

Aktualisierung der S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion

AWMF-Register-Nr.: 021 / 011

Prophylaxis, Diagnosis and Therapy of Hepatitis B Virus Infection – The German Guideline

Authors

M. Cornberg¹, U. Protzer², J. Petersen³, H. Wedemeyer⁴, T. Berg⁵, W. Jilg⁶, A. Erhardt⁷, S. Wirth⁸, C. Sarrazin⁹, M. M. Dollinger¹⁰, P. Schirmacher¹¹, K. Dathe¹², I. B. Kopp¹³, S. Zeuzem¹⁴, W. H. Gerlich¹⁵, M. P. Manns¹⁶

Affiliations

Die Institutsangaben sind am Ende des Beitrags gelistet.

Bibliography

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1273462>

Published online 11.7.2011
Z Gastroenterol 2011; 49:
871–930 © Georg Thieme
Verlag KG Stuttgart · New York ·
ISSN 0044-2771

Correspondence

Prof. Dr. med.

Michael P. Manns

Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1
30623 Hannover
Tel.: ++49/5 11/5 32 33 05
Fax: ++49/5 11/5 32 48 96
manns.michael@mh-hannover.de

Inhaltsverzeichnis

Vorwort und Methodik	872
Einleitung	876
1 Definition der Hepatitis B und Hepatitis Delta und Empfehlungen zur Diagnostik	877
Indikation zur Durchführung einer Hepatitis-B-Virus-Diagnostik	878
1.1 Bei welchen Personen soll eine Diagnostik erfolgen?	878
1.2 Wie ist das weitere Vorgehen nach initialer HBV-Diagnostik?	878
1.3 Wie wird eine Infektion mit dem HBV diagnostiziert? Welche serologischen Parameter sollten initial, welche im Verlauf bestimmt werden?	879
1.4 Wann ist eine Hepatitis-Delta-Virus-Diagnostik indiziert? Wie wird eine Hepatitis Delta diagnostiziert?	880
1.5 Welche weitere Diagnostik ist bei Erstdiagnose einer HBV-Infektion erforderlich?	881
1.6 Bei welchen Patienten ist eine Leberbiopsie indiziert?	881
1.7 Wie sollte das Follow-up einer Hepatitis B bei fehlender Therapie-Indikation aussehen?	882
1.8 Wie sollte das Therapie-Monitoring bei chronischer Hepatitis B aussehen?	882
2 Indikationsstellung zur Therapie der Hepatitis B	883
2.1 Kann die klinische Heilungsrate durch eine antivirale Therapie erhöht werden? Kann durch eine antivirale Therapie die Krankheitsdauer verkürzt und die Schwere der Erkrankung reduziert werden?	883
2.2 Welche Patienten sollten therapiert werden?	883
2.3 Sollen HBV-Patienten mit Alkohol- und Drogenkonsum antiviral behandelt werden?	884
3 Therapie der Hepatitis B	885
3.1 Was sind die Ziele der Therapie der chronischen Hepatitis B?	885
3.2 Welche grundsätzlichen Fragen sind bei der Therapieplanung der Hepatitis B zu berücksichtigen?	886
3.3 Bei welchen Patienten soll eine Behandlung mit Interferon alpha erwogen werden?	886
3.4 Wie sind Therapieansprechen und Resistenz definiert?	889

Inhaltsverzeichnis (Fortsetzung)

3.5 Wie ist das Vorgehen bei nicht ausreichendem Therapieansprechen oder Resistenzentwicklung?	890
3.6 Was ist bei Langzeittherapie mit Nukleosid- oder Nukleotid-Analoga zu beachten?	890
3.7 Wie lange soll eine antivirale Therapie der Hepatitis B mit Nukleosid- oder Nukleotid-Analoga fortgeführt werden?	893
3.8 Wie sollten HBV-Patienten mit Leberzirrhose antiviral behandelt werden?	893
3.9 Wie sollen Patienten mit extrahepatischen Manifestationen behandelt werden?	894
3.10 Wie sollen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und Dialysepatienten behandelt werden?	894
3.11 Welche Behandlungsempfehlungen werden für schwangere HBsAg-positive Patientinnen gegeben?	894
3.12 Wie kann eine Hepatitis-B-Reaktivierung unter Immunsuppression verhindert werden?	895
4 Infektionen mit Hepatitis-B-Viren im Zusammenhang mit Organtransplantationen (Management prä- und post-Tx)	897
4.1 Wie ist das Management von Patienten mit HBV-Infektion vor LTx?	897
4.2 Was versteht man unter einer HBV-Reinfektion?	897
4.3 Wie ist das Management von Patienten mit HBV-Infektion nach LTx? Wie erfolgt die Reinfektionsprophylaxe?	898
4.4 Wie ist das therapeutische Vorgehen bei nachgewiesener HBV-Reinfektion?	899
4.5 Wie ist das Management von HBV-infizierten Patienten mit kombinierter Organtransplantation (z. B. Leber plus Niere)?	899
4.6 Wie ist das Management von Patienten, die für eine Transplantation anderer Organe (nicht LTx) evaluiert werden?	900
4.7 Wie ist das Management von Patienten mit positiver HBV-Serologie nach Transplantation anderer Organe (nicht LTx)? Wann, wie und bei wem wird eine Prophylaxe durchgeführt?	900

Inhaltsverzeichnis (Fortsetzung)

4.8	Wie ist das Management von Patienten vor und nach KMT/SZT? Wann, wie und bei wem wird eine antivirale Therapie bzw. Prophylaxe durchgeführt?	900
4.9	Wie ist das Management von Patienten mit De-novo-HBV-Infektion nach Organtransplantation?	901
4.10	Wie ist das Management von Patienten, die ein Anti-HBc-positives Organ erhalten?	901
4.11	Wer sollte vor einer Organtransplantation gegen HBV geimpft werden?	902
5	Immunprophylaxe der Hepatitis B	902
5.1	Wer soll gegen Hepatitis B geimpft werden?	903
5.2	Wann sollte die Impfung gegen Hepatitis B durchgeführt werden?	903
5.3	Ist es vor einer Hepatitis-B-Impfung notwendig zu testen, ob bereits Kontakt mit dem Hepatitis-B-Virus stattgefunden hat?	904
5.4	Ist es nach einer Hepatitis-B-Impfung notwendig zu testen, ob die Impfung erfolgreich war?	904
5.5	Ist nach erfolgreicher Impfung gegen Hepatitis B eine Auffrischimpfung notwendig?	905
5.6	Wie ist bei Nichtansprechen auf die Hepatitis-B-Impfung (Anti-HBs nach drei Impfungen < 10IU/l) zu verfahren?	905
5.7	Wie ist bei Personen zu verfahren, deren Anti-HBs-Konzentration 4 – 8 Wochen nach Grundimmunisierung 10 – 99 IU/l beträgt (gesunde Lowresponder)?	905
5.8	Was ist bei der Impfung von Immunsupprimierten generell zu beachten?	906
5.9	Wie ist die Postexpositionsprophylaxe bei Neugeborenen durchzuführen?	906
5.10	Wie ist bei nicht gegen Hepatitis-B-Immunen im Falle eines Kontakts mit HBV-haltigem Material zu verfahren?	907
5.11	Gibt es Kontraindikationen gegen eine Hepatitis-B-Impfung?	907

Vorwort und Methodik



Geltungsbereich und Zweck

Die Aktualisierung der 2007 publizierten S3-Leitlinie über „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virus (HBV)-Infektion“ wurde als Kooperationsprojekt durch die Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e.V. (DGVS), die Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP), die Gesellschaft für Virologie e.V. (GfV), die Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE) sowie durch das Kompetenznetz Hepatitis (Hep-Net) geleitet.

Die organisatorischen Strukturen des ehemaligen Leitlinienprojekts [1] wurden beibehalten: Organisationkomitee, 7 Leitlinien-Arbeitsgruppen und ein beratendes „Advisory Board“. Die Gremien setzen sich aus Vertretern der Fachgesellschaften, des Hep-Nets sowie aus Patientenvertretern zusammen. Die Gremienmitglieder repräsentierten die Fachdisziplinen Gastroenterologie, Hepatologie, Infektiologie, Virologie, Pathologie, Pädiatrie, Transplantationschirurgie und Epidemiologie.

Die Leitlinie hat zum Ziel, Standards in Prophylaxe, Diagnostik und Therapie von Hepatitis-B-Virusinfektionen zu etablieren. Leitlinienadäquates Handeln sollte zur Reduktion von Neuinfektionen, zum rationalen Einsatz der Diagnostik, zur Vermeidung der Komplikationen einer chronischen Hepatitis sowie zum evidenzbasierten Einsatz einer antiviralen Therapie führen.

Die Aktualisierung der Leitlinie beinhaltet eine kritische Würdigung der klinischen, histologischen und virologischen Diag-

Inhaltsverzeichnis (Fortsetzung)

6	HBV-Koinfektionen	907
6.1	Bei welchen Patienten mit HDV-Infektion soll eine Therapie durchgeführt werden? Wie soll die antivirale Therapie durchgeführt werden?	907
6.2	Bei welchen Patienten mit HBV/HCV-Koinfektion soll eine Therapie durchgeführt werden? Wie soll die antivirale Therapie durchgeführt werden?	908
6.3	Sollen Patienten mit HBV/HIV-Koinfektion regelmäßig untersucht werden? Bei welchen Patienten mit HBV/HIV-Koinfektion soll eine Therapie durchgeführt werden?	909
6.4	Wie soll die antivirale Therapie bei Patienten mit HBV/HIV-Koinfektion durchgeführt werden? Welche Besonderheiten in der Therapie sind aufgrund der HIV-Koinfektion zu berücksichtigen?	910
6.5	Wie soll die antivirale Therapie bei Patienten mit HBV/HIV-Koinfektion überwacht werden?	910
6.6	Bei welchen Patienten mit Dreifach- und Vierfach-Infektionen soll eine Therapie durchgeführt werden? Wie soll die antivirale Therapie durchgeführt werden? Welche Besonderheiten in der Therapie müssen aufgrund der HIV-Koinfektion berücksichtigt werden?	912
7	Hepatitis B im Kindes- und Jugendalter	912
7.1	Wie wird die Diagnose gestellt?	913
7.2	Welche Therapiemöglichkeiten und -ziele bestehen bei einer Hepatitis B im Kindesalter?	914
7.3	Welche Therapiemöglichkeiten und -ziele bestehen bei einer chronischen Hepatitis B im Kindes- und Jugendalter?	914
7.4	Mit welchen Medikamenten bestehen im Kindes- und Jugendalter Therapieerfahrung?	914
7.5	Welche prophylaktischen Maßnahmen sind sinnvoll?	915
7.6	Können Neugeborene HBsAg-positiver Mütter nach postpartaler aktiver und passiver Immunisierung gestillt werden?	916
	Literatur	917

nostik, eine transparente Stadieneinteilung und Risikobewertung sowie die Empfehlung einer risikoadaptierten antiviralen Therapie. Die aktuelle Datenlage wurde zu allen Fragestellungen eingearbeitet. Ziel der Leitlinie ist es, einen bestmöglichen Behandlungserfolg zu erzielen. Einem auf Wirtschaftlichkeit ausgerichteten Management der Patienten wurde Rechnung getragen. Die Leitlinie soll dem behandelnden Arzt rationale und evidenzbasierte Handlungsmöglichkeiten aufzeigen, um eine angemessene Therapie dieser Erkrankung sicherzustellen. In der Leitlinie werden die Prophylaxe, die Diagnostik und die Therapie von erwachsenen Patienten mit Hepatitis-B-Virusinfektion behandelt. Daneben wird die medizinische Versorgung von Patienten vor und nach Organtransplantation, Patienten mit Koinfektionen sowie die Betreuung von Kindern und Jugendlichen thematisiert. Die Leitlinie dient dazu, eine optimale medizinische Betreuung der Patienten zu erreichen. Die Leitlinie soll im klinischen Alltag angewandt werden von allen niedergelassenen und im Krankenhaus tätigen Ärzten, von Krankenpflegekräften sowie von Mitarbeitern, die in anderen Bereichen des Gesundheitswesens tätig sind und die direkt oder indirekt in die Betreuung von Patienten mit Hepatitis-B-Virusinfektionen eingebunden sind. Die Leitlinie richtet sich zudem an die Patienten und an die Leistungserbringer.

Bei der Leitlinienentwicklung waren sowohl in der Klinik tätige als auch niedergelassene Ärzte beteiligt. Die Patientensicht wurde durch Repräsentanten der Patientenorganisationen „Deutsche Leberhilfe e.V.“ sowie „Lebertransplantierte Deutschland e.V.“ vertreten.

Tab. A Arbeitsgruppen.

AG 1: Diagnose	AG 2: Indikation	AG 3: Therapie	AG 4: Transplantation
Gerlich W, Gießen	Cornberg M, Hannover	Van Bömmel F, Leipzig	Bahr M, Lübeck
Löhr H, Wiesbaden	Dollinger M, Halle	Fiedler M, Essen	Bechstein WO, Frankfurt
Protzer U, München	Encke J, Neuss	Geisler F, München	Beckebaum S, Essen
Rasenack JWF, Freiburg	Geißler M, Esslingen	Göser T, Köln	Berg T, Leipzig
Schaefer S, Rostock	Hüppe D, Herne	Hinrichsen H, Kiel	Jonas S, Leipzig
Schirmacher P, Heidelberg	Niederau C, Oberhausen	Kautz A, Köln	Kahl A, Berlin
Sprinzl M, Mainz/München	Petersen J, Hamburg	Roeb E, Gießen	Kasper HU, Münster
Tillmann H, Durham (NC, USA)	Tannapfel A, Bochum	Sarrazin C, Frankfurt	Seehofer D, Berlin
Treichel U, Düsseldorf	van Thiel I, Köln	Schlaak J, Essen	Schlitt HJ, Regensburg
Wittekind C, Leipzig	Wasmuth HE, Aachen	Somasundaram R, Berlin	Schmidt H, Münster
		von Weizsäcker F, Berlin	Sterneck M, Hamburg
		Wedemeyer H, Hannover	Wiegand J, Leipzig
		Zachoval R, München	Wurstthorn K, Hannover
AG 5: Prophylaxe	AG 6: Koinfektionen	AG 7: Kinder	
Heininger U, Basel	Böhm S, Leipzig	Buderus S, Bonn	
Heintges T, Neuss	Erhardt A, Düsseldorf	Henneke P, Freiburg	
Höhler T, Recklinghausen	Klinker H, Würzburg	Lang T, Starnberg	
Jilg W, Regensburg	Mauss S, Düsseldorf	Melter M, Regensburg	
Kallinowski B, Schwetzingen	Oette M, Köln	Schmidt-Choudhury A, Bochum	
Radun D, Berlin	Reiser M, Marl	Wirth S, Wuppertal	
Spengler U, Bonn	Rockstroh J, Bonn	Zimmer KP, Gießen	
Thimme R, Freiburg	Potthoff A, Hannover		
	Kaiser R, Köln		
	Hofmann C, Hamburg		

Wir möchten 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. Grundsätzlich muss bei jedem Patienten die Krankheitssituation individuell betrachtet werden. Ein Abweichen von den Empfehlungen der Leitlinie ist unter Abwägung der Risiken im konkreten Fall möglich.

Koordination des Leitlinienprojekts und Zusammensetzung der Leitliniengruppe

Herr Professor Dr. M. P. Manns (Hannover) wurde durch die DGVS mit der Koordination des Leitlinienprojekts im Januar 2010 beauftragt. Nach einem ersten Treffen der Vertreter der beteiligten Fachgesellschaften wurden zudem Frau Professor Dr. U. Protzer (München), PD Dr. M. Cornberg (Hannover), PD Dr. M. Dollinger (Halle) und Professor Dr. C. Sarrazin (Frankfurt) mit der wissenschaftlichen Organisation des Konsensusprozesses betraut.

Die einzelnen Mitglieder der Arbeitsgruppen wurden nach Fach- und Sachkompetenz ausgewählt. Auf eine interdisziplinäre Besetzung der Arbeitsgruppen wurde geachtet, Mitglieder der Konsensuskonferenz waren Experten auf den Gebieten der Gastroenterologie und Hepatologie, Infektiologie, Virologie, Pathologie, Pädiatrie, Transplantationschirurgie und Epidemiologie. Eine Einbindung der pharmazeutischen Industrie in den Prozess der Leitlinienentwicklung wurde von der Leitlinien-Arbeitsgruppe und der Konsensuskonferenz nicht befürwortet. Den Versorgungsstrukturen wurde durch die Beteiligung klinisch tätiger sowie niedergelassener Kollegen Rechnung getragen, die Sicht der Patienten repräsentierte die Patientenorganisation Deutsche Leberhilfe e.V. und Selbsthilfe Lebertransplantiertes Deutschland e.V. Vertreter der Selbsthilfegruppen waren Mitglieder in den Arbeitsgruppen und Teilnehmer an der Konsensuskonferenz.

Folgende Fachgesellschaften/Organisationen waren mit offiziellem Mandat in den Arbeitsgruppen vertreten: Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, Deutsche

Tab. B Advisory Board.

Advisory Board	
Blum HE, Freiburg	Ramadori, G, Göttingen
Bock CT, RKI Berlin	Roeb E, Gießen
Dienes HP, Köln	Roggendorf M, Essen
Fleig WE, Leipzig	Sauerbruch, T, Bonn
Galle PR, Mainz	Schlitt, HJ, Regensburg
Gerken G, Essen	Schmidt, WE, Bochum
Goester T, Köln	Schmiegel, W, Bochum
Häussinger D, Düsseldorf	Trautwein, C, Aachen
Lammert F, Homburg	Wiedenmann, B, Berlin
Lohse A, Hamburg	Wittekind, C, Leipzig
Manns MP, Hannover	Zeuzem, S, Frankfurt
Neuhaus P, Berlin	

Gesellschaft für Pathologie, Gesellschaft für Virologie, Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung, Kompetenznetz Hepatitis, Deutsche Leberhilfe, Selbsthilfe Lebertransplantiertes Deutschland. Die Mitglieder der einzelnen Arbeitsgruppen sind in der nachfolgenden **Tab. A** aufgeführt. Vermerkt wurde hierbei auch, welche Personen als Arbeitsgruppenleiter fungierten (fett gedruckt).

Neben den 7 Arbeitsgruppen wurde ein Advisory Board eingerichtet, welches durch anerkannte Experten verschiedener Fachrichtungen besetzt wurde und eine beratende Funktion innehatte. Die personelle Zusammensetzung ist **Tab. B** zu entnehmen.

Für die Abstimmung innerhalb der Konsensuskonferenz wurden schließlich weitere Mitglieder aller beteiligten Fachgesellschaften eingeladen; die teilnehmenden, abstimmungsberechtigten Personen sind in **Tab. C** aufgeführt.

Methodik der Leitlinienerstellung

Die Aktualisierung der Leitlinie erfolgte auf S3-Niveau auf Basis des Drei-Stufen-Konzepts der Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften e.V. (AWMF). Eine Literaturrecherche nach bestmöglicher Evidenz und ein

Teilnehmer (Name, Vorname, Ort)

Bahr, Matthias J., Lübeck	Kirchner, Gabriele, Regensburg
Baumgarten, Axel, Berlin	Kittner, Jens, Mainz
Beckebaum, Susanne, Essen	Lammert, Frank, Homburg
Berg, Thomas, Leipzig	Manns, Michael P., Hannover
Bock, C.-Thomas, Berlin	Mauss, Stefan, Düsseldorf
Böcker, Ulrich, Mannheim	Müller-Schilling, Martina, Heidelberg
Böker, Klaus H. W., Hannover	Niederau, Claus, Oberhausen
Buderus, Stephan, Bonn	Petersen, Jörg, Hamburg
Buggisch, Peter, Hamburg	Potthoff, Andrej, Hannover
Capka, Emanuela, Chemnitz	Probst, Andreas, Augsburg
Cornberg, Markus, Hannover	Protzer, Ulrike, München
Deterding, Katja, Hannover	Reiser, Markus, Marl
Dienes, Hans Peter, Köln	Roeb, Elke, Gießen
Discher, Thomas, Gießen	Sarrazin, Christoph, Frankfurt
Dollinger, Matthias, Halle	Schiefke, Ingolf, Leipzig
Encke, Jens, Neuss	Schirmacher, Peter, Heidelberg
Erhardt, Andreas, Düsseldorf	Schlaak, Jörg, Essen
Fiedler, Melanie, Essen	Schott, Eckart, Berlin
Geisler, Fabian, München	Spangenberg, Hans Christian, Freiburg
Geißler, Michael, Esslingen	Spengler, Ulrich, Bonn
Gerlich, Wolfram H., Gießen	Tacke, Frank, Aachen
Grüngreif, Kurt, Magdeburg	Trowe, Egbert, Hannover
Günther, Rainer, Kiel	Urban, Stephan, Heidelberg
Heiken, Hans, Hannover	van Bömmel, Florian, Leipzig
Hinrichsen, Holger, Kiel	van Thiel, Ingo, Köln
Hofmann, Jörg, Berlin	Wagner, Siegfried, Deggendorf
Hüppe, Dietrich, Herne	Wedemeyer, Heiner, Hannover
Jilg, Wolfgang, Regensburg	Wiedenmann, Bertram, Berlin
Jonas, Sven, Leipzig	Wirth, Stefan, Wuppertal
Jung, Maria-Christina, München	Wursthorn, Karsten, Hannover
Kautz, Achim, Köln	

Tab. C Teilnehmer der Konsensuskonferenz am 12.6.2010 in Hannover.**Tab. D** Entwicklung der Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virus(HBV)-Infektion“.

Systematische Literatursuche
Sichtung bereits existierender Leitlinien zum Thema
Entscheidung über die zu ändernden Empfehlungen (Sitzung der AG-Leiter und des Koordinationsteams 5.2.2010, Hannover)
Überarbeitung und Erstellung der Empfehlungen mittels eines informellen Konsenses innerhalb der Arbeitsgruppen – Mehrmalige Treffen der jeweiligen Arbeitsgruppen und Telefonkonferenzen – Sitzungen der AG-Leiter: 5.2.2010, Hannover; 16.4.2010 EASL 2010, Wien; Telefonkonferenz 26.5.2010
Formulierung der Empfehlungen durch die Arbeitsgruppenleiter (Telefonkonferenzen) und Formulierungsvorschläge der Empfehlungen über Delphi-Befragung (alle Teilnehmer der Arbeitsgruppen, Advisory Board) April/Mai 2010
Konsensuskonferenz 12.06.2010 Hannover
Überarbeitung von nicht konsentierten Empfehlungen/Statements
Zweite Delphi-Befragung (alle Teilnehmer der Arbeitsgruppen, Advisory Board, Teilnehmer der Konsensuskonferenz), Dezember 2010
Autorisierung der Leitlinie durch Fachgesellschaften März 2011

formaler Konsensus-Prozess waren die Kernpunkte bei der Leitlinienerstellung. Detaillierte Informationen finden Sie hierzu in einem separaten Methodenreport (Leitlinienregister der AWMF, www.awmf.org).

Eine chronologische tabellarische Zusammenstellung des Erstellungsprozesses der Leitlinie gibt die **Tab. D** wieder. Für die Beantwortung der themenspezifischen Fragen wurde die Literatur mit der bestmöglichen Evidenz herangezogen. Die Klassifikation der Evidenz nach Evidenzgraden I–V erfolgte

Tab. E Klassifikation der Evidenz nach dem Oxford-Schema (www.cebm.net).

Evidenzgrad	Beschreibung
Ia	„Evidenz“ durch systematisches Review randomisierter kontrollierter Studien (RCT)
Ib	„Evidenz“ durch eine geeignet geplante RCT
Ic	Alle-oder-Keiner-Prinzip
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
IV	„Evidenz“ durch Fallserien/Kohorten- und Fallkontrollstudien mäßiger Qualität
V	Expertenmeinung ohne explizite kritische Bewertung oder basierend auf physiologischen Modellen, Laborforschungsergebnissen oder „first principles“

nach dem Schema des „Oxford Centre of Evidence Based Medicine“ und ist der **Tab. E** zu entnehmen.

