sich nur zur Finanzierung der generellen Impfung bei Kindern und Jugendlichen bereit erklären konnten. Daher ist es gegenwärtig von besonderer Wichtigkeit, darüber hinaus wenigstens die Erwachsenen mit einem erhöhten Hepatitis-B-Risiko zu impfen, wie sie in der Indikationsliste der STIKO (s.u.) aufgeführt sind. Die Kosten für diese Impfungen werden von den Krankenkassen bzw. im Falle einer beruflichen Gefährdung vom Arbeitgeber getragen. Die Indikationsliste der Ständigen Impfkommission (STIKO): Geimpft werden sollten:

1. HB-gefährdete Personen im Gesundheitsdienst einschließlich Auszubildender bzw. Studenten sowie Reinigungspersonal;
2. Personal in psychiatrischen Einrichtungen oder vergleichbaren Fürsorgeeinrichtungen für Zerebralgeschädigte oder Verhaltensgestörte; andere Personen, die durch Blutkontakte mit möglicherweise infizierten Personen gefährdet sind in Abhängigkeit von der Gefährdungsbeurteilung, z. B. betriebliche bzw. ehrenamtliche Ersthelfer, Mitarbeiter von Rettungsdiensten, Polizisten, Sozialarbeiter und Gefängnispersonal mit Kontakt zu Drogenabhängigen;
3. Patienten mit chronischer Nierenkrankheit, Dialysepatienten, Patienten mit häufiger Übertragung von Blut oder Blutbestandteilen (z. B. Hämophile), Patienten vor ausgedehnten chirurgischen Eingriffen (z. B. vor Operationen unter Verwendung der Herz-Lungen-Maschine. Entscheidend sind die Dringlichkeit des Eingriffes sowie der Wunsch des Patienten nach einem Impfschutz);
4. Personen mit chronischer Leberkrankheit einschließlich chronischer Krankheiten mit Leberbeteiligung sowie HIV-Positive ohne HBV-Marker;
5. Durch Kontakt mit HBsAg-Trägern in der Familie oder Wohngemeinschaft gefährdete Personen, Sexualpartner von HBsAg-Trägern;
6. Patienten in psychiatrischen Einrichtungen oder Bewohner vergleichbarer Fürsorgeeinrichtungen für Zerebralgeschädigte oder Verhaltensgestörte sowie Personen in Behindertenwerkstätten;
7. besondere Risikogruppen, wie z. B. homosexuell aktive Männer, Drogenabhängige, Prostituierte, länger einsitzende Strafgefangene;
8. durch Kontakt mit HBsAg-Trägern in einer Gemeinschaft (Kindergärten, Kinderheime, Pflegestätten, Schulklassen, Spielgemeinschaften) gefährdete Personen;

9. Reisende in Regionen mit hoher Hepatitis-B-Prävalenz bei längerem Aufenthalt oder bei zu erwartenden engen Kontakten zur einheimischen Bevölkerung;
10. Personen nach Verletzungen mit möglicherweise erregert-haltigen Gegenständen, z. B. Nadelstichexposition (s. Postexpositionsprophylaxe);
11. Neugeborene HBsAg-positiver Mütter oder von Müttern mit unbekanntem HBsAg-Status (unabhängig vom Geburtsgewicht) (s. Postexpositionsprophylaxe).

Zeitpunkt der Hepatitis-B-Impfung**Fragestellung**

Wann sollte die Impfung gegen Hepatitis B durchgeführt werden?

Empfehlung:

Die Impfung sollte durchgeführt werden:

- ▶ bei Säuglingen ab vollendetem 2. Lebensmonat
- ▶ bei noch nicht geimpften Kinder und Jugendlichen bis zum vollendetem 17. Lebensjahr, möglichst vor Beginn der Pubertät
- ▶ bei Hepatitis-B-gefährdetem Personal im Gesundheits- und Rettungsdienst vor Aufnahme der Berufsausbildung
- ▶ bei Medizin- und Zahnmedizinstudenten vor Beginn des Studiums bzw. des Krankenpflegedienstes
- ▶ Patienten vor geplanter Transplantation
- ▶ bei Patienten mit chronischer Nierenkrankheit vor Eintritt der Dialysepflichtigkeit
- ▶ bei Patienten mit HIV-Infektion möglichst frühzeitig nach Erstdiagnose; bei Nichtansprechen bereits immunsupprimierter Patienten sollte unter hochaktiver antiretroviraler Therapie eine Immunrekonstitution erreicht und dann die Impfung wiederholt werden
- ▶ bei Patienten in psychiatrischen Einrichtungen und Bewohnern von Fürsorgeeinrichtungen für Zerebralgeschädigte oder Verhaltensgestörte vor Aufnahme in die Einrichtung
- ▶ bei Neugeborenen HBsAg-positiver Mütter oder bei Müttern mit unbekanntem HBsAg-Status innerhalb von 12 Stunden nach Geburt (s. Postexpositionsprophylaxe)
- ▶ bei Personen nach Verletzungen mit möglicherweise erregert-haltigen Gegenständen sobald wie möglich (innerhalb von 48 Stunden) (s. Postexpositionsprophylaxe)
- ▶ bei allen anderen Personen zum Zeitpunkt ihrer Zuordnung zu einer Risikogruppe (C).

Konsens: 100 %

Erläuterung:

Bei allen im medizinischen Bereich Tätigen ist ein Vollschutz gegen Hepatitis B bereits vor Aufnahme der Ausbildung von größter Bedeutung. Da die Verletzungs- und damit die Infektionsgefahr bei Anfängern besonders groß ist, sollte darauf geachtet werden, dass vor den ersten berufsspezifischen Praktika (z. B. Krankenpflegedienst bei Medizinstudenten, der meist bereits vor Beginn des Studiums abgeleistet wird) die Hepatitis-B-Impfung durchgeführt wird.

Hämodialysepatienten sprechen schlecht auf die Hepatitis-B-Impfung an. Daher sollten diese Personen bereits geimpft werden, wenn erstmals die Diagnose einer chronischen Nierenkrankung gestellt wird, die eine spätere Dialysebehandlung und/oder Transplantation notwendig erscheinen lässt [381] (IIb).

Auch bei HIV-Infizierten ist die Wirksamkeit der Impfung bei bereits bestehendem Immundefekt vermindert, die Impfung sollte daher bereits in einem frühen Infektionsstadium bei noch normaler CD4-Zellzahl durchgeführt werden [28] (Ib).

Testung vor bzw. nach der Hepatitis-B-Impfung Testung vor einer geplanten Hepatitis-B-Impfung Fragestellung

Ist es vor einer Hepatitis-B-Impfung notwendig zu testen, ob bereits Kontakt mit dem Hepatitis-B-Virus stattgefunden hat?

Empfehlung:

Eine Testung auf Hepatitis-B-Marker vor der Impfung ist aus medizinischen Gründen nicht notwendig. Eine Untersuchung auf Anti-HBc kann bei Angehörigen von Risikogruppen (wie in der Liste der STIKO aufgeführt) sinnvoll sein, wenn das erhöhte Risiko schon seit längerer Zeit (Jahren) besteht (C).

Konsens: 100%

Erläuterung:

Es besteht keine medizinische Indikation, vor einer geplanten Hepatitis-B-Impfung abzuklären, ob der Impfling bereits Kontakt mit dem Hepatitis-B-Virus hatte. Eine Impfung von Personen mit (asymptomatischer) akuter, chronischer oder abgelaufener Hepatitis B kann gefahrlos durchgeführt werden, ist allerdings wirkungslos. Ob eine Vortestung kostengünstig ist, hängt von den Testkosten, von den Kosten für den Impfstoff und vom Anteil Immuner im geimpften Kollektiv ab. So wird bei einem Testpreis von 20,11 € (Vollkosten für den Anti-HBc-Test nach GOÄ) und einem Impfstoffpreis von 186,75 € (für 3 Dosen) eine Vortestung kostengünstig bei einer Anti-HBc-Prävalenz eines zu impfenden Kollektivs von 10,8%, was ungefähr der Anti-HBc-Prävalenz über 50-jähriger Männer in Deutschland entspricht [187, 412] (Ib). Reduziert sich der Impfstoffpreis um 50% (auf 93,37 €), wird eine Kosteneffektivität erst bei einer Anti-HBc-Prävalenz von 21,5% erreicht (in beiden Beispielen wurden die Kosten für Blutabnahme, Impfung, Kanülen, Spritzen etc. nicht berücksichtigt).

Testung nach einer Hepatitis-B-Impfung Fragestellung

Ist es nach einer Hepatitis-B-Impfung notwendig zu testen, ob die Impfung erfolgreich war?

Empfehlung:

Bei Impflingen, die keiner spezifischen Risikogruppe angehören, gesund und jünger als 40 Jahre sind, ist eine Erfolgskontrolle nach der Impfung nicht notwendig (B).

Eine Testung auf Anti-HBs sollte aber durchgeführt werden:

- ▶ bei allen Menschen mit erhöhtem Hepatitis-B-Risiko,
- ▶ bei immunkompromitierten Menschen,
- ▶ u. U. bei Menschen über 40 Jahren (B).

Konsens: 92%

Erläuterung:

Die Serokonversionsraten von geimpften Kindern und Jugendlichen liegen bei >98%, bei gesunden jüngeren Erwachsenen (<40 Jahren) bei über 95% [63] (Ia). Eine Kontrolle des Impferfolges erscheint daher bei diesen Personen nicht notwendig, solange sie keinem deutlich erhöhten Risiko unterliegen. Eine

quantitative Testung auf Anti-HBs 4–8 Wochen nach der Beendigung der Grundimmunisierung (d.h. nach der dritten bzw. vierten Impfung) ist dagegen angezeigt bei allen im medizinischen Bereich Tätigen. Zum einen sollte bei möglichst allen ein belastbarer Schutz erzielt werden, weshalb Non- bzw. Lowresponder nachgeimpft werden sollten, zum zweiten kann bei ausgebliebenem Impferfolg im Falle eines Kontaktes mit HBV, etwa durch eine Nadelstichverletzung o.ä., durch eine sofortige Gabe von Hepatitis-B-Immunglobulin (HBIG) eine Infektion noch vermieden werden. Eine Testung ist ebenfalls indiziert bei Personen mit deutlich erhöhtem Infektionsrisiko wie Kontaktpersonen (insbesondere Sexualpartnern) von HBsAg-Trägern, Personen, für die eine Hepatitis-B-Infektion eine besondere Gefährdung darstellt (z.B. chronisch Leberkranke), sowie Personen, bei denen von einer erniedrigten Ansprechrate auf die Impfung auszugehen ist, wie Immunsupprimierten und älteren Menschen. Ein schlechteres Ansprechen auf die Grundimmunisierung ist bereits bei Menschen >40 Jahren festzustellen [9] (IIa). Auch unmittelbar nach der Geburt geimpfte Neugeborene sprechen schlechter auf die Impfung an [86] (Ib) und sollten daher ebenfalls getestet werden.

Auffrischimpfung nach kompletter Grundimmunisierung Fragestellung

Ist nach erfolgreicher Impfung gegen Hepatitis B eine Auffrischimpfung notwendig?

Empfehlung:

Nach erfolgreicher Grundimmunisierung besteht ein Impfschutz für wenigstens 10 Jahre. Vor Ablauf dieser Zeit ist eine Auffrischimpfung nicht notwendig (B).

Konsens: 93%

Erläuterung:

Die Hepatitis-B-Impfung induziert bei allen erfolgreich Geimpften die Bildung neutralisierender Antikörper, die in einer Konzentration von ≥ 10 IU/l Schutz vor einer Infektion verleihen [149] (Ib). Da die Anti-HBs-Konzentration nach der Grundimmunisierung allerdings sehr rasch absinkt, gilt als Kriterium einer erfolgreichen Immunisierung ein Anti-HBs-Wert von wenigstens 100 IU/l, gemessen 4–8 Wochen nach der dritten Impfung. Selbst nach einer derartigen erfolgreichen Impfung verschwindet Anti-HBs jedoch bei etwa 20–40% auch immunologisch gesunder Impflinge nach vier bis zehn Jahren [188, 433, 444] (IIa). Auch diese Menschen sind aber vor Erkrankung geschützt. Die Basis dafür bildet ein ausgeprägtes immunologisches Gedächtnis, das über das Vorhandensein von Anti-HBs hinaus persistiert. Im Falle eines Kontaktes mit dem Erreger wird sehr rasch eine Immunreaktion in Gang gesetzt, die die beginnende Infektion schnell beendet und eine Erkrankung oder eine chronische Infektion sicher verhindert [2, 14, 444] (IIIa). Wiederimpfungen von Personen, die ihre Antikörper verloren haben, führen innerhalb von 3–5 Tagen zu einem ausgeprägten Antikörperanstieg [15, 188] (IIa). Eine derartige „anamnestische“ Immunantwort konnte auch 10–15 Jahre nach der Grundimmunisierung bei über 90% aller Personen festgestellt werden, deren Antikörper in der Zwischenzeit verschwunden waren [341, 439, 474] (IIb). Auch placebokontrollierte Doppelblindstudien bei im Kindesalter Geimpften zeigen eine über 95%ige Schutzwirkung der Impfung für 14–15 Jahre [241, 448] (IIa).

Vorgehen bei immunologisch gesunden Nonrespondern und Lowrespondern

Gesunde Nonresponder

Fragestellung

Wie ist bei Nichtansprechen auf die Hepatitis-B-Impfung (Anti-HBs nach drei Impfungen $< 10 \text{ IU/l}$) zu verfahren?

Empfehlung:

Personen, deren Anti-HBs-Konzentration 4–8 Wochen nach der Grundimmunisierung $< 10 \text{ IU/l}$ beträgt („Nonresponder“), sollten erneut geimpft werden (B).

Konsens: 100 %

Erläuterung:

Mehrere Studien konnten zeigen, dass mit bis zu 3 zusätzlichen Impfungen in Abständen von 1–3 Monaten 50–100% der Nonresponder zur Serokonversion zu bringen sind [62, 189, 452] (IIb). Nonresponder sollten daher bis zu drei weitere Impfungen (in Abständen von 1–3 Monaten) erhalten. Eine Reihe von Untersuchern beschreibt den Einsatz von intradermalen Impfungen bei Nonrespondern (Übersicht in [158, 340]). Obwohl immunologisch einleuchtend, gibt es bis jetzt keinen eindeutigen Beweis für eine signifikant bessere Immunantwort auf diese Impftechnik [36, 38, 160, 336] (Ib).

Gesunde Lowresponder

Fragestellung

Wie ist bei Personen zu verfahren, deren Anti-HBs-Konzentration 4–8 Wochen nach Grundimmunisierung $10–99 \text{ IU/l}$ beträgt?

Empfehlung:

Personen, deren Anti-HBs-Konzentration 4–8 Wochen nach der Grundimmunisierung $10–99 \text{ IU/l}$ beträgt („Lowresponder“) sollten entsprechend den Empfehlungen der STIKO eine sofortige Wiederimpfung erhalten; Anti-HBs sollte nach 4–8 Wochen erneut bestimmt werden (B).

Konsens: 97 %

Erläuterung:

Die Notwendigkeit eines derartigen Vorgehens wurde niemals bewiesen. Der Wert von $\geq 100 \text{ IU/l}$ als Kriterium für gutes Ansprechen auf die Impfung (nicht für Immunität!) wurde auf einer internationalen Konferenz im Jahr 1988 festgelegt [1] (IV), auch aufgrund der mit verschiedenen Anti-HBs-Tests nicht selten stark differierenden Ergebnisse. Ein Wert von $\geq 100 \text{ IU/l}$ 1–2 Monate nach der dritten Impfung weist nach unserer heutigen Kenntnis auch auf das „Priming“ eines guten immunologischen Gedächtnisses und damit auf einen verlässlichen Langzeitschutz vor Erkrankung hin. Ein niedrigerer Wert schließt einen solchen Schutz aber nicht aus; in den USA gilt ein Wert von $\geq 10 \text{ IU/l}$ 1–3 Monate nach der dritten Impfung als Beweis für eine erfolgreiche Impfung.

Vorgehen bei immunsupprimierten Personen

Fragestellung

Was ist bei der Impfung von Immunsupprimierten zu beachten?

Empfehlung:

Bei Immunsupprimierten ist die Gabe einer erhöhten Dosis (doppelte Dosis bzw. Dialysedosis) sinnvoll (B).

Eine Kontrolle des Impferfolges ist angezeigt. Besteht ein erhöhtes Hepatitis-B-Risiko, sollte Anti-HBs jährlich kontrolliert werden. Bei Absinken von Anti-HBs auf Werte unter 10 IU/l ist eine Auffrischimpfung indiziert (B).

Konsens: 95 %

Erläuterung:

Für Dialysepatienten wurde das bessere Ansprechen auf eine erhöhte Dosis des Impfstoffs mehrfach gezeigt [31, 266, 288] (IIa), ebenso für chronische Alkoholiker [359] (Ib). Studien bei Dialysepatienten mit intradermaler Impfung ergaben widersprüchliche Ergebnisse; ein deutlich besseres Abschneiden der intradermalen (i.d.) Technik gegenüber der intramuskulären Injektion ließ sich nicht feststellen [47, 285, 329] (Ib). Berichte über den erfolgreichen Einsatz von GM-CSF („granulocyte-macrophage colony-stimulating factor“) bei Dialysepatienten stammen aus vergleichenden Untersuchungen an nur wenigen Patienten (< 10 pro Gruppe) [4, 193] (Ib); bei älteren Menschen wie bei jüngeren Gesunden erbrachte der Einsatz von GM-CSF keinen Vorteil [111, 260] (Ib). Über die Schutzdauer nach erfolgreicher Grundimmunisierung von immunsupprimierten Personen ist wenig bekannt. Im Gegensatz zur Situation bei Gesunden wurden klinisch manifeste Hepatitis-B-Infektionen bei geimpften Dialysepatienten beobachtet, deren Anti-HBs-Titer unter 10 IU/l abgefallen war [401] (IIa). Es erscheint daher gerechtfertigt, diese Patienten in regelmäßigen Abständen auf Anti-HBs zu testen und durch Auffrischimpfungen einen Anti-HBs-Spiegel von $> 10 \text{ IU/l}$ aufrechtzuerhalten [2, 279] (IIIa). Auch wenn für andere immunsupprimierte Personen keine Daten dazu vorliegen, sollte bei ihnen genauso verfahren werden, sofern ein erhöhtes Hepatitis-B-Risiko besteht [279] (IIIa).

Postexpositionsprophylaxe

Neugeborene HBsAg-positiver Mütter

Fragestellung

Wie ist die Postexpositionsprophylaxe bei Neugeborenen HBsAg-positiver Mütter durchzuführen?

Empfehlung:

Neugeborene HBsAg-positiver Mütter sollten innerhalb von 12 Stunden nach Geburt aktiv-passiv (aktive Impfung plus Hepatitis-B-Immunglobulin) immunisiert werden (A).

Konsens: 97 %

Erläuterung:

Die Wirksamkeit der aktiv-passiven Postexpositionsprophylaxe wurde vielfach demonstriert (Übersicht [235]) (Ia). Auch die aktive Impfung allein verhütet mit großer Sicherheit eine Infektion; bei Neugeborenen von Müttern, deren HBsAg-Status nicht bekannt ist und bei denen eine serologische Kontrolle innerhalb von 12 Stunden nicht möglich ist, sollte daher unmittelbar post partum die Grundimmunisierung mit Hepatitis-B-Impfstoff begonnen werden. Bei nachträglicher Feststellung einer HBsAg-Positivität kann beim Neugeborenen innerhalb von sieben Tagen postpartal die Gabe von Hepatitis-B-Immunglobulin nachgeholt werden (in erster Linie, um die Zeit bis zur Bildung „eigener“ schützender Antikörper beim Kind zu überbrücken) (s. STIKO-Empfehlung [349]). Bezüglich der Dosierung wird auf die Ausführungen im Kapitel „Hepatitis B im Kindes- und Jugendalter“ verwiesen.

Nichtimmune Personen nach Kontakt mit HBV-haltigem Material (z. B. Nadelstichverletzung)

Fragestellung

Wie ist bei nicht gegen Hepatitis B Immunen im Falle eines Kontaktes mit HBV-haltigem Material zu verfahren?

Empfehlung:

Nach Viruskontakt sollte so früh wie möglich innerhalb von 48 Stunden eine aktiv-passive Immunisierung erfolgen (B).
Konsens: 97 %

Erläuterung:

In einer Untersuchung, in der Personen nach Verletzung mit einer mit HBsAg- und HBeAg-positivem Blut kontaminierten Kanüle eine aktiv-passive Immunisierung erhielten, konnte bei 22 (95,6%) von 23 eine HBV-Infektion verhindert werden, gegenüber 22 von 33 (66,7%), die in einer früheren Studie nur einmal passiv immunisiert worden waren [287] (IIIb). Die Simultanimpfung wurde innerhalb von 48 Stunden verabreicht, im Mittel nach 17 Stunden. Eine aktiv-passive Immunisierung sollte daher so bald wie möglich, auf jeden Fall aber innerhalb von 48 Stunden nach dem Kontakt erfolgen. Das gilt auch für Menschen, deren Immunstatus unbekannt und nicht innerhalb von 48 Stunden abzuklären ist (s. STIKO-Empfehlung [349]).

Impfhindernisse, Kontraindikationen

Fragestellung

Wer sollte nicht gegen Hepatitis B geimpft werden?

Empfehlung:

- Nicht gegen Hepatitis B geimpft werden sollten
- ▶ Personen mit hoch fieberhaften und/oder behandlungsbedürftigen akuten Erkrankungen (C).
 - ▶ Personen, die nach einer vorangegangenen Impfung mit einem Hepatitis-B-Impfstoff Zeichen einer Überempfindlichkeit oder andere ungeklärte unerwünschte Wirkungen gezeigt haben (C).
 - ▶ Der Hepatitis-B-Impfstoff ist sehr gut verträglich. Schwere Nebenwirkungen oder Komplikationen, über die speziell aufgeklärt werden müsste oder weswegen bestimmte Personen nicht geimpft werden können, sind nicht bekannt.