Die thematisch zu bearbeitenden Schlüsselfragen waren bereits durch die 2007 erstellte Leitlinie definiert. Die Schlüsselfragen waren die Basis für die Schlüsselwörter, mit denen die Literaturrecherche durchgeführt wurde. Zunächst wurden 23 von 58 Empfehlungen der alten Leitlinie [1] identifiziert, die inhaltlich aktualisiert und einer Abstimmung in der Konsensuskonferenz erforderten. Die 35 Empfehlungen, die nicht in der Konsensuskonferenz abgestimmt

werden sollten, wurden in 2 Kategorien eingeteilt: 1. Empfehlungen mit geringem Änderungsbedarf, bei dem aber einstimmig kein interaktiver Diskussionsbedarf als nötig angesehen wurde (n=8). 2. Empfehlungen, die sich gegenüber der alten Leitlinie nicht substanziell ändern und lediglich Änderungen im Satzbau erforderten (n=27). Diese Empfehlungen wurden in den jeweiligen Arbeitsgruppen (● Tab. A) aktualisiert. Für diese überarbeiteten Empfehlungen wurde eine Delphi-Befragung im Vorfeld der Konsensuskonferenz durchgeführt, bei der alle Leitlinienteilnehmer und das Advisory Board aufgefordert waren, abzustimmen (Details im separaten Methodenreport).

Im Rahmen der Delphi-Runde zeigte sich, dass bei 5 Empfehlungen weiterer Diskussionsbedarf bestand, sodass diese Empfehlungen ebenfalls in der Konsensuskonferenz diskutiert, ggf. modifiziert und erneut abgestimmt wurden.

Die Konsensuskonferenz fand am 12.6.2010 in Hannover statt. Alle am Leitlinienprozess involvierten Teilnehmer, das „Advisory Board“ sowie weitere ausgewählte Experten wurden hierzu eingeladen (Tab. A–C). Mitglieder der Konsensuskonferenz waren Experten auf den Gebieten der Gastroenterologie und Hepatologie, Infektiologie, Virologie, Pathologie, Pädiatrie, Transplantationschirurgie und Epidemiologie. Die Konsensuskonferenz wurde von Frau Prof. I. B. Kopp (Leiterin des AWMF-Instituts für medizinisches Wissensmanagement) sowie Prof. W. H. Gerlich und Prof. M.P. Manns moderiert. Die Teilnehmer der Konsensuskonferenz stimmten über jede der Empfehlungen im Anschluss über ein TED-System anonym ab. Die Definition der Konsensstärke ist der ● Tab. F zu entnehmen.

Bei 3 Empfehlungen konnte kein Konsens erreicht werden, sodass keine finale Abstimmung erfolgte. Diese Empfehlungen wurden anschließend auf der Basis der Diskussion in der Konsensuskonferenz überarbeitet. Dabei wurden zwei der Empfehlungen in einer Empfehlung zusammengefasst. Die so neu formulierten Empfehlungen wurden in einer weiteren Delphi-Runde (Dezember 2010) abgestimmt (Details im separaten Methodenreport).

Formulierungen der Empfehlungen und Statements

Die Formulierungen der Empfehlungen und Statements sowie die jeweiligen Erläuterungen wurden innerhalb der Arbeitsgruppen erarbeitet. Die ermittelte wissenschaftliche Evidenz diente in der Regel als Grundlage für die nachfolgende Vergabe der Empfehlungsgrade, aus denen die Formulierung der Empfehlungen und Statements resultierten (● Tab. G).

Die Stärke der Empfehlung wird durch die Formulierungen der einzelnen Empfehlungen deutlich. Der Empfehlungsgrad A spiegelt sich in einer „Soll-Empfehlung“, der Empfehlungsgrad B in einer „Sollte-Empfehlung“ und der Empfehlungsgrad C in einer „Kann-Empfehlung“ wider. Negierte Empfehlungen wurden entsprechend mit „soll nicht“ oder „sollte nicht“ ausgedrückt. Ein Statement mit „ist“ bedeutet ebenfalls ein Empfehlungsgrad A. Der Empfehlungsgrad ist nach jeder Empfehlung in einer Klammer angegeben.

Der Empfehlungsgrad ist nicht zwangsläufig an die Evidenzstärke gebunden. So kann bei geringerer Evidenzstärke und bei sehr starkem Konsens auch ein Empfehlungsgrad A ausgesprochen werden. Umgekehrt kann bei hoher Evidenzstärke, aber schwachem Konsens ein geringer Empfehlungsgrad ausgesprochen werden. In diesen Fällen wurden Erläuterungen im Kommentartext mit aufgeführt. Bei Optionen von therapeutischen Maßnahmen erfolgte unter Berücksichtigung der Evi-

Tab. F Definition der Konsensstärke.

Konsensstärke	Zustimmung
Starker Konsens	> 95 %
Konsens	> 75 – 95 %
Mehrheitsentscheidung	> 50 – 75 %

Tab. G Einteilung der Empfehlungsgrade.

Empfehlungsgrad ¹	Erläuterung
A	konsistent Studien mit Evidenzgrad I vorhanden
B	konsistent Studien mit Evidenzgrad II oder III bzw. Extrapolationen von Studien mit Evidenzgrad I vorhanden
C	Studien mit Evidenzgrad IV oder Extrapolationen von Studien mit Evidenzgrad II oder III

¹ Modifiziert nach „Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)“, www.sign.ac.uk. Der Empfehlungsgrad „D“ inkonsistente bzw. nicht schlüssige Studien jedes Evidenzgrades oder Expertenmeinung“ wurde nicht vergeben.

denz eine Wertung. Gesundheitsökonomische Aspekte wurden im Rahmen der Leitlinie nur indirekt bearbeitet. Die verursachten Kosten wurden bei der Kosten/Nutzen-Bewertung mit bewertet und flossen in die Empfehlungen ein.

Verabschiedung und redaktionelle Unabhängigkeit

Das finale Manuskript wurde an die beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen mit der Bitte um Stellungnahme und Autorisierung gesandt. Es erfolgte zudem eine kritische Durchsicht durch externe Experten der Fachgesellschaften und durch den Leitlinienbeauftragten der DGVS, Herrn Professor Dr. Zeuzem, Frankfurt.

Nach Überprüfung und Begutachtung der Leitlinie durch die Vorstände der beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen wurde die Leitlinie als offizielle Verlautbarung autorisiert. Die Leitlinien-Erstellung wurde am 5.2.2010 begonnen und am 21.4.2011 offiziell abgeschlossen.

Die Finanzierung der Leitlinien-Erstellung erfolgte maßgeblich durch die Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten sowie über die beteiligten Fachgesellschaften und das Kompetenznetz Hepatitis/Deutsche Leberstiftung. Alle Mitglieder der Arbeitsgruppe arbeiteten ehrenamtlich, eine Vergütung erfolgte nicht. Ohne das ehrenamtliche Engagement der Leitlinienteilnehmer wäre die Erstellung dieser Leitlinie nicht möglich gewesen. Reisekosten und anderweitige Auslagen wurden entsprechend dem Bundes-Dienstreisegesetz bzw. nach den im Hochschulbereich üblichen Richtlinien abgerechnet. Um eine größtmögliche Unabhängigkeit zu erreichen, wurde auf eine finanzielle Unterstützung durch die pharmazeutische Industrie verzichtet.

Alle Teilnehmer der Leitlinienerstellung haben eine Erklärung über mögliche Interessenkonflikte ausgefüllt und unterschrieben. Das unterschriebene Formblatt liegt in der Geschäftsstelle „Kompetenznetz Hepatitis/Deutsche Leberstiftung“ vor. Eine tabellarische Auflistung der Personen und die angegebenen potenziellen Interessenkonflikte sind dem separaten Methodenreport zur Leitlinie zur entnehmen. Die Formulare wurden durch das Koordinatorenteam gesichtet und diskutiert. Die angegebenen möglichen Interessenkonflikte der teilnehmenden Personen wurden als nicht kritisch für den Erstellungsprozess der Leitlinie gewertet, sodass die Kommentare aller Leitlinien-

Tab. H Finanzielle oder sonstige Verbindungen bzw. Interessenkonflikte der Autoren mit möglicherweise an den Leitlinieninhalten interessierten Dritten.¹

Autoren	Potenzielle Interessenkonflikte (finanzielle oder sonstige Verbindungen zu folgenden Dritten)
M. Cornberg	Gilead, BMS, Novartis, Roche, MSD, GSK, ViiV Healthcare
U. Protzer	Roche, Siemens Healthcare, Micromet
J. Petersen	Gilead, BMS, Novartis, Roche, MSD, Abbott, GSK
H. Wedemeyer	Gilead, BMS, Novartis, Roche, MSD, Abbott, Transgene, Vision7
T. Berg	Gilead, BMS, Novartis, Roche, MSD, Abbott, GSK
W. Jilg	Novartis, MSD (Aventis Pasteur), GSK, Abbott, Baxter
A. Erhardt	Roche, MSD, Falk, Bayer
S. Wirth	BMS, Novartis, Roche
C. Sarrazin	Gilead, BMS, Novartis, Roche, MSD, Abbott
M. Dollinger	Gilead, BMS, Novartis, Roche, Bayer
P. Schirmacher	BMS, Roche, Novartis, Falk, AstraZeneca
I. B. Kopp	Leiterin des AWMF-Instituts für Medizinisches Wissensmanagement
K. Dathe	Leitlinienkoordination DGVS
S. Zeuzem	Gilead, BMS, Novartis, Roche, MSD, Abbott, Achillion, Anadys, Boehringer, iTherX, Pfizer, Pharamsset, Santaris, Tibotec/Janssen, Vertex
W. H. Gerlich	Novartis, Roche, Abbott
M. P. Manns	Gilead, BMS, Novartis, Roche, MSD, GSK, Schering-Plough/Merck, Valeant, Boehringer-Ingelheim, Idenix, Tibotec, Vertex, Astra/Arrows

¹ Abkürzungen: GSK (GlaxoSmithKline), BMS (Bristol-Myers Squibb), MSD (Merck Sharp & Dohme).

teilnehmer bei der Diskussion der thematischen Inhalte berücksichtigt wurden und keine Person bei der Abstimmung von spezifischen Fragestellungen ausgeschlossen wurde. Von den Autoren wurde erneut im Frühjahr 2011 eine aktualisierte Zusammenstellung von möglichen Interessenkonflikten eingeholt. Die möglichen finanziellen und sonstigen Interessenkonflikte der Autoren der Leitlinie sind in **Tab. H** dargestellt.

Maßnahmen zur Verbreitung und Implementierung der Leitlinie sind im separaten Methodenreport (www.awmf.org) beschrieben.

Einleitung

Die Einleitung wurde von der AG1 erstellt.

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 [2]. Es gibt jedoch große Unterschiede in der Prävalenz, je nach geografischer Lage, ethnischer Zugehörigkeit und Risikokonstellation. In Deutschland beträgt die Seroprävalenz für HBsAg, das eine chronische Infektion anzeigt, ca. 0,6%, für Anti-HBc, das auch durchgemachte Infektionen erfasst, ca. 7% [3]. 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 mit massivem Leberzell-Schaden. Obwohl die Mehrzahl der HBV-Infektionen zu einer lebenslangen Immunität ohne Krankheitsaktivität führt, kann das Virus persistieren.

Weltweit sind mindestens 350 Millionen Menschen persistierend mit HBV infiziert. Viele HBV-Infizierte leiden an einer fortschreitenden, chronischen Lebererkrankung mit deutlich eingeschränkter Lebenserwartung. Jährlich sterben ca. 600 000 Menschen an den Folgen einer akuten oder chronischen Hepatitis B [2, 4]. Patienten mit einer chronischen Hepatitis B haben ein deutlich erhöhtes Risiko, ein hepatozelluläres Karzinom zu entwickeln [5].

Die Ausheilung der Erkrankung, aber auch die Pathogenese der Hepatitis B ist vorwiegend immunvermittelt. Akute und chronische Hepatitis B werden durch die einsetzende Immunabwehr, insbesondere durch zytotoxische T-Lymphozyten hervorgerufen [6]. Je nach Alter und Immunstatus des Infizierten kann das Einsetzen einer effizienten Immunabwehr gegen HBV – durch noch unzureichend verstandene Mechanismen – um Wochen, Monate oder Jahre verzögert bzw. sogar ganz blockiert sein. Bei fehlender effektiver Immunantwort vermehrt sich das Virus rasch und wird in hohen Titern ins Blut sezerniert, ohne dass erkennbare klinische Symptome vorliegen müssen. Daraus resultiert eine hohe Virämie, die beim Einsetzen einer partiellen Immunkontrolle (meist gekennzeichnet durch das Auftreten von Anti-HBe) i.d.R. um mehrere Zehnerpotenzen abnimmt.

Verlaufsformen der Hepatitis-B-Virus-Infektion

Man unterscheidet eine akute und eine chronisch-persistierende HBV-Infektion. Die Virus-Persistenz ist durch ein positives HBsAg gekennzeichnet. Während die Mehrzahl der Neuinfektionen im Erwachsenenalter ausheilt, wird eine perinatal oder im Kleinkindalter erworbene HBV-Infektion sowie eine Infektion unter Immunsuppression, Immundefizienz oder Chemotherapie häufig chronisch (**Tab. 1**).

Der klinische Verlauf einer HBV-Infektion ist hochvariabel. Eine HBV-Infektion kann asymptomatisch verlaufen oder sich klinisch als entzündliche Lebererkrankung manifestieren, die mit einem Leberzelluntergang einhergeht. Man spricht dann von einer Hepatitis B, die durch eine Erhöhung der Transaminasenaktivität im Serum und/oder histologisch durch entzündliche Lebergewebsveränderungen gekennzeichnet ist. Fulminante Verläufe führen unbehandelt in einem hohen Prozentsatz zum akuten Leberversagen [7].

Studien bei Patienten mit einer chronischen HBV-Infektion haben gezeigt, dass eine hohe Viruslast (>2000 IU/ml HBV-DNA, das entspricht 10⁴ Kopien DNA/ml) im Blut ein entscheidender und unabhängiger Risikofaktor für die Progression der Erkrankung, für die Entwicklung einer Leberzirrhose und für die Ent-

Tab. 1 Verlauf einer HBV-Infektion.

akute HBV-Infektion
– Vor Kurzem erworbene Infektion mit dem HBV. Sie kann mit einer Erhöhung der Transaminasen und einer Leberfunktionseinschränkung einhergehen (akute Hepatitis B). Meistens selbstlimitierend.
chronische HBV-Infektion
– Länger als 6 Monate fortbestehende HBV-Infektion mit positivem HBsAg. Eine chronische HBV Infektion kann periodisch oder längerfristig klinisch asymptomatisch und/oder biochemisch inapparent verlaufen.

stehung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) ist [8–11]. Die von uns verwendete Stadien-Einteilung basiert daher vorwiegend auf der Virämie. Man muss jedoch berücksichtigen, dass die Virämie im Verlauf einer Infektion erheblich fluktuieren kann. Ein zweites, wichtiges Kriterium ist das Vorliegen einer Leberentzündung, doch auch die entzündliche Aktivität einer Hepatitis B variiert im Verlauf.

Die Begriffe „Immuntoleranz“ oder „immuntolerante Phase“, die man in der Literatur häufig findet, werden bewusst nicht verwendet, da jede chronische Infektion auf einer partiellen Immuntoleranz beruht, und kein diagnostisches Verfahren existiert, das es uns erlaubt, den Grad der Immuntoleranz zu bestimmen (► Tab. 2).

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 [7]. Während das Risiko einer chronischen HBV-Infektion mit dem Alter abnimmt, nimmt das Risiko einer klinisch apparenten Hepatitis zu [12]. Unter Therapie, aber auch spontan kann eine chronische Infektion klinisch 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, Anti-HBs positiv). Von einer schützenden Immunität geht man aus, wenn das Anti-HBs über 10 IU/l ansteigt.

Obwohl das HBsAg serologisch nicht mehr nachweisbar ist, bleibt die Persistenzform des HBV, die sog. cccDNA (covalently closed circular DNA), v. a. nach einer langjährigen Infektion in niedrigen Mengen in Hepatozyten nachweisbar und kann unter bestimmten Umständen (z. B. unter massiver Immunsuppression oder Chemotherapie) eine Reaktivierung verursachen. Diese Patienten haben – vermutlich abhängig von der Dauer der HBV-Infektion – ein geringfügig erhöhtes Risiko, ein HCC zu entwickeln [13].

Als Sonderfall einer chronischen HBV-Infektion wird der „Anti-HBc-only“-Status beobachtet (HBsAg negativ; Anti-HBc positiv, Anti-HBs negativ oder < 10 IU/l). Diese Sonderform kann evtl. von einer niedrig titrigen Virämie (HBV-DNA \leq 20 IU/ml) begleitet sein [14, 15]. Die Prävalenz des „Anti-HBc-only“-Status in Deutschland ist mit 1,4–2,2% [16, 17] relativ hoch, v. a. bei Patienten > 65 Jahre und bei Koinfektionen mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) [14, 16, 18]. Der „Anti-HBc-only“-Status geht nicht mit einer Hepatitis einher, ist aber mit dem Risiko verbunden, bei Blut- oder Organspenden oder -kontakt eine HBV-Infektion zu übertragen. Unter Immunsuppression kann es unter Umständen zu einer Reaktivierung der HBV-Replikation und einer Hepatitis B kommen.

Ein weiterer Sonderfall ist die okkulte HBV-Infektion. Trotz negativen HBsAgs ist dabei HBV-DNA nachweisbar (üblicherweise < 200 IU/ml bzw. < 1000 Kopien/ml HBV-DNA). Anti-HBc- und Anti-HBs-Antikörper können, müssen aber nicht nachweisbar sein. Eine persistierende, okkulte HBV-Infektion findet man gehäuft bei Patienten mit HCV- oder HIV-Infektion, kryptogener Leberzirrhose oder HCC. Eine transiente, okkulte HBV-Infektion wird manchmal bei völlig gesunden Personen, insbe-

Tab. 2 Klinische Verlaufsformen einer chronischen HBV-Infektion.

Chronische Hepatitis B
Persistierende HBV-Infektion, die mit einer Leberzellschädigung einhergeht; die Leberschädigung kann biochemisch und/oder histologisch nachweisbar sein.
Hochvirämischer HBsAg-Trägerstatus.
Hochreplikative, chronische HBV-Infektion ohne Zeichen der Leberzellschädigung, meist nach vertikaler Übertragung oder Infektion im Kleinkindesalter sowie bei Immundefizienz. Hochpositives HBsAg und HBeAg. Übergang in eine chronische Hepatitis B ist möglich.
Niedrig virämischer („inaktiver“) HBsAg-Trägerstatus
Persistierende HBV-Infektion ohne Zeichen der Leberzellschädigung, meist im langfristigen Verlauf einer chronischen HBV-Infektion. Der inaktive HBsAg-Träger ist HBeAg-negativ und niedrig replikativ. Unter Immunsuppression, aber auch ohne ersichtlichen Grund kann es zum Anstieg der Virämie und zur Reaktivierung der entzündlichen Aktivität kommen.

sondere nach vorangegangener erfolgreicher Impfung beobachtet, wenn der Anti-HBs-Titer auf < 100 IU/L abgesunken ist [19, 20]. Sie birgt die Gefahr der Virus-Übertragung bei Blut-, Gewebe oder Organspende sowie das Risiko einer Hepatitis unter Immunsuppression [21–23].

Hepatitis Delta

Die Hepatitis Delta ist eine durch das Hepatitis-Delta-Virus (HDV) hervorgerufene Infektionserkrankung. Das HDV ist ein natürliches Satelliten-Virus des HBV mit einem viroid-ähnlichen Genom (kleine, zirkuläre Einzelstrang RNA), an 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 im späteren Verlauf infizieren (Superinfektion) [24, 25].

1. Definition der Hepatitis B und Hepatitis Delta und Empfehlungen zur Diagnostik



AG-Leiter: Protzer U, München

AG-Mitglieder:

- ▶ Gerlich W, Gießen
- ▶ Löhr H, Wiesbaden
- ▶ Protzer U, München
- ▶ Rasenack JW. F., Freiburg
- ▶ Schaefer S, Rostock
- ▶ Schirmacher P, Heidelberg
- ▶ Sprinzl M, Mainz/München
- ▶ Tillmann H, Durham (NC, USA)
- ▶ Treichel U, Düsseldorf
- ▶ Wittekind C, Leipzig

Indikation zur Durchführung einer Hepatitis-B-Virus-Diagnostik

1.1 Bei welchen Personen soll eine Diagnostik erfolgen?

Empfehlung

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

- ▶ Personen mit erhöhten Leberwerten und/oder klinischen Zeichen einer Hepatitis
- ▶ Patienten mit Leberzirrhose/-fibrose
- ▶ Patienten mit hepatozellulärem Karzinom
- ▶ Personen mit Migrationshintergrund aus Regionen mit erhöhter HBsAg-Prävalenz
- ▶ Familien- oder Haushaltsangehörigen bzw. Sexualpartnern HBV-Infizierter oder Personen mit Kontakten zu Infizierten, die eine HBV-Übertragung ermöglichen
- ▶ medizinischem Personal
- ▶ Patienten in psychiatrischen Einrichtungen, Bewohnern von Fürsorgeeinrichtungen für Zerebralgeschädigte oder Verhaltensgestörte, Insassen von Justizvollzugsanstalten
- ▶ homosexuellen Männern und/oder Personen mit häufig wechselnden Sexualkontakten
- ▶ aktiven und ehemaligen i. v. Drogenbenutzern
- ▶ Dialyse-Patienten
- ▶ HIV- und/oder HCV-Infizierten
- ▶ Empfängern von Organtransplantaten vor und nach Transplantation
- ▶ Blut-, Gewebe-, Samen- und Organspendern
- ▶ Patienten vor bzw. während einer immunsuppressiven Therapie oder Chemotherapie
- ▶ Schwangeren (nur HBsAg)
- ▶ Kinder von HBsAg-positiven Müttern

Delphi-Abstimmung: 100% (starker Konsens)

Erläuterung

- ▶ Aufgrund der Prävalenz einer chronischen, HBsAg-positiven HBV-Infektion von 0,4–0,8% und einer Prävalenz von Anti-HBc von ca. 7% in Deutschland [3] (IIc) und der schwerwiegenden Folgen einer chronischen HBV-Infektion [7, 26] (IIa) ist es gerechtfertigt, die Indikation zur HBV-Diagnostik großzügig zu stellen.
- ▶ Obwohl das Hepatitis-B-Virus weltweit vorkommt, gibt es Hochendemie-Gebiete (> 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 [2] (Ia). Das Screening von Migranten aus diesen Regionen hilft, die Progression von Lebererkrankungen zu vermindern und ist kosteneffizient [27] (IIb).
- ▶ 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. Ein weiterer wichtiger Risikofaktor sind Handlungen oder Maßnahmen mit potenziellem Blutkontakt (z. B. Drogenkonsum, Doping, Piercing, Blutprodukte, Hämodialyse etc.). Auch Übertragungen bei operativen medizini-

schen oder zahnmedizinischen Eingriffen sind beschrieben [2] (Ia).

- ▶ Da viele HBV-Infektionen inapparent verlaufen und eine HBV-Infektion den Verlauf und die Prognose einer nicht HBV-bedingten Lebererkrankung erheblich beeinflussen kann, soll bei Patienten mit einer Lebererkrankung grundsätzlich eine HBV-Diagnostik erfolgen [28] (Ia).
- ▶ Unter Immunsuppression verlaufen HBV-Infektionen gehäuft chronisch und es kann zu einer Reaktivierung durchgemachter HBV-Infektionen kommen [29] (IIc). Siehe auch 3.12.
- ▶ Da auch in Niedrig-Endemie-Gebieten 0,4–1,5% der Schwangeren HBsAg-Träger sind [3] (IIc), und damit ein Risiko der Übertragung der HBV-Infektion auf das Kind besteht, ist ein generelles HBsAg-Screening in der Schwangerschaft – ab der 32. Schwangerschaftswoche – laut Mutterschaftsrichtlinien in Deutschland seit 1994 gesetzlich vorgeschrieben. Bei erhöhtem HBV-Risiko kann auch ein früherer Untersuchungszeitpunkt sinnvoll sein, um eine evtl. indizierte antivirale Therapie zur Vermeidung der perinatalen Übertragung (s. S. 894/5) zu ermöglichen.
- ▶ In Ausnahmefällen kann auch eine HBsAg-negative, isoliert Anti-HBc-positive Mutter das Virus auf ihre Kinder übertragen. Da hieraus bisher keine chronischen Infektionen resultierten [30] (IIb), entstehen keine Konsequenz für das Schwangeren-Screening. Ein Screening des Neugeborenen kann allerdings sinnvoll sein.
- ▶ Um Impfversagen bzw. Virusdurchbrüche bei Neugeborenen HBV-infizierter Mütter zu erkennen, soll nach 6–7 Monaten auf HBsAg und Anti-HBc getestet werden.

1.2 Wie ist das weitere Vorgehen nach initialer HBV-Diagnostik?

Empfehlung

- ▶ Anti-HBc-negative Personen der oben genannten Risiko-Gruppen sowie alle Kinder und Jugendliche, die über keinen ausreichenden Impfschutz verfügen, sollen gegen das Hepatitis-B-Virus geimpft werden (A).
- ▶ Bei HBsAg-positiven Personen soll die Aktivität der Lebererkrankung bestimmt und eine Therapie-Indikation abgeklärt werden (A). Es sollte eine Impfung gegen das Hepatitis-A-Virus empfohlen werden (wenn kein Schutz vorliegt) (B).

Delphi-Abstimmung: 100% (starker Konsens)

Erläuterung

- ▶ Für den o. g. Personenkreis besteht gemäß den Empfehlungen der Ständigen Impfkommission am Robert Koch-Institut eine eindeutige Indikation zur Impfung [31]. Diese soll daher bei negativem Ausgang der Diagnostik umgehend eingeleitet werden. Eine Impfindikation während der Schwangerschaft muss streng geprüft werden (s. auch Prophylaxe der Hepatitis B, AG 5).
- ▶ Eine Hepatitis-A-Virus(HAV)-Infektion kann den Verlauf einer chronischen Hepatitis B negativ beeinflussen und sogar zum akuten Leberversagen führen [3, 32] (IIc). Daher empfiehlt die Ständige Impfkommission bei allen chronischen Lebererkrankungen bzw. anderen chronischen Erkrankungen mit Leberbeteiligung eine Impfung gegen Hepatitis A [31]. Vor der Impfung sollte serologisch der Anti-HAV-Status bestimmt werden, wenn aufgrund des Alters (> 50-Jährige) oder der Herkunft eine Immunität vermutet werden kann.

Serologische Diagnostik der HBV-Infektion

1.3. Wie wird eine Infektion mit dem HBV diagnostiziert? Welche serologischen Parameter sollten initial, welche im Verlauf bestimmt werden?

Empfehlung

- ▶ Die virologisch-serologische Diagnostik bei Verdacht auf eine akute Hepatitis B sollte den Nachweis von HBsAg, Anti-HBc (gesamt Ig, falls positiv auch Anti-HBc-IgM) umfassen sowie bei Bedarf HBeAg und Anti-HBe. In seltenen Fällen (HBsAg-negative akute Hepatitis B) führt erst die Bestimmung der HBV-DNA (quantitativ) zur korrekten Diagnose (B) (s. **Tab. 3, 5**).
- ▶ Die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B erfordert sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte. Zu diesen gehören der Nachweis von HBsAg und Anti-HBc (gesamt), HBV-DNA (quantitativ) und HBeAg/Anti-HBe (A) (s. **Tab. 4, 5**).

Abstimmung: 100% (starker Konsens)

Erläuterung

- ▶ Bei nachgewiesener, akuter Hepatitis B ist in den meisten Fällen eine Ausheilung zu erwarten. Um diese nachzuweisen, sollen Anti-HBs-Antikörper bestimmt werden (**Tab. 3** bzw. **Tab. 4**). Die Bestimmung der Anti-HBs-Antikörper sollte

Tab. 3 Stufenschema 1: Serologische Diagnostik bei V. a. akute HBV-Infektion.

Initial: HBsAg und Anti-HBc	
- falls beide positiv:	HBeAg, Anti-HBe; Anti-HBc IgM; bei schwerem Verlauf: Anti-HDV und HBV-DNA quantitativ
- falls HBsAg isoliert positiv:	HBsAg-Bestätigungstest (Ausschluss einer falsch positiven Reaktion) - falls bestätigt positiv: HBeAg, HBV-DNA; nach 2 – 4 Wochen Kontrolle: HBsAg, Anti-HBc und Anti-HBc IgM
- falls nur Anti-HBc positiv:	Anti-HBs - falls Anti-HBs positiv: durchgemachte HBV-Infektion mit klinischer Ausheilung; evtl. Kontrolle im Verlauf bis Anti-HBs ≥ 10 IU/l - falls Anti-HBs negativ oder ALT erhöht: Anti-HBc-IgM; HBV-DNA quantitativ (DD: akute HBV-Infektion/HBV-Escape-Variante/„Anti-HBc only“);

Tab. 4 Stufenschema 2: Serologische Diagnostik bei V. a. chronische HBV-Infektion.

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

ggf. alle 3 – 12 Monate wiederholt werden, bis der Titer > 10 IU/l ist (s. auch **Tab. 6**).

- ▶ HBsAg wird durch Immunoassays mit hoher Sensitivität und Spezifität bestimmt [33 – 35] (IIb). Obwohl das HBsAg ein exzellenter Parameter für das Screening ist, können falsch negative und falsch positive Befunde die Diagnostik erschweren.
- ▶ 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 akuter 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-Varianten in den HBsAg-Epitopen bedingt sein, da solche Varianten u.U. nicht oder nur schlecht an die zur Detektion benutzten Antikörper binden [35] (IIb). Da verschiedene HBsAg-Tests verschiedene Antikörper zum Nachweis verwenden, können diskrepante [36] und zum Teil im Bestätigungstest nicht inhibierbare Ergebnisse [37] entstehen (IV). Eine Klärung kann durch den HBV-DNA-Nachweis mittels PCR erfolgen.
- ▶ Ein falsch positives HBsAg-Testergebnis (gehäuft beobachtet bei Dialysepatienten oder post mortem bei Organspendern)

Tab. 5 Diagnostische Kriterien einzelner Verlaufsformen der Hepatitis B/D.

akute Hepatitis B	- HBsAg positiv und Anti-HBc-IgM hoch 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 > 2000 IU/ml - Leberbiopsie mit Zeichen der chronischen Hepatitis
HBsAg-Träger-Status	- HBsAg + > 6 Monate - persistierend normale ALT/GPT-Werte - Leberbiopsie (optional) ohne wesentliche Hepatitis (Grading 0 – 1 nach Desmet) - <i>hochvirämisch</i> : HBeAg + ; HBV-DNA > 2000 IU/ml (selten: HBeAg negativ bei HBeAg-negativen HBV-Varianten) - <i>inaktiv</i> : HBeAg negativ; HBV-DNA ≤ 2000 IU/ml
ausgeheilte Hepatitis B	- Nachweis von Anti-HBc und Anti-HBs ≥ 10 IU/l - HBsAg negativ - HBV-DNA negativ*
Sonderfall: „Anti-HBc only“	- Nachweis von Anti-HBc (bestätigt) - HBsAg negativ, Anti-HBs negativ oder < 10 IU/l - HBV-DNA negativ ³ - normale ALT/GPT-Werte
okkulte HBV-Infektion	- Nachweis von Anti-HBc (bestätigt) - HBsAg negativ, Anti-HBs negativ oder < 10 IU/l - HBV-DNA positiv (> 20 IU/ml)*
Hepatitis Delta	- HBsAg positiv - Anti-HDV positiv - falls HDV-RNA positiv: aktive Infektion

¹ In Ausnahmefällen kann auch bei einer ausgeheilten Hepatitis B mittels PCR noch HBV in minimalen Mengen nachweisbar sein (d. h. < 20 IU/ml).

Tab. 6 Algorithmus zur Verlaufskontrolle einer akuten HBV-Infektion..

Transaminasenaktivität und Prothrombinzeit nach klinischem Bedarf und Verlauf (cave: fulminantes Leberversagen!) wiederholen bis zur Normalisierung
HBsAg/Anti-HBs alle 3 – 12 Monate bis zur Anti-HBs-Serokonversion
Immunität kann bei Anti-HBs > 10 IU/l angenommen werden, wenn HBsAg negativ ist
bei HBsAg negativ/Anti-HBs < 10 IU/l: HBV-DNA; Kontrolle nach 12 Monaten

kann meistens durch Neutralisation mit Anti-HBs (vom Hersteller empfohlener Bestätigungstest) ausgeschlossen werden. Die Einbeziehung des Anti-HBc-Antikörper-Befunds und unter Umständen der HBV-DNA kann notwendig sein (V).

- ▶ Die HBsAg-Serumkonzentration kann als Surrogat-Marker für die Menge an aktiver intrahepatischer cccDNA dienen [38]. Die quantitative Bestimmung erfolgt in IU/ml mittels geeichter Immunassays (1 IU/ml entspricht etwa 0,55–0,7 ng/ml nativem HBAg-Protein) [39] (IIb).
- ▶ Ein kontinuierlicher Abfall der HBsAg-Konzentration kann als prädiktiver Marker für ein Ansprechen auf eine Interferon-alpha-Therapie [40–43] (IIb) oder eine HBsAg-Elimination unter Nukleos(t)id-Analoga dienen [44–46] (IIb).
- ▶ Die quantitative Bestimmung des HBsAg kann die Quantifizierung der HBV-DNA nicht ersetzen, kann aber z. B. bei der Differenzierung akute versus chronische Hepatitis B zusätzliche Hilfestellung leisten [47, 48] (IIIb). Außerdem kann durch die Quantifizierung des HBsAg die Differenzierung der unterschiedlichen Phasen einer chronischen HBV-Infektion verbessert werden [48–51] (IIIb).
- ▶ Der Nachweis von Anti-HBc-Gesamt (IgM + IgG) ist ein Marker einer stattgehabten Infektion mit HBV. Die häufig verwendeten Competitionstests weisen beide Immunglobulinklassen nach.
- ▶ Während einer akuten Hepatitis B wird Anti-HBc-IgM in hoher Konzentration gefunden [47, 52] (IIIb). Es 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 [53] (IIIb). Eine Quantifizierung des Anti-HBc-IgM zur Differenzierung einer akuten von einer chronischen Hepatitis B mit akutem Schub kann daher sinnvoll sein.
- ▶ Als Marker einer HBV-Virämie wird die HBV-DNA-Konzentration 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, das Ausmaß der HBV-Virämie aber große prognostische Bedeutung hat [8–10] (IIb), ist der quantitative HBV-DNA-Nachweis der Goldstandard.
- ▶ Bei der Angabe der Viruskonzentration werden sowohl DNA-Kopien/ml als auch International Units/ml (IU/ml) verwendet. International hat man sich inzwischen auf die Verwendung von IU/ml verständigt [54]. Je nach Testverfahren entsprechen 3,3–6 Kopien einer IU. Für diese Leitlinie wurde zur Umrechnung von Kopien/ml in IU/ml der Faktor 5 verwendet [55].
- ▶ Das HBeAg ist als prognostischer Marker etabliert und ist (bei HBeAg-positiven HBV-Stämmen) ein Surrogat-Marker für die Menge an HBV-RNA in Hepatozyten [56] (IIIa). Die Bestimmung des HBeAg/Anti-HBe-Serostatus ist sinnvoll, um die Diagnose einer HBV-Infektion zu erhärten und die Prognose des Therapieansprechens eines Patienten abzuschätzen.

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



1.4 Wann ist eine Hepatitis-Delta-Virus-Diagnostik indiziert? Wie wird eine Hepatitis Delta diagnostiziert?

Empfehlung

- ▶ Eine Hepatitis-Delta-Virus(HDV)-Diagnostik wird bei allen Hepatitis-B-Patienten sowohl bei neu diagnostizierter HBV-Infektion als auch bei fehlender Testung bei bekannter HBV-Infektion empfohlen. Insbesondere bei Exazerbation einer chronischen Hepatitis B soll eine HDV-Superinfektion ausgeschlossen werden (A).
- ▶ Der Nachweis einer akuten oder stattgehabten Infektion mit HDV erfolgt durch die Bestimmung von Anti-HDV-Antikörpern als Screening-Test. Da der Nachweis von Anti-HDV nicht zwischen einer persistierenden und einer ausgeheilten Hepatitis D unterscheiden kann, soll bei positivem Anti-HDV die HDV-RNA im Blut bestimmt werden. Die Quantifizierung der HDV-RNA dient der Therapie-Überwachung (A).
- ▶ Eine chronische HDV-Infektion ist durch die Persistenz der HDV-RNA über mindestens 6 Monate definiert.

Abstimmung: 100% (starker Konsens)

Erläuterung

- ▶ Das HDV ist ein natürliches Satelliten-Virus des HBV, das weltweit vorkommt. Die Übertragung des HDV erfolgt parenteral. Freisetzung und Infektiosität des HDV hängen vom HBV ab, da das HBV die Hüllproteine liefert. Eine HDV-Infektion kann somit nicht isoliert auftreten, sie kann nur auf dem Boden einer HBV-Infektion und damit nur bei HBsAg-positiven Patienten vorkommen.
- ▶ Es gibt 2 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 [24, 25].
- ▶ Eine Koinfektion mit dem HDV findet man in Westeuropa bei 5–12% der Patienten mit einer chronischen Hepatitis B [25, 57] (IIIa).
- ▶ Da die Letalität der Hepatitis D ca. 10-mal so hoch ist wie die einer alleinigen HBV-Infektion [25] (IIIa), ist eine diagnostische Abklärung bei allen Hepatitis-B-Patienten unbedingt notwendig.
- ▶ Der Nachweis von Anti-HDV-Antikörpern erfolgt durch Immunoassays [58] (IIb).
- ▶ Der Virusnachweis und damit der Nachweis der Infektiosität sollte durch den Nachweis von HDV-RNA mittels RT-PCR erfolgen [59] (IIb). Durch die hohe Variabilität des Virus kann der PCR-Nachweis schwierig sein. Daher sollte bei klinischem Verdacht auf HDV-Infektion ggf. ein unabhängiger, zweiter PCR-Assay erfolgen. Ein quantitativer Nachweis ist in Speziallaboratorien möglich [60–62] (IIb) und ist insbesondere zur Therapie-Überwachung anzustreben.
- ▶ Die Unterscheidung einer akuten und einer chronischen Infektion kann durch den Nachweis von IgM-Antikörpern erfolgen, ist aber nur wenig spezifisch [63] (IIc). Der Nachweis von HDV-RNA ist daher vorzuziehen.
- ▶ Vor und während der Therapie einer HDV-Infektion mit Interferon alpha sollte ein Monitoring der HDV-RNA erfolgen [61, 64] (Ib).

Diagnostik bei Erstdiagnose einer HBV-Infektion

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

Empfehlung

Bei Erstdiagnose einer HBV-Infektion werden zusätzlich empfohlen (A):

- ▶ Anamnese (inkl. Risikofaktoren, Familien-, Partneranamnese), körperliche Untersuchung
- ▶ Nachweis von evtl. Koinfektionen (HDV, HIV, HCV, Lues)
- ▶ Hepatitis-A-Virus-Serologie (Frage: Impfung)
- ▶ Klinisch-chemische Labortests
- ▶ Ultraschall des Abdomens
- ▶ Alpha-Fetoprotein-Bestimmung (nur bei erhöhtem HCC-Risiko oder Raumforderung in der Leber)

Abstimmung: 97% (starker Konsens)

Erläuterung

- ▶ Um das Ausmaß der entzündlichen Veränderungen sowie eine mögliche Einschränkung der 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 (Prothrombinzeit (Quick-Wert), Albumin) durchgeführt werden.
- ▶ Ein Ultraschall des Abdomens soll erfolgen, um evtl. Raumforderungen in der Leber und Begleiterkrankungen (z. B. Gallensteine, Fettleber) zu entdecken und ggf. Anhaltspunkte für Umbauprozesse des Lebergewebes zu gewinnen.
- ▶ Ein erhöhtes HCC-Risiko haben Patienten mit Leberzirrhose und Patienten mit langjährig hoher Virämie (>2000 IU/ml) [8–10] (IIb) und erhöhten Transaminasen sowie positivem HBeAg und/oder HBV-Genotyp-C-Infektion [11] (IIb). Weitere Risiko-Faktoren sind männliches Geschlecht, Alter > 40 Jahre, positive HCC-Familienanamnese, Migrationshintergrund aus hyperendemischen Gebieten, Alkohol- und Alphatoxin-Konsum [11, 65, 66] (IIIa).
- ▶ Ein kombiniertes HCC-Screening mittels Ultraschall des Abdomens und AFP-Bestimmung kann aufgrund der begrenzten Sensitivität und Spezifität der einzelnen Untersuchungen gerechtfertigt sein [67, 68] (Ib). Die Bestimmung der AFP-Konzentration im Serum hat nur bei nachgewiesener Raumforderung eine konkrete diagnostische Relevanz; sie hilft, die Prognose des HCC einzuschätzen.
- ▶ Familienmitgliedern bzw. Partnern und engen Kontaktpersonen HBV-Infizierter muss eine HBV-Diagnostik und ggf. Impfung angeboten werden!

Histologische Diagnostik einer chronischen Hepatitis B

1.6 Bei welchen Patienten ist eine Leberbiopsie indiziert?

Empfehlung

- ▶ Die Leberbiopsie ist eine wichtige Maßnahme zur Einstufung und Prognose-Beurteilung einer chronischen Hepatitis. Sie sollte daher bei Patienten mit chronischer HBV-Infektion angestrebt werden, wenn sich daraus Konsequenzen für Diagnose, Verlaufsbeurteilung und/oder Therapie ableiten lassen (B).

Delphi-Abstimmung: 100% (starker Konsens)

Erläuterung

- ▶ Maßgebliche Grundlage für die 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. Bestimmung der entzündlichen Aktivität (Grading),
 2. Bestimmung des Fibroseausmaßes (Staging),
 3. 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 [69] (IIa).
- ▶ 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“ [66, 69] (Ic).
- ▶ Bei fortgeschrittener Leberzirrhose muss eine sorgfältige Risiko-Nutzen-Abwägung erfolgen, da ein erhöhtes Interventionsrisiko besteht und die Therapie-Indikation aus dem klinischen Befund der Leberzirrhose abgeleitet werden kann. Es sollten nicht invasive Parameter ausgeschöpft werden, um das Risiko (v. a. einer Blutung) abschätzen zu können.
- ▶ 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 dazu dienen, die Chronizität einer Lebererkrankung zu beurteilen. Untersuchungen an Biopsien, die ausschließlich zum Grading/Staging gewonnen wurden, zeigen eine relevante Komorbidität in etwa 20% der Fälle [70] (IIIb).
- ▶ Nicht invasive Verfahren können für die ausschließliche Beurteilung der Leberfibrose zum Einsatz kommen [71] (IIb). Allerdings sind nicht invasive Verfahren bei der Hepatitis B weniger gut evaluiert als bei der Hepatitis C. Insbesondere kann die Interpretation nicht invasiver Verfahren (Elastografie) bei hohen Transaminasen (z. B. bei Flares) erschwert sein [72, 73] (IV).

Tab. 7 Algorithmus zur Verlaufskontrolle einer chronischen HBV-Infektion.

Verlaufskontrolle bei chronischer Hepatitis B
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), wenn negativ: Anti-HBe
– HBsAg (ggf. quantitativ), wenn negativ: Anti-HBs
– HBV-DNA (quantitativ)
– bei erhöhtem HCC-Risiko: Ultraschall des Abdomens und ggf. AFP-Bestimmung
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 alle 12 Monate, wenn negativ: Anti-HBe, HBsAg
– wenn HBsAg negativ: Anti-HBs
– bei erhöhtem HCC-Risiko: Ultraschall des Abdomens und ggf. AFP in Abhängigkeit vom Risikoprofil alle 3 – 12 Monate

Verlaufsuntersuchung bei Patienten mit einer Hepatitis B

1.7 Wie sollte das Follow-up einer Hepatitis B bei fehlender Therapie-Indikation aussehen?

Empfehlung

- ▶ Eine akute HBV-Infektion sollte überwacht werden, bis eine Anti-HBs-Serokonversion erfolgt ist (B).
- ▶ Die Diagnose einer chronischen HBV-Infektion erfordert regelmäßige Verlaufsuntersuchungen. Bei fehlender Therapie-Indikation sollten sich diese nach dem klinischen Verlauf richten (s. Algorithmus) (B).
- ▶ Bei erhöhtem HCC-Risiko sollte regelmäßig eine Ultraschalluntersuchung des Abdomens und ggf. eine AFP-Bestimmung zur Früherkennung eines HCC durchgeführt werden (B). Das Kontrollintervall kann je nach klinischem Verlauf 3 – 12 Monate betragen (C).

Abstimmung: 100% (starker Konsens)

Erläuterung

- ▶ Die Ausheilung einer Hepatitis B wird serologisch diagnostiziert, eine Bestimmung der HBV-DNA ist nur bei gezielten Fragestellungen erforderlich (z. B. unklare serologische Befundkonstellation, Infektiosität) (► Tab. 7).
- ▶ 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 [74] (IIa). Daher kann die Verlaufskontrolle nach Negativierung des HBsAg je nach klinischem Bild in großen Intervallen erfolgen.
- ▶ Die Intervalle der Verlaufsuntersuchungen einer chronischen HBV-Infektion, für die keine Therapie-Indikation vorliegt, hängen vom klinischen Verlauf ab und müssen individuell festgelegt werden (Entzündliche Aktivität? Höhe der Virämie? Vorliegen einer Leberzirrhose? Risiko für die Entwicklung eines HCC? Siehe 1.5). Wichtig ist eine Regelmäßigkeit der ärztlichen Kontrolle, um eine evtl. Zunahme der entzündlichen Aktivität bzw. ein Fortschreiten der Lebererkrankung rechtzeitig zu diagnostizieren.

- ▶ Eine quantitative Einpunkt-Bestimmung des HBsAg in Kombination mit der Virämie kann mit einem prädiktiven Wert von 90% einen inaktiven HBsAg-Träger identifizieren [51] (IIIb). Eine quantitative HBsAg Bestimmung kann daher in bestimmten Situationen sinnvoll sein. Weitere Studien sind aber notwendig.

1.8 Wie sollte das Therapie-Monitoring bei chronischer Hepatitis B aussehen?

Empfehlung

Besteht eine Therapie-Indikation für eine chronische HBV-Infektion, sollen (A), sollten (B) bzw. können (C) folgende Untersuchungen vor Therapie bzw. zum Therapie-Monitoring durchgeführt werden:

Vor Therapie:

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

Während der Therapie:

- ▶ HBeAg alle 3 Monate, bei Verlust Anti-HBe (B)
- ▶ HBV-DNA quantitativ (Virämie) nach 4 Wochen und nach 12 Wochen, dann alle 3 – 6 Monate (B)
- ▶ bei Therapie mit Nukleos(t)id-Analoga: bei Anstieg der Virämie trotz gesicherter Einnahme oder bei fehlendem initialem Ansprechen: Bestimmung von Resistenz-vermittelnden Mutationen im HBV Polymerase-Gen (C)
- ▶ klinisch-chemische Labortests alle 3 Monate (B)
- ▶ HBsAg/Anti-HBs bei Verlust des HBeAg und/oder anhaltendem Abfall der HBV-DNA (< 200 IU/ml) (B), eine quantitative Bestimmung des HBsAg kann hilfreich sein (C).

Abstimmung: 98% (starker Konsens)

Erläuterung

- ▶ Abhängig vom Nebenwirkungsspektrum des jeweiligen Medikaments können weitere Untersuchungen erforderlich sein.
- ▶ Da das Therapieansprechen auf Interferon alpha u. a. vom HBV-Genotyp abhängig sein kann, sollte vor Einleitung einer solchen Therapie einmalig der Genotyp bestimmt werden [75 – 79] (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 Polymerase-Gen des HBV, vorwiegend im YMDD-Motiv, aufweisen (Übersicht in: [80]; siehe auch 3.5 (Ib)). Auch für Adefovir, Entecavir und Telbivudin sind Resistenzmutationen beschrieben [80] (IIc), die evtl. bereits vor Therapie vorliegen können [81] (IV). Sie vermitteln z. T. Kreuzresistenzen gegenüber mehreren Nukleosid-/Nukleotid-Analoga (siehe AG 3).
- ▶ Sowohl bei Versagen einer laufenden Therapie als auch bei primärem Nichtansprechen sollte daher eine Resistenzbestimmung des HBV erfolgen (i. d. Regel genotypisch), um einen gezielten Therapie-Wechsel vornehmen zu können.