Konsens: 100 %

Erläuterung:

Personen mit hoch fieberhaften und/oder behandlungsbedürftigen Erkrankungen sollten frühestens zwei Wochen nach Genesung geimpft werden. Allergische Erscheinungen oder andere unerwünschte Arzneimittelwirkungen im zeitlichen Zusammenhang mit einer Hepatitis-B-Impfung stellen ein Impfhindernis gegen eine nachfolgende Hepatitis-B-Impfung dar, wenn aufgrund der besonderen Umstände ein Kausalzusammenhang angenommen werden muss [349]. Darüber hinausgehende Kontraindikationen gibt es nicht; Schwangere können gegen Hepatitis B geimpft werden [11] (IIIa), allerdings sollte – wie für alle Impfungen in der Schwangerschaft – die Indikation streng gestellt sein.

Der Hepatitis-B-Impfstoff ist sehr gut verträglich [106, 347] (IIIa). Wie bei anderen Impfstoffen auch kann es innerhalb von 1–3 Tagen, selten länger anhaltend, an der Impfstelle zu Rötung, Schmerzhaftigkeit und Schwellung kommen, gele-

entlich auch verbunden mit Beteiligung der zugehörigen Lymphknoten. Allgemeinsymptome wie beispielsweise leichte bis mäßige Temperaturerhöhung, Frösteln, Kopf- und Gliederschmerzen oder Müdigkeit sind selten. In der Regel sind diese Lokal- und Allgemeinreaktionen vorübergehender Natur und klingen rasch und folgenlos wieder ab. In Einzelfällen wird über anaphylaktische und allergische Reaktionen (Vaskulitis, Urtikaria, niedriger Blutdruck) nach Hepatitis-B-Impfung berichtet. Ungeklärt ist ein ursächlichen Zusammenhang der Impfung mit den sehr selten beobachteten neurologischen Störungen (Enzephalitis, Enzephalomyelitis, Myelitis, Optikusneuritis, Guillain-Barré-Syndrom) und Erkrankungen anderer Organe (Arthritiden, Angioödem, Erythema multiforme, Lupus erythematoses, Thrombozytopenie), die im zeitlichen Zusammenhang mit der Hepatitis-B-Impfung auftraten. In der Mehrzahl dieser Einzelfallberichte dürfte es sich um das zufällige zeitliche Zusammentreffen von miteinander nicht ursächlich verbundenen selbständigen Ereignissen handeln [347]. Die Verursachung oder die Auslösung eines akuten Schubs von multipler Sklerose oder anderer demyelinisierender Erkrankungen durch die Hepatitis-B-Impfung wird immer wieder diskutiert [137, 141, 161], es gibt jedoch keine wissenschaftlichen Fakten, die einen solchen Zusammenhang beweisen. Eine Vielzahl qualifizierter Studien konnte keine Evidenz für einen kausalen Zusammenhang der postulierten Krankheit mit der Impfung finden [8, 41, 70, 180, 289, 363, 374] (IIIa).

AG 6: HBV-Koinfektionen



AG-Leiter: Erhardt, A., Düsseldorf

AG-Teilnehmer:

1. Böhm, S., Heidelberg
2. Erhardt, A., Düsseldorf
3. Klinker, H., Würzburg
4. Mauss, S., Düsseldorf
5. Oette, M., Düsseldorf
6. Reiser, M., Bochum/Marl
7. Rockstroh, J., Bonn

HBV/HDV-Koinfektion

Fragestellungen

Bei welchen Patienten mit HDV-Infektion soll eine Therapie durchgeführt werden?

Wie soll die antivirale Therapie durchgeführt werden?

Empfehlung:

- ▶ Eine antivirale Therapie einer chronischen HBV/HDV-Koinfektion sollte bei allen Patienten mit entzündlicher Aktivität und/oder Fibrose angestrebt werden (B).
- ▶ Eine dauerhafte Elimination des HDV kann durch eine Therapie mit pegyliertem Interferon alfa erreicht werden (A). Die Therapiedauer sollte mindestens 12 Monate betragen (A).
- ▶ Für die Behandlung der Hepatitis D mit Nukleos(t)id-Analoga alleine oder für eine Kombination von Nukleos(t)id-Analoga mit Interferon alfa gibt es keine fundierte Grundlage (B).
- ▶ Im Falle einer erfolglosen Interferontherapie der Hepatitis D sollte bei persistierender HBV-Replikation ($> 10^4$ Kopien/ml bzw. $> 2 \times 10^3$ IU/ml) die Hepatitis B mit Nukleos(t)id-Analoga therapiert werden (C).

- ▶ Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose oder akuter fulminanter Hepatitis D sollten für eine Lebertransplantation evaluiert werden (B).

Konsens: 89%

Erläuterung:

Schwere und fulminante Verläufe sind bei der akuten HBV/HDV-Koinfektion häufiger als bei der akuten Hepatitis-B-Monoinfektion [37, 143, 148, 392] (IIb). Die Infektion mit HDV kann als Simultaninfektion bei gleichzeitiger Inokulation mit HBV erfolgen oder als HDV-Superinfektion bei bereits bestehender HBV-Infektion. Die Chronifizierungsrate der HDV/HBV-Simultaninfektion entspricht der einer klassischen HBV-Monoinfektion und liegt bei Infektion im Erwachsenenalter bei etwa 1–5%. Die HDV-Superinfektion verläuft häufiger (bis zu 90% der Fälle) chronisch [116, 147] (IIa). Möglicherweise spielt der HDV-Genotyp eine Rolle für den klinischen Verlauf. So scheint im Vergleich zu anderen Genotypen der HDV-Genotyp 1 mit einer höheren Rate von fulminanten akuten Verläufen und einem schlechteren Überleben bei chronischer Infektion assoziiert zu sein [402] (IIc).

Mit wenigen Ausnahmen [172, 243] (IIc) zeigen Untersuchungen, dass die HBV/HDV-Koinfektion im Vergleich zur HBV-Monoinfektion ungünstiger verläuft [118, 120, 345, 372, 392] (IIb). Die Progression zur Leberzirrhose findet ca. 10–15 Jahre früher statt als bei der alleinigen Hepatitis B [120, 426] (IIb). Nach Eintritt eines zirrhotischen Leberumbaus ist das Risiko für eine Leberdekompensation und für ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) bei der HBV/HDV-Koinfektion höher als bei der HBV-Monoinfektion [118, 120] (IIb). Die 5-Jahres-Mortalität ist bei Patienten mit Hepatitis B und D gegenüber Patienten mit alleiniger Hepatitis B ungefähr verdoppelt [118, 120] (IIb).

Die Evidenz für die Behandlung der Hepatitis D beruht nur auf wenigen Studien mit geringen Fallzahlen. Die antivirale Wirksamkeit von Standard-Interferon alfa in einer Dosis von 9–10 Mio. IU 3 × /Woche subkutan (s. c.) über eine Dauer von 12 Monaten ist gering, die virologischen Response-Raten belaufen sich auf 0–20% bei Testung mittels RT-PCR [300] (IIb). Möglicherweise kann durch die Gabe von PEG-Interferon alfa das Ansprechen verbessert werden. In mehreren kleineren, nicht randomisierten Studien konnte durch eine Therapie mit PEG-Interferon alfa nach einer 12–18-monatigen Therapie bei 17–43% der Patienten eine dauerhafte Virussuppression und Normalisierung der ALT erzielt werden [40, 109, 300] (IIb). Kasuistiken und kleinere Studien legen nahe, dass durch eine länger dauernde Interferon-alfa-Therapie (> 12 Monate) bei der Hepatitis D die virologischen Ansprechraten verbessert werden können [146, 221, 300] (IIb). Welche Faktoren ein Ansprechen auf die Interferontherapie begünstigen, ist nicht systematisch untersucht. Möglicherweise ist ein fehlender Virusabfall zum Monat 6 ein verlässlicher prädiktiver Faktor für ein Nichtansprechen [40, 109] (IIb).

Während der Therapie mit Interferon alfa wurde in bisherigen Untersuchungen eine Normalisierung der Transaminasen in 12–70% der Fälle beobachtet [114, 136, 262, 357, 358] (Ib). Die Normalisierung der Transaminasen kann während der Interferon-alfa-Therapie trotz fehlendem virologischen Ansprechen auftreten und auch nach Beendigung der Therapie trotz persistierender Virämie andauern und mit einer Fibroseregession verbunden sein [92, 114, 115] (Ib).

Für Lamivudin, Adefovir, Famciclovir und Ribavirin konnte in Pilotstudien mit kleinen Patientenzahlen ein biochemisches oder virologisches Ansprechen nicht nachgewiesen werden [135, 219, 454, 472] (IIb). Ein sinnvoller Einsatz von Nukleosid- oder Nukleotid-Analoga könnte allerdings bei Patienten mit Hepatitis Delta bestehen, die eine signifikante HBV-Replikation aufweisen. Die begleitende Hepatitis B sollte in jedem Falle optimal therapiert werden, sofern eine Behandlungsindikation vorliegt (s. AG 2 und 3).

Die Kombination von Interferon alfa mit Lamivudin und Ribavirin ergab keinen zusätzlichen Nutzen gegenüber einer Interferonmonotherapie. Für eine Kombination aus pegyliertem Interferon und Adefovir konnte in einer Multicenterstudie eine relative hohe HBsAg-Serokonversionsrate von 10% und eine deutliche Reduktion der Menge an HBsAg beobachtet werden [473] (Ib).

Bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose sollte eine Lebertransplantation erwogen werden. Sie zeigt bei HDV/HBV-Koinfizierten 5-Jahres-Überlebensraten bis zu 90%. HBV-Monoinfizierte haben nach Transplantation deutlich schlechtere 5-Jahres-Überlebensraten. Die besseren Überlebensraten bei HDV/HBV-Koinfizierten sind begründet durch eine im Vergleich zur HBV-Monoinfektion geringere Reinfektions- und Abstoßungsrate [261, 278, 344, 369, 370] (IIb).

Für eine antivirale Behandlung der akuten Hepatitis D gibt es keine Evidenz. Patienten mit fulminanter Hepatitis sollten für eine orthotope Lebertransplantation evaluiert werden. Die 5-Jahres-Überlebensraten liegen bei etwa 70% und sind damit schlechter als bei Lebertransplantation aufgrund einer HDV-Leberzirrhose [369] (IIb). Zur Primär- und Postexpositionsprophylaxe der Hepatitis D sind die gleichen Maßnahmen zu ergreifen wie bei der Hepatitis B. Ein Impfschutz gegen HBV schützt auch vor einer HDV-Infektion (s. AG 5).

HBV/HCV-Koinfektion

Fragestellungen

Bei welchen Patienten mit HBV/HCV-Koinfektion soll eine Therapie durchgeführt werden?

Wie soll die antivirale Therapie durchgeführt werden?

Empfehlung:

- ▶ Eine antivirale Therapie der HBV/HCV-Koinfektion sollte aufgrund der erhöhten Morbidität bei Koinfektion im Vergleich zur Monoinfektion bei Patienten mit entzündlicher Aktivität und/oder Fibrose angestrebt werden (B).
- ▶ Die chronisch replikative Hepatitis C (HCV-RNA positiv) bei inaktivem HBsAg-Trägerstatus sollte im Hinblick auf die Therapieindikation, Auswahl und Dauer der Medikamente wie eine alleinige Hepatitis C behandelt werden (C).
- ▶ Bei chronisch replikativer Hepatitis C und Hepatitis B (HBV-DNA positiv > 10⁴ Kopien/ml bzw. > 2 × 10³ IU/ml) sollte eine Therapie mit pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin über 48 Wochen erwogen werden (C).
- ▶ Bei Persistenz der HBV-Replikation (> 10⁴ Kopien/ml bzw. > 2 × 10³ IU/ml) nach Ende der Interferon-Behandlung sollte die Hepatitis B mit Nukleos(t)id-Analoga behandelt werden (C).

Konsens: 92%

Erläuterung:

Sowohl die akute HCV-Superinfektion bei bestehender chronischer Hepatitis B als auch umgekehrt die akute HBV-Superinfektion bei bestehender chronischer Hepatitis C ist häufig durch

schwere Verläufe bis hin zum fulminanten Leberversagen charakterisiert [59, 243] (IIb). In Querschnittsstudien zeigt sich eine 2- bis 4-fach höhere Zirrhose-Prävalenz bei Patienten mit HBV/HCV-Koinfektion im Vergleich zu Patienten mit HCV-Monoinfektion [365, 475] (IIIb). Zusätzlich ist bei Patienten mit HBV/HCV-Koinfektion eine höhere Rate an Komplikationen der Leberzirrhose beschrieben [53, 177] (IIIb), insbesondere eine etwa verdoppelte HCC-Inzidenz im Vergleich zur HBV- oder HCV-Monoinfektion [20] (IIb).

Inwieweit eine sogenannte „okkulte Hepatitis B“ (HBsAg negativ, HBV-DNA im Serum nachweisbar) den natürlichen Verlauf der chronischen Hepatitis C beeinflusst, ist unklar. Während einige Fallkontrollstudien eine signifikant höhere Zirrhose-Prävalenz und HCC-Inzidenz für die okkulte HBV-Koinfektion aufzeigten, konnten andere Untersuchungen keine erhöhte Fibroseprogressionsrate demonstrieren [35, 84, 171, 323] (IIc).

Die Studien zur Therapie der HBV/HCV-Koinfektion sind hinsichtlich Therapiedauer, Interferondosis, der Hepatitis-B-Serologie/HBV-DNA uneinheitlich und hinsichtlich des HCV-Genotyps und der HCV-Viruslast nicht kontrolliert [60, 128, 442, 477] (IIIb). Daten zu pegylierten Alfa-Interferonen liegen nicht vor. Die Interferon-alfa-/Ribavirin-Kombinationstherapie [60] (IIIb), hohe Interferondosen [427] (IIb) und eine Therapiedauer von 12 Monaten scheinen einer Interferon-alfa-Monotherapie, niedrigen Interferon-alfa-Dosen und einer kurzen Therapiedauer überlegen zu sein [60, 128, 442, 477] (IIIb). Für die Kombinationstherapie aus Standard-Interferon-alfa-/Ribavirin lag die anhaltende Hepatitis-C-Virus-Suppression bei 58% und 69% und zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen HBV/HCV-koinfizierten und HCV-monoinfizierten Patienten [60] (IIIb).

HBV/HCV/HDV-Dreifach-Infektion

Fragestellungen

Bei welchen Patienten mit HBV/HDV/HCV-Koinfektion soll eine Therapie durchgeführt werden?

Wie soll die antivirale Therapie durchgeführt werden?

Empfehlung:

- ▶ Aufgrund der erhöhten Morbidität der HBV/HDV/HCV-Koinfektion sollte bei allen Patienten mit entzündlicher Aktivität und/oder Fibrose eine antivirale Therapie erwogen werden (B).
- ▶ Es kann keine durch Studien abgesicherte Empfehlung zur Therapie der HBV/HDV/HCV-Koinfektion gegeben werden. Eine Therapie mit pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin über 48 Wochen sollte erwogen werden (C).
- ▶ Bei Persistenz der HBV-Replikation $> 10^4$ Kopien/ml (2×10^3 IU/ml) nach Interferon-alfa-/Ribavirintherapie sollte die Hepatitis B mit Nukleos(t)id-Analoga therapiert werden (C).

Konsens: 100%

Erläuterung:

Bei einer HBV/HDV/HCV-Koinfektion dominiert im Verlauf die HCV-Infektion [186, 247, 281, 324, 364] (IIIb). In Querschnittsuntersuchungen fand sich eine höhere entzündliche Aktivität und höhere Zirrhoserate bei Vorliegen einer chronischen HBV/HDV/HCV-Koinfektion als bei einer HBV/HCV-Koinfektion bzw. HBV- oder HCV-Monoinfektion [281, 364, 442] (IIIb). Eine akute Hepatitis-D-Superinfektion auf eine bestehende HBV/HCV-Koinfektion scheint hinsichtlich Leberdekomensation und Mortalität

günstiger zu verlaufen als eine akute Hepatitis-C-Superinfektion auf eine bestehende HBV/HDV-Infektion [247] (IV). Kontrollierte Studien zum Verlauf und zur Therapie der HBV/HDV/HCV-Koinfektion liegen nicht vor.

HBV/HIV-Koinfektion

Fragestellungen

Sollen Patienten mit HBV/HIV-Koinfektion regelmäßig untersucht werden?

Bei welchen Patienten mit HBV/HIV-Koinfektion soll eine Therapie durchgeführt werden?

Empfehlung:

Verlaufsuntersuchungen:

- ▶ Aufgrund der erhöhten Hepatotoxizität der HAART bei Koinfektion sollte die klinische Aktivität der Hepatitis B alle 3–6 Monate überprüft werden (C).

Therapieindikation:

- ▶ Die chronisch-replikative Hepatitis B mit entzündlicher Aktivität/Fibrose sollte bei HIV-Koinfizierten unabhängig vom Immunstatus behandelt werden (B).
- ▶ Bei Vorliegen einer Leberzirrhose ist eine Therapie unabhängig von der entzündlichen Aktivität indiziert (A).

Konsens: 100%

Erläuterung:

Patienten mit einer HIV-Infektion und akuter HBV-Infektion haben im Vergleich zu HIV-negativen Personen ein drei- bis sechsfach erhöhtes Risiko, chronische Träger des HBV zu werden [24, 150] (IIb).

Der natürliche Verlauf der Hepatitis B bei HIV-positiven Patienten ist gegenüber HBV-Monoinfizierten durch eine gesteigerte Prävalenz von Markern einer aktiven Virusreplikation (HBeAg, HBV-DNA) gekennzeichnet, die mit fortschreitender Immundefizienz zunimmt. Dies ist auf die reduzierte Immunantwort im Rahmen der HIV-Infektion zurückzuführen. Die Folge ist eine reduzierte Entzündungsreaktion mit laborchemisch messbarer geringerer Transaminasenerhöhung im Blut [23] (IIb). Demgegenüber steht histologisch eine deutlich vermehrte Fibroseprogression und damit ein erhöhtes Risiko der Leberzirrhoseentstehung, die zu einer verringerten Überlebensrate bei HIV/HBV-Koinfizierten gegenüber HBV-monoinfizierten Patienten führt [202, 414] (IIb). Der Nutzen einer Nukleos(t)id-Therapie zur Vermeidung der Erkrankungsprogredienz bei Vorliegen einer Leberzirrhose ist bei HBV-Monoinfizierten [246] (Ib) und Koinfizierten gezeigt [333] (IIa).

Die chronische Hepatitis B hat im Zeitalter von HAART (hochaktive antiretrovirale Therapie) keinen Einfluss auf das virologische und immunologische Ansprechen einer antiretroviralen Therapie und den Verlauf der HIV-Infektion [202, 351] (IIa). Eine erhöhte Morbidität und möglicherweise Mortalität aufgrund der Hepatotoxizität der HAART wurde bei HIV/HBV-koinfizierten Patienten beschrieben [275, 397, 453] (IIa). Alle antiretroviralen Substanzen können hepatotoxisch sein, insbesondere trifft dies aber auf die nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) Didanosin und Stavudin und die nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI) Nevirapin zu [275, 435] (IIb). Gegenüber einer HAART-induzierten Hepatotoxizität ist bei HIV/HBV-koinfizierten Patienten ein Schub der Hepatitis B im Rahmen einer Immunrekonstitution nach HAART-Einleitung abzugrenzen.

Fragestellungen

Wie soll die antivirale Therapie durchgeführt werden?

Welche Besonderheiten in der Therapie sind aufgrund der HIV-Koinfektion zu berücksichtigen?

Empfehlung:

- ▶ Die Behandlungsstrategie sollte sich an Transaminasen (Leberhistologie), HBV-Viruslast, HBV-Genotyp (im Falle einer vorgesehenen Interferon-alfa-Therapie), HBeAg-Status, HBV-Resistenzvarianten/antiretroviraler Vorbehandlung und am Immunstatus (CD4-Zellzahl) des Patienten orientieren (B).
- ▶ Die Behandlung der chronischen Hepatitis B bei HIV-Koinfizierten ohne unmittelbare Indikation für eine antiretrovirale Therapie kann in Anlehnung an die Behandlung bei HBV-Monoinfizierten mit Interferon alfa oder Nukleos(t)id-Analoga erfolgen (B). Dabei ist zu berücksichtigen, dass zur Vermeidung von HIV-Resistenzen Nukleos(t)id-Analoga ohne gleichzeitige HIV-Wirksamkeit eingesetzt werden.
- ▶ Besteht eine antiretrovirale Therapieindikation, sollte die chronische HBV-Infektion nicht mehr separat, sondern im Rahmen der HAART behandelt werden (B). Dabei sollte bevorzugt eine Kombination zweier Reverse-Transkriptase-Hemmer mit Aktivität gegen HIV und HBV eingesetzt werden (B).
- ▶ Für Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose, gutem Immunstatus und effektiver HAART ist die Lebertransplantation eine Therapieoption (C).

Konsens: 94%

Fragestellung

Wie soll die antivirale Therapie überwacht werden?

Empfehlung:

- ▶ Therapieüberwachung und Therapieanpassungen sollten unter Beachtung der HIV-Koinfektion entsprechend den Empfehlungen bei HBV-Monoinfizierten (AG3) durchgeführt werden.
- ▶ Das komplette Absetzen von HBV-wirksamen Nukleos(t)id-Analoga sollte aufgrund des Risikos von fulminanten Reaktivierungen der Hepatitis B vermieden werden.

Erläuterung:

Alfa-Interferone

Die klinischen Erfahrungen zur Therapie einer chronischen Hepatitis B bei HIV-Infizierten mit Interferon alfa resultieren aus nur wenigen randomisierten kontrollierten Studien älteren Datums vor der HAART-Ära [30, 282, 456] (Ib). Darüber hinaus liegen einige unkontrollierte Studien mit überwiegend kleinen Fallzahlen vor [94, 96, 267, 481] (IIb). Aus diesen Studien und verschiedenen Meta-Analysen (unter Einschluss aller behandelten Patienten mit unterschiedlich ausgeprägtem Immundefizit) konnte ein Therapieansprechen bei Therapieende mit Verlust des HBeAg bzw. nicht mehr nachweisbarer HBV-DNA bei weniger als 20% der Therapierten erzielt werden, so dass die Behandlungsergebnisse schlechter waren als die bei HBV-Monoinfizierten [96, 267, 331, 456, 481] (Ib). Durch Interferon alfa kann in einer begrenzten Therapiezeit eine klinische Ausheilung einer chronischen Hepatitis B mit Verlust des HBsAg und Anti-HBs-Serokonversion erreicht werden. Sehr selten kann es dennoch zu einer Reaktivierung bei schwerer Immundefizienz kommen, da keine vollständige Virus-Eradikation erreicht werden kann (Persistenz der cccDNA). Eine In-

terferon-alfa-Therapie ist im Unterschied zur Nukleos(t)id-Analoga-Therapie unproblematisch in Bezug auf eine HBV- oder HIV-Resistenzentwicklung.

Bei immunkompetenten Patienten unterscheiden sich die Voraussetzungen und prädiktiven Parameter einer Interferon-Therapie der chronischen HBV-Infektion nicht wesentlich von Nicht-HIV-Infizierten [96, 396, 413] (Ia). HBeAg-positive Patienten mit hoher ALT-Aktivität, niedriger HBV-DNA-Konzentration und günstigem HBV-Genotyp zeigen die besten Ansprechraten [95, 108, 122, 184, 432, 455] (Ia).

Die HBeAg-Serokonversionsrate ist bei Immunkompetenten unter Interferon-alfa-Therapie höher als unter Nukleosid-Analoga-Therapie [17, 104, 163] (Ib). Bei Patienten mit niedrigen CD4-T-Zellen und unkontrollierter HIV-Replikation ist das Ansprechen auf eine Interferon-alfa-Therapie deutlich schlechter, zudem ist die Nebenwirkungsrate höher [96, 396, 456] (Ia).

Die CD4-Zellzahl ist deshalb ein entscheidender Parameter für die Wahl des Therapieregimes (Interferon alfa oder Nukleos(t)id-Analoga). Bei HBeAg-negativen Patienten und/oder Patienten mit ungünstigem HBV-Genotyp wird wegen der eingeschränkten Ansprechraten auf Interferon alfa eine Behandlung mit Nukleos(t)id-Analoga favorisiert [16, 395] (IIa).

Bei HIV-negativen Patienten mit chronischer Hepatitis B hat sich pegyliertes Interferon alfa bei vergleichbarer oder leicht überlegener Wirksamkeit gegenüber Standard-Interferon alfa durchgesetzt [71] (Ib) und kann daher auch bei HBV/HIV-Koinfizierten angewandt werden. Wie bei Monoinfizierten ist Interferon alfa bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung mit großer Vorsicht einzusetzen, bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose kontraindiziert.

Nukleos(t)id-Analoga

Derzeit verfügbare Nukleos(t)id-Analoga können in solche ohne HIV-Wirksamkeit (Telbivudin) und solche mit HIV-Wirksamkeit (Lamivudin, Tenofovir, Emtricitabin) eingeteilt werden. Adefovir ist nur bei hoher, nephrotoxischer Dosierung (120 mg/Tag), wahrscheinlich jedoch nicht in der niedrigen HBV-wirksamen Dosierung (10 mg/Tag) gegen das HI-Virus wirksam.

Die Datenlage zum Einsatz von Entecavir bei HIV-Patienten ist unklar, da eine Induktion von HIV-Resistenzen zum jetzigen Zeitpunkt nicht ausgeschlossen werden kann (www.fda.gov/medwatch/safety/2007/Baraclude_DHCP_02-2007.pdf, www.fda.gov/medwatch/safety/2007/Baraclude_PI.pdf).

Monotherapie

Für Lamivudin konnte in einer gepoolten Analyse von 13 Kohortenstudien mit 2041 Patienten eine Reduktion der Lebersterblichkeit für eine mittlere Beobachtungsdauer von 4 Jahren nachgewiesen werden [332] (IIa). Für Lamivudin wurde jedoch eine rasche Entwicklung von Resistenzen des HBV nachgewiesen [17] (IIb). Die zeitliche Dynamik der Resistenzentwicklung des HBV gegen Lamivudin ist für HIV/HBV-koinfizierte Patienten vergleichbar mit der von HBV-monoinfizierten Patienten [17, 209] (Ib). Die Resistenzentwicklung des HBV gegenüber Lamivudin ist mit einer reduzierten Überlebensrate und vermehrten Komplikationen der Leberzirrhose vergesellschaftet [93, 246] (Ib).

Adefovir in der Dosierung von 10 mg/Tag zeigt verglichen mit Lamivudin eine weniger stark ausgeprägte antivirale Potenz bei gleichzeitig deutlich verzögerter Entstehung von Resistenzmutationen [18, 446] (IIb). HIV-Resistenzmutationen gegenüber Adefovir sind bislang nicht bekannt [87, 386] (IIb).

Tenofovir scheint gegenüber Adefovir mit einer stärkeren Virus-suppression verbunden zu sein [317, 420] (Ib), es wurde bisher lediglich eine mit einem klinischen Versagen von Tenofovir assoziierte Mutation beschrieben [385] (Ib).

Entecavir hat in einer Dosierung von 0,5 mg/Tag eine dem Lamivudin überlegene antivirale Wirksamkeit über 48 Wochen bewiesen [45, 214] (Ib). Für Lamivudin-resistente HBV-Isolate ist die Wirkung von Entecavir reduziert [389] (Ib). Für die Therapie der HIV/HBV-Koinfektion mit Telbivudin liegen bisher keine Daten vor.

Die allgemeinen Empfehlungen zum Monitoring und zu Therapieanpassungen der HBV-Therapie entsprechen den Richtlinien bei HBV-Monoinfizierten (AG3).

Kombinationstherapie

Für HBV/HIV-koinfizierte Patienten mit einer antiretroviralen Therapieindikation sind HBV-Polymerase-Inhibitoren mit einer simultanen Wirkung auf das HBV und das HIV zu bevorzugen. Die Indikation zur Kombinationstherapie ist durch die Indikation zur HIV-Therapie gegeben. Aufgrund der geringen Resistenzentwicklung und der nach ersten Studiendaten auch für HBV guten antiviralen Wirksamkeit ist Tenofovir die Therapie der Wahl [317, 420] (IIc). In der Praxis wird häufig eine Kombinationstherapie aus Tenofovir mit Lamivudin oder Emtricitabin durchgeführt. Dass eine solche Kombinationsbehandlung gegen Hepatitis B wirksamer als eine Monotherapie ist, ist derzeit durch Studien nicht belegt. Theoretische Gründe sprechen für eine bessere Wirkung einer antiviralen Kombinationstherapie insbesondere für die hochreplikative HBV-Infektion. Die Kombinationstherapie führt nicht zwangsläufig zu einer Potenzierung der Virussuppression [213, 249, 380] (Ib). Allerdings kann durch die Kombinationstherapie bestimmter Nukleos(t)id-Analoga sowohl bei HBV-Monoinfizierten als auch bei HBV/HIV-Koinfizierten die Selektion von resistenzvermittelnden Mutationen verringert werden [129, 216] (Ib). Generell ist jedoch anzumerken, dass Studien zur Kombinationstherapie maximal etwa 50 Patienten pro Arm enthielten. Zudem ist die kurze Beobachtungsdauer von 1 bis 2 Jahren für den Nachweis einer nennenswerten Resistenzentwicklung gegenüber Nukleosid-Analoga vermutlich nicht ausreichend.

Lebertransplantation

Für HBV/HIV-koinfizierte Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose kann die Lebertransplantation eine therapeutische Option sein. Das Risiko einer Leber-Dekompensation ist bei HIV-Koinfizierten höher als bei Nichtkoinfizierten [319, 335] (IIb, IIb). Während in der Ära vor Einführung der HAART die 3-Jahres-Überlebensraten in kleinen Fallserien und retrospektiven Analysen bei ungefähr 40% lagen, konnten nach Einführung der HAART bei selektierten Patienten die 3-Jahres-Überlebensraten und Transplantat-Überlebensraten auf etwa 70% gesteigert werden [286, 295, 334] (IIa). Der Verlauf bei HBV/HIV-Koinfizierten nach Lebertransplantation erscheint relativ günstig. Allerdings war die Nachbeobachtungszeit kurz und die Subgruppe der HBV/HIV-Koinfizierten klein.

Die Indikation zur Lebertransplantation unterscheidet sich bei HBV/HIV-Koinfektion nicht von der bei HIV-Monoinfektion. Als gängige Kriterien gelten für Patienten unter einer HAART eine CD4-T-Zellzahl von 100–200 Zellen/ μ l, eine nicht nachweisbare HIV-RNA und das Fehlen von opportunistischen Infektionen in der Vorgeschichte.

HBV/HCV/HIV und HBV/HDV/HIV-Dreifach-Infektion

Fragestellungen

Bei welchen Patienten mit HBV/HDV/HIV-Koinfektion soll eine Therapie durchgeführt werden?

Wie soll die antivirale Therapie durchgeführt werden?

Welche Besonderheiten in der Therapie müssen aufgrund der HIV-Koinfektion berücksichtigt werden?

Empfehlung:

- ▶ HIV-infizierte Patienten mit einer HBV-HCV-Koinfektion oder einer HBV-HDV-Koinfektion sollten für eine Behandlung evaluiert werden (B).
- ▶ Die Therapie orientiert sich an der klinisch im Vordergrund stehenden Virushepatitis und entspricht den bei den HBV/HDV- und HBV/HCV-Doppelinfektionen etablierten Prinzipien unter Berücksichtigung des Immunstatus und der Notwendigkeit einer HAART (C).

Konsens: 97%

Erläuterung:

Bei Vorliegen multipler Infektionen ist mit einer rascheren Progression zur Leberzirrhose und mit ungünstigeren klinischen Verläufen zu rechnen [6, 33, 243, 387] (IIb). Einer frühzeitigen Diagnosestellung und Therapie kommt deshalb eine besondere Bedeutung zu, da mit fortschreitendem HIV-assoziiertem Immundefekt nicht nur die Behandlungserfolge bei Therapie der Virushepatitiden eingeschränkt sind, sondern auch mit erheblichen Toxizitätsproblemen durch die HAART zu rechnen ist. Es existieren keine durch kontrollierte Studien abgesicherten Empfehlungen zur Therapie einer HBV/HCV/HIV- und HBV/HDV/HIV-Dreifach-Infektion. Unter Berücksichtigung des Immunstatus und der Notwendigkeit einer HAART ist die Behandlung an den Prinzipien der jeweiligen Doppelinfektionen (HBV/HCV bzw. HBV/HDV) zu orientieren.

AG 7: Hepatitis B im Kindes- und Jugendalter



AG-Leiter: Wirth, S., Wuppertal

AG-Teilnehmer:

1. Buderus, S., Bonn
2. Henneke, P., Freiburg
3. Lang, T., Starnberg
4. Melter, M., Regensburg
5. Schmidt-Choudhury, A., Bochum
6. Wirth, S., Wuppertal
7. Zimmer, K.-P., Gießen

Die akute Hepatitis B wird aufgrund häufig symptomarmer Verläufe relativ selten diagnostiziert.

Die chronische Hepatitis B im Kindes- und Jugendalter ist eine seltene Erkrankung. Aufgrund einiger Unterschiede im klinischen Verlauf und in Bezug auf Therapiemöglichkeiten (kein Medikament hat in Europa bisher eine Zulassung) ist es sinnvoll, diese Altersgruppe in einem Kapitel separat zu betrachten.

Epidemiologie

Von der Gesamtzahl der ca. 400 000 HBV-Träger in Deutschland werden nur etwa 5% für das Kindes- und Jugendalter geschätzt. Allerdings wird davon ausgegangen, dass fast $\frac{1}{3}$ der Träger die Infektion im Kindesalter erworben hat. Hiervon

sind besonders Migrantenkinder betroffen. Die Übertragung des HBV erfolgt vor allem durch ungeschützten Sexualverkehr (30–50% der Erkrankten sind hierzulande Jugendliche und junge Erwachsene), durch Kontakt mit infektiösem Material und perinatal [348] (IV). Bei hoher Konzentration von HBV im Blut reichen für eine Infektion minimale Blutmengen von 0,1 µl aus. Die Übertragung der Viren kann somit immer auch über Haut- und Schleimhautläsionen erfolgen. Das HBV kann durch medizinische und zahnärztliche Eingriffe, Tätowieren, Piercing etc. übertragen werden. Transfusionen und die Gabe von Blutprodukten (Gerinnungspräparate, Immunglobuline, Humanalbumin, tiefgefrorenes Frischplasma, etc.) stellen kein nennenswertes Risiko mehr dar. Eltern können mit ihren Kindern ganz normalen zärtlichen Kontakt pflegen [415] (IV).

Bei der vertikalen Transmission erfolgt die Infektion des Kindes in der Regel sub partu. Bis zu 5% der Neugeborenen infizierter Mütter werden intrauterin infiziert. Bei diesen Kindern kann bereits am 1. Lebenstag im Venenblut (nicht Nabelschnurblut) HBsAg und meist auch HBV-DNA und Anti-HBc-IgM nachgewiesen werden. Die Infektionsrate sub partu der Neugeborenen HBeAg-positiver Mütter beträgt 70–95%. Die Infektionsrate ist niedriger, wenn die Mütter HBeAg-negativ (20–25%) bzw. Anti-HBe-positiv (ca. 10%) sind.

Ist die HBeAg-Negativität der Mutter mit der Präsenz einer Prä-Core-Mutante verbunden, kann bei einer Infektion beim Kind – typischerweise im Alter von 2–4 Monaten – eine fulminante Hepatitis auftreten [50, 338] (IIIb). Die Mütter von vertikal infizierten Kindern sind meistens asymptomatische chronische HBsAg-Träger; eine akute Hepatitis B liegt nur selten vor. Die Inkubationszeit beträgt etwa 90 Tage (40–180 Tage). In seltenen Fällen infizieren sich Kinder auch perinatal, wenn eine HBsAg-Mutante vorliegt, gegen die die Anti-HBs-Antikörper nicht neutralisierend wirken [405] (IV).

Hepatitis-B-Infektionen, die im Rahmen einer Chemotherapie erworben werden, verlaufen ähnlich wie neonatale Infektionen [140, 208] (IV).

Klinisches Bild

Klinisch ist die chronische Hepatitis B von anderen Hepatitisformen nicht zu unterscheiden. Asymptomatische und subklinische Formen sind häufig. Das gilt besonders für das Neugeborenenalter. Extrahepatische Manifestationen wie z. B. Arthralgien, Exantheme (unter anderem Gianotti-Crosti-Syndrom), Myalgien, Vaskulitis, Kryoglobulinämie, Glomerulonephritis und Myo-Perikarditis können auftreten [415] (IV).

Prognose

Die Letalität der fulminanten Hepatitis ist unbehandelt sehr hoch (bis 80%). Die Chronifizierungsrate ist altersabhängig. Sie beträgt bei Infektion im Neugeborenenalter bis zu 95%, im Alter von ein bis fünf Jahren etwa 25–40% und im Schulkinder- und Erwachsenenalter ca. 5% (–10%). Ein kleiner Teil der chronisch infizierten Kinder entwickelt eine Leberzirrhose oder sehr selten ein hepatozelluläres Karzinom. Darüber hinaus sind Patienten mit einer HBV-Infektion einschließlich der HBsAg-Träger durch eine Superinfektion mit HDV und einer damit verbundenen Progredienz der Krankheit gefährdet [348, 415] (IV). Die chronische Hepatitis B kann über viele Jahre stabil sein, dann aber, besonders wenn die Kinder HBeAg-positiv bleiben, auch in eine aktive Hepatitis übergehen. Die Prognose der chronisch-aktiven Hepatitis B wird von der entzündlichen Aktivität bestimmt. Es gibt milde, progrediente Formen, die sich bessern, und For-

men, bei denen bis zur Hälfte der Patienten eine Leberzirrhose mit den weiteren Folgen Leberkoma und primäres Leberzellkarzinom entwickelt. Nach Infektion in den ersten Lebensjahren dürfte das Leberzirrhoserisiko bis zum Erreichen des Erwachsenenalters in Deutschland etwa 5% betragen [26, 195] (IIIb).

Letztendlich wird die Prognose der chronischen Hepatitis vom Zeitpunkt der Serokonversion von HBeAg zu Anti-HBe bestimmt. Die spontane jährliche Serokonversion beträgt bei Kindern etwa 8–10%, sie ist aber bei denjenigen mit einer vertikalen Transmission und nach einer immunsuppressiven Therapie deutlich niedriger. Eine spontane Serokonversion zu Anti-HBs und damit eine Heilung der chronischen Hepatitis wird bei weniger als 0,5% der Kinder/Jahr beobachtet. In seltenen Fällen kann es bei Anti-HBe-serokonvertierten Kindern zu einer Reaktivierung des HBeAg, meist mit Progredienz der Krankheit, kommen [256, 415] (IV).

Alkoholkonsum, hepatotoxische Medikamente und Drogen (Ecstasy) verschlechtern die Prognose der Erkrankung.

HBeAg-positive HBsAg-Träger sollten im Kindes- und Jugendalter halbjährlich kontrolliert werden. Nach Serokonversion zu Anti-HBe sind jährliche Untersuchungen ausreichend.

Diagnose

Fragestellung

Wie wird die Diagnose gestellt?

Empfehlung:

Die Diagnostik der Hepatitis B im Kindesalter sollte sich an der Diagnostik im Erwachsenenalter orientieren und mindestens die Bestimmung von HBsAg, HBeAg, Anti-HBe und HBV-DNA sowie der Transaminasen umfassen. Eine Leberhistologie ist nicht obligatorisch (A).

Konsens: 97%

Erläuterung:

Die Vorgehensweise zur Diagnose einer Hepatitis B unterscheidet sich im Kindes- und Jugendalter nicht wesentlich von der bei Erwachsenen. Die für die Praxis wichtigsten Marker der aktiven Virusreplikation und damit der Infektiosität sind HBeAg und HBV-DNA. Die chronische Hepatitis B ist durch eine HBsAg-Trägerschaft von mehr als 6 Monaten gekennzeichnet. In der frühen HBeAg-positiven Phase ist die Rate der Virusreplikation hoch, mit häufig $> 10^9$ HBV-Genomen pro ml Serum. In der späteren Anti-HBe-positiven Phase ist die Virusreplikation niedriger, mit HBV-DNA-Titern zwischen 10 und 10^4 Genomen/ml. Der Zeitpunkt der Serokonversion von HBeAg zu Anti-HBe ist individuell nicht prognostizierbar und gewöhnlich begleitet von einer Normalisierung der Transaminasen, einer auf unterhalb von 10^5 HBV-Genomen/ml liegenden HBV-DNA-Konzentration und einer reduzierten entzündlichen Aktivität im Lebergewebe [195] (IV). In dieser Phase ist die Infektiosität deutlich niedriger als vor der Serokonversion.

Bei Anti-HBe-positiven, HBeAg-negativen Kindern mit erhöhten Transaminasen oder mit ausgeprägter Virämie besteht der Verdacht auf das Vorliegen einer Prä-Core- („HBe-minus“-) Variante. Diese Patienten sind insgesamt selten, erkranken oft schwerer und zeigen manchmal eine rasche Progredienz zur Leberzirrhose. Eine „HBe-minus“-Variante kann bei einem Patienten zusammen mit dem Wildvirus als Quasispezies gemeinsam vorkommen, sodass es – in dieser Altersgruppe allerdings ebenso selten

– HBeAg-positive Konstellationen einer Infektion mit der Prä-Core-Variante gibt [451] (IV).

Die Kriterien zur Beurteilung der Histologie unterscheiden sich nicht von denen Erwachsener und berücksichtigen neben der entzündlichen Infiltration und dem Ausmaß der Leberzellnekrose den Fibrosegrad.

Bei vollständiger Immuntoleranz bestehen keine wesentlichen histologischen Veränderungen; der Patient wird als asymptomatischer HBsAg-Träger bezeichnet. Diese Kinder weisen in der Regel hohe HBV-DNA-Konzentrationen im Serum auf. Die histologische Untersuchung von Lebergewebe ist nicht obligatorisch, empfiehlt sich aber bei Verdacht auf einen progredienten Verlauf [89] (IV).

Therapie

Fragestellung

Welche Therapiemöglichkeiten und -ziele bestehen bei einer Hepatitis B im Kindesalter?

Empfehlung:

- ▶ Eine akute Hepatitis B im Kindesalter stellt nach dem aktuellen Wissensstand keine Behandlungsindikation dar (C).
- ▶ Eine Ausnahme stellt die fulminante Hepatitis dar. Hier sollte eine Behandlung mit Lamivudin erwogen werden (C).
- ▶ Bei chronischer Hepatitis B kann eine Behandlungsindikation vorliegen. Die Indikationsstellung zur Behandlung und deren Überwachung sollte hier von einem in diesem Gebiet erfahrenen Kinder-Gastroenterologen erfolgen (C).

Konsens: 100%

Erläuterung:

Für eine antivirale Therapie der akuten Hepatitis B liegen keine Daten vor. Es wird keine Behandlung empfohlen [415] (IV). Sollte sich im frühen Säuglingsalter eine schwere bzw. fulminante Hepatitis B entwickeln, besteht eine lebensgefährliche Erkrankung mit hoher Letalität. Es gibt Einzelberichte und Expertenerfahrung, dass der Verlauf bei sofortiger Behandlung mit dem Nukleosid-Analogen Lamivudin positiv beeinflusst werden kann [229] (IV).

Fragestellung

Welche Therapiemöglichkeiten und -ziele bestehen bei einer chronischen Hepatitis B im Kindes- und Jugendalter?