2. Indikationsstellung zur Therapie der Hepatitis B



AG-Leiter: Petersen J, Hamburg

AG-Mitglieder:

- ▶ Cornberg M, Hannover
- ▶ Dollinger M, Halle
- ▶ Encke J, Neuss
- ▶ Geißler M, Esslingen
- ▶ Hüppe D, Herne
- ▶ Niederau C, Oberhausen
- ▶ Petersen J, Hamburg
- ▶ Tannapfel A, Bochum
- ▶ van Thiel I, Köln
- ▶ Wasmuth HE, Aachen

Akute Hepatitis B



2.1 Kann die klinische Heilungsrate durch eine antivirale Therapie erhöht werden? Kann durch eine antivirale Therapie die Krankheitsdauer verkürzt und die Schwere der Erkrankung reduziert werden?

Empfehlung

- ▶ Aufgrund der hohen Spontanheilungsrate der akuten Hepatitis B beim Erwachsenen besteht in der Regel keine Therapie-Indikation für die aktuell verfügbaren antiviralen Medikamente (A).
- ▶ Sonderfälle sind Patienten mit schwerer akuter oder fulminanter Hepatitis B. Bei Anzeichen einer Einschränkung der Lebersynthese sollten diese Patienten antiviral behandelt und frühzeitig in einem Transplantationszentrum betreut werden (B).

Delphi-Abstimmung: 100% (starker Konsens)

Erläuterung

- ▶ Die akute Hepatitis B heilt bei Erwachsenen in 95 – 99% der Fälle spontan aus [12, 82] (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 [83] (IIb). Eine weitere Studie aus Asien ergibt Hinweise für eine verbesserte klinische Response unter Lamivudintherapie, jedoch möglicherweise auf Kosten einer niedrigeren Serokonversionsrate [84] (IIb). Daten aus Europa oder den USA zur antiviralen Therapie der akuten Hepatitis B mit kompensierter Leberfunktion liegen nicht vor. Eine prospektive nationale Studie (GAHB-Studie) konnte aufgrund unzureichender Patientenrekrutierung nicht beendet werden.
- ▶ 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 [85, 86] (IIIb). Bei Anzeichen einer Einschränkung der Lebersynthese im Rahmen der akuten Hepatitis B (Verlängerung der Prothrombinzeit, Quick-Wert < 50%) erscheint daher eine sofortige orale antivirale Therapie mit Lamivudin gerechtfertigt, um einem fulminantem Leberversagen vorzubeugen. Für einen Beginn der antiviralen Therapie bei ausreichender Leberfunktion (Quick-Wert > 50%) gibt es keine Evidenz, möglicherwei-

se hat die frühe Therapie sogar eine negative Auswirkung auf die Anti-HBs-Serokonversionsrate [84] (IIb).

- ▶ Die Datenlage mit den neueren oralen Medikamenten ist noch nicht ausreichend. Idealerweise sollten Patienten mit fulminanter Hepatitis B in prospektive Untersuchungen eingeschlossen werden.

Chronische Hepatitis B



2.2 Welche Patienten sollten therapiert werden?

Empfehlung

- ▶ Alle Patienten mit chronischer Hepatitis B sind grundsätzlich Kandidaten für eine antivirale Therapie. Die Indikationsstellung berücksichtigt in erster Linie die Höhe der Virusreplikation (Grenzwert 2000 IU/ml), den Entzündungs- und Fibrostatus in der Biopsie und die Transaminasen-Aktivität im Serum (wiederholt erhöht) (B).
- ▶ Insbesondere Patienten mit fortgeschrittener Fibrose oder Zirrhose benötigen eine konsequente antivirale Therapie unabhängig von der Höhe der Virämie (B).
- ▶ Reaktivierungen der Hepatitis-B-Virusreplikation durch Immunsuppression erhöhen das Risiko von akuter Dekompensation und Zirrhose und sollten durch eine präventive Therapie verhindert werden (B).
- ▶ Eine Therapie mit einem Nukleos(t)id-Analagon während der Schwangerschaft kann erwogen werden, wenn der mögliche Nutzen größer erscheint als die Risiken (C).
- ▶ Berufliche und soziale Aspekte sowie extrahepatische Komplikationen können im Individualfall eine Therapie begründen (C).
- ▶ Aufgrund der guten Verträglichkeit der oralen antiviralen Therapie stellt ein Alkohol- oder Drogenkonsum keine Kontraindikation gegen eine Therapie mit Nukleos(t)id-Analoga dar (C).

Abstimmung: 97% (starker Konsens)

Erläuterung

- ▶ Eine sichere Indikation zur antiviralen Behandlung besteht bei Patienten mit chronischer Hepatitis B, HBeAg-positiv oder HBeAg-negativ, die
 - ▶ eine Virusreplikation von ≥ 2000 IU/ml zeigen und
 - ▶ eine entzündliche Aktivität mit erhöhter Transaminasen-Aktivität im Serum 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 [87] (IIb), und daher für die Indikation 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 > 2000 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

Tab. 8 Behandlungsindikationen.

in aller Regel behandlungsbedürftige Patienten:
HBeAg-positiv, HBV-DNA > 2000 IU/ml, ALT/GPT erhöht oder Histologie > minimale entzündliche Aktivität/geringe Fibrose (B).
HBeAg-negativ, HBV-DNA > 2000 IU/ml, ALT/GPT erhöht oder Histologie > minimale entzündliche Aktivität/geringe Fibrose (B).
besonders behandlungsbedürftige Patienten:
HBV-DNA-positive Patienten mit deutlicher oder fortschreitender Fibrose (B).
Patienten mit (dekompensierter) Zirrhose bei Virusnachweis (B).
in der Regel nicht behandlungsbedürftige Patienten:
HBSAg-Träger (B): wiederholt HBV-DNA-negativ oder sehr niedrige HBV-DNA Konzentrationen (< 2000 IU/ml), wiederholt normale Transaminasen und höchstens minimale entzündliche Aktivität/geringe Fibrose in der Leberbiopsie (B).

eine signifikante Fibrose (> minimale Fibrose) in der Leber vorliegen, die dann eine Therapie-Indikation begründen können [88–92] (IIb). Bei Patienten, die histologisch nur Minimalveränderungen aufweisen und deshalb zunächst nicht behandelt werden, sollte ggf. die Histologie nach 3–5 Jahren kontrolliert werden. Nicht invasive sonografische Elastografieverfahren können im Einzelfall gegebenenfalls zusätzliche Informationen bezüglich einer bereits vorliegenden Zirrhose liefern oder für Verlaufsbeurteilungen herangezogen werden, die veröffentlichte Datenmenge für Hepatitis B ist bislang allerdings äußerst gering, und die Biopsie bleibt bislang der Goldstandard (siehe AG 1).

- ▶ Patienten mit einer Virämie ≥ 2000 IU/ml und wiederholt erhöhten Transaminasen sollten 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 z.T. vital gefährdet und sollten bei Nachweis jeglicher Virämie langfristig antiviral therapiert werden (● **Abb. 1**, ● **Tab. 8**).
- ▶ Zu den Patienten, die in der Regel nicht behandelt werden sollten, zählen inaktive HBSAg-Träger (anhaltend niedrige Virämie < 2000 IU/ml und anhaltend normale Transaminasen), da diese Personen eine geringe HBV-assoziierte Morbidität und Sterblichkeit aufweisen [93] (IIb) (● **Tab. 8**).
- ▶ Niedrig virämische HBSAg Träger aus Asien haben im Vergleich zu HBSAg-negativen Patienten ein erhöhtes HCC-Risiko [94] (IIb). Diese Assoziation wurde bislang bei europäischen Patienten nicht dokumentiert [93] (IIb).
- ▶ Einige Studien zeigen auch für Patienten mit normalen Transaminasen in Abhängigkeit von der Viruslast ab etwa 2000 IU/ml ein signifikant erhöhtes Zirrhose- und Karzinomrisiko [8, 10, 94] (IIb). Diese Studien sind an asiatischen Patienten (Patienten waren alle über 25 Jahre, mehrheitlich HBeAg negativ) 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 Überlegungen 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 (> 2000 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 (Überblick in ● **Abb. 1**).
- ▶ 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. Reaktivierungen der Hepatitis B erhöhen das Risiko von Zirrhose und HCC. Das Risiko der Reaktivierung der HBV-Infektion mit Gefahr der klinischen Dekompensation wird durch eine Immunsuppression (Chemotherapie, Transplantation u. a.) deutlich erhöht [36, 95–107] (IIa). Eine medikamentös-präventive Therapie wirkt der durch Immunsuppression verursachten Hepatitis-B-Reaktivierung entgegen und ist daher bei allen HBSAg-positiven Patienten indiziert [108–110] (IIa). Aber auch bei lediglich Anti-HBc-positiven Patienten und auch in Einzelfällen bei Anti-HBs-positiven Personen kann eine präventive Therapie mit Nukleos(t)id-Analoga notwendig sein (Einzelheiten siehe AG 3, Empfehlung 3.12).
- ▶ Bei der Abwägung von Nutzen und Risiken einer antiviralen Therapie vor bzw. während der Schwangerschaft sind potenzielle Gefährdungen für das Neugeborene und mögliche Risiken für die schwangere Patientin zu unterscheiden. In jedem Falle ist bei bereits bekannter oder neu diagnostizierter Hepatitis B die Behandlungsindikation für die Schwangere zu überprüfen (Einzelheiten siehe AG 3, Empfehlung 3.11).

2.3 Sollen 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 Abstinenz vor Therapiebeginn stellt keine absolute Voraussetzung zur Indikationsstellung dar. Die zu erwartende Compliance sollte vor Therapiebeginn abgeschätzt und während der Therapie klinisch hinterfragt werden. Therapie-Indikation, -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 alpha wird als Primärtherapie eine orale antivirale Therapie empfohlen (C).

Delphi-Abstimmung: 100% (starker Konsens)

Erläuterung

- ▶ Zur Therapie der chronischen Hepatitis B bei dieser Patientengruppe existieren keine kontrollierten Daten. Die Interferon-alpha-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 [111] (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

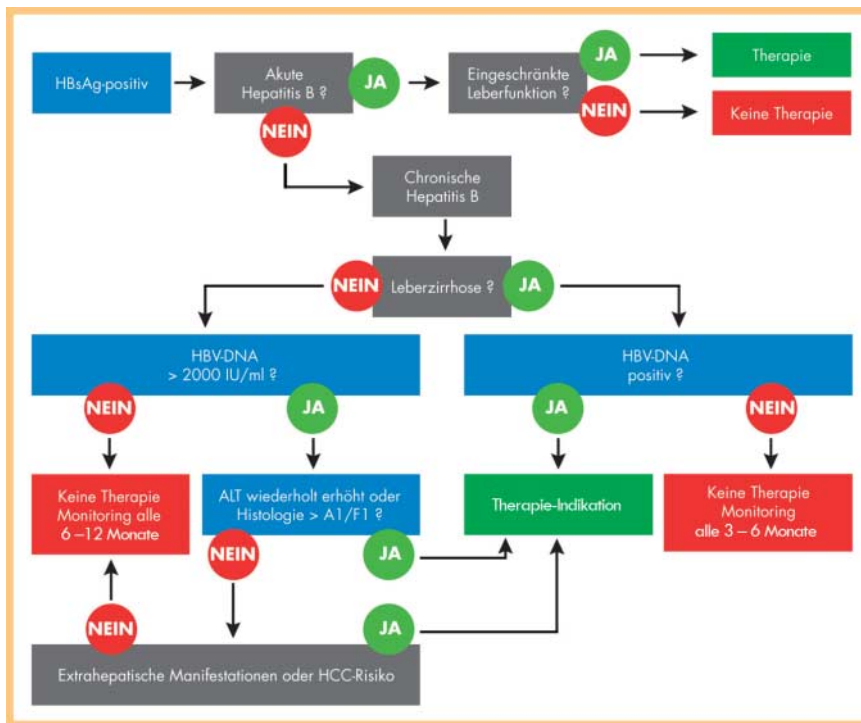


Abb. 1 Übersicht zur Therapie-Indikation bei einer Hepatitis B. Eingeschränkte Leberfunktion: Verlängerte Prothrombinzeit (Quick-Wert < 50%).

Zustand nach i.v. Drogenabusus stellt die Substitutionsbehandlung mit Methadon und verwandten Substanzen keine Kontraindikation für eine Therapie mit Nukleosid- und Nukleotid-Analoga dar.

3. Therapie der Hepatitis B



AG Leiter: Wedemeyer H, Hannover

AG-Mitglieder:

- ▶ Van Bömmel F, Leipzig
- ▶ Fiedler M, Essen
- ▶ Geisler F, München
- ▶ Göser T, Köln
- ▶ Hinrichsen H, Kiel
- ▶ Kautz A, Köln
- ▶ Roeb E, Gießen
- ▶ Sarrazin C, Frankfurt
- ▶ Schlaak J, Essen
- ▶ Somasundaram R, Berlin
- ▶ von Weizsäcker F, Berlin
- ▶ Wedemeyer H, Hannover
- ▶ Zchoval R, München

3.1 Was sind die Ziele der Therapie der chronischen Hepatitis B?

Empfehlung

- ▶ 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 (A).
- ▶ Es ist eine dauerhafte Suppression der HBV-DNA unter die Nachweisgrenze anzustreben (A). Langfristiges Ziel ist zudem eine Serokonversion von HBs-Antigenen zu Anti-HBs-Antikörpern (A).

Abstimmung: 100% (starker Konsens)

Erläuterung

- ▶ Kriterien eines langfristigen Therapieansprechens sind:
 - ▶ virologisch:
 - dauerhafter Abfall der HBV-DNA auf mindestens < 2000 IU/ml, im Idealfall HBV-DNA negativ
 - 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 Leberzirrhose, hepatischen Dekompensationen, hepatozellulärem Karzinom (HCC), Transplantation und Tod
- ▶ ein weiteres Ziel der Therapie kann auch die Senkung der Infektiosität des Patienten darstellen.

Tab. 9 Medikamente, die für die Behandlung der chronischen Hepatitis B zugelassen sind (Stand 1.1.2011).

Substanz	Zugelassene Dosierung
Alpha-Interferone	
Pegyliertes Interferon alpha-2a (Pegasys®)	180 µg 1 × /Woche für 48 Wochen
Interferon alpha-2a (Roferon®) ¹	2,5 – 5 Mio. IU pro m ² Körperoberfläche 3 × /Woche f. 4 – 6 Monate
Interferon alpha-2b (Intron A®) ¹	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®) ¹	10 mg einmal täglich
Tenofovir dipivoxil (Viread®)	245 mg einmal täglich

¹ Konventionelle Alpha-Interferone (Interferon alpha-2a und -2b) sowie Adefovir dipivoxil werden nicht mehr zur Therapie der Hepatitis B empfohlen und sollten nur noch Ausnahmefällen eingesetzt werden.

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

Empfehlung

- ▶ Bei der Auswahl der Medikamente zur Therapie der Hepatitis B soll zunächst geprüft werden, ob eine Alpha-Interferontherapie möglich und sinnvoll ist (A).
- ▶ Die Auswahl von Nukleos(t)id-Analoga sollte das Stadium der Lebererkrankung, die Höhe der HBV-Virämie sowie evtl. Vortherapien berücksichtigen (B). Liegt eine Leberzirrhose oder eine Viruslast von > 10⁶ IU/ml vor, sollte primär eine Substanz mit hoher genetischer Resistenzbarriere eingesetzt werden (B).
Abstimmung: 100% (starker Konsens)

Erläuterung

- ▶ Die Behandlungsoptionen der HBV-Infektion bestehen zum einen in der Gabe von (pegyliertem) Interferon alpha und zum anderen von Nukleosid- und Nukleotid-Analoga, die die HBV-Replikation hemmen (🔵 Tab. 9).
- ▶ Da eine Interferontherapie grundsätzlich zeitlich begrenzt ist und ein dauerhafter Therapieerfolg angestrebt wird [112] (Ib), soll die Möglichkeit einer Therapie mit Interferon alpha primär evaluiert werden.
- ▶ Wird keine Alpha-Interferontherapie begonnen, so ist zunächst die Frage zu beantworten, ob bereits eine Leberzirrhose vorliegt. Im Falle einer Leberzirrhose ist die Entwicklung einer Virus-Resistenz gegen HBV-Polymerasehemmer so weit wie möglich zu verringern, da ein Therapieversagen bei Leberzirrhose mit einem verringerten Überleben assoziiert ist [113, 114] (IIa).
- ▶ Virale Resistenzen können weitgehend verhindert werden, indem eine Substanz eingesetzt wird, die eine Resistenzentwicklung erschwert (Entecavir oder Tenofovir). Das Auftreten von Resistenzen ist beim Einsatz von Medikamenten mit niedriger Resistenzbarriere (Lamivudin, Telbivudin; Adefovir) deutlich erhöht (🔵 Tab. 12). Für Telbivudin und Lamivudin ist allerdings gezeigt worden, dass im Falle eines schnellen

Tab. 10 Kontraindikationen für den Einsatz von Interferon alpha bei der chronischen Hepatitis B (hinsichtlich der weiteren Kontraindikationen für den Einsatz von [PEG]-Interferon alpha bei der chronischen Hepatitis B wird auf die Fachinformationen verwiesen).

Schwangerschaft und Stillzeit sind absolute Kontraindikationen für die Gabe von (PEG)-Interferon alpha
Patienten mit fortgeschrittener oder dekompensierter Leberzirrhose (Child B/C) sollen nicht mit (PEG)-Interferon alpha behandelt werden. Es besteht das Risiko der Induktion einer schweren Exazerbation der Erkrankung.

Therapieansprechens (HBV-DNA < 200 IU/ml nach 6 Monaten) und einer initial niedrigen HBV-DNA (< 10⁶ IU/ml) das Risiko für eine Resistenzentstehung im weiteren Verlauf gering ist [115, 116] (Ib für die Aussage), sodass diese Substanzen bei Patienten mit niedriger Viruslast und fehlenden Hinweisen auf fortgeschrittene Leberfibrose eingesetzt werden können. Es ist allerdings zu berücksichtigen, dass auch bei einer HBV-DNA von < 60 IU/ml zu Therapiewoche 24, im weiteren Verlauf einer Therapie mit Lamivudin oder Telbivudin Resistenzen bei 9 bzw. 4% der Fälle bis zur Therapiewoche 96 beobachtet wurden [117] (Ib).

- ▶ Ein Einsatz von Adefovir ist aufgrund der geringeren antiviralen Potenz, der Wahrscheinlichkeit der Resistenzentwicklung im Langzeitverlauf und des Nebenwirkungsprofils (Nephrotoxizität: [118] [IIb]) in der Regel nicht mehr sinnvoll.
- ▶ Für andere Therapien wie Thymosin alpha [119–122] (Ia), Ribavirin [123, 124] (Ib), aktive Vakzinierungen [125–128] (IIb) oder Kortikosteroid-Priming [129] (Ia) liegen zwar z.T. 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.

Interferon-alpha-basierte Therapie

3.3 Bei welchen Patienten soll eine Behandlung mit Interferon alpha erwogen werden?

Empfehlung

- ▶ (PEG)-Interferon alpha ist wirksam bei HBeAg-positiven und HBeAg-negativen Patienten mit chronischer Hepatitis B und kompensierter Lebererkrankung (maximal Child-Pugh A Leberzirrhose). Nebenwirkungen und Kontraindikationen einer Therapie mit Interferon alpha sind zu beachten (🔵 Tab. 10).
- ▶ Der Einsatz von (PEG)-Interferon alpha soll bei allen Patienten geprüft werden (A).
- ▶ Aufgrund der mindestens äquivalenten Ansprechraten, aber einer patientenfreundlicheren Applikation einmal pro Woche ist die Therapie mit PEG-Interferon alpha empfehlenswerter als Standard-Interferon alpha (C).
Abstimmung: 100% (starker Konsens)

Erläuterung

Effektivität der Standard-Interferon-alpha- bzw. PEG-Interferon-alpha-Therapie

- ▶ Sowohl für die Therapie der HBeAg-positiven als auch der HBeAg-negativen chronischen Hepatitis B mit Standard-Interferon alpha konnten in einer Metaanalyse bzw. in mehreren

Langzeitverlaufsstudien eine Verbesserung klinischer Endpunkte, der Leberwerte, der HBV-DNA-Konzentration und der Leberhistologie sowie der Häufigkeit des Leberzellkarzinoms im Vergleich zu nicht therapierten Patienten gefunden werden [87, 112, 130–134] (Ia).

- ▶ Entsprechende Ergebnisse mit kürzeren Nachbeobachtungszeiten liegen auch für die Therapie von HBeAg-positiven bzw. -negativen Patienten mit PEG-Interferon alpha vor, sodass die Ergebnisse der Standard-Interferon-Ära grundsätzlich übertragbar erscheinen [76, 135–138] (IIa).
- ▶ Die optimale Dosierung und Therapiedauer der PEG-Interferon-alpha-Therapie ist für europäische Patienten nicht ausreichend untersucht worden. Vorläufige Daten einer prospektiv-

randomisierten Studie zeigen, dass eine 48-wöchige Therapie mit 180 µg PEG-IFN alpha-2a einmal pro Woche (zugelassene Therapiedauer und -dosis) einer kürzeren Therapie (24 Wochen) oder einer niedrigeren Dosierung (90 µg einmal pro Woche) in Bezug auf eine dauerhafte Anti-HBe-Serokonversion überlegen war [139] (Ib). Diese Studie hatte allerdings nur wenige Patienten aus Europa eingeschlossen.

- ▶ In den meisten Studien wird eine Standarddosis (wie sie auch bei der HCV-Infektion) und eine Therapiedauer von 48 Wochen eingesetzt. Bei HBeAg-negativen Patienten scheint eine längere Therapiedauer mit höheren langfristigen Ansprechraten assoziiert zu sein [140–142] (IIa).
- ▶ Insgesamt zeigt sich eine signifikante biochemische, virologische und histologische Verbesserung durch eine (PEG)-Interferonbehandlung im Vergleich zu Patienten ohne antivirale Therapie [132, 134, 143] (IIa). Wichtig ist, dass bei langer Infektionsdauer und bereits vorhandener Leberzirrhose trotz antiviraler Therapie und virologischen Ansprechens die Entwicklung von Leberzellkarzinomen und Leberdekomensationen beobachtet wird und eine entsprechende Nachverfolgung daher notwendig ist [144–147] (IIa).

Tab. 11 Faktoren, die für eine Therapie mit (PEG)-Interferon alpha sprechen.

Patientenwunsch
mindestens 2-fach erhöhte Transaminasen (ideal mindestens 5-fach erhöhte Transaminasen)
HBV-DNA < 10 ⁸ IU/ml
HBV-Genotyp A (andere Genotypen sollten aber bei zusätzlichen günstigen Faktoren eine Therapie nicht ausschließen)

Tab. 12 Wirksamkeit von oralen antiviralen Substanzen in der Therapie der Hepatitis B bei unbehandelten Patienten.¹

		Nukleosid-Analoga		Nukleotid-Analoga		
		Lamivudin (Zeffix®)	Telbivudin (Sebivo®)	Entecavir (Baraclude®)	Adefovir (Hepsera®)	Tenofovir (Viread®)
Dosis (einmal täglich)		100 mg	600 mg	0,5 mg (1 mg bei Lamivudin-Resistenz)	10 mg	245 mg
HBeAg-positive Patienten Woche 48/52	HBV-DNA < 300–400 Kop/ml	36–40%	60%	67%	13–21% < 400 Kop/ml	76%
	Anti-HBe-Serokonversion	18–22%	23%	21%	12–18%	21%
	ALT-Normalisierung	60–75%	77%	68%	48–54%	68%
HBeAg-positive Patienten Jahre 2–5	HBV-DNA < 300–400 Kop/ml (2 J)	39–48% (2 J)	56% (2 J)	80% (2 J) 94% (5 J, 1 mg!)	n. a.	78% (3 J)
	Anti-HBe-Serokonversion	25% (2 J)	30% (2 J)	31% (2 J) 40% (5 J)	n. a.	26% (3 J)
	ALT-Normalisierung	62–79% (2 J)	70% (2 J)	87% (2 J) 80% (5 J, 1 mg!)	n. a.	n. a.
HBeAg-negative Patienten Woche 48/52	HBV-DNA < 300–400 Kop/ml	72%	88%	90%	51–63% < 400 Kop/ml	93%
	ALT-Normalisierung	71–79%	74%	78%	72–77%	76%
HBeAg-negative Patienten Jahre 2–5	HBV-DNA < 300–400 Kop/ml	57% (2 J)	82% (2 J)	97% (2 J) 100% (3 J)	71% (2 J, < 1000 Kop/ml) 53% (5 J, < 1000 Kop/ml)	90% (2 J) 88% (3 J)
	ALT-Normalisierung	70% (2 J)	78% (2 J)	86% (2 J)	73% (2 J) 59% (5 J)	n. a.
	Resistenzentwicklung (genotypische Resistenz und/oder virologischer Durchbruch)	Woche 48/52	10–32%	3–5%	< 0,5% ²	0%
	Woche 96/104	22–42%	9–25%	< 0,5% ²	3–20%	0%
	3 Jahre	bis 53%	n. a.	< 0,5% ²	11%	0%
	4 Jahre	bis 70%	n. a.	1,2%	18%	n. a.
	5 Jahre	bis 74%	n. a.	1,2%	29% ³	n. a.
	6 Jahre	bis 76%	n. a.	1,2%	20–65% ⁴	n. a.