Empfehlung:

Das Therapieziel bei der Behandlung der chronischen Hepatitis B bei Kindern und Jugendlichen ist die Serokonversion zu Anti-HBe, da eine Elimination des Virus kaum möglich ist. Alfa-Interferon und Nukleosid-/Nukleotid-Analoga sind für die Altersgruppe nicht zugelassen, ein „off-label-use“ ist aber möglich (A). Bei wiederholt normalen Transaminasen sollte keine Behandlung erfolgen (A).

Konsens: 100%

Erläuterung:

Da bis heute keine effektive kausale Therapie der akuten und chronischen Hepatitis B existiert, muss bei der Beurteilung bzw. Indikationsstellung zu den verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten die Zielsetzung in Kenntnis des Spontanverlaufs in dieser Altersgruppe besonders bedacht werden. Da die Erkrankung in den

ersten beiden Lebensdekaden in der Regel keine ausgeprägte Progredienz bei sehr hoher Virusreplikation aufweist, sind replikationsmindernde Medikamente alleine über einen langen Zeitraum wenig hilfreich [156] (IV). Bei dieser Substanzgruppe muss mit Resistenzen gerechnet werden, was die weiteren Behandlungsoptionen erschwert. Im Kindes- und Jugendalter muss das Therapieziel – wenn schon eine Serokonversion zu Anti-HBs kaum möglich ist – die Serokonversion von HBeAg zu Anti-HBe sein. Die wesentlichen prognostischen Parameter wie Höhe der Serumtransaminasen und das Virusreplikationsniveau müssen bei der Indikationsstellung berücksichtigt werden. Unter Therapie mit Alfa-Interferon kann man bei normalen Transaminasen, die meist mit einer sehr hohen Virusreplikation assoziiert sind, mit einer Serokonversionsrate von 15 bis 25% rechnen; die Ergebnisse mit Nukleosid-/Nukleotid-Analoga liegen um ca. 10% niedriger. Mit zunehmendem Anstieg der Transaminasen wird die Ansprechrate besser.

Die spontane HBeAg/Anti-HBe-Serokonversionsrate steigt ebenso mit der Höhe der entzündlichen Aktivität und unterscheidet sich nach 5 bis 7 Jahren von den behandelten Fällen nicht signifikant. Bei einer erfolgreichen Behandlung wird die Serokonversion also zeitlich vorgezogen, die absolute Serokonversionsrate aber nicht erhöht [26, 27, 164, 190, 431] (Ib).

Es ist daher Konsens, Patienten mit einer geringen Serokonversionswahrscheinlichkeit nicht zu behandeln und die Therapie nur bei Patienten mit erhöhten Transaminasen zu diskutieren. Kinder und Jugendliche mit gleichzeitiger immunsuppressiver Therapie können im Indikationsfall z.B. zur Verringerung eines Reaktivierungsrisikos mit einem Nukleosid-/Nukleotid-Analogen behandelt werden [140] (IV).

Fragestellung

Mit welchen Medikamenten bestehen im Kindes- und Jugendalter Therapieerfahrungen?

Empfehlung:

- ▶ Empfehlung bei erhöhten Transaminasen und positivem HBeAg: Primär Interferon alfa, sekundär Nukleosid-/Nukleotid-Analoga. Mit PEG-Interferon alfa-2b liegen nur sehr eingeschränkte Erfahrung vor.
- ▶ In den seltenen Anti-HBe-positiven Fällen mit erhöhten Transaminasen ist eine primäre Behandlung mit Nukleosid-/Nukleotid-Analoga möglich (A).

Konsens: 97%

Erläuterung:

Es liegen Therapieerfahrungen mit Alfa-Interferon (sehr eingeschränkt mit PEG-Interferon alfa-2b), Lamivudin und Adefovir vor.

Interferon alfa

Man kann eine chronische Hepatitis B mit Interferon alfa behandeln. Indikationen für eine Behandlung sind: HBeAg-positive chronische Hepatitis B mit Erhöhung der Serumtransaminasen sowie in Einzelfällen HBeAg-negative chronische Hepatitis mit oder ohne Erhöhung der Serumtransaminasen und HBV-DNA > 10⁵ Kopien/ml. Letztere Gruppe kann auch mit einem Nukleosid-/Nukleotid-Analogen behandelt werden. Anti-HBe-positive Kinder mit normalen Transaminasen und DNA-Werten < 10⁴ Kopien/ml werden nicht behandelt. Als Kontraindikationen gelten Autoimmunerkrankungen, eine dekompensierte Leberzirrhose, ausgeprägte Thrombo-/Leukozytopenie und Gravidität. Die täg-

liche Dosis sollte 5 Mio. IU/m² KOF, maximal 10 Mio. IU/Tag, an 3 Tagen der Woche betragen. Die Dauer der Behandlung beträgt im Regelfall 6 Monate. Die Serokonversion von HBeAg zu Anti-HBe ist abhängig von der entzündlichen Aktivität vor Therapie und anderen Faktoren und kann mit 25–45% veranschlagt werden. Eine Ausheilung, d. h. Serokonversion zu Anti-HBs, wird bei 6–10% der Patienten erreicht [25, 102, 103, 393] (Ib). Bei Erwachsenen zeigt die Anwendung von pegyliertem Interferon alfa (nur eine Injektion pro Woche) gleiche Ergebnisse. Für Kinder liegen bisher keine publizierten Daten vor. Zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit chronischer Hepatitis B kann von therapeutfahrenden Ärzten Peginterferon alfa-2b „off label“ angewendet werden. Die Behandlung wird über 6 Monate mit einer Dosierung von 1,5 µg/kg und Woche frühestens ab dem vollendeten 3. Lebensjahr durchgeführt.

Fast alle Kinder zeigen Nebenwirkungen. Meistens sind es grippeähnliche Symptome. Schwere Nebenwirkungen wie Neutropenie, Krämpfe und Epistaxis sind selten und klingen nach Absetzen von Interferon alfa ab. Der Nachweis von Autoantikörpern ohne klinische Symptome einer Autoimmunkrankheit zwingt nicht zum Absetzen der Therapie. Auf die Schilddrüsenfunktion ist besonders zu achten; u. a. sollten TSH-Werte und Schilddrüsen-Autoantikörper wiederholt untersucht werden, da die Induktion einer Autoimmunthyreoiditis möglich ist. Unter der Behandlung kann es zu einer Reduktion der Wachstumsgeschwindigkeit kommen, die sich nach Absetzen der Medikation wieder normalisiert. Stimmungsschwankungen kommen häufiger vor, depressive Verstimmungen selten [195] (IV).

Bei einer wirksamen Interferonbehandlung können die Transaminasen vorübergehend ansteigen. Danach folgt die Serokonversion von HBeAg zu Anti-HBe mit und ohne Verlust von HBsAg. Die HBV-DNA-Konzentration liegt in der Regel unter 10⁴ Kopien/ml und es kommt zu einer histologischen Besserung. Bei einigen Patienten tritt die Serokonversion erst mehrere Monate nach Beendigung der Therapie ein [25, 272] (IV). Kinder mit einer vertikalen Transmission von HBV, geringer entzündlicher Aktivität im Lebergewebe, Patienten mit einer zusätzlichen HDV-Infektion und Kinder mit Immundefizienz sprechen schlechter auf die Therapie an [140, 208] (IV).

Nach Beendigung der Interferontherapie kann es zu einer Reaktivierung (Wahrscheinlichkeit ca. 5%) kommen. Eine Zweitbehandlung mit Interferon alfa ist von geringerer Effektivität [367] (IV).

Nukleosid-/Nukleotid-Analoga

Außer Interferon alfa sind bei Kindern und Jugendlichen das Nukleosid-Analogon Lamivudin und das Nukleotid-Analogon Adefovir eingesetzt worden. Diese Medikamente haben, z. T. in Kombination mit Interferon alfa, in der Behandlung der chronischen, aktiven Hepatitis B bezüglich der Serokonversion zu Anti-HBe keine besseren Resultate erzielt [78, 190, 298, 305, 368, 480] (Ib). Die Gabe von Kortikosteroiden ist nicht indiziert, auch nicht vor einer geplanten Alfa-Interferonbehandlung [144] (Ib).

Lamivudin kann bei Kindern (1 × 3 mg/kg KG/Tag per os, max. 100 mg/Tag) „off label“ angewendet werden. Die Medikation wird über ein Jahr verabreicht (individuell eventuell länger) und hat eine Serokonversion von HBeAg zu Anti-HBe bei 15 bis 25% zur Folge [190] (Ib). Sie liegt pauschal etwa 10% unterhalb der Serokonversionsrate bei einer Alfa-Interferonbehandlung. Auch hier spielt die entzündliche Aktivität vor Behandlungsbeginn eine Rolle. Bei einem Viertel der behandelten Patienten kommt es innerhalb von 12 bis 18 Monaten zur Selektion resis-

tenter Virusvarianten [190, 394] (Ib). Das Nukleotid-Analogon Adefovir hat nach gegenwärtigem Kenntnisstand den Vorteil, weniger HBV-Resistenzen zu induzieren. Es ist für Erwachsene zugelassen, für Kinder ist die Zulassung abhängig von der derzeit weltweit durchgeführten Zulassungsstudie.

In den seltenen Fällen mit dem Nachweis von Anti-HBe, erhöhten Transaminasen und/oder einer hohen Virusreplikation (> 10⁵ Kopien/ml) ist ein Therapieversuch mit einem Nukleosid-/Nukleotid-Analogon möglich.

Prophylaxe

Fragestellung

Welche prophylaktischen Maßnahmen sind sinnvoll?

Empfehlung:

Bei einer HBV-Infektion werden folgende Prophylaxe- und Hygiene-Maßnahmen empfohlen (A):

- ▶ Erziehung zur persönlichen Hygiene.
- ▶ Zulassung zu Gemeinschaftseinrichtungen uneingeschränkt möglich; aktive Immunisierung der Gruppenmitglieder und des Betreuungspersonals gemäß STIKO-Empfehlungen.
- ▶ Bei Kindern HBsAg-positiver Mütter ist postpartal eine sofortige aktive und passive Immunisierung obligatorisch.
- ▶ Aktive Immunisierung von Familienmitgliedern und Beziehungspersonen, normaler familiärer Umgang.

Konsens: 97%

Erläuterung:

Hygienische Maßnahmen verhindern die perkutane oder mukokutane Übertragung. Gefährdete Kinder sind daher frühzeitig zu einer sorgfältigen persönlichen Hygiene zu erziehen. Eine Isolierung des Patienten ist nicht notwendig.

HBsAg-positive Kinder können Kindereinrichtungen besuchen. Ihre Ausgrenzung ist heute nicht mehr zu tolerieren. Empfohlen wird, alle Gruppenmitglieder gemäß den STIKO-Empfehlungen aktiv zu immunisieren. Bei Kindern mit mangelnder Hygiene, Kindern mit aggressiven Verhaltensweisen (Beißen, Kratzen), immunsupprimierten Kindern sowie Kindern mit einer vermehrten Blutungsneigung oder entzündlichen Hautkrankheiten kann eine individuelle Entscheidung durch das Gesundheitsamt getroffen werden. Eltern und Betreuer sollten über ein bekanntes Infektionsrisiko gegebenenfalls informiert werden. Der Schulbesuch HBsAg-positiver Kinder ist in der Regel uneingeschränkt möglich [348] (IV).

Passive Immunprophylaxe

Die präexpositionelle, passive Immunprophylaxe hat durch die Möglichkeit der Impfung erheblich an Bedeutung verloren.

Die postexpositionelle, passive Immunprophylaxe sollte bei empfänglichen Personen immer sofort, spätestens innerhalb von 48 Stunden nach einer Inokulation mit virushaltigem Material erfolgen, so z. B. bei Blutkontakt der Schleimhäute (Auge, Verschlucken von Blut), bei Blutkontakt einer verletzten Haut (Beißen, Kratzen, Ekzem), nach Nadelstich oder Schnittverletzung, nach Sexualkontakt oder bei einer vermuteten vertikalen Transmission. Verwendet wird ein spezifisches Hepatitis-B-Immunglobulin, 0,06 ml/kg KG (maximal 5 ml) i. m. oder 0,12–0,2 ml bzw. 6–12 IU/kg KG (Neugeborene 0,4 ml/kg KG) i. v.. Gleichzeitig sollte aktiv geimpft werden.

Im Falle einer Exposition bei früher geimpften Kindern (perkutaner oder mukokutaner Kontakt mit HBsAg-positivem Material) sollte der Anti-HBs-Titer im Serum bestimmt werden. Ist die Konzentration < 10 IU/l, wird nachgeimpft, obwohl wahrscheinlich auch bei dieser Konstellation eine Immunität vorliegen dürfte. Ist die Immunreaktion nach der Impfung unbekannt oder ist eine Bestimmung des Anti-HBs-Titers nicht innerhalb von 12 Stunden möglich, sollte das Kind prophylaktisch Hepatitis-B-Immunglobulin, 0,06 ml/kg KG, maximal 5 ml, erhalten. Überflüssiges Immenserum sollte nicht verworfen, sondern bis zu einer Dosis von 0,5 ml/kg KG injiziert werden. Bekannte Hypo- und Nonresponder erhalten sofort Hepatitis-B-Immunglobulin.

Aktive Immunprophylaxe

Hierzulande werden vorwiegend Gen-H-B-Vax-K (5 µg HBsAg/0,5 ml) und Engerix-B Kinder (10 µg HBsAg/0,5 ml) verwendet. Die Grundimmunisierung besteht aus 3 Impfungen, die i. m. in den Oberarm oder bei Säuglingen in den lateralen Anteil des Oberschenkels verabreicht werden. Der Impfstoff darf nicht ins Fettgewebe und nicht intradermal injiziert werden. Deshalb ist die Glutealregion als Impfort nicht geeignet. Außerdem gibt es einen Kombinationsimpfstoff gegen Hepatitis A und B (Twinrix Kinder) für Kinder nach dem 1. Lebensjahr. Die HBV-Impfung ist in den Routineimpfplan für Säuglinge und Kleinkinder integriert.

Titerbestimmungen nach Impfung sind nur bei Risikopatienten indiziert. Bei über 95% der Kinder und Erwachsenen tritt eine Serokonversion mit einem Anti-HBs-Antikörperspiegel > 10 IU/l ein. Der Impfschutz hält im Regelfall über 10 Jahre an und wird auch von der zellulären Immunität getragen. Bei Hypo- oder Nonrespondern ist entweder von vornherein die Einzeldosis zu verdoppeln, so z. B. bei immundefizienten Kindern und Hämodialysepatienten, oder eine zusätzliche Impfung vorzunehmen. Kinder, die Antikörperspiegel zwischen 10 und 100 IU/l entwickeln, sollten eine weitere Impfung erhalten. Kinder, die keine Antikörper bilden, können bis zu dreimal zusätzlich geimpft werden. Nach der Impfung sind bei Hyporespondern die Antikörpertiter etwa jährlich zu untersuchen. Bei Werten von < 10 IU/l sollte nachgeimpft werden.

Nebenwirkungen der Impfung treten bei etwa 5% der geimpften Kinder auf. Sie sind gewöhnlich leicht: Temperaturerhöhung, Unwohlsein, lokale Reaktionen. Eine Allergie gegen Hefe und Thiomersal kann vorkommen. Ein Kausalzusammenhang zwischen Hepatitis-B-Impfung und demyelinisierenden Krankheiten einschließlich multipler Sklerose und Erblindung ist nicht bewiesen.

Impfindikation: Die Hepatitis-B-Impfung ist eine empfohlene Impfung für alle Kinder und Jugendlichen. Darüber hinaus sind Risikogruppen zu impfen (siehe Empfehlungen der STIKO). Die Immunisierung bereits immuner Kinder oder Individuen mit einer nicht bekannten chronischen HBV-Infektion ist nutzlos, aber unschädlich. Eine Schwangerschaft ist keine absolute Kontraindikation.

Die aktiv-passive Simultanimpfung sollte immer dann vorgenommen werden, wenn eine passive Immunprophylaxe unumgänglich erscheint. Neugeborene HBsAg-positiver Mütter erhalten sofort nach der Geburt, am besten noch im Kreißsaal bzw. innerhalb von 12 Stunden postnatal, ein spezielles Immunglobulin, 1 ml (bzw. 0,5 ml/kg KG) i. m. oder 0,4 ml/kg KG i. v., und kontralateral die 1. Impfdosis. Darüber hinaus sollte bei jedem Neugeborenen einer HBsAg-positiven Mutter HBsAg und HBeAg

untersucht werden, um eine intrauterine Infektion auszuschließen. Die alleinige passive Immunisierung Neugeborener von HBsAg-positiven Müttern ist obsolet [234] (Ia). Eine akute Hepatitis B in der Frühschwangerschaft stellt für Mutter und Kind kein erhöhtes Risiko hinsichtlich der Schwangerschaft dar. Eine akute Erkrankung in der Spätschwangerschaft kann die Frühgeburtenrate erhöhen und ebenso wie eine chronische Hepatitis B zu einer vertikalen Transmission der Viren führen.

Bei Frühgeborenen ist die Serokonversionsrate niedriger als bei Reifgeborenen. Durch Anwendung eines Impfschemas mit 4 Dosen (Zeitpunkt: 0–1–5–9 Monate) konnte die Erfolgsrate von 76 auf 90% gesteigert werden. Nach Abschluss der Grundimmunisierung sollte eine Kontrolle von Anti-HBs und Anti-HBc erfolgen. Ist der HBsAg-Status der Mutter bei der Geburt nicht bekannt, sollte immer sofort, spätestens innerhalb von 12 Stunden post natum, das Neugeborene aktiv immunisiert und der HBsAg-Status der Mutter bestimmt werden. Fällt der Befund positiv aus, wird dem Kind nachträglich baldmöglichst Hepatitis-B-Immunglobulin verabreicht. Geimpfte Neugeborene können gestillt werden. Patienten mit einer chronischen Hepatitis B und fehlender Immunität gegen Hepatitis A sollten gegen Hepatitis A geimpft werden.

Danksagung

Wir danken den Mitgliedern der Arbeitsgruppen und des Advisory Boards sowie allen Teilnehmern der Konsensuskonferenz. Für wertvolle Unterstützung bei der Erstellung der Leitlinie danken wir Sandra Meyer, Christine Zapf, Susanne Behl.

Affiliations

- 1 Abteilung Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover
- 2 Institut für Med. Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene, Universität zu Köln
- 3 Innere Medizin I, Martin-Luther-Universität, Halle
- 4 I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
- 5 Medizinische Klinik m.S. Hepatologie und Gastroenterologie, Charité, Campus Virchow-Klinikum, Humboldt-Universität zu Berlin
- 6 Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Universität Regensburg
- 7 Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
- 8 Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, HELIOS Klinikum Wuppertal, Universität Witten/Herdecke
- 9 Pathologisches Institut, Universitätsklinikum Heidelberg
- 10 Universitätsklinikum, Universität Leipzig

Literatur

- 1 Immunisation against hepatitis B. *Lancet* 1988; 1: 875–876
- 2 *European Consensus Group on Hepatitis B Immunity*. Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? *Lancet* 2000; 355: 561–565
- 3 *Ahmed A, Keefe EB*. Lamivudine therapy for chemotherapy-induced reactivation of hepatitis B virus infection. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 249–251
- 4 *Anandh U, Bastani B, Ballal S*. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor as an adjuvant to hepatitis B vaccination in maintenance hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2000; 20: 53–56
- 5 *Anselmo DM, Ghobrial RM, Jung LC et al*. New era of liver transplantation for hepatitis B: a 17-year single-center experience. *Ann Surg* 2002; 235: 611–619
- 6 *Arribas JR, Gonzalez-Garcia JJ, Lorenzo A et al*. Single (B or C), dual (BC or BD) and triple (BCD) viral hepatitis in HIV-infected patients in Madrid, Spain. *AIDS* 2005; 19: 1361–1365

- 7 Arslan M, Wiesner RH, Sievers C et al. Double-dose accelerated hepatitis B vaccine in patients with end-stage liver disease. *Liver Transpl* 2001; 7: 314–320
- 8 Ascherio A, Zhang SM, Hernan MA et al. Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 327–332
- 9 Averhoff F, Mahoney F, Coleman P et al. Immunogenicity of hepatitis B Vaccines. Implications for persons at occupational risk of hepatitis B virus infection. *Am J Prev Med* 1998; 15: 1–8
- 10 Awerkiew S, Daumer M, Reiser M et al. Reactivation of an occult hepatitis B virus escape mutant in an anti-HBs positive, anti-HBc negative lymphoma patient. *J Clin Virol* 2007; 38: 83–86
- 11 Ayoola EA, Johnson AO. Hepatitis B vaccine in pregnancy: immunogenicity, safety and transfer of antibodies to infants. *Int J Gynaecol Obstet* 1987; 25: 297–301
- 12 Aziz A, Aziz S, Li DS et al. Efficacy of repeated high-dose hepatitis B vaccine (80 microg) in patients with chronic liver disease. *J Viral Hepat* 2006; 13: 217–221
- 13 Bae SH, Yoon SK, Choi JY et al. Timing of lamivudine administration according to Child class in patients with decompensated cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 1527–1532
- 14 Banatvala J, Van Damme P, Oehen S. Lifelong protection against hepatitis B: the role of vaccine immunogenicity in immune memory. *Vaccine* 2000; 19: 877–885
- 15 Bauer T, Jilg W. Hepatitis B surface antigen-specific T and B cell memory in individuals who had lost protective antibodies after hepatitis B vaccination. *Vaccine* 2006; 24: 572–577
- 16 Benhamou Y. Treatment algorithm for chronic hepatitis B in HIV-infected patients. *J Hepatol* 2006; 44: S90–S94
- 17 Benhamou Y, Bochet M, Thibault V et al. Long-term incidence of hepatitis B virus resistance to lamivudine in human immunodeficiency virus-infected patients. *Hepatology* 1999; 30: 1302–1306
- 18 Benhamou Y, Thibault V, Vig P et al. Safety and efficacy of adefovir dipivoxil in patients infected with lamivudine-resistant hepatitis B and HIV-1. *J Hepatol* 2006; 44: 62–67
- 19 Benner KG, Lee RG, Keeffe EB et al. Fibrosing cytolytic liver failure secondary to recurrent hepatitis B after liver transplantation. *Gastroenterology* 1992; 103: 1307–1312
- 20 Benvegnu L, Fattovich G, Noventa F et al. Concurrent hepatitis B and C virus infection and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. A prospective study. *Cancer* 1994; 74: 2442–2448
- 21 Berger A, Doerr HW, Rabenau HF et al. High frequency of HCV infection in individuals with isolated antibody to hepatitis B core antigen. *Intervirology* 2000; 43: 71–76
- 22 Bienzle U, Gunther M, Neuhaus R et al. Immunization with an adjuvant hepatitis B vaccine after liver transplantation for hepatitis B-related disease. *Hepatology* 2003; 38: 811–819
- 23 Bodsworth N, Donovan B, Nightingale BN. The effect of concurrent human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B: a study of 150 homosexual men. *J Infect Dis* 1989; 160: 577–582
- 24 Bodsworth NJ, Cooper DA, Donovan B. The influence of human immunodeficiency virus type 1 infection on the development of the hepatitis B virus carrier state. *J Infect Dis* 1991; 163: 1138–1140
- 25 Bortolotti F. Treatment of chronic hepatitis B in children. *J Hepatol* 2003; 39 (Suppl 1): S200–S205
- 26 Bortolotti F, Guido M, Bartolacci S et al. Chronic hepatitis B in children after e antigen seroclearance: final report of a 29-year longitudinal study. *Hepatology* 2006; 43: 556–562
- 27 Bortolotti F, Jara P, Barbera C et al. Long term effect of alpha interferon in children with chronic hepatitis B. *Gut* 2000; 46: 715–718
- 28 Brook G. Prevention of viral hepatitis in HIV co-infection. *J Hepatol* 2006; 44: S104–S107
- 29 Brook MG, Chan G, Yap I et al. Randomised controlled trial of lymphoblastoid interferon alfa in European men with chronic hepatitis B virus infection. *BMJ* 1989; 299: 652–656
- 30 Brook MG, McDonald JA, Karayiannis P et al. Randomised controlled trial of interferon alfa 2A (rbe) (Roferon-A) for the treatment of chronic hepatitis B virus (HBV) infection: factors that influence response. *Gut* 1989; 30: 1116–1122
- 31 Bruguera M, Rodicio JL, Alcazar JM et al. Effects of different dose levels and vaccination schedules on immune response to a recombinant DNA hepatitis B vaccine in haemodialysis patients. *Vaccine* 1990; 8 (Suppl): S47–S49
- 32 Brunetto MR, Oliveri F, Coco B et al. Outcome of anti-HBe positive chronic hepatitis B in alpha-interferon treated and untreated patients: a long term cohort study. *J Hepatol* 2002; 36: 263–270
- 33 Buti M, Jordi R, Allende H et al. Chronic delta hepatitis: is the prognosis worse when associated with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus infections? *J Med Virol* 1996; 49: 66–69
- 34 Bzowej N, Chan HL, Lai CL et al. A randomized trial of telbivudine vs adefovir for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2006; 44: 563A
- 35 Cacciola I, Pollicino T, Squadrito G et al. Occult hepatitis B virus infection in patients with chronic hepatitis C liver disease. *N Engl J Med* 1999; 341: 22–26
- 36 Cardell K, Fryden A, Normann B. Intradermal hepatitis B vaccination in health care workers. Response rate and experiences from vaccination in clinical practise. *Scand J Infect Dis* 1999; 31: 197–200
- 37 Caredda F, Rossi E, d'Arminio MA et al. Hepatitis B virus-associated coinfection and superinfection with delta agent: indistinguishable disease with different outcome. *J Infect Dis* 1985; 151: 925–928
- 38 Carlsson T, Struve J, Sonnerborg A et al. The anti-HBs response after 2 different accelerated intradermal and intramuscular schemes for hepatitis B vaccination. *Scand J Infect Dis* 1999; 31: 93–95
- 39 Castells L, Vargas V, Rodriguez F et al. Clinical impact and efficacy of lamivudine therapy in de novo hepatitis B infection after liver transplantation. *Liver Transpl* 2002; 8: 892–900
- 40 Castelnuovo C, Le Gal F, Ripault MP et al. Efficacy of peginterferon alpha-2b in chronic hepatitis delta: relevance of quantitative RT-PCR for follow-up. *Hepatology* 2006; 44: 728–735
- 41 CDC. Recombinant Hepatitis B Vaccine and the Risk of Multiple Sclerosis. Electronic Citation. 2004. www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/b/hbv_ms.pdf
- 42 Chalasani N, Smallwood G, Halcomb J et al. Is vaccination against hepatitis B infection indicated in patients waiting for or after orthotopic liver transplantation? *Liver Transpl Surg* 1998; 4: 128–132
- 43 Chan HL, Leung NW, Hui AY et al. A randomized, controlled trial of combination therapy for chronic hepatitis B: comparing pegylated interferon-alpha2b and lamivudine with lamivudine alone. *Ann Intern Med* 2005; 142: 240–250
- 44 Chan HL, Tang JL, Tam W et al. The efficacy of thymosin in the treatment of chronic hepatitis B virus infection: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1899–1905
- 45 Chang TT, Gish RG, de Man R et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006; 354: 1001–1010
- 46 Chang TT, Shiffman M, Tong M et al. Durability of HBeAg seroconversion after adefovir dipivoxil treatment for chronic hepatitis B (CHB). *Journal of Hepatology* 2004; 40: 126
- 47 Charest AF, McDougall J, Goldstein MB. A randomized comparison of intradermal and intramuscular vaccination against hepatitis B virus in incident chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 976–982
- 48 Chen CJ, Yang HI, Su J et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006; 295: 65–73
- 49 Chen G, Lin W, Shen F et al. Past HBV viral load as predictor of mortality and morbidity from HCC and chronic liver disease in a prospective study. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1797–1803
- 50 Chen JC, Chang ML, Lin JN et al. Comparison of childhood hepatic malignancies in a hepatitis B hyper-endemic area. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 5289–5294
- 51 Chen PM, Chiou TJ, Fan FS et al. Fulminant hepatitis is significantly increased in hepatitis B carriers after allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation* 1999; 67: 1425–1433
- 52 Chen PM, Fan S, Liu CJ et al. Changing of hepatitis B virus markers in patients with bone marrow transplantation. *Transplantation* 1990; 49: 708–713
- 53 Chen YC, Sheen IS, Chu CM et al. Prognosis following spontaneous HBSAg seroclearance in chronic hepatitis B patients with or without concurrent infection. *Gastroenterology* 2002; 123: 1084–1089
- 54 Cheng AL. Steroid-free chemotherapy decreases the risk of hepatitis flare-up in hepatitis B virus carriers with non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1996; 87: 1202
- 55 Cheng AL, Hsiung CA, Su J et al. Steroid-free chemotherapy decreases risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in HBV-carriers with lymphoma. *Hepatology* 2003; 37: 1320–1328
- 56 Chien RN, Yeh CT, Tsai SL et al. Determinants for sustained HBeAg response to lamivudine therapy. *Hepatology* 2003; 38: 1267–1273
- 57 Christensen C, Bruden D, Livingston S et al. Diagnostic accuracy of a fibrosis serum panel (FIBROSpect II) compared with Knodell and Ishak

- liver biopsy scores in chronic hepatitis C patients. *J Viral Hepat* 2006; 13: 652–658
- 58 *Chu CM, Liaw YF*. Hepatitis B virus-related cirrhosis: natural history and treatment. *Semin Liver Dis* 2006; 26: 142–152
- 59 *Chu CM, Yeh CT, Liaw YF*. Fulminant hepatic failure in acute hepatitis C: increased risk in chronic carriers of hepatitis B virus. *Gut* 1999; 45: 613–617
- 60 *Chuang WL, Dai CY, Chang WY et al*. Viral interaction and responses in chronic hepatitis C and B coinfecting patients with interferon-alpha plus ribavirin combination therapy. *Antivir Ther* 2005; 10: 125–133
- 61 *Clark FL, Drummond MW, Chambers S et al*. Successful treatment with lamivudine for fulminant reactivated hepatitis B infection following intensive therapy for high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 1998; 9: 385–387
- 62 *Clemens R, Sanger R, Kruppenbacher J et al*. Booster immunization of low- and non-responders after a standard three dose hepatitis B vaccine schedule – results of a post-marketing surveillance. *Vaccine* 1997; 15: 349–352
- 63 *Coates T, Wilson R, Patrick G et al*. Hepatitis B vaccines: assessment of the seroprotective efficacy of two recombinant DNA vaccines. *Clin Ther* 2001; 23: 392–403
- 64 *Cockcroft DW, Gault MH*. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31–41
- 65 *Cohard M, Poynard T, Mathurin P et al*. Prednisone-interferon combination in the treatment of chronic hepatitis B: direct and indirect metanalysis. *Hepatology* 1994; 20: 1390–1398
- 66 *Colloredo G, Bellati G, Leandro G et al*. Quantitative analysis of IgM anti-HBc in chronic hepatitis B patients using a new „gray-zone“ for the evaluation of „borderline“ values. *J Hepatol* 1996; 25: 644–648
- 67 *Colloredo MG, Bellati G, Leandro G et al*. Role of IgM antibody to hepatitis B core antigen in the diagnosis of hepatitis B exacerbations. *Arch Virol* 1993; (Suppl 8): 203–211
- 68 *Colonna RJ, Rose R, Baldick CJ et al*. Entecavir resistance is rare in nucleoside naïve patients with hepatitis B. *Hepatology* 2006; 44: 1656–1665
- 69 *Colonna RJ, Rose RE, Pokornowski K et al*. Assessment at three years shows high barrier to resistance is maintained in entecavir-treated nucleoside naïve patients while resistance emergence increases over time in lamivudine refractory patients. *Hepatology* 2006; 44: 229A–230A
- 70 *Confavreux C, Suissa S, Saddier P et al*. Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. *Vaccines in Multiple Sclerosis Study Group*. *N Engl J Med* 2001; 344: 319–326
- 71 *Cooksley WG*. Treatment with interferons (including pegylated interferons) in patients with hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2004; 24 (Suppl 1): 45–53
- 72 *Cooksley WG, Piratvisuth T, Lee SD et al*. Peginterferon alpha-2a (40 kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2003; 10: 298–305
- 73 *Corteleszi A, Vigano M, Zilioli VR et al*. Adefovir added to lamivudine for hepatitis B recurrent infection in refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia on prolonged therapy with Campath-1H. *J Clin Virol* 2006; 35: 467–469
- 74 *Cotonat T, Quiroga JA, Lopez-Alcorocho JM et al*. Pilot study of combination therapy with ribavirin and interferon alfa for the retreatment of chronic hepatitis B e antibody-positive patients. *Hepatology* 2000; 31: 502–506
- 75 *Craxi A, Di Bona D, Camma C*. Interferon-alpha for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2003; 39 (Suppl 1): S99–S105
- 76 *Crespo J, Fabrega E, Casafont F et al*. Severe clinical course of de novo hepatitis B infection after liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1999; 5: 175–183
- 77 *Crespo J, Lozano JL, Echevarria S et al*. Influence of hepatitis C virus infection and human immunodeficiency on the natural history of chronic delta hepatitis. *Rev Esp Enferm Dig* 1994; 85: 185–191
- 78 *D'Antiga L, Aw M, Atkins M et al*. Combined lamivudine/interferon-alpha treatment in „immunotolerant“ children perinatally infected with hepatitis B: a pilot study. *J Pediatr* 2006; 148: 228–233
- 79 *Dahmen A, Herzog-Hauff S, Bocher WO et al*. Clinical and immunological efficacy of intradermal vaccine plus lamivudine with or without interleukin-2 in patients with chronic hepatitis B. *J Med Virol* 2002; 66: 452–460
- 80 *Dai MS, Chao TY*. Lamivudine therapy in HBsAg-carrying breast cancer patients undergoing chemotherapy: prophylactic or preemptive? *Breast Cancer Res Treat* 2005; 92: 95–96
- 81 *Dai MS, Wu PF, Lu JJ et al*. Preemptive use of lamivudine in breast cancer patients carrying hepatitis B virus undergoing cytotoxic chemotherapy: a longitudinal study. *Support Care Cancer* 2004; 12: 191–196
- 82 *Davies SE, Portmann BC, O'Grady JG et al*. Hepatic histological findings after transplantation for chronic hepatitis B virus infection, including a unique pattern of fibrosing cholestatic hepatitis. *Hepatology* 1991; 13: 150–157
- 83 *De Feo TM, Poli F, Mozzi F et al*. Risk of transmission of hepatitis B virus from anti-HBc positive cadaveric organ donors: a collaborative study. *Transplant Proc* 2005; 37: 1238–1239
- 84 *De Maria N, Colantoni A, Friedlander L et al*. The impact of previous HBV infection on the course of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3529–3536
- 85 *del Canho R, Grosheide PM, Mazel JA et al*. Ten-year neonatal hepatitis B vaccination program, The Netherlands, 1982–1992: protective efficacy and long-term immunogenicity. *Vaccine* 1997; 15: 1624–1630
- 86 *del Canho R, Grosheide PM, Voogd M et al*. Immunogenicity of 20 micrograms of recombinant DNA hepatitis B vaccine in healthy neonates: a comparison of three different vaccination schemes. *J Med Virol* 1993; 41: 30–34
- 87 *Delaugerre C, Marcelin AG, Thibault V et al*. Human immunodeficiency virus (HIV) Type 1 reverse transcriptase resistance mutations in hepatitis B virus (HBV)-HIV-coinfecting patients treated for HBV chronic infection once daily with 10 milligrams of adefovir dipivoxil combined with lamivudine. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 1586–1588
- 88 *Dervite I, Hober D, Morel P*. Acute hepatitis B in a patient with antibodies to hepatitis B surface antigen who was receiving rituximab. *N Engl J Med* 2001; 344: 68–69
- 89 *Deutsch J, Wirth S*. Konsensus über die Behandlung der chronischen Hepatitis B im Kindesalter. *Monatsschr Kinderheilkd* 2002; 150: 625–629
- 90 *Dhedin N, Douvin C, Kuentz M et al*. Reverse seroconversion of hepatitis B after allogeneic bone marrow transplantation: a retrospective study of 37 patients with pretransplant anti-HBs and anti-HBc. *Transplantation* 1998; 66: 616–619
- 91 *Di Bisceglie A, Lai CL, Gane E et al*. Telbivudine GLOBE trial: Maximal early HBV suppression is predictive of optimal two-year efficacy in nucleoside-treated hepatitis B patients. *Hepatology* 2006; 44: 230A–231A
- 92 *Di Marco V, Giacchino R, Timitilli A et al*. Long-term interferon-alpha treatment of children with chronic hepatitis delta: a multicentre study. *J Viral Hepat* 1996; 3: 123–128
- 93 *Di Marco V, Marzano A, Lampertico P et al*. Clinical outcome of HBeAg-negative chronic hepatitis B in relation to virological response to lamivudine. *Hepatology* 2004; 40: 883–891
- 94 *Di Martino V, Lunel F, Cadranet JF et al*. Long-term effects of interferon-alpha in five HIV-positive patients with chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 1996; 3: 253–260
- 95 *Di Martino V, Thevenot T, Boyer N et al*. Serum alanine transaminase level is a good predictor of response to interferon alfa therapy for chronic hepatitis B in human immunodeficiency virus-infected patients. *Hepatology* 2000; 31: 1030–1031
- 96 *Di Martino V, Thevenot T, Colin JF et al*. Influence of HIV infection on the response to interferon therapy and the long-term outcome of chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2002; 123: 1812–1822
- 97 *Dickson RC, Everhart JE, Lake JR et al*. Transmission of hepatitis B by transplantation of livers from donors positive for antibody to hepatitis B core antigen. The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Liver Transplantation Database. *Gastroenterology* 1997; 113: 1668–1674
- 98 *Dienstag JL*. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36: S152–S160
- 99 *Dienstag JL*. The value and limitations of long-term nucleoside antiviral therapy in chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2005; 42: 158–162
- 100 *Dienstag JL, Cianciara J, Karayalcin S et al*. Durability of serologic response after lamivudine treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology* 2003; 37: 748–755
- 101 *Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL et al*. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Engl J Med* 1999; 341: 1256–1263
- 102 *Dikici B, Bosnak M, Bosnak V et al*. Combination therapy for children with chronic hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 1087–1091

- 103 *Dikici B, Ozgenc F, Kalayci AG et al.* Current therapeutic approaches in childhood chronic hepatitis B infection: a multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 127–133
- 104 *Dore GJ, Cooper DA, Barrett C et al.* Dual efficacy of lamivudine treatment in human immunodeficiency virus/hepatitis B virus-coinfected persons in a randomized, controlled study (CAESAR). The CAESAR Coordinating Committee. *J Infect Dis* 1999; 180: 607–613
- 105 *Douglas DD, Rakela J, Wright TL et al.* The clinical course of transplantation-associated de novo hepatitis B infection in the liver transplant recipient. *Liver Transpl Surg* 1997; 3: 105–111
- 106 *Duclos P.* Safety of immunisation and adverse events following vaccination against hepatitis B. *Expert Opin Drug Saf* 2003; 2: 225–231
- 107 *Endo T, Sakai T, Fujimoto K et al.* A possible role for lamivudine as prophylaxis against hepatitis B reactivation in carriers of hepatitis B who undergo chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27: 433–436
- 108 *Erhardt A, Blondin D, Hauck K et al.* Response to interferon alfa is hepatitis B virus genotype dependent: genotype A is more sensitive to interferon than genotype D. *Gut* 2005; 54: 1009–1013
- 109 *Erhardt A, Gerlich W, Starke C et al.* Treatment of chronic hepatitis delta with pegylated interferon- α 2b. *Liver Int* 2006; 26: 805–810
- 110 *Erhardt A, Sagir A, Guillemin L et al.* Successful treatment of hepatitis B virus associated polyarteritis nodosa with a combination of prednisolone, alpha-interferon and lamivudine. *J Hepatol* 2000; 33: 677–683
- 111 *Evans TG, Schiff M, Graves B et al.* The safety and efficacy of GM-CSF as an adjuvant in hepatitis B vaccination of chronic hemodialysis patients who have failed primary vaccination. *Clin Nephrol* 2000; 54: 138–142
- 112 *Fabrizi F, Martin P, Dixit V et al.* HBsAg seropositive status and survival after renal transplantation: meta-analysis of observational studies. *Am J Transplant* 2005; 5: 2913–2921
- 113 *Fabrizio F, Bumapradist S, Martin P.* Transplanting kidneys from donors with prior hepatitis B infection: one response to the organ shortage. *J Nephrol* 2002; 15: 605–613
- 114 *Farci P, Mandas A, Coiana A et al.* Treatment of chronic hepatitis D with interferon alfa-2a. *N Engl J Med* 1994; 330: 88–94
- 115 *Farci P, Roskams T, Chessa L et al.* Long-term benefit of interferon alpha therapy of chronic hepatitis D: regression of advanced hepatic fibrosis. *Gastroenterology* 2004; 126: 1740–1749
- 116 *Farci P, Smedile A, Lavarini C et al.* Delta hepatitis in inapparent carriers of hepatitis B surface antigen. A disease simulating acute hepatitis B progressive to chronicity. *Gastroenterology* 1983; 85: 669–673
- 117 *Farrell GC.* Immunosuppression and reactivation of hepatitis B in the lamivudine era: opportunities for prevention and exploitation? *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14: 741–744
- 118 *Fattovich G, Boscaro S, Noventa F et al.* Influence of hepatitis delta virus infection on progression to cirrhosis in chronic hepatitis type B. *J Infect Dis* 1987; 155: 931–935
- 119 *Fattovich G, Brollo L, Boscaro S et al.* Long-term effect of low dose recombinant interferon therapy in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 1989; 9: 331–337
- 120 *Fattovich G, Giustina G, Christensen E et al.* Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. The European Concerted Action on Viral Hepatitis (Eurohep). *Gut* 2000; 46: 420–426
- 121 *Firpi RJ, Nelson DR.* Viral hepatitis: manifestations and management strategy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006: 375–380
- 122 *Flink HJ, van Zonneveld M, Hansen BE et al.* Treatment with Peg-interferon alpha-2b for HBeAg-positive chronic hepatitis B: HBsAg loss is associated with HBV genotype. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 297–303
- 123 *Floreani A, Boninsegna S, Lobello S et al.* Fatal hepatic decompensation in a bone marrow transplant recipient with HBV-related cirrhosis following lamivudine withdrawal. *Gastroenterol Clin Biol* 2006; 30: 307–309
- 124 *Fontana RJ, Hann HW, Perrillo RP et al.* Determinants of early mortality in patients with decompensated chronic hepatitis B treated with antiviral therapy. *Gastroenterology* 2002; 123: 719–727
- 125 *Fontana RJ, Keeffe EB, Carey W et al.* Effect of lamivudine treatment on survival of 309 North American patients awaiting liver transplantation for chronic hepatitis B. *Liver Transpl* 2002; 8: 433–439
- 126 *Fornai S, Pol S, Legendre C et al.* The long-term virologic and pathologic impact of renal transplantation on chronic hepatitis B virus infection. *Transplantation* 1996; 62: 297–299
- 127 *Fouillard L, Serfaty L, Gozlan J.* Adefovir therapy for lamivudine escape and hepatitis B virus reactivation after reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37: 625–626
- 128 *Fukuda R, Ishimura N, Kushiya Y et al.* Effectiveness of interferon-alpha therapy in chronic hepatitis C is associated with the amount of interferon-alpha receptor mRNA in the liver. *J Hepatol* 1997; 26: 455–461
- 129 *Fung SK, Chae HB, Fontana RJ et al.* Virologic response and resistance to adefovir in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2006; 44: 283–290
- 130 *Fung SK, Wong F, Hussain M et al.* Sustained response after a 2-year course of lamivudine treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2004; 11: 432–438
- 131 *Fyttili P, Ciesek S, Manns MP et al.* Anti-HBc seroconversion after transplantation of anti-HBc positive nonliver organs to anti-HBc negative recipients. *Transplantation* 2006; 81: 808–809
- 132 *Gan SI, Devlin SM, Scott-Douglas NW et al.* Lamivudine for the treatment of membranous glomerulopathy secondary to chronic Hepatitis B infection. *Can J Gastroenterol* 2005; 19: 625–629
- 133 *Gane E, Pilmore H.* Management of chronic viral hepatitis before and after renal transplantation. *Transplantation* 2002; 74: 427–437
- 134 *Ganem D, Prince AM.* Hepatitis B virus infection – natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004; 350: 1118–1129
- 135 *Garripoli A, Di Marco V, Cozzolongo R et al.* Ribavirin treatment for chronic hepatitis D: a pilot study. *Liver* 1994; 14: 154–157
- 136 *Gaudin JL, Trepo C.* Therapy of chronic delta hepatitis with alpha- and beta-interferon. *Prog Clin Biol Res* 1993; 382: 345–352
- 137 *Geier MR, Geier DA.* Immunologic reactions and hepatitis B vaccine. *Ann Intern Med* 2001; 134: 1155
- 138 *Gerlich WH, Thomssen R.* Terminology, structure and laboratory diagnosis of hepatitis viruses. In: Bircher J, Benhamou JP, McIntyre N, Rizzetto M, Rhodes J (Hrsg). *Oxford Textbook of Clinical Hepatology*. Oxford: Oxford University press, 1999: 828–869
- 139 *Ghany MG, Ayola B, Villamil FG et al.* Hepatitis B virus S mutants in liver transplant recipients who were reinfected despite hepatitis B immune globulin prophylaxis. *Hepatology* 1998; 27: 213–222
- 140 *Gigliotti AR, Fioredda F, Giacchino R.* Hepatitis B and C infection in children undergoing chemotherapy or bone marrow transplantation. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25: 184–192
- 141 *Girard M.* Autoimmune hazards of hepatitis B vaccine. *Autoimmun Rev* 2005; 4: 96–100
- 142 *Gish RG, Chang TT, de Man RA et al.* Entecavir results in substantial virologic and biochemical improvement and HBeAg seroconversion through 96 weeks of treatment in HBeAg(+) chronic hepatitis B patients (study ETV-022). *Hepatology* 2005; 42: 267A–268A
- 143 *Govindarajan S, Chin KP, Redeker AG et al.* Fulminant B viral hepatitis: role of delta agent. *Gastroenterology* 1984; 86: 1417–1420
- 144 *Gregorio GV, Jara P, Hierro L et al.* Lymphoblastoid interferon alfa with or without steroid pretreatment in children with chronic hepatitis B: a multicenter controlled trial. *Hepatology* 1996; 23: 700–707
- 145 *Grob P, Jilg W, Bornhak H et al.* Serological pattern „anti-HBc alone“: report on a workshop. *J Med Virol* 2000; 62: 450–455
- 146 *Gunsar F, Akarca US, Ersoz G et al.* Two-year interferon therapy with or without ribavirin in chronic delta hepatitis. *Antivir Ther* 2005; 10: 721–726
- 147 *Hadler SC, Alcalá DM, Rivero D et al.* Epidemiology and long-term consequences of hepatitis delta virus infection in the Yucpa Indians of Venezuela. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 1507–1516
- 148 *Hadler SC, de Monzon M, Ponzetto A et al.* Delta virus infection and severe hepatitis. An epidemic in the Yucpa Indians of Venezuela. *Ann Intern Med* 1984; 100: 339–344
- 149 *Hadler SC, Francis DP, Maynard JE et al.* Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in homosexual men. *N Engl J Med* 1986; 315: 209–214
- 150 *Hadler SC, Judson FN, O'Malley PM et al.* Outcome of hepatitis B virus infection in homosexual men and its relation to prior human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1991; 163: 454–459
- 151 *Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV, Dimou E et al.* Efficacy of long-term lamivudine monotherapy in patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000; 32: 847–851