¹ Literatur zur Effektivität und Resistenzen: Lamivudin: [165–171] (Ia, viele qualitativ sehr gute, randomisierte Phase-III-Studien); Adefovir: [172–176] (Ib); Entecavir: [168, 177–182] (Ib); Telbivudin: [117, 170, 183] (Ib); Tenofovir: [163, 175, 184] (Ib). 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 Normwerts).

² Bei Lamivudin-resistenten Patienten betrug die kumulative Wahrscheinlichkeit einer genotypischen Resistenz gegen Entecavir 6% nach 1 Jahr, 15% nach 2 Jahren, 36% nach 3 Jahren, 47% nach 4 Jahren, 51% 5 Jahren und 57% nach 6 Jahren.

³ Bei HBeAg-negativen Patienten.

⁴ 20% HBeAg-positiv, 65% bei HBeAg-positiven Lamivudin-resistenten Patienten.

Prädiktion des dauerhaften serologischen und virologischen Therapieansprechens

HBeAg-positive Patienten

- ▶ Eine Anti-HBs-Serokonversion entwickelt sich bei 2 – 11% der Patienten 3 – 6 Jahre nach Beginn einer IFN-Therapie. Im weiteren Langzeitverlauf (bis zu 14 Jahren) scheint die Rate an Anti-HBs-Serokonversionen weiter anzusteigen [145] (IIa). Die Anti-HBe-Serokonversion ist in ca. 70 – 77% der Fälle und die niedrige HBV-DNA am Therapieende in 57 – 58% der Fälle dauerhaft. Für alle 3 Endpunkte gilt, dass sie signifikant häufiger bei einer HBV-Genotyp-A-Infektion erreicht werden als bei anderen HBV-Genotypen [138] (Ib). Patienten mit HBV-Genotyp D hatten die niedrigsten serologischen und virologischen Ansprechraten. Weitere Prädiktoren eines Ansprechens sind eine niedrigere HBV-DNA ($< 10^8$ IU/ml) und höhere ALT-Werte (> 2 - bis 5-fach erhöht) (● **Tab. 11**). Die IFN-Therapie von Patienten mit fortgeschrittener Leberfibrose und kompensierter Leberzirrhose erscheint sicher und die Ansprechraten sind nicht eingeschränkt, in einigen Studien scheint das Ansprechen bei Patienten mit kompensierter Leberzirrhose sogar höher zu sein [138, 147 – 149] (IIa).
- ▶ Ein Abfall des HBsAg bzw. HBeAg unter Therapie waren ebenfalls mit dem Ansprechen im Langzeitverlauf assoziiert [40, 147, 150 – 152] (IIb). Die positiv prädiktiven Werte für das Therapieansprechen waren allerdings nicht sehr hoch (PPV nur 25% in [40]). Der fehlende HBsAg-Abfall kann besser das Nichtansprechen vorhersagen. In einer niederländischen Studie war ein fehlender Abfall des HBsAg nach 12 Wochen Therapie mit PEG-IFN-alpha-2b mit einem negativ prädiktiven Wert (NPV) von 97% mit Nichtansprechen assoziiert [40] (IIb, retrospektive Analyse einer randomisierten Studie). Die retrospektive Analyse der PEG-IFN-alpha-2a-Zulassungsstudie ergab allerdings nur einen NPV von 82% [153] (IIb). Ein Algorithmus, der z. B. für einen frühzeitigen Therapieabbruch der PEG-Interferontherapie bei Patienten mit praktisch fehlender Möglichkeit eines langfristigen Therapieansprechens genutzt werden kann, kann aktuell aus den vorhandenen Daten noch nicht abgeleitet werden. Es sind weitere Studien notwendig.

HBeAg-negative Patienten

- ▶ Bei HBeAg-negativen Patienten kommt es im Verlauf nach Therapieende häufiger zu einem Rückfall mit Anstieg der virologischen und histologischen Aktivität als bei HBeAg-positiven Patienten. Im Langzeitverlauf nach einer Therapie mit PEG-Interferon alpha-2a mit und ohne Lamivudin fiel der Anteil der Patienten mit einer niedrigen HBV-DNA-Konzentration (< 4000 IU/ml) von 42% am Therapieende auf 20% nach 1 Jahr und 17% nach 3 Jahren. Ein HBsAg-Verlust bzw. eine Anti-HBs-Serokonversion fand sich ein halbes Jahr nach Therapieende bei 4 bzw. 2% der Patienten. Drei Jahre nach Therapieende stieg die HBsAg-Verlustrate leicht auf 6%, aber nicht die Anti-HBs-Serokonversionsrate (2%) [144] (Ib).
- ▶ Aufgrund der relativ niedrigen Ansprechraten im Langzeitverlauf sind Prädiktoren für das Therapieansprechen von besonderer Wichtigkeit. Erhöhte Transaminasen, eine niedrige HBV-DNA-Konzentration, das weibliche Geschlecht und ein jüngeres Alter waren mit dem virologischen Ansprechen auf eine PEG-Interferon-alpha-basierte Therapie ein halbes Jahr nach Therapieende und eine erhöhte ALT auch mit dem Ansprechen 3 Jahre nach Therapieende in der multivariaten Analyse assoziiert [144, 154] (Ib). Der HBV-Genotyp war ebenfalls korreliert, wobei ein schlechteres Ansprechen für die HBV-Ge-

notyp-D-Infektion gefunden wurde [154]. Patienten mit einer supprimierten HBV-DNA-Konzentration ein halbes Jahr nach Therapieende (< 100 IU/ml) hatten auch in 46% der Fälle eine supprimierte HBV-DNA nach 3 Jahren und in 30% der Fälle einen HBsAg-Verlust [144] (Ib).

- ▶ In mehreren Arbeiten wurde zusätzlich der Wert einer quantitativen HBsAg Bestimmung unter Therapie und zum Therapieende für die Vorhersage des Langzeittherapieansprechens untersucht. Eine niedrige HBsAg-Konzentration (≤ 380 IU/ml) zum Therapieende war mit einem HBsAg Verlust 3 Jahre nach Therapieende assoziiert [41] (IIa). In weiteren Studien wurde der Wert einer HBsAg-Quantifizierung unter Therapie für die Vorhersage des Therapieansprechens untersucht. Hier fand sich eine Korrelation des Abfalls zu Woche 12 mit dem virologischen Ansprechen im Verlauf 1 Jahr nach Therapieende. Allerdings scheinen die HBsAg-Konzentration und der Abfall unter Therapie auch vom HBV-Genotyp abzuhängen und die positiven Vorhersagewerte für die HBsAg-Quantifizierung alleine insgesamt zu gering zu sein, um daraus einen Therapiealgorithmus mit Abbruch von Patienten ohne signifikanten HBsAg-Abfall abzuleiten [41, 42]. Eine Kombination von HBsAg und HBV-DNA erscheint für HBeAg-negative Patienten für die Entwicklung eines Therapiealgorithmus sinnvoller zu sein. Patienten, die nach 12 Wochen PEG-IFN-alpha-2b-Therapie keinen HBsAg-Abfall und keinen > 2 log-Abfall der HBV-DNA hatten, erreichten kein dauerhaftes Ansprechen (< 10000 Kopien/ml entspricht < 2000 IU/ml HBV-DNA und ALT normal 6 Monate nach Therapieende) [43] (IIb, retrospektive Analyse einer randomisierten Studie). Diese Daten wurden in einer größeren Kohorte validiert mit einem NPV von 97% (noch nicht publiziert). Weitere prospektive Studien sind notwendig, um eine Stoppregel für Patienten mit HBeAg-negativer Hepatitis B und PEG-Interferon-alpha-Therapie zu etablieren.

Vergleich PEG-Interferon alpha versus Nukleos(t)idtherapie

- ▶ In mehreren Studien wurde eine zeitliche begrenzte PEG-Interferon-alpha-Therapie mit einer zeitlich begrenzten Nukleos(t)id-Analogatherapie verglichen. Hier zeigt sich zum Therapieende jeweils ein besseres virologisches Ansprechen der Nukleos(t)id-Analogatherapie, während die PEG-Interferon-alpha-Therapie sowohl bei HBeAg-positiven als auch HBeAg-negativen Patienten häufiger zu Serokonversion bzw. Verlust des HBeAg bzw. HBsAg geführt hat. Auch im Langzeitverlauf nach Therapieende zeigte sich bei allen Studien trotz hoher Rückfallraten eine höhere Rate an Patienten mit niedriger HBV-DNA-Konzentration und HBeAg- bzw. HBsAg-Verlust bzw. Serokonversion nach der PEG-Interferon-alpha-Therapie im Vergleich zur Nukleos(t)id-Analogamonotheapie [76, 137, 138, 144, 147, 155] (Ia, zahlreiche qualitativ sehr gute, prospektive, randomisierte Phase-III-Studien mit Langzeit-Follow-up).
- ▶ Ein Absetzen einer Nukleos(t)id-Analogamonotheapie sollte bei HBeAg-positiven Patienten ohne Anti-HBe-Serokonversion auch bei erfolgreicher Suppression der HBV-DNA-Replikation nicht erfolgen, da dies zu schweren Reaktivierungen der Hepatitis B und Dekompensation der Leberfunktion führen kann [137, 156] (IIb für die Aussage), während dies für eine PEG-Interferon-alpha-basierte Therapie nicht beobachtet wurde.

Kombinationstherapieregime mit PEG-Interferon alpha mit Nukleos(t)id-Analoga

- ▶ Normalisierungen der ALT, Anti-HBe-Serokonversionen und Negativierungen der HBV-DNA im Langzeitverlauf nach Therapie zeigten keine Unterschiede zwischen Patienten, die mit PEG-Interferon alpha allein oder mit der Kombination aus PEG-Interferon alpha plus Lamivudin behandelt wurden [156] (Ib). Dies gilt sowohl für fixe Kombinationstherapieregime als auch sequenzielle Regime (Vor-Therapie mit PEG-Interferon alpha oder einem Nukleos(t)id-Analoga vor der Kombinationstherapie oder Fortsetzung einer Nukleos(t)id-Analogatherapie nach der Kombinationstherapie). Lediglich resistente HBV-Varianten gegenüber einer Lamivudin- bzw. Adefovirtherapie fanden sich zum Therapieende seltener unter einer Kombinationstherapie mit PEG-Interferon alpha als unter der Monotherapie [155, 157–160] (Ib). Publierte Daten großer Studien mit Kombinationstherapieregimen aus PEG-Interferon alpha und Entecavir oder Tenofovir liegen bislang nicht vor. Eine Studie einer Kombination aus PEG-Interferon und Telbivudin war mit einer signifikant erhöhten Neurotoxizität assoziiert, sodass diese Kombination eine Kontraindikation darstellt [161] (Ib). Generell ist damit eine Kombinationstherapie aus PEG-Interferon alpha und Nukleos(t)id-Analoga außerhalb von Studien aktuell nicht zu empfehlen.

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 alpha zu einem intermittierenden Anstieg der Transaminasen („Flare“) kommen. Dieser „Flare“ ist als prognostisch günstig anzusehen und sollte nicht zum Absetzen der Therapie führen [162] (IIa, retrospektive Analyse einer prospektiven, randomisierten Studie). 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-alpha-Therapie wird auf die Fachinformationen verwiesen.

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

3.4 Wie sind Therapieansprechen und Resistenz definiert?

Definition

- ▶ Ein ausreichendes Therapieansprechen auf eine Nukleos(t)id-Analoga-Therapie besteht, wenn nach 6 Monaten eine Reduktion der HBV-DNA auf < 200 IU/ml und nach 12 Monaten eine negative HBV-DNA vorliegt (B).
- ▶ Von einer Resistenz wird ausgegangen, wenn nach primärem Ansprechen ein Anstieg der HBV-DNA (mindestens 1 log-Stufe über Nadir) unter fortgesetzter antiviraler Therapie und Therapieadhärenz auftritt (A).

Abstimmung: 100% (starker Konsens)

Erläuterung

- ▶ Ein Monitoring des virologischen Ansprechens während der Therapie ist nach 4 Wochen, dann alle 3–6 Monate erforderlich. Die frühe Identifikation einer viralen Resistenz mit einer entsprechenden frühzeitigen Therapieanpassung ist notwendig, insbesondere beim Einsatz von Medikamenten mit niedriger Resistenzbarriere [115] (IIb). Mit den zur Verfügung stehenden Substanzen ist eine negative HBV-DNA bei den meisten Patienten nach 1 Jahr zu erreichen. Bei sehr hoher Ausgangsviruslast kann es auch beim Einsatz von hoch potenten Substanzen 2–3 Jahre dauern, bis eine komplette HBV-DNA-Negativierung erreicht wird. In diesen Fällen ist das Therapieansprechen nicht ausreichend, wenn sich ein Plateau ohne fortgesetzten Abfall der HBV-DNA einstellt [163] (IIb)
- **Abb. 2.**
- ▶ In klinischen Studien waren bis zu 30% aller virologischen Durchbrüche auf unregelmäßige Medikamenteneinnahmen zurückzuführen [164] (IIb für diese Aussage), außerhalb von Studien wird dieser Anteil deutlich höher sein. Daher sollte die Therapieadhärenz des Patienten sichergestellt werden, bevor genotypische Resistenztestungen durchgeführt werden. Die Resistenzbestimmung kann bei nicht ausreichendem Therapieansprechen oder unklaren Vortherapien sinnvoll sein, um eine zielgerichtete Therapieanpassung zu ermöglichen.

Prädiktion des Therapieansprechens

- ▶ Das virologische Ansprechen auf eine Therapie mit Nukleosid- oder Nukleotid-Analoga ist unabhängig vom HBV-Genotyp [77, 185] (IIa). Ähnlich wie beim Einsatz von Alpha-Interferonen sind höhere Ansprechraten bei einer Therapie mit Nukleosid- oder Nukleotid-Analoga bei Patienten mit deutlich erhöhten Transaminasen (> 2 - bis 5 -fach erhöht) und niedriger Ausgangsviruslast ($< 10^8$ IU/ml) zu finden [170, 186] (Ia). Ein weiterer positiver Faktor für ein Ansprechen ist ein jüngeres Alter [115, 187] (IIb). In den Telbivudin-Zulassungsstudien war zudem ein höherer Body-Mass-Index mit einem schlechteren Therapieansprechen assoziiert [115] (IIb).

Kombinationstherapien von Nukleosid- und Nukleotid-Analoga

- ▶ Ein primärer Einsatz einer Kombinationstherapie von Nukleosid- und Nukleotid-Analoga führt zu keinen additiven oder synergistischen antiviralen Effekten, da die zugelassenen Substanzen alle gegen die HBV-Polymerase gerichtet sind und die Effektivität von der jeweils potentesten Substanz determiniert wird. Dementsprechend hat weder die Kombination von Lamivudin mit Telbivudin noch von Lamivudin und Adefovir einen Nutzen gezeigt [183, 188, 189] (Ib). Ziel von Kombinationstherapien könnte die Reduktion des Auftretens von Resistenzen sein. Vor der Zulassung von Entecavir und Tenofovir war daher die zusätzliche Gabe von Adefovir bei Auftreten einer Lamivudinresistenz empfohlen worden („Add-on-Strategie“) [1]. Die Add-on-Strategie ist jedoch nach der Zulassung von Entecavir und Tenofovir nur noch in besonderen Fällen notwendig (siehe 3.5 „Wie ist das Vorgehen bei Resistenzentwicklung?“).

3.5 Wie ist das Vorgehen bei nicht ausreichendem Therapieansprechen oder Resistenzentwicklung?

Empfehlung

- ▶ Bei nicht ausreichendem Therapieansprechen oder Verdacht auf Resistenz soll zunächst die Therapieadhärenz des Patienten überprüft werden (A).
- ▶ Eine Testung auf HBV-Varianten, die mit einer Nukleos(t)id-Analogaresistenz assoziiert ist, kann sinnvoll sein (C).
- ▶ Bei nicht ausreichendem Therapieansprechen oder Resistenz soll die Therapie angepasst werden (A).
 - ▶ Wurde ein Nukleosid-Analogon (Lamivudin, Entecavir, Telbivudin) eingesetzt, soll eine Therapieumstellung auf Tenofovir erfolgen (A).
 - ▶ Wurde Adefovir eingesetzt, sollte eine Therapieumstellung auf Entecavir oder Tenofovir erfolgen (B).
 - ▶ Wurde Tenofovir eingesetzt, kann eine Therapieumstellung auf Entecavir erfolgen oder ein Nukleosid-Analogon zusätzlich gegeben werden (C).

Abstimmung: 96% (starker Konsens, abgestimmt durch eine zweite Delphi-Umfrage)

Erläuterung

- ▶ Die Bestimmung von Polymerasegen-Mutationen des HBV, die mit Resistenzen assoziiert sind, kann für die Therapieplanung erwogen werden, insbesondere bei Unklarheiten über eventuelle Vortherapien. Bei Vorliegen von relativen Kontraindikationen für Tenofovir oder Adefovir ist eine Monotherapie mit Entecavir möglich, wenn das Vorliegen von Lamivudin- oder bestimmten Telbivudin-resistenten Varianten ausgeschlossen wurde [180] (IIb). Der Nachweis von resistenten Varianten kann auch bei fraglicher Therapieadhärenz sinnvolle Informationen für die Therapieplanung geben.
- ▶ 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 [190] (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 [191] (IIa).
- ▶ Bei primärem Therapieversagen oder Resistenz während der Therapie mit Nukleosid-Analoga soll die Behandlung auf Tenofovir umgestellt werden. Zwar sind sowohl Adefovir und Tenofovir wirksam bei Lamivudin-Resistenz und damit auch bei einer Telbivudin-Resistenz aufgrund der höheren Wirksamkeit ist Tenofovir jedoch zu bevorzugen [175, 192, 193] (Ib). Im Gegensatz zur Notwendigkeit einer Kombination von Adefovir und Lamivudin bei Lamivudin-Resistenz [194] (IIb), reicht eine Tenofovirmonotherapie bei Lamivudin-Resistenz aus [163] (IIb). Entecavir-resistente Virusvarianten sollten primär mit Tenofovir behandelt werden, diese Entscheidung begründet sich auf In-vitro-Daten und klinischer Erfahrung mit dem antiviral schwächeren Nukleotid-Anlogon Adefovir [80] (V). Eine Therapie mit Entecavir bei Lamivudin-Resistenz ist zwar mit einem biochemischen Ansprechen assoziiert, birgt jedoch ein relativ hohes Risiko des Auftretens einer Entecavir-Resistenz mit mehr als 50% nach 5 Jahren [178, 180] (Ib). Daher ist der Einsatz von Entecavir bei Patienten mit gesicherter Lamivudinresistenz nicht sinnvoll. Im Falle eines nicht aus-

reichenden primären Ansprechens von Lamivudin oder Telbivudin kann jedoch Entecavir eingesetzt werden, wenn das Vorhandensein von Varianten, die mit einer Resistenz gegen Nukleosid-Analoga assoziiert sind, ausgeschlossen wurde [180] (IIb) und Tenofovir aus anderen Gründen nicht eingesetzt werden kann. Eine Telbivudin-Resistenz ist in der Regel mit einer Mutation rtM204I in der Reversen Transkriptase-Region des HBV-Polymerasegens assoziiert. Hier ist zu berücksichtigen, dass Entecavir-Resistenzen bisher nur im Kontext einer rtM204V-Mutation beschrieben wurden, was für die Therapieentscheidung berücksichtigt werden kann [195, 196] (V).

- ▶ Adefovir wird nicht mehr als Primärtherapie empfohlen. Sollte ein Patient dennoch mit Adefovir behandelt sein und nicht ausreichend auf die Therapie ansprechen, ist ein Wechsel auf Entecavir oder Tenofovir möglich. Die Daten zu Entecavir basieren auf Kohortenstudien von hoher Qualität [180] (IIb), während für Tenofovir-Daten aus einer prospektiven randomisierten Studie vorliegen [164] (Ib). Eine mögliche Vorbehandlung mit Lamivudin ist zu berücksichtigen, die eine Resistenzentwicklung gegen Entecavir begünstigen kann (siehe oben). Liegt eine gesicherte Resistenz gegen Adefovir vor, so können ebenfalls Nukleosid-Analoga [180] (IIb) und Tenofovir eingesetzt werden [164] (Ib). Allerdings war in 2 Kohorten das Vorliegen von Adefovirresistenzen mit einem langsameren Tenofovir-Ansprechen assoziiert [163, 197] (IIb), während in anderen Fällen dennoch ein normales Ansprechen auf eine Tenofovir-Monotherapie beschrieben wurde [198] (IIIb).
- ▶ Im Falle eines nicht ausreichenden Ansprechens einer Tenofovir-Therapie kann eine Umstellung auf Entecavir erfolgen (V), wobei eine alleinige Umstellung nicht im Fall einer Lamivudinresistenz erfolgen sollte. Alternativ kann ein Nukleosid-Analogon unter Beibehaltung von Tenofovir gegeben werden, womit sowohl in Fallserien und einer Kohortenstudie [163, 199] (IIb) als auch bei einigen Patienten der Tenofovir-Zulassungsstudien [175] (IIb für die Aussage) eine HBV-DNA-Negativierung erreicht wurde. Selektion von Tenofovir-Resistenzen in vivo sind bisher nicht nachgewiesen worden. Sollten im Langzeitverlauf jedoch Resistenzen auftreten, so ist aufgrund von Daten, die in vitro gewonnen wurden, zu erwarten, dass Nukleosid-Analoga, insbesondere Entecavir, weiterhin wirksam sein sollten [80] (V) siehe [Tab. 13, 14](#) und [Abb. 2](#).

3.6 Was ist bei Langzeittherapie mit Nukleosid- oder Nukleotid-Analoga zu beachten?

Empfehlung

- ▶ Bei negativer HBV-DNA sollte die HBV-DNA im Langzeitverlauf mindestens alle 6 Monate kontrolliert werden (B).
- ▶ Kreatinin im Serum zur Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate soll vor Therapie und regelmäßig während der Therapie bestimmt werden (A).
- ▶ Komorbiditäten sind zu beachten und bei der Auswahl der antiviralen Therapie sowie der Überwachungsintervalle zu berücksichtigen (A).

Abstimmung: 98% (starker Konsens)

Erläuterung

- ▶ Auch im Falle eines ausreichenden primären Ansprechens einer antiviralen Therapie können im Langzeitverlauf Virusdurchbrüche auftreten und Resistenzen entstehen [115, 169,

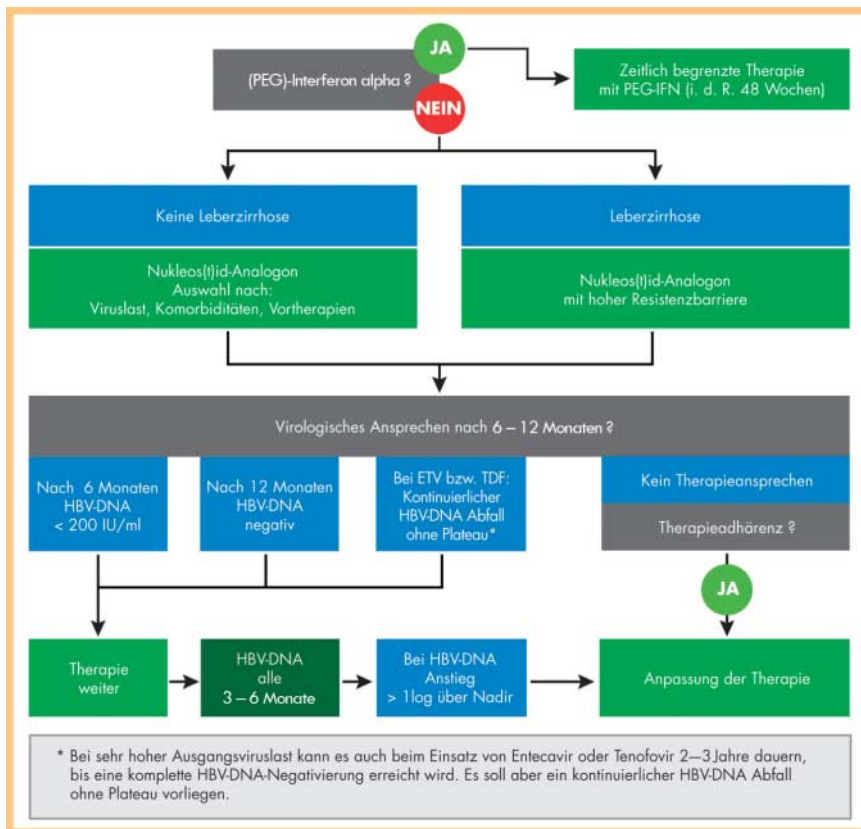


Abb. 2 Behandlungsalgorithmus zur Therapie der chronischen Hepatitis B.

Tab. 13 Vorschläge zur Therapieanpassung bei nicht ausreichendem virologischem Ansprechen oder Resistenzentwicklung unter einer Nukleos(t)id-Analoga-Monotherapie.

nicht ausreichendes Therapieansprechen/Resistenz	Therapieoption ¹
Lamivudin	Wechsel auf Tenofovir (A) (Wechsel auf Entecavir) ²
Adefovir ³	Wechsel auf Entecavir (B) Wechsel auf Tenofovir (B)
Entecavir	Wechsel auf Tenofovir (A)
Telbivudin	Wechsel auf Tenofovir (A) (Wechsel auf Entecavir) ²
Tenofovir ⁴	Wechsel auf Entecavir, oder zusätzliche Gabe von Lamivudin, Telbivudin oder Entecavir (C)

¹ Diese Vorschläge sind nicht in allen Fällen durch kontrollierte Studien belegt.
² Entecavir kann eingesetzt werden, wenn das Vorhandensein von Varianten, die mit einer Resistenz gegen Entecavir assoziiert sind, ausgeschlossen wurde und ein Einsatz von Tenofovir aus anderen Gründen nicht möglich/sinnvoll ist.
³ Adefovir wird nicht mehr als Primärtherapie empfohlen. Im Falle einer Therapieanpassung ist eine mögliche Vorbehandlung mit Lamivudin und das Vorliegen einer gesicherten Resistenz zu berücksichtigen.
⁴ Bei Patienten wurden bislang keine HBV-Polymersemutanten, die mit einer Tenofovir-Resistenz einhergehen, im Verlauf einer Tenofovir-Therapie nachgewiesen.

171] (IIb). Eine mindestens halbjährliche Kontrolle des virologischen Ansprechens ist daher gerechtfertigt.

► Alle zur Therapie der HBV-Infektion zugelassenen Nukleos(t)id-Analoga werden renal ausgeschieden. Die Messung des Kreatininspiegels im Serum vor und während einer Behand-

lung mit Nukleos(t)id-Analoga ist eine Voraussetzung für den sicheren Gebrauch dieser Substanzen, um ggf. eine Dosisanpassung gemäß der aktuellen Nierenfunktion durchzuführen (► Tab. 15).

► Bei einer Behandlung mit Adefovir und Tenofovir ist zu beachten, dass die Substanzen zu Nierenfunktionseinschränkungen führen können. Für Adefovir sind Kreatininanstiege im Verlauf einer Behandlung in mehreren Studien beschrieben worden [118] (IIb), wobei ein Alter von über 50 Jahren und eine bereits bestehende verminderte Nierenfunktion bei Therapiebeginn prädiktive Parameter für das Auftreten einer renaler Dysfunktion waren [118] (IIb). Eine tubuläre Dysfunktion (Fanconi-Syndrom) wurde bei einem Patienten mit ADV-Langzeittherapie beschrieben [200] (IV für die Aussage). Im Gegensatz dazu wurde in den Phase-III-Tenofovirzulassungsstudien kein Anstieg des Kreatinins im Serum um mehr als $\geq 0,5$ mg/dl und kein Rückgang der GFR auf < 50 ml/min während einer Tenofovir-Therapie von 144 Wochen beobachtet [184] (Ib). Ein Patient hat in dieser Beobachtungszeit eine milde Nierenfunktionseinschränkung entwickelt, die nach Dosisanpassung reversibel war [184] (IIb für die Aussage). Bei Patienten mit einer Tenofovir-Langzeittherapie und vorausgegangenem Therapieversagen anderer Nukleos(t)id-Analoga wurde in einer retrospektiven Analyse über einen mittleren Zeitraum von 30 ± 16 (6–90) Monaten ein mittlerer Rückgang der GFR von 5% beobachtet, der sich allerdings nicht von einer Kontrollgruppe mit unbehandelten HBV-Infizierten unterschied [201] (IIb). Tubuläre Dysfunktionen sind im Zusammenhang von antiviralen Langzeittherapien der HIV-Infektion mit Tenofovir beschrieben worden [202, 203] (IIb), die allerdings in den meisten Fällen reversibel waren, nachdem Tenofovir abgesetzt wurde [204] (IIb). Entecavir hat im Langzeitverlauf der Zulassungsstudien bei keinem Patienten zu einem Anstieg des Serumkreatinins um mehr

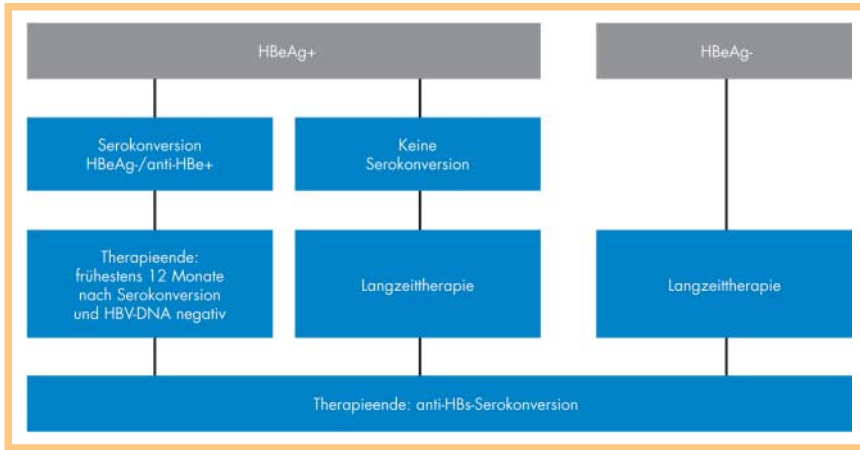


Abb. 3 Wann kann die Therapie mit Nucleosid- oder Nucleotid-Analoga beendet werden?

Tab. 14 HBV-Varianten im Polymerasegen und deren Resistenzprofil gegenüber Nucleosid-Analoga und Nucleotid-Analoga.

	Nucleosid-Analoga			Nucleotid-Analoga	
	Lamivudin	Telbivudin	Entecavir	Adefovir	Tenofovir
A181V/T	+		-	+	
T184G/S			+ ¹		
S202I			+ ¹		
M204V	(+)	2	(+) ^{1,3}	-	
L180 M + M204V	+	2	(+) ^{1,3}		
M204I	+	+	(-)		
M204S	+	?	?		
N236T			-	+	
I169 T + M250V			+ ¹		

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

² In vivo ist bislang nur die rtM204I-Mutation mit einer Telbivudinresistenz assoziiert.

³ (+) Aminosäureaustausche werden nur in Kombination mit anderen Austauschen beobachtet.

Tab. 15 Dosisanpassungen von antiviralen Substanzen in der Therapie der Hepatitis B bei eingeschränkter Nierenfunktion gemäß Fachinformationen.

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

> 0,5 mg/dl geführt [205] (Iib). Für Lamivudin und Telbivudin sind keine Studien bekannt, die über eine Einschränkung der Nierenfunktion durch eine Therapie berichten. Grundsätzlich ist zu beachten, dass Serumkreatininveränderungen nur eingeschränkt Nierenfunktionseinschränkungen anzeigen können. Frühe tubuläre Schäden können durch eine Glukosurie bzw. eine verminderte Phosphatresorption angezeigt werden.

- ▶ Besondere Vorsicht beim Einsatz von Nucleosid- und Nucleotid-Analoga ist bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose und einem sehr hohen MELD-Score geboten (siehe 3.8).
- ▶ Eine Telbivudin-Therapie führte in den Zulassungsstudien in 7,5% der Fälle zu deutlichen CK-Erhöhungen, die im Verlauf in der Regel reversibel waren und nicht mit klinischen Zeichen einer Myopathie assoziiert waren [170] (Ib). In Kombination mit PEG-IFN alpha-2a sind zudem Neuropathien berichtet

worden [161] (IIb für die Aussage), weshalb eine Kombinationstherapie von Telbivudin und PEG-Interferonen vermieden werden sollte.

- ▶ Da die Therapie der Hepatitis B in vielen Fällen eine Langzeittherapie darstellt, sind Komorbiditäten zu berücksichtigen. Ein gleichzeitig bestehender Diabetes mellitus kann das Risiko für die Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms bei Patienten mit Virushepatitis erhöhen [206] (IIb), wobei der Effekt bei der Hepatitis C ausgeprägter als bei HBV-Infektionen zu sein scheint [207] (IIb). Umgekehrt ist eine HBV-Infektion mit einem höheren Risiko für die Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz bei Patienten mit Diabetes mellitus assoziiert [208] (IIb). Ältere Patienten über 60 Jahre mit chronischen Lebererkrankungen haben eine erniedrigte Knochendichte [209] (IIIb), wobei dies insbesondere Frauen betrifft. Eine Knochendichtemessung ist daher bei postmenopausalen Frauen mit chronischer Hepatitis B sinnvoll, insbesondere wenn eine Langzeittherapie mit potenziell nephrotoxischen antiviralen Substanzen durchgeführt wird, die einen renalen Phosphatverlust induzieren können.

3.7 Wie lange soll 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 sollen nach erfolgter HBeAg-Serokonversion für mindestens 12 Monate weiterbehandelt werden (A). Vor Beendigung der Therapie sollte eine negative HBV-DNA vorliegen (B)¹.
- ▶ Die Therapiedauer bei HBeAg-negativen Patienten ist nicht genau definiert, in der Regel ist eine Dauertherapie notwendig (B).
- ▶ Eine antivirale Therapie mit Nukleosid- oder Nukleotid-Analoga kann beendet werden, wenn eine Anti-HBs-Serokonversion erfolgt ist (C) ▶ **Abb. 3**.

Abstimmung: 93% (Konsens)

Erläuterung

- ▶ Therapierückfälle bei HBsAg-Verlust ohne adäquate Ausbildung eines Anti-HBs-Titers sind beschrieben [210] (IIb). Allerdings sind bei immunsupprimierten Patienten selbst bei Vorliegen eines ausreichenden Anti-HBs-Titers Rückfälle nach Absetzen der antiviralen Therapie beschrieben worden [211] (IV), weshalb eine weitere Kontrolle unter Immunsuppression unbedingt zu fordern ist.
- ▶ Erfolgreiche Anti-HBe-Serokonversionen bleiben nach Absetzen der Therapie in 50–75% der Fälle erhalten [187, 212, 213] (Ib), wobei die Wahrscheinlichkeit eines Rückfalls umso größer ist, je kürzer die Zeit der Behandlung nach erfolgter Anti-HBe-Serokonversion ist [187, 214, 215] (IIa). Die Dauerhaftigkeit einer Anti-HBe-Serokonversion scheint nach Therapie mit einem Nukleosid-Analogen niedriger bei als bei Alpha-Interferontherapien zu sein [216, 217] (IIb). Insbesondere ist zu beachten, dass eine Anti-HBe-Serokonversion nach antiviraler Therapie mit Nukleosid- oder Nukleotid-Ana-

loga in vielen Fällen keine Immunkontrolle anzeigt, sondern durch die Entwicklung einer HBeAg-negativen Hepatitis zu erklären ist [218] (IIb), weshalb eine negative HBV-DNA vor Therapieende dokumentiert sein sollte. Nach Beendigung der Behandlung ist eine regelmäßige Bestimmung der HBV-DNA und ALT notwendig, da in seltenen Fällen schwere, z. T. fulminante Reaktivierungen nach Absetzen der Therapie beschrieben sind [137] (IIb für die Aussage). Therapien sollte bei Vorliegen einer Leberzirrhose nur in Ausnahmefällen beendet werden.

- ▶ HBeAg-negative Patienten müssen zunächst dauerhaft behandelt werden, da es bei fast allen Patienten nach Beendigung einer Therapie zu einem virologischen Rückfall kommt [172, 174, 177, 219] (Ib). Patienten mit Leberzirrhose sollten auf jeden Fall bis zur Anti-HBs-Serokonversion behandelt werden. Bei Fehlen einer Leberzirrhose kann ein Auslassversuch nach ca. 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 [220] (IIb), die Daten wurden allerdings noch nicht in einem Peer-Review-Journal publiziert.

Spezielle Patientengruppen

3.8 Wie sollten HBV-Patienten mit Leberzirrhose antiviral behandelt werden?

Empfehlung

- ▶ Alle Patienten mit Leberzirrhose und nachweisbarer HBV-DNA sollen antiviral behandelt werden (A).
- ▶ Es sollte primär eine Substanz mit hoher Resistenzbarriere gewählt werden (B).
- ▶ Bei dekompensierter Zirrhose (Child-Pugh B und C) sollen Nukleos(t)id-Analoga eingesetzt werden, (PEG-)Interferon alpha ist kontraindiziert (A).
- ▶ Die Indikation zur Lebertransplantation ist zu prüfen (A).

Abstimmung: 100% (starker Konsens)

Erläuterung

- ▶ Eine antivirale Therapie bei Patienten mit Leberzirrhose verringert das Risiko einer Dekompensation und die Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms [114, 221] (Ia). Gelingt es, mit einer antiviralen Therapie die Virusreplikation dauerhaft zu senken, ist das Überleben von Patienten mit Leberzirrhose verbessert [113] (IIb). Das Auftreten einer antiviralen Resistenz war in einer asiatischen Studie mit einer höheren Rate klinischer Komplikationen [114] (Ib) und in einer italienischen Studie mit einem verminderten Gesamtüberleben assoziiert [113] (IIb). Daher sollte das Risiko einer Resistenz durch die primäre Auswahl einer Substanz mit einer hohen Resistenzbarriere (▶ **Tab. 12**) möglichst minimiert werden.
- ▶ Bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose im Stadium Child-Pugh B und C kann die Behandlung mit Interferon alpha zu einer weiteren Verschlechterung der Leberfunktion führen. Entecavir, Telbivudin und Tenofovir sind auch bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose gut verträglich und können zur Stabilisierung der Leberfunktion beitragen bzw. diese verbessern [222–227] (Ib). Besondere Vorsicht beim Einsatz

¹ Minderheitenveto: Einige Virologen forderten darüber hinaus gehend, dass in jedem Fall vor Beendigung der Therapie eine negative HBV-DNA vorliegen soll (entspricht Empfehlungsgrad A).

von Nukleosid- und Nukleotid-Analoga ist bei schwer dekompenzierten Patienten mit einem MELD-Score von ≥ 22 geboten. In einer Fallserie ist bei 5 Patienten mit einem MELD-Score von ≥ 22 eine reversible Laktatazidose beim Einsatz von Entecavir aufgetreten. Ein Patient ist verstorben [228] (IV). Auch in einer anderen Studie wurde eine Laktatazidose beschrieben [227] (IV für Aussage). Allerdings wurden in den größeren Studien kaum Patienten mit einem MELD-Score ≥ 22 behandelt. Grundsätzlich ist eine mitochondriale Toxizität als prinzipieller Klasseneffekt von allen zugelassenen HBV-Polymerase-Inhibitoren bei Patienten dekompenzierter Leberzirrhose zu berücksichtigen.

3.9 Wie sollen Patienten mit extrahepatischen Manifestationen behandelt werden?

Empfehlung

- ▶ Patienten mit extrahepatischen Manifestationen einer Hepatitis-B-Virus-Infektion sollten primär mit Nukleos(t)id-Analoga behandelt werden (B).
- ▶ Die Therapie sollte mindestens bis 12 Monate nach Abklingen der Symptome fortgesetzt werden. In der Regel ist eine Dauertherapie erforderlich (B).

Abstimmung: 100% (starker Konsens)

Erläuterung

- ▶ Kontrollierte Studien zur Therapie von extrahepatischen Manifestationen einer Hepatitis-B-Virusinfektion sind nicht durchgeführt worden. Es gibt allerdings zahlreiche Fallberichte, die eine Besserung der Symptomatik durch eine erfolgreiche Therapie beschrieben haben [229–234] (IV). Da Interferon alpha potenziell Autoimmunerkrankungen auch verschlechtern kann [111] (IV), wird primär der Einsatz von Nukleosid-Analoga oder Nukleotid-Analoga empfohlen. Die Behandlungsdauer ist nicht in klinischen Studien untersucht worden. Aufgrund von Erfahrungen der Experten wird aber eine Fortsetzung der Behandlung für mindestens 12 Monate nach Abklingen der Symptome empfohlen, wobei vielfach eine Dauertherapie notwendig ist (V).

3.10 Wie sollen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und Dialysepatienten behandelt werden?

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 antivirale Therapie mit Nukleos(t)id-Analoga zu bevorzugen (A).
- ▶ Eine Dosisanpassung der antiviralen Therapie mit Nukleos(t)id-Analoga ist je nach Nierenfunktion erforderlich (A) (► **Tab. 15**).

Delphi-Abstimmung: 98% (starker Konsens)

Erläuterung

- ▶ Bisher liegen keine größeren kontrollierten Studien zur antiviralen Therapie der chronischen HBV-Infektion bei Dialysepatienten vor [235] (IV). Dennoch ist ein Einsatz bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion entsprechend der jeweils angegebenen Dosisanpassungen als sicher anzusehen.

3.11 Welche Behandlungsempfehlungen werden für schwangere HBsAg-positive Patientinnen gegeben?

Empfehlung (Teil I)

- ▶ Eine regelmäßige Bestimmung von ALT und HBV-DNA bei HBsAg-positiven Patientinnen ist während der Schwangerschaft und bis 6 Monate nach Entbindung indiziert (A).
- ▶ Sollte eine Patientin unter einer antiviralen Therapie schwanger werden, soll die Behandlungsindikation überprüft werden (A).
- ▶ Eine bestehende Therapie mit Lamivudin oder Tenofovir kann fortgesetzt werden (C). Interferon alpha soll abgesetzt werden (A). Eine bestehende Therapie mit Entecavir oder Adefovir sollte umgestellt werden (B).

Abstimmung: 94% (Konsens, abgestimmt durch eine zweite Delphi-Umfrage)

Empfehlung (Teil II)

- ▶ Wurde bisher keine antivirale Therapie durchgeführt, kann eine Therapie während der Schwangerschaft begonnen werden bei
 - ▶ Risiko einer raschen Dekompensation (C),
 - ▶ Vorliegen einer hohen Viruslast, um das Risiko einer vertikalen Transmission von HBV zu reduzieren (C).
- ▶ Die antivirale Therapie sollte bis mindestens 6 Monate nach der Entbindung fortgesetzt werden (B).
- ▶ Amniozentesen können bei HBsAg-positiven Schwangeren durchgeführt werden, wobei bei hochvirämischen Patientinnen ein Restrisiko für vertikale Übertragungen von HBV nicht auszuschließen ist (C).
- ▶ Eine Indikation für eine Sectio mit dem Ziel, eine HBV-Transmission zu verhindern, besteht nicht. Eine sofortige aktive/passive Immunisierung des Neugeborenen ist Voraussetzung (A).

Abstimmung: 94% (Konsens)

Erläuterung

- ▶ Bei der Abwägung von Nutzen und Risiken einer antiviralen Therapie während der Schwangerschaft sind potenzielle Gefährdungen für das Neugeborene und mögliche Risiken für die schwangere Patientin zu unterscheiden. In jedem Falle ist bei bereits bekannter oder neu diagnostizierter Hepatitis B die Behandlungsindikation für die Schwangere zu überprüfen. Bestimmungen von ALT und HBV-DNA in mindestens 3-monatigen Abständen während der Schwangerschaft und nach der Entbindung sind sinnvoll, wobei insbesondere bei fortgeschrittener Lebererkrankung engmaschigere Kontrollen durchgeführt werden sollten.

Verlauf der Hepatitis B während der Schwangerschaft und Einfluss der HBV-Infektion auf die Schwangerschaft

- ▶ In seltenen Fällen sind Aktivierungen der Hepatitis B während einer Schwangerschaft beschrieben worden, die in einzelnen Fällen zum akuten Leberversagen führten [236, 237] (IIIb). In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle normalisieren sich hingegen die Transaminasen während einer Schwangerschaft [238] (IIIa). Allerdings sind Schübe der Hepatitis in den ersten 3–6 Monaten nach der Entbindung nicht ungewöhnlich [239, 240] (IIIb). Daher ist in jedem Fall eine entsprechende Nachbeobachtung der Patientinnen mit Bestimmung von ALT und HBV-DNA auch nach Entbindung erforderlich. Möglicherwei-

se wird das Risiko für die Entstehung von hepatozellulären Karzinomen durch die relative Immunsuppression während einer Schwangerschaft begünstigt [241] (IV, Review von Fallserien). Demgegenüber stehen Daten, dass Östrogene eher einen protektiven Effekt auf die Entstehung von hepatozellulären Karzinomen zu haben scheinen, da Multipara ein geringeres Risiko haben, ein hepatozelluläres Karzinom zu entwickeln [242, 243] (IIb).

- ▶ Grundsätzlich scheint die HBV-Infektion keinen Einfluss auf den Entbindungszeitpunkt, das Geburtsgewicht, das Auftreten eines Neugeborenenikterus oder kongenitale Missbildungen zu haben [244, 245] (IIb). Allerdings war die Inzidenz eines Gestationsdiabetes bei asiatischen Patientinnen mit Hepatitis B erhöht im Vergleich zu HBsAg-negativen Schwangeren [244] (IIb).

Prävention einer vertikalen Übertragung des HBV

- ▶ Das Risiko für eine intrauterine Infektion scheint durch eine Amniozentese nicht wesentlich erhöht zu werden [246, 247] (IIa), wobei bei hochvirämischen Müttern ein Restrisiko für eine Übertragung nicht auszuschließen ist (IV). Mit einer antiviralen Therapie kann die Viruslast vor dem Eingriff ggf. reduziert werden [248] (IIb).
- ▶ Kann eine aktiv-passive Impfung des Neugeborenen innerhalb von 12 Stunden nach Entbindung durchgeführt werden, so besteht keine Indikation für eine Sectio mit dem Ziel, eine vertikale HBV-Transmission zu verhindern [238, 249, 250] (IIIa). Ebenso können Mütter stillen, wenn die Kinder adäquat aktiv-passiv geimpft wurden (siehe AG 7) [251] (IIb). Allerdings ist zu beachten, dass Nukleos(t)id-Analoga in der Muttermilch nachgewiesen werden können [252] (IIb). Es liegen keine Daten vor, ob sich hierdurch ein gesundheitliches Risiko für das Neugeborene ergibt. Eine individuelle Beratung und Abwägung von Vorteilen durch das Stillen vs. eines theoretischen Restrisikos für das Neugeborene ist somit notwendig bei Müttern, die eine antivirale Therapie erhalten und stillen möchten.
- ▶ Vertikale HBV-Transmissionen sind trotz adäquater durchgeführter aktiv-passiver Impfung des Neugeborenen bei hochvirämischen Müttern möglich. In verschiedenen Kohorten betrug das Übertragungsrisiko bei Müttern mit einer HBV-Viruslast über 10^7 – 10^8 IU/ml bis zu 32% [238, 253–255] (IIb). Durch eine Reduktion der Viruslast mittels antiviraler Therapie lässt sich dieses Risiko reduzieren [248, 256, 257] (IIb), wobei bei einer Gabe von Lamivudin Transmissionen nicht in jedem Fall zu verhindern sind [258, 259] (IIIb). Bislang gibt es jedoch keine Evidenz, dass bei einer HBV-DNA $< 10^5$ IU/ml eine vertikale Transmission auftritt. Die bislang größte Studie zu diesem Thema wurde bislang nur in Abstractform veröffentlicht. Die Patientinnen wurden (nicht randomisiert) entweder mit Telbivudin behandelt oder nicht behandelt. Die Studie zeigte ebenfalls eine signifikante Verhinderung der Transmission bei Behandlung der HBV-Infektion im 2. und 3. Trimenon (2 vs. 13% in der ITT-Analyse; 0 vs. 8,7% in der Per-Protocol-Analyse) [248] (IIb). Daten zum Einsatz von Tenofovir mit dem Ziel, HBV-Transmissionen zu verhindern, liegen nicht vor.