- 152 Hadziyannis SJ, Sevastianos V, Rapti I et al. Sustained biochemical and virological remission after discontinuation of 4 to 5 years of adefovir dipivoxil treatment in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2006; 44: 231A
- 153 Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005; 352: 2673–2681
- 154 Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ et al. Long-term Therapy With Adefovir Dipivoxil for HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B for up to 5 Years. *Gastroenterology* 2006; 131: 1743–1751
- 155 Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003; 348: 800–807
- 156 Hartman C, Berkowitz D, Eshach-Adiv O et al. Long-term lamivudine therapy for chronic hepatitis B infection in children unresponsive to interferon. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43: 494–498
- 157 Hartwig MG, Patel V, Palmer SM et al. Hepatitis B core antibody positive donors as a safe and effective therapeutic option to increase available organs for lung transplantation. *Transplantation* 2005; 80: 320–325
- 158 Hasselhorn HM, Kralj N, Hofmann F et al. Non- and low-response after preventive hepatitis B vaccination. *Gesundheitswesen* 1997; 59: 321–328
- 159 Heintges T, Petry W, Kaldewey M et al. Combination therapy of active HBsAg vaccination and interferon-alpha in interferon-alpha nonresponders with chronic hepatitis B. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 901–906
- 160 Henderson EA, Louie TJ, Ramotar K et al. Comparison of higher-dose intradermal hepatitis B vaccination to standard intramuscular vaccination of healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21: 264–269
- 161 Hernan MA, Jick SS, Olek MJ et al. Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis: a prospective study. *Neurology* 2004; 63: 838–842
- 162 Hillis WD, Hillis A, Walker WG. Hepatitis B surface antigenemia in renal transplant recipients. Increased mortality risk. *JAMA* 1979; 242: 329–332
- 163 Hoff J, Bani-Sadr F, Gassin M et al. Evaluation of chronic hepatitis B virus (HBV) infection in coinfecting patients receiving lamivudine as a component of anti-human immunodeficiency virus regimens. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 963–969
- 164 Hom X, Little NR, Gardner SD et al. Predictors of virologic response to Lamivudine treatment in children with chronic hepatitis B infection. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 441–445
- 165 Hoofnagle JH, Seeff LB. Peginterferon and ribavirin for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2006; 355: 2444–2451
- 166 Housset C, Pol S, Carnot F et al. Interactions between human immunodeficiency virus-1, hepatitis delta virus and hepatitis B virus infections in 260 chronic carriers of hepatitis B virus. *Hepatology* 1992; 15: 578–583
- 167 Hsu YS, Chien RN, Yeh CT et al. Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002; 35: 1522–1527
- 168 Hui AY, Chan HL, Cheung AY et al. Systematic review: treatment of chronic hepatitis B virus infection by pegylated interferon. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 519–528
- 169 Hui CK, Cheung WW, Au WY et al. Hepatitis B reactivation after withdrawal of pre-emptive lamivudine in patients with haematological malignancy on completion of cytotoxic chemotherapy. *Gut* 2005; 54: 1597–1603
- 170 Hui CK, Cheung WW, Zhang HY et al. Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Gastroenterology* 2006; 131: 59–68
- 171 Hui CK, Lau E, Wu H et al. Fibrosis progression in chronic hepatitis C patients with occult hepatitis B co-infection. *J Clin Virol* 2006; 35: 185–192
- 172 Huo TI, Wu JC, Lai CR et al. Comparison of clinico-pathological features in hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma with or without hepatitis D virus superinfection. *J Hepatol* 1996; 25: 439–444
- 173 Iannitto E, Minardi V, Calvaruso G et al. Hepatitis B virus reactivation and alemtuzumab therapy. *Eur J Haematol* 2005; 74: 254–258
- 174 Idilman R, Arat M, Soydan E et al. Lamivudine prophylaxis for prevention of chemotherapy-induced hepatitis B virus reactivation in hepatitis B virus carriers with malignancies. *J Viral Hepat* 2004; 11: 141–147
- 175 Idilman R, Colantoni A, De Maria N et al. Impaired antibody response rates after high dose short interval hepatitis B virus vaccination of immunosuppressed individuals. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 217–221
- 176 Ikeda K, Shiga Y, Takahashi A et al. Fatal hepatitis B virus reactivation in a chronic myeloid leukemia patient during imatinib mesylate treatment. *Leuk Lymphoma* 2006; 47: 155–157
- 177 Ilan Y, Ashur Y, Tur-Kaspa R et al. Chronic hepatitis C virus infection with exposure to hepatitis B virus. *Isr J Med Sci* 1994; 30: 259–263
- 178 Iloeje UH, Yang HI, Su J et al. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006; 130: 678–686
- 179 Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L et al. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet* 2001; 357: 1069–1075
- 180 Institute of Medicine – Report. Hepatitis B vaccine and demyelinating neurological disorders. Electronic Citation. 2002. www.cdc.gov/nip/vaccine/hep/hepb/iom.htm
- 181 Iwai K, Tashima M, Itoh M et al. Fulminant hepatitis B following bone marrow transplantation in an HBsAg-negative, HBsAb-positive recipient; reactivation of dormant virus during the immunosuppressive period. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25: 105–108
- 182 Jang JW, Choi JY, Bae SH et al. Transarterial chemo-lipiodolization can reactivate hepatitis B virus replication in patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2004; 41: 427–435
- 183 Jang JW, Choi JY, Bae SH et al. A randomized controlled study of preemptive lamivudine in patients receiving transarterial chemo-lipiodolization. *Hepatology* 2006; 43: 233–240
- 184 Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H et al. Pegylated interferon alpha-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* 2005; 365: 123–129
- 185 Janssen HL, van Zonneveld M, van Nunen AB et al. Polyarteritis nodosa associated with hepatitis B virus infection. The role of antiviral treatment and mutations in the hepatitis B virus genome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 801–807
- 186 Jardi R, Rodriguez F, Buti M et al. Role of hepatitis B, C, and D viruses in dual and triple infection: influence of viral genotypes and hepatitis B precore and basal core promoter mutations on viral replicative interference. *Hepatology* 2001; 34: 404–410
- 187 Jilg W, Hottentrager B, Weinberger K et al. Prevalence of markers of hepatitis B in the adult German population. *J Med Virol* 2001; 63: 96–102
- 188 Jilg W, Schmidt M, Deinhardt F. Four-year experience with a recombinant hepatitis B vaccine. *Infection* 1989; 17: 70–76
- 189 Jilg W, Schmidt M, Deinhardt F. Inoculation failure following hepatitis B vaccination. The effect of additional vaccinations. *Dtsch Med Wochenschr* 1990; 115: 1545–1548
- 190 Jonas MM, Mizerski J, Badia IB et al. Clinical trial of lamivudine in children with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2002; 346: 1706–1713
- 191 Kanaan N, Horsmans Y, Coffin E. Lamivudine for nephrotic syndrome related to hepatitis B virus (HBV) infection. *Clin Nephrol* 2006; 65: 208–210
- 192 Kanwal F, Farid M, Martin P et al. Treatment alternatives for hepatitis B cirrhosis: a cost-effectiveness analysis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2076–2089
- 193 Kapoor D, Aggarwal SR, Singh NP et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor enhances the efficacy of hepatitis B virus vaccine in previously unvaccinated haemodialysis patients. *J Viral Hepat* 1999; 6: 405–409
- 194 Kapoor D, Guptan RC, Wakil SM et al. Beneficial effects of lamivudine in hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2000; 33: 308–312
- 195 Kelly D. Viral hepatitis in children. *Adv Exp Med Biol* 2004; 549: 83–90
- 196 Kempinska A, Kwak EJ, Angel JB. Reactivation of hepatitis B infection following allogeneic bone marrow transplantation in a hepatitis B-immune patient: case report and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1277–1182
- 197 Kim KH, Ahn SH, Chung HY et al. Hepatitis B virus infection after renal transplantation in the presence of antibody to hepatitis B surface antigen immunity. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 847–853
- 198 Knoll A, Boehm S, Hahn J et al. Reactivation of resolved hepatitis B virus infection after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33: 925–929

- 199 Knoll A, Hartmann A, Hamoshi H et al. Serological pattern „anti-HBc alone“: characterization of 552 individuals and clinical significance. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 1255–1260
- 200 Kohmoto M, Enomoto M, Tamori A et al. Quantitative detection of hepatitis B surface antigen by chemiluminescent microparticle immunoassay during lamivudine treatment of chronic hepatitis B virus carriers. *J Med Virol* 2005; 75: 235–239
- 201 Kondili LA, Osman H, Mutimer D. The use of lamivudine for patients with acute hepatitis B (a series of cases). *J Viral Hepat* 2004; 11: 427–431
- 202 Konopnicki D, Mocroft A, de Wit S et al. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. *AIDS* 2005; 19: 593–601
- 203 Korenman J, Baker B, Waggoner J et al. Long-term remission of chronic hepatitis B after alpha-interferon therapy. *Ann Intern Med* 1991; 114: 629–634
- 204 Kruger M, Boker KH, Zeidler H et al. Treatment of hepatitis B-related polyarteritis nodosa with famciclovir and interferon alfa-2b. *J Hepatol* 1997; 26: 935–939
- 205 Kumagai K, Takagi T, Nakamura S et al. Hepatitis B virus carriers in the treatment of malignant lymphoma: an epidemiological study in Japan. *Ann Oncol* 1997; 8 (Suppl 1): 107–109
- 206 Kumar M, Satapathy S, Monga R et al. A randomized controlled trial of lamivudine to treat acute hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45: 97–101
- 207 Kuo A, Dienstag JL, Chung RT. Tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 266–272
- 208 Lackner H, Moser A, Benesch M et al. Serological and molecular response on combined antiviral treatment in children with chronic hepatitis B after pediatric malignancy. *J Clin Virol* 2002; 25 (Suppl 3): S73–S79
- 209 Lai CL, Chien RN, Leung NW et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 61–68
- 210 Lai CL, Dienstag J, Schiff E et al. Prevalence and clinical correlates of YMDD variants during lamivudine therapy for patients with chronic hepatitis B. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 687–696
- 211 Lai CL, Gane E, Hsu CW et al. Two-year results from the GLOBE trial in patients with hepatitis B: greater clinical and antiviral efficacy for telbivudine vs lamivudine. *Hepatology* 2006; 44: 222A
- 212 Lai CL, Gane E, Liaw YF et al. Telbivudine (LdT) vs. lamivudine for chronic hepatitis B: First-year results from the international phase III globe trial. *Hepatology* 2005; 42: 748A
- 213 Lai CL, Leung N, Teo EK et al. A 1-year trial of telbivudine, lamivudine, and the combination in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2005; 129: 528–536
- 214 Lai CL, Shouval D, Lok AS et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006; 354: 1011–1020
- 215 Lampertico P, Del Ninno E, Viganò M et al. Long-term suppression of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B by 24-month interferon therapy. *Hepatology* 2003; 37: 756–763
- 216 Lampertico P, Marzano A, Levrero M et al. Adefovir and lamivudine combination therapy is superior to adefovir monotherapy for lamivudine-resistant patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2006; 44: 693A–694A
- 217 Lampertico P, Viganò M, Manenti E et al. Adefovir rapidly suppresses hepatitis B in HBeAg-negative patients developing genotypic resistance to lamivudine. *Hepatology* 2005; 42: 1414–1419
- 218 Lang M, Neumann U, Kahl A et al. Long-term outcome of 27 patients after combined liver-kidney transplantation. *Transplant Proc* 2001; 33: 1440–1441
- 219 Lau DT, Doo E, Park Y et al. Lamivudine for chronic delta hepatitis. *Hepatology* 1999; 30: 546–549
- 220 Lau DT, Everhart J, Kleiner DE et al. Long-term follow-up of patients with chronic hepatitis B treated with interferon alfa. *Gastroenterology* 1997; 113: 1660–1667
- 221 Lau DT, Kleiner DE, Park Y et al. Resolution of chronic delta hepatitis after 12 years of interferon alfa therapy. *Gastroenterology* 1999; 117: 1229–1233
- 222 Lau GK, He ML, Fong DY et al. Preemptive use of lamivudine reduces hepatitis B exacerbation after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Hepatology* 2002; 36: 702–709
- 223 Lau GK, Liang R, Chiu EK et al. Hepatic events after bone marrow transplantation in patients with hepatitis B infection: a case controlled study. *Bone Marrow Transplant* 1997; 19: 795–799
- 224 Lau GK, Lok AS, Liang RH et al. Clearance of hepatitis B surface antigen after bone marrow transplantation: role of adoptive immunity transfer. *Hepatology* 1997; 25: 1497–1501
- 225 Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005; 352: 2682–2695
- 226 Lau GK, Suri D, Liang R et al. Resolution of chronic hepatitis B and anti-HBs seroconversion in humans by adoptive transfer of immunity to hepatitis B core antigen. *Gastroenterology* 2002; 122: 614–624
- 227 Lau GK, Yiu HH, Fong DY et al. Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy. *Gastroenterology* 2003; 125: 1742–1749
- 228 Lau JY, Smith HM, Chaggar K et al. Significance of IgM anti-hepatitis D virus (HDV) in chronic HDV infection. *J Med Virol* 1991; 33: 273–276
- 229 Laubscher B, Gehri M, Roulet M et al. Survival of infantile fulminant hepatitis B and treatment with Lamivudine. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 518–520
- 230 Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004; 11: 97–107
- 231 Law JK, Ho JK, Hoskins PJ et al. Fatal reactivation of hepatitis B post-chemotherapy for lymphoma in a hepatitis B surface antigen-negative, hepatitis B core antibody-positive patient: potential implications for future prophylaxis recommendations. *Leuk Lymphoma* 2005; 46: 1085–1089
- 232 Le Gal F, Gordien E, Affolabi D et al. Quantification of hepatitis delta virus RNA in serum by consensus real-time PCR indicates different patterns of virological response to interferon therapy in chronically infected patients. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 2363–2369
- 233 Leaw SJ, Yen CJ, Huang WT et al. Preemptive use of interferon or lamivudine for hepatitis B reactivation in patients with aggressive lymphoma receiving chemotherapy. *Ann Hematol* 2004; 83: 270–275
- 234 Lee C, Gong Y, Brok J et al. Effect of hepatitis B immunisation in newborn infants of mothers positive for hepatitis B surface antigen: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2006; 332: 328–336
- 235 Lee C, Gong Y, Brok J et al. Hepatitis B immunisation for newborn infants of hepatitis B surface antigen-positive mothers. *Cochrane Database Syst Rev* CD004790 2006
- 236 Lee GW, Ryu MH, Lee JL et al. The prophylactic use of lamivudine can maintain dose-intensity of adriamycin in hepatitis-B surface antigen (HBs Ag)-positive patients with Non-Hodgkin's lymphoma who receive cytotoxic chemotherapy. *J Korean Med Sci* 2003; 18: 849–854
- 237 Lee KM, Cho SW, Kim SW et al. Effect of virological response on post-treatment durability of lamivudine-induced HBeAg seroconversion. *J Viral Hepat* 2002; 9: 208–212
- 238 Lee WC, Wu MJ, Cheng CH et al. Lamivudine is effective for the treatment of reactivation of hepatitis B virus and fulminant hepatic failure in renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 1074–1081
- 239 Lee YS, Suh DJ, Lim YS et al. Increased risk of adefovir resistance in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B after 48 weeks of adefovir dipivoxil monotherapy. *Hepatology* 2006; 43: 1385–1391
- 240 Li YH, He YF, Jiang WQ et al. Lamivudine prophylaxis reduces the incidence and severity of hepatitis B virus carriers who receive chemotherapy for lymphoma. *Cancer* 2006; 106: 1320–1325
- 241 Liao SS, Li RC, Li H et al. Long-term efficacy of plasma-derived hepatitis B vaccine: a 15-year follow-up study among Chinese children. *Vaccine* 1999; 17: 2661–2666
- 242 Liaw YF. Prevention and surveillance of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2005; 25 (Suppl 1): 40–47
- 243 Liaw YF, Chen YC, Sheen IS et al. Impact of acute hepatitis C virus superinfection in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 2004; 126: 1024–1029
- 244 Liaw YF, Chien RN, Yeh CT. No benefit to continue lamivudine therapy after emergence of YMDD mutations. *Antivir Ther* 2004; 9: 257–262
- 245 Liaw YF, Leung NW, Chang TT et al. Effects of extended lamivudine therapy in Asian patients with chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *Gastroenterology* 2000; 119: 172–180
- 246 Liaw YF, Sung JJ, Chow WC et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 1521–1531

- 247 Liaw YF, Tsai SL, Sheen IS *et al.* Clinical and virological course of chronic hepatitis B virus infection with hepatitis C and D virus markers. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 354–359
- 248 Lim LL, Wai CT, Lee YM *et al.* Prophylactic lamivudine prevents hepatitis B reactivation in chemotherapy patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1939–1944
- 249 Lim SG, Krastev Z, Ng TM *et al.* Randomized, double-blind study of emtricitabine (FTC) plus clevudine versus FTC alone in treatment of chronic hepatitis B. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 1642–1648
- 250 Lin CC, Chen CL, Concejero A *et al.* Active immunization to prevent de novo hepatitis B virus infection in pediatric live donor liver recipients. *Am J Transplant* 2007; 7: 195–200
- 251 Lin SM, Sheen IS, Chien RN *et al.* Long-term beneficial effect of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 1999; 29: 971–975
- 252 Lin SM, Yu ML, Lee CM *et al.* Interferon therapy in HBeAg positive chronic hepatitis reduces progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2007; 46: 45–52
- 253 Lo CM, Liu CL, Lau GK *et al.* Liver transplantation for chronic hepatitis B with lamivudine-resistant YMDD mutant using add-on adefovir dipivoxil plus lamivudine. *Liver Transpl* 2005; 11: 807–813
- 254 Locarnini S. Molecular virology and the development of resistant mutants: implications for therapy. *Semin Liver Dis* 2005; 25 (Suppl 1): 9–19
- 255 Locarnini S, Hatzakis A, Heathcote J *et al.* Management of antiviral resistance in patients with chronic hepatitis B. *Antivir Ther* 2004; 9: 679–693
- 256 Lok AS, Lai CL. A longitudinal follow-up of asymptomatic hepatitis B surface antigen-positive Chinese children. *Hepatology* 1988; 8: 1130–1133
- 257 Lok AS, Lai CL, Leung N *et al.* Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2003; 125: 1714–1722
- 258 Lok AS, Liang RH, Chiu EK *et al.* Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study. *Gastroenterology* 1991; 100: 182–188
- 259 Lok AS, McMahon BJ. AASLD Practice Guidelines. Chronic hepatitis B: update of therapeutic guidelines. *Rom J Gastroenterol* 2004; 13: 150–154
- 260 Looney RJ, Hasan MS, Coffin D *et al.* Hepatitis B immunization of healthy elderly adults: relationship between naive CD4 + T cells and primary immune response and evaluation of GM-CSF as an adjuvant. *J Clin Immunol* 2001; 21: 30–36
- 261 Lucey MR, Graham DM, Martin P *et al.* Recurrence of hepatitis B and delta hepatitis after orthotopic liver transplantation. *Gut* 1992; 33: 1390–1396
- 262 Madejon A, Cotonat T, Bartolome J *et al.* Treatment of chronic hepatitis D virus infection with low and high doses of interferon-alpha 2a: utility of polymerase chain reaction in monitoring antiviral response. *Hepatology* 1994; 19: 1331–1336
- 263 Manesis EK, Hadziyannis SJ. Interferon alpha treatment and retreatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2001; 121: 101–109
- 264 Manns MP, Wedemeyer H, Cornberg M. Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects, and complications. *Gut* 2006; 55: 1350–1359
- 265 Manzarbeitia C, Reich DJ, Ortiz JA *et al.* Safe use of livers from donors with positive hepatitis B core antibody. *Liver Transpl* 2002; 8: 556–561
- 266 Marangi AL, Giordano R, Montanaro A *et al.* Hepatitis B virus infection in chronic uremia: long-term follow-up of a two-step integrated protocol of vaccination. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 537–542
- 267 Marcellin P, Boyer N, Colin JF *et al.* Recombinant alpha interferon for chronic hepatitis B in anti-HIV positive patients receiving zidovudine. *Gut* 1993; 34: S106
- 268 Marcellin P, Chang TT, Lim SG *et al.* Long-term efficacy and safety of adefovir dipivoxil for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B (CHB) patients. *Hepatology* 2006; 44: 548A
- 269 Marcellin P, Chang TT, Lim SG *et al.* Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003; 348: 808–816
- 270 Marcellin P, Lau GK, Bonino F *et al.* Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004; 351: 1206–1217
- 271 Margreiter R, Kramar R, Huber C *et al.* Combined liver and kidney transplantation. *Lancet* 1984; 1: 1077–1078
- 272 Maria Elzbieta SL, Marek LD. Histological outcome of chronic hepatitis B in children treated with interferon alpha. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 7179–7182
- 273 Markovic S, Drozina G, Vovk M *et al.* Reactivation of hepatitis B but not hepatitis C in patients with malignant lymphoma and immunosuppressive therapy. A prospective study in 305 patients. *Hepato-gastroenterology* 1999; 46: 2925–2930
- 274 Markowitz JS, Martin P, Conrad AJ *et al.* Prophylaxis against hepatitis B recurrence following liver transplantation using combination lamivudine and hepatitis B immune globulin. *Hepatology* 1998; 28: 585–589
- 275 Martinez E, Blanco JL, Arnaiz JA *et al.* Hepatotoxicity in HIV-1-infected patients receiving nevirapine-containing antiretroviral therapy. *AIDS* 2001; 15: 1261–1268
- 276 Marusawa H, Chiba T. How can we prevent viral reactivation in liver transplantation from donors with latent hepatitis B virus infection? *J Gastroenterol* 2001; 36: 212–213
- 277 Marzano A, Salizzoni M, Debernardi-Venon W *et al.* Prevention of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation in cirrhotic patients treated with lamivudine and passive immunoprophylaxis. *J Hepatol* 2001; 34: 903–910
- 278 Mason WS, Taylor JM. Liver transplantation: a model for the transmission of hepatitis delta virus. *Gastroenterology* 1991; 101: 1741–1743
- 279 Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE *et al.* A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: immunization of adults. *MMWR Recomm Rep* 2006; 55: 1–33
- 280 Mathurin P, Mouquet C, Poynard T *et al.* Impact of hepatitis B and C virus on kidney transplantation outcome. *Hepatology* 1999; 29: 257–263
- 281 Mathurin P, Thibault V, Kadidja K *et al.* Replication status and histological features of patients with triple (B, C, D) and dual (B, C) hepatic infections. *J Viral Hepat* 2000; 7: 15–22
- 282 McDonald JA, Harris S, Waters JA *et al.* Effect of human immunodeficiency virus (HIV) infection on chronic hepatitis B hepatic viral antigen display. *J Hepatol* 1987; 4: 337–342
- 283 McMahon BJ, Alward WL, Hall DB *et al.* Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *J Infect Dis* 1985; 151: 599–603
- 284 Mertens T, Haller OA, Klenk HD. Diagnostik und Therapie von Viruskrankheiten: Leitlinien der Gesellschaft für Virologie. München: Urban und Fischer-Verlag, 2004
- 285 Mettang T, Schenk U, Thomas S *et al.* Low-dose intradermal versus intramuscular hepatitis B vaccination in patients with end-stage renal failure. A preliminary study. *Nephron* 1996; 72: 192–196
- 286 Miro JM, Laguno M, Moreno A *et al.* Management of end stage liver disease (ESLD): what is the current role of orthotopic liver transplantation (OLT)? *J Hepatol* 2006; 44: S140–S145
- 287 Mitsui T, Iwano K, Suzuki S *et al.* Combined hepatitis B immune globulin and vaccine for postexposure prophylaxis of accidental hepatitis B virus infection in hemodialysis staff members: comparison with immune globulin without vaccine in historical controls. *Hepatology* 1989; 10: 324–327
- 288 Mitwalli A. Responsiveness to hepatitis B vaccine in immunocompromised patients by doubling the dose scheduling. *Nephron* 1996; 73: 417–420
- 289 Monteyne P, Andre FE. Is there a causal link between hepatitis B vaccination and multiple sclerosis? *Vaccine* 2000; 18: 1994–2001
- 290 Mutchnick MG, Lindsay KL, Schiff ER *et al.* Thymosin alpha1 treatment of chronic hepatitis B: results of a phase III multicentre, randomized, double-blind and placebo-controlled study. *J Viral Hepat* 1999; 6: 397–403
- 291 Myers RP, Tainturier MH, Ratziu V *et al.* Prediction of liver histological lesions with biochemical markers in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2003; 39: 222–230
- 292 Nagamatsu H, Itano S, Nagaoka S *et al.* Prophylactic lamivudine administration prevents exacerbation of liver damage in HBe antigen positive patients with hepatocellular carcinoma undergoing trans-hepatic arterial infusion chemotherapy. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2369–2375

- 293 Nagamatsu H, Kumashiro R, Itano S et al. Investigation of associating factors in exacerbation of liver damage after chemotherapy in patients with HBV-related HCC. *Hepatol Res* 2003; 26: 293–301
- 294 Nakamura Y, Motokura T, Fujita A et al. Severe hepatitis related to chemotherapy in hepatitis B virus carriers with hematologic malignancies. Survey in Japan, 1987–1991. *Cancer* 1996; 78: 2210–2215
- 295 Neff GW, Bonham A, Tzakis AG et al. Orthotopic liver transplantation in patients with human immunodeficiency virus and end-stage liver disease. *Liver Transpl* 2003; 9: 239–247
- 296 Neff GW, Nery J, Lau DT et al. Tenofovir therapy for lamivudine resistance following liver transplantation. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 1999–2004
- 297 Neumann UP, Lang M, Moldenhauer A et al. Significance of a T-lymphocytotoxic crossmatch in liver and combined liver-kidney transplantation. *Transplantation* 2001; 71: 1163–1168
- 298 Ni YH, Huang FC, Wu TC et al. Lamivudine treatment in maternally transmitted chronic hepatitis B virus infection patients. *Pediatr Int* 2005; 47: 372–377
- 299 Niederau C, Heintges T, Lange S et al. Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1996; 334: 1422–1427
- 300 Niro GA, Ciancio A, Gaeta GB et al. Pegylated interferon alpha-2b as monotherapy or in combination with ribavirin in chronic hepatitis delta. *Hepatology* 2006; 44: 713–720
- 301 Ohtsu T, Sai T, Oka M et al. Activation of hepatitis B virus infection by chemotherapy containing glucocorticoid in hepatitis B virus carriers with hematologic malignancies. *Jpn J Clin Oncol* 1991; 21: 360–365
- 302 Olausson M, Mjornstedt L, Norden G et al. Successful combined partial auxiliary liver and kidney transplantation in highly sensitized cross-match positive recipients. *Am J Transplant* 2007; 7: 130–136
- 303 Ollenschlager G, Kopp I, Lelgemann M et al. The German program for disease management guidelines. Background, methods, and development process. *Med Klin (Munich)* 2006; 101: 840–845
- 304 Onozawa M, Hashino S, Izumiyama K et al. Progressive disappearance of anti-hepatitis B surface antigen antibody and reverse seroconversion after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with previous hepatitis B virus infection. *Transplantation* 2005; 79: 616–619
- 305 Ozgenç F, Arikan C, Sertoz RY et al. Effect of long-term lamivudine in chronic hepatitis B virus-infected children. *Antivir Ther* 2004; 9: 729–732
- 306 Ozguroglu M, Bilici A, Turna H et al. Reactivation of hepatitis B virus infection with cytotoxic therapy in non-Hodgkin's lymphoma. *Med Oncol* 2004; 21: 67–72
- 307 Palmer DR, Perry KR, Mortimer PP et al. Variation in the sensitivity of HBsAg screening kits. *Transfus Med* 1996; 6: 311–317
- 308 Papatheodoridis GV, Dimou E, Laras A et al. Course of virologic breakthroughs under long-term lamivudine in HBeAg-negative precore mutant HBV liver disease. *Hepatology* 2002; 36: 219–226
- 309 Papatheodoridis GV, Manesis E, Hadziyannis SJ. The long-term outcome of interferon-alpha treated and untreated patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2001; 34: 306–313
- 310 Park JW, Park KW, Cho SH et al. Risk of hepatitis B exacerbation is low after transcatheter arterial chemoembolization therapy for patients with HBV-related hepatocellular carcinoma: report of a prospective study. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2194–2200
- 311 Pastore G, Santantonio T, Monno L et al. Permanent inhibition of viral replication induced by low dosage of human leukocyte interferon in patients with chronic hepatitis B. *Hepatogastroenterology* 1988; 35: 57–61
- 312 Perrillo R, Hann HW, Mutimer D et al. Adefovir dipivoxil added to ongoing lamivudine in chronic hepatitis B with YMDD mutant hepatitis B virus. *Gastroenterology* 2004; 126: 81–90
- 313 Perrillo RP, Lai CL, Liaw YF et al. Predictors of HBeAg loss after lamivudine treatment for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002; 36: 186–194
- 314 Perrillo RP, Wright T, Rakela J et al. A multicenter United States-Canadian trial to assess lamivudine monotherapy before and after liver transplantation for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001; 33: 424–432
- 315 Persico M, De Marino F, Russo GD et al. Efficacy of lamivudine to prevent hepatitis reactivation in hepatitis B virus-infected patients treated for non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2002; 99: 724–725
- 316 Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA et al. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol* 2006; 45: 529–538
- 317 Peters MG, Andersen J, Lynch P et al. Randomized controlled study of tenofovir and adefovir in chronic hepatitis B virus and HIV infection: ACTG A5127. *Hepatology* 2006; 44: 1110–1116
- 318 Peters MG, Hann HH, Martin P et al. Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2004; 126: 91–101
- 319 Pineda JA, Romero-Gomez M, Diaz-Garcia F et al. HIV coinfection shortens the survival of patients with hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis. *Hepatology* 2005; 41: 779–789
- 320 Pirson Y, Alexandre GP, Ypersele C. Long-term effect of HBs antigenemia on patient survival after renal transplantation. *N Engl J Med* 1977; 296: 194–196
- 321 Poge U, Gerhardt T, Palmedo H et al. MDRD equations for estimation of GFR in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2005; 5: 1306–1311
- 322 Pol S, Wesenfelder L, Dubois F et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on hepatitis delta virus superinfection in chronic HBsAg carriers. *J Viral Hepat* 1994; 1: 131–137
- 323 Pollicino T, Squadrito G, Cerenzia G et al. Hepatitis B virus maintains its pro-oncogenic properties in the case of occult HBV infection. *Gastroenterology* 2004; 126: 102–110
- 324 Pontisso P, Ruvoleto MG, Fattovich G et al. Clinical and virological profiles in patients with multiple hepatitis virus infections. *Gastroenterology* 1993; 105: 1529–1533
- 325 Poynard T, Zoulim F, Ratziu V et al. Longitudinal assessment of histology surrogate markers (FibroTest-ActiTest) during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B infection. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1970–1980
- 326 Prakoso E, Strasser SI, Koorey DJ et al. Long-term lamivudine monotherapy prevents development of hepatitis B virus infection in hepatitis B surface-antigen negative liver transplant recipients from hepatitis B core-antibody-positive donors. *Clin Transplant* 2006; 20: 369–373
- 327 Pramoolsinsap C, Poovorawan Y, Hirsch P et al. Acute, hepatitis-A super-infection in HBV carriers, or chronic liver disease related to HBV or HCV. *Ann Trop Med Parasitol* 1999; 93: 745–751
- 328 Prieto M, Gomez MD, Berenguer M et al. De novo hepatitis B after liver transplantation from hepatitis B core antibody-positive donors in an area with high prevalence of anti-HBc positivity in the donor population. *Liver Transpl* 2001; 7: 51–58
- 329 Propst T, Propst A, Lhotta K et al. Reinforced intradermal hepatitis B vaccination in hemodialysis patients is superior in antibody response to intramuscular or subcutaneous vaccination. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 1041–1045
- 330 Protzer-Knolle U, Naumann U, Bartenschlager R et al. Hepatitis B virus with antigenically altered hepatitis B surface antigen is selected by high-dose hepatitis B immune globulin after liver transplantation. *Hepatology* 1998; 27: 254–263
- 331 Puoti M, Airolidi M, Bruno R et al. Hepatitis B virus co-infection in human immunodeficiency virus-infected subjects. *AIDS Rev* 2002; 4: 27–35
- 332 Puoti M, Cozzi-Lepri A, Arici C et al. Impact of lamivudine on the risk of liver-related death in 2,041 HBsAg- and HIV-positive individuals: results from an inter-cohort analysis. *Antivir Ther* 2006; 11: 567–574
- 333 Puoti M, Torti C, Bruno R et al. Natural history of chronic hepatitis B in co-infected patients. *J Hepatol* 2006; 44: S65–S70
- 334 Ragni MV, Belle SH, Im K et al. Survival of human immunodeficiency virus-infected liver transplant recipients. *J Infect Dis* 2003; 188: 1412–1420
- 335 Ragni MV, Eghtesad B, Schlesinger KW et al. Pretransplant survival is shorter in HIV-positive than HIV-negative subjects with end-stage liver disease. *Liver Transpl* 2005; 11: 1425–1430
- 336 Rahman F, Dahmen A, Herzog-Hauff S et al. Cellular and humoral immune responses induced by intradermal or intramuscular vaccination with the major hepatitis B surface antigen. *Hepatology* 2000; 31: 521–527
- 337 Raimondo G, Pollicino T, Cacciola I et al. Occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2007; 46: 160–170
- 338 Ranger-Rogez S, Denis F. Hepatitis B mother-to-child transmission. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2004; 2: 133–145
- 339 Rehmann B, Nascimbeni M. Immunology of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. *Nat Rev Immunol* 2005; 5: 215–229

- 340 Rendi-Wagner P, Wiedermann G, Stemberger H et al. New vaccination strategies for low- and non-responders to hepatitis B vaccine. *Wien Klin Wochenschr* 2002; 114: 175–180
- 341 Resti M, Azzari C, Mannelli F et al. Ten-year follow-up study of neonatal hepatitis B immunization: are booster injections indicated? *Vaccine* 1997; 15: 1338–1340
- 342 Rizzetto M. Hepatitis D: virology, clinical and epidemiological aspects. *Acta Gastroenterol Belg* 2000; 63: 221–224
- 343 Rizzetto M. Hepatitis delta: the virus and the disease. *J Hepatol* 1990; 11 (Suppl 1): S145–S148
- 344 Rizzetto M, Macagno S, Chiaberge E et al. Liver transplantation in hepatitis delta virus disease. *Lancet* 1987; 2: 469–471
- 345 Rizzetto M, Verme G, Recchia S et al. Chronic hepatitis in carriers of hepatitis B surface antigen, with intrahepatic expression of the delta antigen. An active and progressive disease unresponsive to immunosuppressive treatment. *Ann Intern Med* 1983; 98: 437–441
- 346 Robert Koch-Institut. Zur Situation wichtiger Infektionskrankheiten in Deutschland: Virushepatitis B, C und D im Jahr 2005. *Epidem Bull* 2006; 46
- 347 Robert Koch-Institut. Mitteilungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut: Hinweise für Ärzte zum Aufklärungsbedarf bei Schutzimpfungen. *Epidem Bull* 2004; 6: 33–52
- 348 Robert Koch-Institut. Virushepatitis B, C und D im Jahre 2004. *Epidem Bull* 2005; 46: 421–236
- 349 Robert Koch-Institut. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut/Stand Juli 2006. *Epidem Bull* 2006; 30: 235–254
- 350 Roche B, Samuel D, Gigou M et al. De novo and apparent de novo hepatitis B virus infection after liver transplantation. *J Hepatol* 1997; 26: 517–526
- 351 Rockstroh JK. Influence of viral hepatitis on HIV infection. *J Hepatol* 2006; 44: S25–S27
- 352 Rodella A, Galli C, Terlenghi L et al. Quantitative analysis of HBsAg, IgM anti-HBc and anti-HBc avidity in acute and chronic hepatitis B. *J Clin Virol* 2006; 37: 206–212
- 353 Romand F, Michallet M, Pichoud C et al. Hepatitis B virus reactivation after allogeneic bone marrow transplantation in a patient previously cured of hepatitis B. *Gastroenterol Clin Biol* 1999; 23: 770–774
- 354 Roque-Afonso AM, Feray C, Samuel D et al. Antibodies to hepatitis B surface antigen prevent viral reactivation in recipients of liver grafts from anti-HBc positive donors. *Gut* 2002; 50: 95–99
- 355 Rosenau J, Bahr MJ, Tillmann HL et al. Lamivudine and low-dose hepatitis B immune globulin for prophylaxis of hepatitis B reinfection after liver transplantation possible role of mutations in the YMDD motif prior to transplantation as a risk factor for reinfection. *J Hepatol* 2001; 34: 895–902
- 356 Rosenau J, Hooman N, Rifai K et al. Hepatitis B virus immunization with an adjuvant containing vaccine after liver transplantation for hepatitis B-related disease: failure of humoral and cellular immune response. *Transpl Int* 2006; 19: 828–833
- 357 Rosina F, Pintus C, Meschievitz C et al. A randomized controlled trial of a 12-month course of recombinant human interferon-alpha in chronic delta (type D) hepatitis: a multicenter Italian study. *Hepatology* 1991; 13: 1052–1056
- 358 Rosina F, Rizzetto M. Treatment of chronic type D (delta) hepatitis with alpha interferon. *Semin Liver Dis* 1989; 9: 264–266
- 359 Rosman AS, Basu P, Galvin K et al. Efficacy of a high and accelerated dose of hepatitis B vaccine in alcoholic patients: a randomized clinical trial. *Am J Med* 1997; 103: 217–222
- 360 Rossi G, Pelizzari A, Motta M et al. Primary prophylaxis with lamivudine of hepatitis B virus reactivation in chronic HBsAg carriers with lymphoid malignancies treated with chemotherapy. *Br J Haematol* 2001; 115: 58–62
- 361 Ruiz R, Kunitake H, Wilkinson AH et al. Long-term analysis of combined liver and kidney transplantation at a single center. *Arch Surg* 2006; 141: 735–741
- 362 Ryu SH, Chung YH, Choi MH et al. Long-term additional lamivudine therapy enhances durability of lamivudine-induced HBeAg loss: a prospective study. *J Hepatol* 2003; 39: 614–619
- 363 Sadovnick AD, Scheifele DW. School-based hepatitis B vaccination programme and adolescent multiple sclerosis. *Lancet* 2000; 355: 549–550
- 364 Sagnelli E, Coppola N, Scolastico C et al. Virologic and clinical expressions of reciprocal inhibitory effect of hepatitis B, C, and delta viruses in patients with chronic hepatitis. *Hepatology* 2000; 32: 1106–1110
- 365 Sagnelli E, Pasquale G, Coppola N et al. Influence of chronic coinfection with hepatitis B and C virus on liver histology. *Infection* 2004; 32: 144–148
- 366 Sakallioğlu O, Gök F, Kalman S et al. Hepatitis B complicated focal segmental glomerulosclerosis. *J Nephrol* 2005; 18: 433–435
- 367 Saltik-Temizel IN, Kocak N, Demir H. Interferon-alpha and lamivudine combination therapy of children with chronic hepatitis B infection who were interferon-alpha nonresponders. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 466–468
- 368 Saltik-Temizel IN, Kocak N, Demir H. Lamivudine and high-dose interferon-alpha combination therapy for naive children with chronic hepatitis B infection. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 68–70
- 369 Samuel D, Muller R, Alexander G et al. Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med* 1993; 329: 1842–1847
- 370 Samuel D, Zignego AL, Reynes M et al. Long-term clinical and virological outcome after liver transplantation for cirrhosis caused by chronic delta hepatitis. *Hepatology* 1995; 21: 333–339
- 371 Sanchez-Fueyo A, Rimola A, Grande L et al. Hepatitis B immunoglobulin discontinuation followed by hepatitis B virus vaccination: A new strategy in the prophylaxis of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation. *Hepatology* 2000; 31: 496–501
- 372 Saracco G, Rosina F, Brunetto MR et al. Rapidly progressive HBsAg-positive hepatitis in Italy. The role of hepatitis delta virus infection. *J Hepatol* 1987; 5: 274–281
- 373 Sarrecchia C, Cappelli A, Aiello P. HBV reactivation with fatal fulminating hepatitis during rituximab treatment in a subject negative for HBsAg and positive for HBsAb and HBCAb. *J Infect Chemother* 2005; 11: 189–191
- 374 Schattner A. Consequence or coincidence? The occurrence, pathogenesis and significance of autoimmune manifestations after viral vaccines. *Vaccine* 2005; 23: 3876–3886
- 375 Scheiblaue H, Soboll H, Nick S. Evaluation of 17 CE-marked HBsAg assays with respect to clinical sensitivity, analytical sensitivity, and hepatitis B virus mutant detection. *J Med Virol* 2006; 78 (Suppl 1): S66–S70
- 376 Schiff ER, Lai CL, Hadziyannis S et al. Adefovir dipivoxil therapy for lamivudine-resistant hepatitis B in pre- and post-liver transplantation patients. *Hepatology* 2003; 38: 1419–1427
- 377 Schildgen O, Sirma H, Funk A et al. Variant of hepatitis B virus with primary resistance to adefovir. *N Engl J Med* 2006; 354: 1807–1812
- 378 Schirmacher P, Fleig WE, Tannapfel A et al. Bioptic diagnosis of chronic hepatitis. Results of an evidence-based consensus conference of the German Society of Pathology, of the German Society for Digestive and Metabolic Diseases and of Compensated Hepatitis (HepNet). *Pathologe* 2004; 25: 337–348
- 379 Schmilovitz-Weiss H, Ben Ari Z, Sikuler E et al. Lamivudine treatment for acute severe hepatitis B: a pilot study. *Liver Int* 2004; 24: 547–551
- 380 Schmutz G, Nelson M, Lutz T et al. Combination of tenofovir and lamivudine versus tenofovir after lamivudine failure for therapy of hepatitis B in HIV-coinfection. *AIDS* 2006; 20: 1951–1954
- 381 Seaworth B, Drucker J, Starling J et al. Hepatitis B vaccines in patients with chronic renal failure before dialysis. *J Infect Dis* 1988; 157: 332–337
- 382 Segovia R, Sanchez-Fueyo A, Rimola A et al. Evidence of serious graft damage induced by de novo hepatitis B virus infection after liver transplantation. *Liver Transpl* 2001; 7: 106–112
- 383 Seth P, Alrajhi AA, Kagevi I et al. Hepatitis B virus reactivation with clinical flare in allogeneic stem cell transplants with chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2002; 30: 189–194
- 384 Shattock AG, Morris MC. Evaluation of commercial enzyme immunoassays for detection of hepatitis delta antigen and anti-hepatitis delta virus (HDV) and immunoglobulin M anti-HDV antibodies. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 1873–1876
- 385 Sheldon J, Camino N, Rodes B et al. Selection of hepatitis B virus polymerase mutations in HIV-coinfected patients treated with tenofovir. *Antivir Ther* 2005; 10: 727–734
- 386 Sheldon JA, Corral A, Rodes B et al. Risk of selecting K65R in antiretroviral-naïve HIV-infected individuals with chronic hepatitis B treated with adefovir. *AIDS* 2005; 19: 2036–2038
- 387 Sheng WH, Hung CC, Kao JH et al. Impact of hepatitis D virus infection on the long-term outcomes of patients with hepatitis B virus and HIV coinfection in the era of highly active antiretroviral therapy: a matched cohort study. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 988–995