Antivirale Therapien während einer Schwangerschaft

Lamivudin, Entecavir und Adefovir sind als sog. „C“-Drugs von der FDA klassifiziert, in Deutschland wird eine strenge Indikation zum Einsatz in der Schwangerschaft der Gruppe 6 angegeben. Demgegenüber werden Tenofovir und Telbivudin als

„B“-Drug bzw. „Gruppe-4-Medikament“ klassifiziert. Die Klassifizierung als „B-Substanz/Klasse-4-Medikament“ bedeutet, dass aus Tierversuchen sich kein Hinweis auf eine Beeinträchtigung des Fetus ableiten ließen, ohne dass jedoch geeignete, kontrollierte Studien beim Menschen vorliegen. Die Klassifizierung als „C-Substanz/Klasse-6-Medikament“ bedeutet, dass sich in Tierversuchen Nebenwirkungen gezeigt haben. Ausreichende klinische Daten aus großen Schwangerschaftsregistern liegen bisher nur für Lamivudin und Tenofovir vor, da beide Substanzen auch seit Jahren zur Behandlung der HIV-Infektion zugelassen sind. Hierbei zeigte sich für beide Substanzen kein erhöhtes Risiko für fötale Missbildungen, auch wenn die Substanzen bereits im ersten Trimenon eingesetzt wurden [260, 261] (IV). Daher sollten bestehende Therapien mit Lamivudin oder Tenofovir bei eindeutiger Therapie-Indikation (fortgeschrittene Fibrose oder Zirrhose) nicht unterbrochen werden, da das potenzielle Risiko für den Fetus durch die Medikamentengabe nicht im Verhältnis zu dem Risiko eines Hepatitisflares nach Absetzen einer antiviralen Therapie steht. Therapien mit Adefovir und Entecavir sollten umgesetzt werden. Ab dem 1. Trimenon kann eine Umstellung auf Lamivudin oder Tenofovir erfolgen. Telbivudin ist als „B/Gruppe-4-Medikament“ klassifiziert und kann daher grundsätzlich auch eingesetzt werden. Zum Zeitpunkt der Leitlinienerstellung liegen allerdings nur klinische Daten zur Telbivudin-Behandlung aus 2 Veröffentlichungen vor (n=109, n=94). Die Fehlbildungsrate in der Studie von Trylesinski et al. (Poster APASL 2010) lag mit 2,5% nicht über der „allgemeinen“ Fehlbildungsrate (2,72%). In der zweiten Studie von Han et al. wurden die Patientinnen prospektiv im 2. und 3. Trimenon (20.–32. SSW) der Schwangerschaft bis 4 Wochen nach Entbindung mit Telbivudin behandelt [248] (IIb). Auch hier war keine erhöhte Fehlbildungsrate berichtet worden. Die Daten sind bislang allerdings nur in Abstractform publiziert und es liegen keine genauen Informationen zum Verlauf der Hepatitis B nach der Entbindung vor. Wird eine Therapie nur zur Reduzierung des vertikalen Transmissionsrisikos durchgeführt, sollte die Therapie nicht bereits im 1. Trimenon der Schwangerschaft begonnen werden [262] (IIb). Da diese Patientinnen eine sehr hohe Viruslast aufweisen, ist primär der Einsatz eines hoch potenten Medikaments sinnvoll.

Prophylaxe und Therapie einer Hepatitis-B-Reaktivierung unter Immunsuppression



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

Empfehlung

- ▶ Bei hoch dosierter immunsuppressiver Therapie sollen HBsAg-positive oder HBV-DNA-positive Patienten (okkulte Hepatitis B) mit Nukleos(t)id-Analoga antiviral behandelt werden (A).
- ▶ HBsAg-negative, Anti-HBc-positive Patienten sollen engmaschig überwacht werden, eine antivirale Therapie ist bei Anstieg der HBV-DNA bzw. Nachweis von HBsAg indiziert (A).
- ▶ Vor und während einer Therapie mit Anti-CD20-Antikörpern (z. B. Rituximab) können HBsAg-negative, Anti-HBc-positive Patienten mit Nukleos(t)id-Analoga antiviral auch ohne HBV-DNA-Nachweis behandelt werden (C).

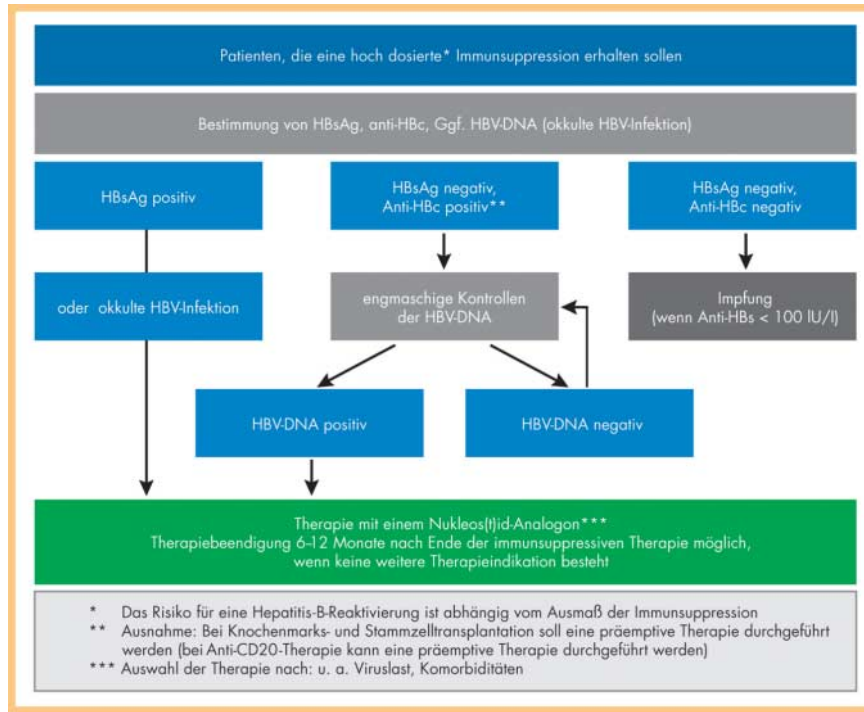


Abb. 4 Strategie zur Verhinderung einer Hepatitis-B-Reaktivierung.

- ▶ Vor und während einer Knochenmarks- bzw. Stammzelltransplantation sollen HBsAg-negative, Anti-HBc-positive Patienten mit Nukleos(t)id-Analoga antiviral behandelt werden (A).
 - ▶ Die Therapie sollte mindestens 6, besser 12 Monate nach Beendigung der immunsuppressiven Therapie fortgeführt werden (B) (Abb. 4).
- Abstimmung: 92% (Konsens)

Erläuterung

- ▶ Bei allen Patienten, die eine intensive immunsuppressive Therapie erhalten sollen, muss eine Testung auf Anti-HBc und HBsAg erfolgen, idealerweise wird auch Anti-HBs bestimmt. Bei Anti-HBc-positiven Patienten sollte zusätzlich die HBV-DNA bestimmt werden, unabhängig vom HBsAg-Status, um okkulte HBV-Infektion auszuschließen. Aktive Immunisierung oder Hepatitis-B-Immunglobulin schützt nicht vor Reaktivierung mit HBs-Mutanten [37] (IIIb).
- ▶ Die Inzidenz einer Hepatitis-B-Reaktivierung während bzw. nach Chemotherapie beträgt bei HBsAg-Trägern 15–50% [95–99] (IIb), nach Knochenmarktransplantation über 75%, wobei häufig auch fulminante Verläufe beschrieben wurden [100–102] (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 [96, 101, 263–267] (IV). Daher ist in diesem Fall eine präemptive Therapie gerechtfertigt (siehe auch AG 4).
- ▶ Bekannte Risikofaktoren für eine Reaktivierung bei HBsAg-positiven Patienten sind HBeAg-Positivität, die Tumorart (höheres Risiko bei Lymphomen) und einzelne Komponenten der Chemotherapie (höheres Risiko u. a. bei Anwendung von Steroiden und Anthrazyklinen) [96, 268–272] (IIb). Die Datenlage zur Steroidmonotherapie ist unzureichend. Monoklonale Antikörper und Biologika inkl. TNF-alpha-Blocker können eine Hepatitis-B-Reaktivierung induzieren. Ein besonders ho-

hes Risiko für Reaktivierungen ist bei einer Therapie mit Anti-CD20-Antikörpern beschrieben worden, insbesondere auch bei serologisch ausgeheilten Patienten [36, 103–107] (IIa). Hier wird von einigen Experten daher sogar eine präemptive antivirale Behandlung bei Anti-HBc-positiven/HBsAg-negativen Patienten empfohlen.

- ▶ Auch bei der transarteriellen Chemoembolisation zur Behandlung eines hepatozellulären Karzinoms wurde bei niedrig virämischen HBsAg-Trägern eine Hepatitis-B-Reaktivierung beobachtet [273, 274] (IIb, RCT mit wenigen Patienten). Eine prophylaktische Lamivudin-Therapie ist hier effektiv [273] (IIb).
- ▶ Eine präemptive Anti-HBV-Therapie verhindert eine Hepatitis-B-Reaktivierung, die Mortalität aufgrund der Reaktivierung wird reduziert [109, 110] (IIa). Eine sofortige (besser präemptive) antivirale Therapie sollten Patienten erhalten, die HBsAg positiv sind oder HBV-DNA positiv sind (okkulte Hepatitis B), wobei sich die Auswahl der Substanz nach den oben aufgeführten und im Detail erläuterten Kriterien Viruslast und Stadium der Lebererkrankung richtet. Eine Lamivudintherapie ist bei niedrig virämischen Personen ohne fortgeschrittene Leberfibrose ausreichend. Die antivirale Therapie sollte mindestens über 6, besser 12 Monate nach Beendigung der Immunsuppression fortgesetzt werden [275] (IV). Nach Beendigung der Therapie sollten die Patienten entsprechend überwacht werden, wobei Kontrollen nach 4, 12 und 24 Wochen sinnvoll erscheinen.

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

AG Leiter: Berg T, Leipzig

AG Mitglieder:

- ▶ Bahr M, Lübeck
- ▶ Bechstein WO, Frankfurt
- ▶ Beckebaum S, Essen
- ▶ Berg T, Leipzig
- ▶ Jonas S, Leipzig
- ▶ Kahl A, Berlin
- ▶ Kasper HU, Münster
- ▶ Seehofer D, Berlin
- ▶ Schlitt HJ, Regensburg
- ▶ Schmidt H, Münster
- ▶ Sterneck M, Hamburg
- ▶ Wiegand J, Leipzig
- ▶ Wursthorn K, Hannover

Lebertransplantation (Ltx) Management vor Ltx bei HBV-Infektion

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

Empfehlung

- ▶ Patienten mit HBV-induzierter Leberzirrhose und/oder HCC und nachweisbarer HBV-Replikation sollen umgehend, spätestens aber zum Zeitpunkt der Meldung zur Ltx antiviral mit Nukleos(t)id-Analoga behandelt werden (A) (Therapeutisches Management siehe Empfehlungen AG 3).
- ▶ Die Therapie erfolgt dauerhaft (C).
- ▶ Kommt es im Verlauf der antiviralen Therapie zu einer Dekompensation der HBV-induzierten Leberzirrhose Stadium Child A und liegt kein hepatozelluläres Karzinom (HCC) vor, ist die Indikation zur Ltx erneut zu prüfen (A).
- ▶ Patienten mit nicht messbarer HBV-DNA bedürfen der engmaschigen Verlaufskontrolle (HBV-DNA-Bestimmungen ca. alle 3 Monate), eine antivirale Therapie ist in der Regel nicht erforderlich (C).
- ▶ Ein HCC-Screening soll in 3- bis 6-monatigen Abständen durchgeführt werden (A)

Delphi-Abstimmung: 100% (starker Konsens)

Erläuterung

- ▶ Die antivirale Therapie mit Nukleos(t)id-Analoga führt bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose und signifikanter HBV-Replikation meist zu einer Stabilisierung des klinischen Verlaufs (siehe AG 3).
- ▶ In bis zu einem Drittel der Fälle kann es zur einer kompletten Kompensation der Zirrhose kommen (Stadium Child A) [114, 276–282] (Ia). Es muss dann im Einzelfall entschieden werden, ob weiterhin die Indikation zur Ltx gegeben ist. Die Zahl der Patienten, die aufgrund einer HBV-induzierten dekompensierten Leberzirrhose eine Lebertransplantation erhalten, ist in den letzten Jahren deutlich rückläufig. Dies kann als ein indirektes Zeichen für die Effektivität der antiviralen Therapie angesehen werden [283]. Die Rate neudiagnostizierter hepatozellulärer Karzinome kann durch die antivirale Therapie

um ca. die Hälfte gesenkt werden. Trotzdem muss innerhalb eines typischen Wartezeitraums auf eine Ltx von 1–2 Jahren bei 2–3% der Patienten mit dem Auftreten hepatozellulärer Karzinome gerechnet werden [114, 221, 280, 284] (Ia).

- ▶ Die Therapie erfolgt dauerhaft, da es nach Absetzen der Nukleos(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 [137] (IIb).
- ▶ Die meisten Erfahrungen zur Therapie von Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose vor Ltx liegen für das Nukleosid-Analogon Lamivudin vor [224]. Publierte Daten zum Einsatz von hoch potenten Nukleos(t)id-Analoga sind für den speziellen Einsatz vor Ltx zwar begrenzt, zeigen aber eine gute Wirksamkeit auch bei dekompensierter Leberzirrhose [222, 223, 225, 227, 285] (Ib), sodass aufgrund der schnelleren und effektiveren Suppression der Virusreplikation und der niedrigeren Resistenzraten (insbesondere Entecavir und Tenofovir) ein relevanter Vorteil von der Nutzung dieser Substanzen zu erwarten ist
- ▶ Primäres Therapieziel vor Ltx ist die Suppression der Serum-HBV-DNA unter die Nachweisgrenze sensitiver Tests. Die Strategien zur Verhinderung der Entwicklung einer Nukleos(t)id-Analoga-Resistenz sind zu beachten (siehe AG 3).

Verlauf der HBV-Infektion nach Ltx

4.2 Was versteht man unter einer HBV-Reinfektion?

Definition/Empfehlung

- ▶ Die HBV-Reinfektion des Lebertransplantats 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.

Delphi-Abstimmung: 96% (starker Konsens)

Erläuterung

- ▶ Bei Patienten mit replikativer, chronischer HBV-Infektion kommt es nach Ltx ohne Prophylaxe regelhaft zur HBV-Reinfektion der transplantierten Leber [286] (Ia). Die HBV-Reinfektion ist durch die Persistenz oder das Wiederauftreten von HBsAg im Serum definiert. Meist findet sich in dieser Konstellation auch eine signifikante HBV-Replikation (HBV-DNA positiv). 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 [286, 287] (Ia).
- ▶ Eine besonders rasch progrediente Verlaufsform ist die fibrosierend cholestatische Hepatitis B, die als Sonderfall auftreten kann [288–290] (IIa).

4.3 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 initial mit einer Kombination aus einem Nukleos(t)id-Analogen und Hepatitis-B-Immunglobulin (HBIG) (A).
- ▶ Die Prophylaxe erfolgt 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 (B) (▶ **Tab. 16**).
- ▶ Bei Patienten mit Nukleos(t)id-Analoga-Resistenz zum Zeitpunkt der LTx sollte die Prophylaxe mit einem gegen die resistente HBV-Variante wirksamen Nukleos(t)id-Analogen in Kombination mit HBIG durchgeführt werden (B).
- ▶ Eine Umstellung auf eine alleinige orale Prophylaxe mit Nukleos(t)id-Analoga kann im Langzeitverlauf nach LTx bei stabil HBsAg-negativen Patienten eine Option darstellen (C).
- ▶ Eine aktive HBV-Impfung kann unter Fortführung der Prophylaxe im Langzeitverlauf nach LTx versucht werden (C).

Abstimmung: 98% (starker Konsens)

Erläuterung

- ▶ Primäres Ziel der kombinierten Immunprophylaxe ist eine Viruselimination (Verlust von HBsAg und negative HBV-DNA im Serum).
- ▶ 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 bis zu 80% nach LTx [287, 291–293] (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% [286, 291, 294, 295] (IIa). Die HBIG-Prophylaxe beginnt in der anhepatischen Phase der Transplantation und wird nach Erreichen der HBsAg-Negativität mit einem Anti-HBs-Zieltiter von ≥ 100 U/l fortgesetzt. Das Standardschema beinhaltet die i. v. Applikation von 10000 Einheiten (IE) HBIG in der anhepatischen Phase gefolgt von ca. 2000 IE HBIG an den Folgetagen bis zum Nachweis eines negativen HBsAg. Anschließend wird der Anti-HBs-Titer durch regelmäßige Gaben von 1000–2000 IE HBIG i. v. etwa alle 4 Wochen größer als 100 U/l gehalten. Alternativ ist im Langzeitverlauf möglicherweise auch eine niedrig dosierte und i. m. applizierte HBIG Prophylaxe (z. B. 400–800 IE/Monat i. m.) in Kombination mit Lamivudin für viele Patienten ausreichend [296, 297] (IIa). Seit dem 30.11.2009 besteht eine EMEA-Zulassung für die subkutane (s. c.) Applikation von HBIG zur HBV-Reinfektionsprophylaxe für Patienten mit mindestens 6-monatigem stabilen Verlauf nach Transplantation. Die Dosierung erfolgt KG-adaptiert (< 75 kg 500 IE s. c. 1 \times wöchentlich, ≥ 75 kg 1000 IE s. c.). Die Zulassungsstudie belegt, dass nach initialer i. v. Applikation eine Umstellung auf wöchentliche Gaben der s. c. Formulierung frühestens 6 Monate nach OLT möglich ist [298] (IIb) (▶ **Tab. 16**). Weitere Studien sind jedoch notwendig, um das optimale prophylaktische Management insbesondere für Risi-

kopatienten mit hoher Viruslast vor LTx festzulegen. Die Wahl des Nukleos(t)id-Analogs erfolgt anhand individueller Faktoren, wie antiviraler Vorbehandlung, Resistenzsituation und Höhe der präoperativen Virusreplikation.

- ▶ Eine initiale Monoprophylaxe mit Lamivudin allein kann derzeit nicht empfohlen werden, da diese mit signifikant höheren Rezidivraten assoziiert ist im Vergleich zur Kombinationsprophylaxe mit Lamivudin plus HBIG [299, 300] (IIb).
- ▶ Die Prophylaxe wird zeitlich unbegrenzt empfohlen, da bisher belastbare Daten zum Absetzen fehlen. Erste Studien sprechen jedoch dafür, dass bei Patienten mit effektiver HBIG-Prophylaxe im Langzeitverlauf nach LTx (d. h. HBsAg und HBV-DNA negativ) eine alleinige orale Prophylaxe mit einer Kombination aus einem Nukleosid- plus Nukleotid-Analogen ebenso effektiv die Reinfektion verhindert wie die bisherige lebenslange kombinierte Immunprophylaxe mit HBIG. Ein solcher Ansatz würde zur Senkung der Kosten beitragen. Bisher wurde die Kombination aus Lamivudin plus Adefovir und die Kombination von Tenofovir und Emtricitabine untersucht bei Patienten, die mindestens 1 Jahr bzw. 36 Wochen eine HBIG-haltige Kombinationsprophylaxe erhalten hatten. Nach Umstellung der Therapie und Stopp der HBIG-Gaben ist es bei keinem der Patienten zu einer Reinfektion gekommen [301–304] (IIb).
- ▶ Allerdings stehen Langzeitdaten auch hinsichtlich der Sicherheit der oralen Kombinationstherapie noch aus. Begleiterkrankungen, insbesondere das Vorliegen einer Niereninsuffizienz, muss bei der Dosierung der Substanzen berücksichtigt werden und die Nierenfunktion sollte im Verlauf kontrolliert werden. Es ist bisher nicht ausreichend untersucht, ob der Wechsel auf eine Monoprophylaxe mit hoch potenten Nukleos(t)id-Analoga (Entecavir oder Tenofovir) auch eine ausreichende Effektivität besitzt. Die Ergebnisse der Studien bei chronischer HBV-Infektion ohne Transplantation konnten bisher den generellen Nutzen einer Kombinationstherapie gegenüber einer alleinigen Therapie mit Tenofovir nicht belegen [163, 164] (Ib). In einer aktuellen Studie war das Stoppen von HBIG unter Fortführung einer Nukleos(t)id-Monotherapie sicher und führte in keinem Fall zu einer HBV-Reaktivierung [305, 306] (IIb). Vergleichbare Ergebnisse wurden bei Fortführung einer Lamivudin-Monoprophylaxe erzielt, sofern die Adhärenz zur Prophylaxe sichergestellt war [307] (IIb).
- ▶ Vorläufige Daten weisen daraufhin, dass eine Anti-HBs-Serokonversion früher erreicht wird, wenn Patienten nicht mit Lamivudin, sondern mit antiviral potenteren Nukleos(t)id-Analoga in Kombination mit HBIG behandelt werden [308] (IIb). Insbesondere bei hoher HBV-Replikation sollte in Analogie zur Therapie der chronischen Hepatitis B primär der Einsatz potenterer Nukleos(t)id-Analoga erwogen werden [302] (IIIa).
- ▶ 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 Nukleos(t)id-Analoga-Prophylaxe) versucht werden. Bleibt der Anti-HBs-Titer 12 Monate nach letzter HBIG-Gabe > 100 U/l, kann eine Beendigung der oralen Prophylaxe erwogen werden. Engmaschige Kontrollen der Anti-HBs Spiegel und des HBsAg sind notwendig. Bei Rückgang der Anti-HBs-Konzentrationen sollte erneut die orale Prophylaxe begonnen 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 [309–312] (IIc).

Tab. 16 Standard-Prophylaxe der HBV-Reinfektion nach OLT.

vor LT	anhepatische Phase	1. Woche nach OLT	Erhaltungsphase	
HBV-DNA (+) →	HBIG i. v. →	HBIG i. v. →	HBIG i. v.	HBIG i. v. fortführen oder alternativ HBIG s. c.
orale antivirale Vorbehandlung mit Nukleos(t)id-Analoga	10 000 IU	2000 IU Tag 1 – 7	mindestens 6 Monate ca. 1 000 – 2000 IU monatlich Zieltiter Anti-HBs > 100 IU/l	einmal wöchentlich 500 (< 75 kg) bzw. 1 000 IU (> 75 kg) Zieltiter Anti-HBs 100 – 150 IU/l
		plus	plus	plus
		Nukleos(t)id-Analoga	Nukleos(t)id-Analoga	Nukleos(t)id-Analoga
Empfehlung bis zu 3 Monaten vorher	Tag der Transplantation	Tag 1 – 7 nach OLT	nach Tag 7	nach ≥ 6 Monaten

4.4 Wie ist das therapeutische Vorgehen bei nachgewiesener HBV-Reinfektion?

Empfehlung

- ▶ Bei nachgewiesener HBV-Reinfektion besteht die Indikation zur dauerhaften antiviralen Therapie mit Nukleos(t)id-Analoga; die HBIG-Therapie soll beendet werden (A). Zur Kontrolle des Therapieansprechens sollte die HBV-DNA in ca. 3-monatigen Abständen kontrolliert werden (B).
- ▶ Bei fehlendem Therapieansprechen oder Resistenzentwicklung soll eine Modifikation der Therapie entsprechend der Empfehlungen der AG 3 erfolgen (A).