- 388 Sherman M, Peltekian KM, Lee C. Screening for hepatocellular carcinoma in chronic carriers of hepatitis B virus: incidence and prevalence of hepatocellular carcinoma in a North American urban population. *Hepatology* 1995; 22: 432–438
- 389 Sherman M, Yurdaydin C, Sollano J et al. Entecavir for treatment of lamivudine-refractory, HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2006; 130: 2039–2049
- 390 Shibolet O, Ilan Y, Gillis S et al. Lamivudine therapy for prevention of immunosuppressive-induced hepatitis B virus reactivation in hepatitis B surface antigen carriers. *Blood* 2002; 100: 391–396
- 391 Silvestri F, Sperotto A, Ermacora A et al. Lamivudine for the prevention of hepatitis B virus reactivation during autologous stem cell transplantation. A case report. *Haematologica* 2000; 85: 327–329
- 392 Smedile A, Farci P, Verme G et al. Influence of delta infection on severity of hepatitis B. *Lancet* 1982; 2: 945–947
- 393 Sokal E. Drug treatment of pediatric chronic hepatitis B. *Paediatr Drugs* 2002; 4: 361–369
- 394 Sokal EM, Kelly DA, Mizerski J et al. Long-term lamivudine therapy for children with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2006; 43: 225–232
- 395 Soriano V, Barreiro P, Nunez M. Management of chronic hepatitis B and C in HIV-coinfected patients. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 815–818
- 396 Soriano V, Puoti M, Bonacini M et al. Care of patients with chronic hepatitis B and HIV co-infection: recommendations from an HIV-HBV International Panel. *AIDS* 2005; 19: 221–240
- 397 Spengler U, Lichtenfeld M, Rockstroh JK. Antiretroviral drug toxicity – a challenge for the hepatologist? *J Hepatol* 2002; 36: 283–294
- 398 Sponseller CA, Bacon BR, Di Bisceglie AM. Clinical improvement in patients with decompensated liver disease caused by hepatitis B after treatment with lamivudine. *Liver Transpl* 2000; 6: 715–720
- 399 Starkel P, Stoffel M, Lerut J et al. Response to an experimental HBV vaccine permits withdrawal of HBIG prophylaxis in fulminant and selected chronic HBV-infected liver graft recipients. *Liver Transpl* 2005; 11: 1228–1234
- 400 Steinmuller T, Seehofer D, Rayes N et al. Increasing applicability of liver transplantation for patients with hepatitis B-related liver disease. *Hepatology* 2002; 35: 1528–1535
- 401 Stevens CE, Alter HJ, Taylor PE et al. Hepatitis B vaccine in patients receiving hemodialysis. Immunogenicity and efficacy. *N Engl J Med* 1984; 311: 496–501
- 402 Su CW, Huang YH, Huo TI et al. Genotypes and viremia of hepatitis B and D viruses are associated with outcomes of chronic hepatitis D patients. *Gastroenterology* 2006; 130: 1625–1635
- 403 Su GG, Pan KH, Zhao NF et al. Efficacy and safety of lamivudine treatment for chronic hepatitis B in pregnancy. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 910–912
- 404 Sung JY, Lai JY, Zeuzem S et al. A randomised double-blind phase II study of lamivudine (LAM) compared to lamivudine plus adefovir dipivoxil (ADV) for treatment naive patients with chronic hepatitis B (CHB): Week 52 analysis. *Journal of Hepatology* 2003; 38: 25–26
- 405 Tabor E. Infections by hepatitis B surface antigen gene mutants in Europe and North America. *J Med Virol* 2006; 78 (Suppl 1): S43–S47
- 406 Tang JR, Cova L, Lamelin JP et al. Clinical relevance of the detection of hepatitis delta virus RNA in serum by RNA hybridization and polymerase chain reaction. *J Hepatol* 1994; 21: 953–960
- 407 Tassopoulos NC, Papaevangelou GJ, Sjogren MH et al. Natural history of acute hepatitis B surface antigen-positive hepatitis in Greek adults. *Gastroenterology* 1987; 92: 1844–1850
- 408 Tenderich G, Zittermann A, Prohaska W et al. Frequent detection of hepatitis B core antibodies in heart transplant recipients without preceding hepatitis B infection. *Transplant Proc* 2005; 37: 4522–4524
- 409 Tenney D, Baldick CJ, Rose RE et al. Only a subset of HBV substitutions at entecavir resistance residues lead to phenotypic resistance and virologic rebound. *Hepatology* 2006; 44: 253A–254A
- 410 ter Borg F, Smorenburg S, de Man RA et al. Recovery from life-threatening, corticosteroid-unresponsive, chemotherapy-related reactivation of hepatitis B associated with lamivudine therapy. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 2267–2270
- 411 Terrault N, Roche B, Samuel D. Management of the hepatitis B virus in the liver transplantation setting: a European and an American perspective. *Liver Transpl* 2005; 11: 716–732
- 412 Thierfelder W, Hellenbrand W, Meisel H et al. Prevalence of markers for hepatitis A, B and C in the German population. Results of the German National Health Interview and Examination Survey 1998. *Eur J Epidemiol* 2001; 17: 429–435
- 413 Thio CL. Hepatitis B in the human immunodeficiency virus-infected patient: epidemiology, natural history, and treatment. *Semin Liver Dis* 2003; 23: 125–136
- 414 Thio CL, Seaberg EC, Skolasky RJ et al. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *Lancet* 2002; 360: 1921–1926
- 415 Thomas HC, Lemon S, Zuckerman AJ. *Viral Hepatitis*. In: Thomas HC, Lemon S, Zuckerman AJ (Hrsg). Blackwell Publishing 2005
- 416 Tillmann HL, Hadem J, Leifeld L et al. Safety and efficacy of lamivudine in patients with severe acute or fulminant hepatitis B, a multicenter experience. *J Viral Hepat* 2006; 13: 256–263
- 417 Tseng PL, Lu SN, Tung HD et al. Determinants of early mortality and benefits of lamivudine therapy in patients with hepatitis B virus-related decompensated liver cirrhosis. *J Viral Hepat* 2005; 12: 386–392
- 418 Tsutsumi Y, Tanaka J, Kawamura T et al. Possible efficacy of lamivudine treatment to prevent hepatitis B virus reactivation due to rituximab therapy in a patient with non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol* 2004; 83: 58–60
- 419 Uemoto S, Inomata Y, Sannomiya A et al. Posttransplant hepatitis B infection in liver transplantation with hepatitis B core antibody-positive donors. *Transplant Proc* 1998; 30: 134–135
- 420 van Bommel F, Wunsche T, Mauss S et al. Comparison of adefovir and tenofovir in the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2004; 40: 1421–1425
- 421 van Bommel F, Zollner B, Sarrazin C et al. Tenofovir for patients with lamivudine-resistant hepatitis B virus (HBV) infection and high HBV DNA level during adefovir therapy. *Hepatology* 2006; 44: 318–325
- 422 Van Damme P, Kane M, Meheus A. Integration of hepatitis B vaccination into national immunisation programmes. *Viral Hepatitis Prevention Board. BMJ* 1997; 314: 1033–1036
- 423 van Nunen AB, Hansen BE, Suh DJ et al. Durability of HBeAg seroconversion following antiviral therapy for chronic hepatitis B: relation to type of therapy and pretreatment serum hepatitis B virus DNA and alanine aminotransferase. *Gut* 2003; 52: 420–424
- 424 van Zonneveld M, van Nunen AB, Niesters HG et al. Lamivudine treatment during pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat* 2003; 10: 294–297
- 425 Vassiliadis T, Garipidou V, Tziomalos K et al. Prevention of hepatitis B reactivation with lamivudine in hepatitis B virus carriers with hematologic malignancies treated with chemotherapy – a prospective case series. *Am J Hematol* 2005; 80: 197–203
- 426 Verme G, Brunetto MR, Oliveri F et al. Role of hepatitis delta virus infection in hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 1134–1136
- 427 Villa E, Grottole A, Buttafoco P et al. High doses of alpha-interferon are required in chronic hepatitis due to coinfection with hepatitis B virus and hepatitis C virus: long term results of a prospective randomized trial. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2973–2977
- 428 Villeneuve E, Vincelette J, Villeneuve JP. Ineffectiveness of hepatitis B vaccination in cirrhotic patients waiting for liver transplantation. *Can J Gastroenterol* 2000; 14 (Suppl B): 59B–62B
- 429 Villeneuve JP, Condreay LD, Willems B et al. Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000; 31: 207–210
- 430 Villeneuve JP, Durantel D, Durantel S et al. Selection of a hepatitis B virus strain resistant to adefovir in a liver transplantation patient. *J Hepatol* 2003; 39: 1085–1089
- 431 Vo Thi DH, Bourgeois A, Bontems P et al. Chronic hepatitis B infection: long term comparison of children receiving interferon alpha and untreated controls. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 141–145
- 432 Wai CT, Chu CJ, Hussain M et al. HBV genotype B is associated with better response to interferon therapy in HBeAg(+) chronic hepatitis than genotype C. *Hepatology* 2002; 36: 1425–1430
- 433 Wainwright RB, Bulkow LR, Parkinson AJ et al. Protection provided by hepatitis B vaccine in a Yupik Eskimo population – results of a 10-year study. *J Infect Dis* 1997; 175: 674–677
- 434 Waked I, Amin M, Abd EF et al. Experience with interferon in chronic hepatitis B in Egypt. *J Chemother* 1990; 2: 310–318
- 435 Walker UA, Bauerle J, Laguno M et al. Depletion of mitochondrial DNA in liver under antiretroviral therapy with didanosine, stavudine, or zalcitabine. *Hepatology* 2004; 39: 311–317
- 436 Walter J, Radun D, Claus H et al. Hepatitis B and C risk factors in Germany – results of the national surveillance. *Gesundheitswesen* 2005; 67: 441–447

- 437 Wands JR, Chura CM, Roll FJ et al. Serial studies of hepatitis-associated antigen and antibody in patients receiving antitumor chemotherapy for myeloproliferative and lymphoproliferative disorders. *Gastroenterology* 1975; 68: 105–112
- 438 Wartelle-Bladou C, Lafon J, Trepo C et al. Successful combination therapy of polyarteritis nodosa associated with a pre-core promoter mutant hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2001; 34: 774–779
- 439 Watson B, West DJ, Chilkatowsky A et al. Persistence of immunologic memory for 13 years in recipients of a recombinant hepatitis B vaccine. *Vaccine* 2001; 19: 3164–3168
- 440 Weber B. Genetic variability of the S gene of hepatitis B virus: clinical and diagnostic impact. *J Clin Virol* 2005; 32: 102–112
- 441 Wedemeyer H, Cornberg M, Tegtmeyer B et al. Isolated anti-HBV core phenotype in anti-HCV-positive patients is associated with hepatitis C virus replication. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 70–72
- 442 Weltman MD, Brotodihardjo A, Crewe EB et al. Coinfection with hepatitis B and C or B, C and delta viruses results in severe chronic liver disease and responds poorly to interferon-alpha treatment. *J Viral Hepat* 1995; 2: 39–45
- 443 Wen YK, Chen ML. Remission of hepatitis B virus-associated membranoproliferative glomerulonephritis in a cirrhotic patient after lamivudine therapy. *Clin Nephrol* 2006; 65: 211–215
- 444 West DJ, Calandra GB. Vaccine induced immunologic memory for hepatitis B surface antigen: implications for policy on booster vaccination. *Vaccine* 1996; 14: 1019–1027
- 445 Westhoff TH, Jochimsen F, Schmittel A et al. Fatal hepatitis B virus reactivation by an escape mutant following rituximab therapy. *Blood* 2003; 102: 1930
- 446 Westland C, Delaney W, Yang H et al. Hepatitis B virus genotypes and virologic response in 694 patients in phase III studies of adefovir dipivoxil. *Gastroenterology* 2003; 125: 107–116
- 447 Westland CE, Yang H, Delaney WE et al. Week 48 resistance surveillance in two phase 3 clinical studies of adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2003; 38: 96–103
- 448 Whittle H, Jaffar S, Wansbrough M et al. Observational study of vaccine efficacy 14 years after trial of hepatitis B vaccination in Gambian children. *BMJ* 2002; 325: 569
- 449 Wiegand J, Hasenclever D, Tillman HL. Should treatment of hepatitis B depend on HBV genotypes? – A hypothesis generated from an explorative analysis of published evidence. *Hepatology* 2006; 44: 564A–565A
- 450 Williams R. Global challenges in liver disease. *Hepatology* 2006; 44: 521–526
- 451 Wintermeyer P, Gerner P, Gehring S et al. Prevalence of hepatitis B virus precore stop codon mutations in chronically infected children. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2235–2238
- 452 Wismans P, van Hattum J, Stelling T et al. Effect of supplementary vaccination in healthy non-responders to hepatitis B vaccination. *Hepatogastroenterology* 1988; 35: 78–79
- 453 Wit FW, Weverling GJ, Weel J et al. Incidence of and risk factors for severe hepatotoxicity associated with antiretroviral combination therapy. *J Infect Dis* 2002; 186: 23–31
- 454 Wolters LM, van Nunen AB, Honkoop P et al. Lamivudine-high dose interferon combination therapy for chronic hepatitis B patients co-infected with the hepatitis D virus. *J Viral Hepat* 2000; 7: 428–434
- 455 Wong DK, Cheung AM, O'Rourke K et al. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1993; 119: 312–323
- 456 Wong DK, Yim C, Naylor CD et al. Interferon alfa treatment of chronic hepatitis B: randomized trial in a predominantly homosexual male population. *Gastroenterology* 1995; 108: 165–171
- 457 Wong VW, Chan HL, Wong ML et al. Clinical course after stopping lamivudine in chronic hepatitis B patients with lamivudine-resistant mutants. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 323–329
- 458 World Health Organisation. Hepatitis Delta. Electronic Citation. 2001. <http://www.who.int/csr/>
- 459 World Health Organisation. Hepatitis B. Electronic Citation 2002. http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/HepatitisB_whocdscsrlyo2002_2.pdf
- 460 Wursthorn K, Buggisch P, Lutgehetmann M et al. Temporary HBV resolution in an HIV-coinfected patient during HBV-directed combination therapy followed by relapse of HBV. *Antivir Ther* 2006; 11: 647–652
- 461 Wursthorn K, Lutgehetmann M, Dandri M et al. Peginterferon alpha-2b plus adefovir induce strong cccDNA decline and HBsAg reduction in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2006; 44: 675–684
- 462 Yang B, Zhang B, Xu Y et al. Prospective study of early detection for primary liver cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 1997; 123: 357–360
- 463 Yang HI, Lu SN, Liaw YF et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2002; 347: 168–174
- 464 Yao FY, Terrault NA, Freise C et al. Lamivudine treatment is beneficial in patients with severely decompensated cirrhosis and actively replicating hepatitis B infection awaiting liver transplantation: a comparative study using a matched, untreated cohort. *Hepatology* 2001; 34: 411–416
- 465 Yeo W, Chan PK, Ho WM et al. Lamivudine for the prevention of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B s-antigen seropositive cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22: 927–934
- 466 Yeo W, Chan PK, Zhong S et al. Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: a prospective study of 626 patients with identification of risk factors. *J Med Virol* 2000; 62: 299–307
- 467 Yeo W, Johnson PJ. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. *Hepatology* 2006; 43: 209–220
- 468 Yeo W, Steinberg JL, Tam JS et al. Lamivudine in the treatment of hepatitis B virus reactivation during cytotoxic chemotherapy. *J Med Virol* 1999; 59: 263–269
- 469 Yeo W, Zee B, Zhong S et al. Comprehensive analysis of risk factors associating with Hepatitis B virus (HBV) reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Br J Cancer* 2004; 90: 1306–1311
- 470 Yu AS, Vierling JM, Colquhoun SD et al. Transmission of hepatitis B infection from hepatitis B core antibody-positive liver allografts is prevented by lamivudine therapy. *Liver Transpl* 2001; 7: 513–517
- 471 Yuen MF, Sablon E, Hui CK et al. Factors associated with hepatitis B virus DNA breakthrough in patients receiving prolonged lamivudine therapy. *Hepatology* 2001; 34: 785–791
- 472 Yurdaydin C, Bozkaya H, Gurel S et al. Famciclovir treatment of chronic delta hepatitis. *J Hepatol* 2002; 37: 266–271
- 473 Yurdaydin C, Wedemeyer H, Zachou K et al. A multicenter randomised study comparing the efficacy of pegylated interferon-alfa-2a plus adefovir dipivoxil vs. pegylated interferon-alfa-2a plus placebo vs. adefovir dipivoxil for the treatment of chronic delta hepatitis. *Hepatology* 2006; 44: 230A
- 474 Zanetti AR, Mariano A, Romano L et al. Long-term immunogenicity of hepatitis B vaccination and policy for booster: an Italian multicentre study. *Lancet* 2005; 366: 1379–1384
- 475 Zarski JP, Bohn B, Bastie A et al. Characteristics of patients with dual infection by hepatitis B and C viruses. *J Hepatol* 1998; 28: 27–33
- 476 Zavaglia C, Severini R, Tinelli C et al. A randomized, controlled study of thymosin-alpha1 therapy in patients with anti-HBe, HBV-DNA-positive chronic hepatitis B. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 690–696
- 477 Zignego AL, Fontana R, Puliti S et al. Impaired response to alpha interferon in patients with an inapparent hepatitis B and hepatitis C virus coinfection. *Arch Virol* 1997; 142: 535–544
- 478 Zollner B, Schafer P, Feucht HH et al. Correlation of hepatitis B virus load with loss of e antigen and emerging drug-resistant variants during lamivudine therapy. *J Med Virol* 2001; 65: 659–663
- 479 Zoulim F. New insight on hepatitis B virus persistence from the study of intrahepatic viral cccDNA. *J Hepatol* 2005; 42: 302–308
- 480 Zuccotti GV, Cucchi C, Gracchi V et al. A 1-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B in children. *J Int Med Res* 2002; 30: 200–202
- 481 Zylberberg H, Jiang J, Pjaloux G et al. Alpha-interferon for chronic active hepatitis B in human immunodeficiency virus-infected patients. *Gastroenterol Clin Biol* 1996; 20: 968–971