Delphi-Abstimmung: 100% (starker Konsens)

Erläuterung

- ▶ Aufgrund des hohen Risikos des Transplantatverlusts und der signifikanten Mortalität besteht bei allen Patienten mit HBV-Reinfektion eine Behandlungsindikation unabhängig vom histologischen Fibroestadium und der inflammatorischen Aktivität, der Höhe der Viruslast und der Transaminasen [286, 287, 313] (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 [286, 314–317] (IIIa). Das Risiko ist insbesondere dann hoch, wenn bereits schon vor LTx eine Resistenz gegenüber des zur Prophylaxe verwendeten Nukleos(t)id-Analogons vorhanden war.
- ▶ Die Wahl der antiviralen Therapie erfolgt in Abhängigkeit von der Vortherapie bzw. der Resistenzsituation und von der Höhe der Viruslast [190, 194, 285, 318, 319] (IIa). Der Einsatz hochpotenter HBV-Polymerase-Inhibitoren mit geringem Risiko für eine Resistenzentwicklung ist zu bevorzugen.
- ▶ Obwohl eine antivirale Kombinationstherapie mit einem Nukleosid- und Nukleotid-Analoga theoretisch sinnvoll erscheint, sind die Vorteile gegenüber einer sequenziellen Therapie bei Einsatz der neuen hochpotenten Nukleos(t)id-Analoga (z.B. Tenofovir oder Entecavir) nicht belegt [163, 164, 192, 193, 320] (Ib).

Kombinierte Leber-Nieren-Transplantation



4.5 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 Nukleos[t]id-Analoga) ist der Nierentransplantat-Funktion (Kreatininclearance) anzupassen (A).

Delphi-Abstimmung: 98% (starker Konsens)

Erläuterung

- ▶ Die 1985 erstmals durchgeführte kombinierte Leber-Nieren-Transplantation ist eine selten angewandte, aber etablierte Behandlungsmethode zur Therapie von Patienten mit irreversibler terminaler Leber- und Niereninsuffizienz [321–323] (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. 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 [324] (Ib).
- ▶ Die Dosierung der Nukleos(t)id-Analoga (Lamivudin, Adefovir, Entecavir, Telbivudin, Tenofovir) sollte gemäß der aktuellsten Fachinformation festgelegt werden (siehe auch AG 3, **Tab. 15**), 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 Nierentransplantation 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 [325, 326] (IIc), so dass meist eine geringere immunsuppressive Therapie als bei alleiniger Nierentransplantation verabreicht werden kann und sollte.

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

4.6 Wie ist das Management von Patienten, die für eine Transplantation anderer Organe (nicht LTx) evaluiert werden?

Empfehlung

- ▶ Vor einer geplanten Organtransplantation sollen alle Patienten auf das Vorliegen einer HBV-Infektion untersucht werden (A).
- ▶ Eine HBV-Impfung ist bei allen HBV-seronegativen Patienten indiziert (A).
- ▶ 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 sollte die Indikation zur kombinierten Organtransplantation geprüft werden (B).
- ▶ Die HBV-Infektion stellt (bei entsprechender Prophylaxe bzw. antiviraler Therapie) keine Kontraindikation für eine Organtransplantation dar (B).

Delphi-Abstimmung: 100% (starker Konsens)

Management nach Organtransplantation (nicht LTx)

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

Empfehlung

- ▶ Unabhängig vom Stadium und der Aktivität der HBV-Infektion sollten alle HBsAg-positiven Patienten eine dauerhafte antivirale Langzeittherapie/Prophylaxe mit Nukleos(t)id-Analoga erhalten. Der Beginn der Therapie erfolgt spätestens zum Zeitpunkt der Transplantation (B).
- ▶ Die Wahl des Nukleos(t)id-Analogons sollte sich nach der Höhe der HBV-DNA, der Resistenzlage sowie der Komorbiditäten und der Komedikation richten (siehe AG 3) (B).
- ▶ Bei isoliert Anti-HBc-positiven bzw. Anti-HBc plus Anti-HBs-positiven Patienten ist eine prophylaktische antivirale Therapie nicht indiziert (B).

Delphi-Abstimmung: 98% (starker Konsens)

Erläuterung

- ▶ HBV-infizierte Organtransplantationsempfänger haben im Vergleich zu HBV-negativen Patienten ein signifikant reduziertes Transplantat- und Gesamtüberleben [327] (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 [327–330] (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 [331, 332] (IIIb). Bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose sollte eine kombinierte Organtransplantation erwogen werden [328] (IV).
- ▶ Ziel der antiviralen Therapie ist die rasche Suppression der HBV-Replikation unter die Nachweisgrenze sensitiver HBV-DNA-Tests bzw. bei Patienten mit nicht replikativer, inaktiver HBV-Infektion (inaktiver HBsAg-Träger) die Prophylaxe der Hepatitis-B-Reaktivierung unter der immunsuppressiven Therapie.
- ▶ Bei niedrig virämischen HBsAg-Trägern empfiehlt sich primär die prophylaktische Therapie mit Lamivudin [333] (IIc).
- ▶ Das Risiko einer Hepatitis-B-Reaktivierung bei isoliert Anti-HBc(± Anti-HBs)-positiven Patienten liegt unter einer immunsuppressiven Therapie (z.B. Chemotherapie) bei ca. 3% [104] (IIb). 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

4.8 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 sollen 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 AG 1) 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 Hepatitis-B-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 kann erwogen werden (C).
- ▶ Die prophylaktische antivirale Therapie sollte mindestens 12 Monate über die Immunrestitution (Ende der Chemotherapie) hinaus fortgeführt werden (B). Bei chronischer Hepatitis B

wird eine antivirale Langzeittherapie mit Nukleos(t)id-Analoga empfohlen (entsprechend Empfehlungen AG 3).

- ▶ 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). Bei messbarer HBV-DNA soll dann umgehend eine orale antivirale Therapie erfolgen (A).
- ▶ Die HBV-Infektion stellt (bei entsprechender Prophylaxe bzw. antiviraler Therapie) keine Kontraindikation zur KMT/SZT dar (B).

Delphi-Abstimmung: 100% (starker Konsens)

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 [334] (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 (siehe auch 3.12). Die prophylaktische Gabe von Lamivudin im Rahmen prospektiver Studien bei HBsAg-positiven Patienten unter Chemotherapie konnte die Häufigkeit der Hepatitis-B-Reaktivierung erheblich vermindern [335–338] (IIa). Bei niedrig virämischen 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 und Fallserien beschrieben worden [264, 265, 339–342] (IV). Diese Daten rechtfertigen den Einsatz einer antiviralen Prophylaxe mittels Nukleos(t)id-Analoga bei dieser Patientengruppe. Zur Dauer der Prophylaxe existieren keine Daten. Da Reaktivierungen aber auch jenseits von 6 Monaten nach Immunrestitution auftreten können (V), empfehlen wir die Prophylaxe für eine Dauer von mindestens 12 Monaten.
- ▶ 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 [343, 344] (IV). Der protektive Effekt des adoptiven Immuntransfers ist jedoch bei Spendern mit durchgemachter HBV-Infektion eher gegeben als bei Spendern, die nur gegen Hepatitis B geimpft sind.

De-novo-HBV-Infektion nach Organtransplantation



4.9 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 alpha ist aufgrund eines Abstoßungsrisikos bei verfügbaren und in dieser Hinsicht sicheren Nukleos(t)id-Analoga nicht zu empfehlen (B).

Delphi-Abstimmung: 100% (starker Konsens)

Erläuterung

- ▶ De-novo-HBV-Infektionen nach Lebertransplantation, d. h. Neuauftreten von HBsAg im Serum, werden in ca. 2–5% beobachtet [345, 346] (IIIb). 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 [345, 347–350] (IIIa).
- ▶ Die De-novo-HBV-Infektion führt meist zu einer chronischen Hepatitis und ist unbehandelt mit einer signifikanten Morbidität und Mortalität assoziiert [345, 347, 348, 351] (IV).
- ▶ Ein hoher Anti-HBs-Titer vor Transplantation (nach HBV-Impfung) reduziert das Risiko der De-novo-HBV-Infektion [352, 353] (IIb).
- ▶ 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 [354] (IIc).

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



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

Empfehlung

- Bei Transplantation einer Leber eines Anti-HBc-positiven Spenders:
- ▶ Bei Anti-HBs-positivem Empfänger ist das Risiko der HBV-Reaktivierung gering und eine Prophylaxe mittels Lamivudinmonotherapie ist ausreichend. Die Prophylaxe sollte mit dem Zeitpunkt der Transplantation beginnen (B).
 - ▶ Bei Anti-HBs-negativem Empfänger besteht ein hohes Risiko der HBV-Reaktivierung und eine Prophylaxe mit Lamivudin ist zwingend erforderlich (A). Der Nutzen einer zusätzlichen HBIG-Prophylaxe ist nicht gesichert (B). Eine aktive HBV-Impfung sollte angestrebt werden (B).
 - ▶ Die Prophylaxe mit einem Nukleos(t)id-Analagon sollte langfristig, mindestens aber für ein Jahr durchgeführt werden. Sofern die Prophylaxe beendet wird, sollten regelmäßige Kontrollen der HBV-Serologie inklusive HBV-DNA erfolgen (B).

Bei Transplantation anderer Organe (z. B. Niere, Herz, Lunge, Pankreas) eines Anti-HBc-positiven Spenders:

- ▶ Eine Prophylaxe wird aufgrund des geringen Risikos der HBV-Infektion nicht generell empfohlen. Bei Anti-HBs-negativem Empfänger soll eine aktive HBV-Impfung durchgeführt werden (A).
- ▶ Kontrollen der HBV-DNA und von HBsAg sind im Verlauf zu empfehlen (B). Bei messbarer HBV-DNA und/oder HBsAg-Positivität soll dann umgehend eine antivirale Therapie mit einem Nukleos(t)id-Analogon erfolgen (A).

Abstimmung: 93% (Konsens)

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 [355–359] (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 [360–363] (IV). Die Notwendigkeit einer Kombinationsprophylaxe ist jedoch umstritten, da zahlreiche Daten belegen, dass eine Lamivudin-Monotherapie bei HBsAg-negativen Patienten unabhängig vom Anti-HBs-Status ebenso effektiv ist wie die Kombinationsprophylaxe bestehend aus HBIg und Lamivudin. Die Kombinationsprophylaxe erscheint daher nicht zwingend erforderlich zu sein und auch nicht kosteneffektiv [350] (IIIa). Für den Einsatz potenterer Nukleos(t)id-Analoga gibt es in dieser Situation keine Evidenz. Die Dauer der Prophylaxe ist ebenfalls unklar. Das Risiko der Reaktivierung ist in der Frühphase nach Transplantation bei starker Immunsuppression am höchsten. Im Langzeitverlauf nach LTx bei niedriger Dosierung der Immunsuppressiva ist das Reinfektionsrisiko wahrscheinlich sehr gering und ein Auslassversuch der Prophylaxe ist vertretbar. Bei Anti-HBs-negativen Patienten sollte jedoch beachtet werden, dass eine De-novo-HBV-Infektion im Median nach 24 Monaten auftritt bzw. diagnostiziert wird, nach temporärer Prophylaxe sogar im Median nach 35 Monaten, wie gepoolte Daten aus verschiedenen Serien zeigen [350, 359] (IIIa). Eine Hepatitis-B-Impfung ist indiziert.
- ▶ Ein Anti-HBs-positiver Empfänger hat ein signifikant geringeres Risiko einer De-novo-HBV-Infektion [317, 361, 364, 365] (IV). Daher erscheint in dieser Situation eine HBV-Prophylaxe mit einer Nukleos(t)id-Analoga-Monotherapie (in der Regel mit Lamivudin) ausreichend [360] (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 geringer (<5%) [366–369] (IIc). Der Anti-HBc-Status des Spenders hat auch keinen Einfluss auf das Empfängerüberleben [370, 371] (IIc). Aufgrund dieses geringen Risikos wird eine Prophylaxe nicht generell empfohlen.
- ▶ Die Empfänger Anti-HBc-positiver Organe sollten bez. des Auftretens einer De-novo-Hepatitis B mittels HBV-Serologie regelmäßig überwacht werden (z. B. in 3- bis 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 De-novo-HBV-Infektion stattgefunden hat, sondern kann z. B. durch die Infusion von

Immunglobulinen, welche Anti-HBc enthalten, bedingt sein [372] (IV).

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

4.11 Wer sollte vor einer Organtransplantation gegen HBV geimpft werden?

Empfehlung

- ▶ HBV-seronegative Patienten bzw. Patienten mit einem Anti-HBs-Spiegel <100 U/l sollen so früh wie möglich vor einer geplanten Organ-Tx unter Ausnutzung aller Strategien zur Steigerung des Impfansprechens gegen Hepatitis B geimpft werden (A).

Delphi-Abstimmung: 100% (starker Konsens)

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 [352, 353] (IIb). 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 [373] (IIc). Das Impfansprechen bei Patienten mit Leberzirrhose vor Transplantation liegt bei einem konventionellen Impfschema (20 µg i. m. zu den Monaten 0, 1 und 6) bei etwa 16–28% [374, 375] (IIc).
- ▶ Zur Steigerung des Impfansprechens können höhere Dosierungen und/oder zusätzliche Impfantikörper (Booster) zum Einsatz kommen [373, 376–378] (IIb). Eine Hochdosis-Hepatitis-B-Impfung mit ein- oder mehrmaligen Gaben von 80 µg Vakzine führt bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung, die nicht auf eine Impfung (mit 3 × 40 µg) angesprochen haben, zu einer signifikanten Steigerung des Impfansprechens [379] (IIIb).

5. Immunprophylaxe der Hepatitis B

AG-Leiter: Jilg W, Regensburg
AG-Mitglieder:

- ▶ Heining U, Basel
- ▶ Heintges T, Neuss
- ▶ Höhler T, Recklinghausen
- ▶ Jilg W, Regensburg
- ▶ Kallinowski B, Schwetzingen
- ▶ Radun D, Berlin
- ▶ Spengler U, Bonn
- ▶ Thimme R, Freiburg

Indikationen zur Hepatitis-B-Impfung

5.1 Wer soll gegen Hepatitis B geimpft werden?

Empfehlung

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

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

Abstimmung: 100% (starker Konsens)

Erläuterung

Ziel der Impfempfehlungen [31] (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 [380] (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. Die Impfempfehlung 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 (▶ **Tab. 17**) aufgeführt sind.

Nicht explizit in den Empfehlungen der STIKO erwähnt sind 2 Gruppen, die ebenfalls geimpft werden sollten, nämlich alle Patienten vor geplanten Transplantationen, speziell vor Lebertransplantation, sowie Kinder von Müttern mit Anti-HBc als einzigem Marker einer HBV-Infektion. Die Impfung der ersten Gruppe ist indiziert, weil vor der Transplantation und der damit in der Regel verbundenen Immunsuppression ein Impferfolg eher gewährleistet ist. Auch bei Neugeborenen von Müttern, die isoliert Anti-HBc positiv sind, besteht ein gewisses Infektionsrisiko [381] (Diese Arbeit wird allerdings sehr kritisch bewertet. Eine Evidenzangabe erfolgt nicht). Eine aktiv-passive Postexposition prophylaxe kann deshalb auch bei ihnen erwogen werden. Die Kosten für diese Impfungen werden von den Krankenkassen bzw. im Falle einer beruflichen Gefährdung vom Arbeitgeber getragen.

Tab. 17 Die Indikationsliste der Ständigen Impfkommission (STIKO) (Stand Juli 2010).

Patienten
– mit chronischer Nierenkrankheit/Dialyse
– mit Leberkrankheit/Krankheit mit Leberbeteiligung
– mit häufiger Übertragung von Blut(bestandteilen, z. B. Hämophile)
– vor ausgedehntem chirurgischem Eingriff (z. B. unter Verwendung der Herz-Lungen-Maschine)
– HIV-Positive
Kontakt mit HBsAg-Träger in Familie/Wohngemeinschaft
Sexualkontakt zu HBsAg-Träger bzw. Sexualverhalten mit hoher Infektionsgefährdung
Drogenabhängigkeit, längerer Gefängnisarrest
durch Kontakt mit HBsAg-Trägern in einer Gemeinschaft (Kindergärten, Kinderheime, Pflegestätten, Schulklassen, Spielgemeinschaften) gefährdete Personen
Patienten in psychiatrischen Einrichtungen oder Bewohner vergleichbarer Fürsorgeeinrichtungen für Zerebralgeschädigte oder Verhaltensgestörte sowie Personen in Behindertenwerkstätten
Gesundheitsdienst (inkl. Labor, technischer Reinigungs-/Rettungsdienst) sowie Personal psychiatrischer/Fürsorgeeinrichtungen/Behindertenwerkstätten, Asylbewerberheime
durch Kontakt mit infiziertem Blut oder infizierten Körperflüssigkeiten Gefährdete, Auszubildende und Studenten
möglicher Kontakt mit infiziertem Blut oder infizierten Körperflüssigkeiten (Gefährdungsbeurteilung durchführen), z. B. Müllentsorger, industrieller Umgang mit Blut(-produkten), ehrenamtliche Ersthelfer, Polizisten, Sozialarbeiter, (Gefängnis-)Personal mit Kontakt zu Drogenabhängigen
Reisende in Regionen mit hoher Hepatitis-B-Prävalenz bei Langzeitaufenthalt mit engem Kontakt zu Einheimischen
Verletzungen mit möglicherweise HBV-haltigen Gegenständen, z. B. Nadelstich
Neugeborene HBsAg-positiver Mütter oder von Müttern mit unbekanntem HBsAg-Status (unabhängig vom Geburtsgewicht)

Zeitpunkt der Hepatitis-B-Impfung

5.2 Wann sollte die Impfung gegen Hepatitis B durchgeführt werden?

Empfehlung

Die Impfung sollte durchgeführt werden (B):

- ▶ bei Säuglingen ab vollendeten 2. Lebensmonat,
- ▶ bei noch nicht geimpften Kindern und Jugendlichen bis zum vollendeten 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,
- ▶ bei Patienten vor geplanter Transplantation,
- ▶ bei Patienten mit chronischer Nierenkrankheit vor Eintritt der Dialysepflichtigkeit,
- ▶ bei Patienten mit HIV-Infektion möglichst frühzeitig nach Erst-Diagnose; bei Nichtansprechen bereits immunsupprimierter Patienten sollte nach Erreichen einer Immunrestitution unter hochaktiver antiretroviraler Therapie 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 von Müttern mit unbekanntem HBsAg-Status innerhalb von 12 Stunden nach Geburt (s. Postexposition prophylaxe),

- ▶ bei Personen nach Verletzungen mit möglicherweise erregerhaltigen Gegenständen sobald wie möglich (innerhalb von 48 Stunden) (s. Postexpositionsprophylaxe),
- ▶ bei allen anderen Personen zum Zeitpunkt ihrer Zuordnung zu einer Risikogruppe.

Abstimmung: 100% (starker Konsens)

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. Personen, die eine Hepatitis-B-Impfung ablehnen und nicht immun sind, dürfen Tätigkeiten mit Übertragungsgefahr nicht ausüben.
- ▶ Hämodialysepatienten sprechen schlecht auf die Hepatitis-B-Impfung an. Daher sollten diese Personen bereits geimpft werden, wenn erstmals die Diagnose einer chronischen Nierenerkrankung gestellt wird, die eine spätere Dialysebehandlung und/oder Transplantation notwendig erscheinen lässt [382] (IIIb).
- ▶ 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 [383] (IIb). Bei Patienten, die aufgrund ihrer Immunsuppression nicht auf die Impfung angesprochen haben, sollte nach Einleitung einer HAART und Verbesserung oder Normalisierung der Zahl der CD4-positiven Zellen sowie Abnahme der Viruslast die Impfung erneut versucht werden [384, 385] (IIb).

Testung vor bzw. nach der Hepatitis-B-Impfung



5.3 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 (B). Eine Untersuchung auf Anti-HBc kann bei Angehörigen von Risikogruppen (wie in der Liste der STIKO aufgeführt) und bei Personen oder deren Nachkommen aus hochendemischen Gebieten sinnvoll sein, wenn das erhöhte Risiko schon seit längerer Zeit (Jahren) besteht (C).

Delphi-Abstimmung: 100% (starker Konsens)

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 (C). 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 € 199,35 (für 3 Dosen) eine Vortestung kostengünstig bei einer Anti-HBc-Prävalenz eines zu impfenden Kollektivs von 10,1%, was ungefähr der Anti-HBc-Prävalenz über 50-jähriger Männer in Deutschland entspricht [17, 386] (Ib). Reduziert sich der Impfstoffpreis um 50% (auf € 99,68), wird eine Kosteneffektivität erst bei einer Anti-HBc-Prävalenz von 20,2% erreicht (in beiden Beispielen wurden die Kosten für Blutabnahme, Impfung, Kanülen, Spritzen etc. nicht berücksichtigt).

- ▶ Medizinisches Personal ist gemäß § 15 BiostoffV bei einer Eingangsunteruchung auf HBsAg, Anti-HBc und Anti-HBs zu untersuchen. Bei fehlender Immunität ist eine aktive Hepatitis-B-Impfung zu veranlassen. Personen, die sich weigern, ihren HBV/HCV-Status überprüfen zu lassen, dürfen Tätigkeiten mit Übertragungsgefahr nicht ausüben.
- ▶ Bei Personen, die bereits eine HBV-Infektion haben, ist eine Impfung wirkungslos. Welche Tätigkeiten von HBV-Trägern im medizinischen Bereich ausgeübt werden dürfen, regeln die „Empfehlungen der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten (DVV) zur Prävention der nosokomialen Übertragung von Hepatitis B (HBV) und Hepatitis C Virus (HCV) durch im Gesundheitswesen Tätige“ (www.dvv-ev.de Therapieempfehlungen und Merkblätter). Bei einer Virämie < 200 IU HBV DNA sind in der Regel keine Einschränkungen oder besondere Sicherheitsmaßnahmen erforderlich. Jedoch muss die Virämie engmaschig kontrolliert werden, für ein Jahr alle 3 Monate, danach bei konstant niedrigen oder negativen Werten jährlich oder bei möglicher Immundefizienz. Bei höherer Virämie entscheidet eine Kommission über die vertretbaren Tätigkeiten.

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

Empfehlung

- ▶ Bei Impfungen, 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 (B):
 - ▶ bei allen Menschen mit erhöhtem Hepatitis-B-Risiko,
 - ▶ bei immunkompromittierten Menschen,
 - ▶ bei Menschen über 40 Jahren.

Delphi-Abstimmung: 100% (starker Konsens)

Erläuterung

- ▶ Die Serokonversionsraten von geimpften Kindern und Jugendlichen liegen bei > 98%, bei gesunden jüngeren Erwachsenen (< 40 Jahren) bei über 95% [387] (Ia). Eine Kontrolle des Impferfolgs 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 geimpften Personen ein belastbarer Schutz erzielt werden, weshalb Non- bzw. Lowresponder nachgeimpft werden sollten, zum zweiten kann bei ausgebliebenem Impferfolg im Falle eines Kontakts mit HBV, etwa durch eine Nadelstichverletzung o.Ä., durch eine sofortige Gabe von Hepatitis-B-Immunglobulin (HBIG) eine Infektion noch vermieden wer-

den. Eine Testung ist ebenfalls indiziert bei Personen mit deutlich erhöhtem Infektionsrisiko wie Kontaktpersonen, insbesondere Sexualpartnern, von HBsAg-Trägern, Personen, für die eine HBV-Infektion eine besondere Gefährdung darstellt, wie Personen mit chronischen Lebererkrankungen, 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 [388] (IIa). Auch unmittelbar nach der Geburt geimpfte Neugeborene sprechen schlechter auf die Impfung an [389] (Ib) und sollten daher ebenfalls getestet werden.

Auffrischimpfung nach kompletter Grundimmunisierung

5.5 Ist nach erfolgreicher Impfung gegen Hepatitis B eine Auffrischimpfung notwendig?

Empfehlung

- ▶ Nach erfolgreicher Grundimmunisierung besteht ein Impfschutz vor Hepatitis-B-Erkrankung für wenigstens 15 Jahre. Vor Ablauf dieser Zeit ist eine Auffrischimpfung nicht notwendig. Bei Menschen mit erhöhtem Hepatitis-B-Risiko (z. B. medizinisches Personal) sollte aus Sicherheitsgründen jedoch nach wie vor eine Auffrischimpfung nach 10 Jahren erfolgen (B).

Delphi-Abstimmung: 96% (starker Konsens)

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 [390] (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 20–50% auch immunologisch gesunder Impflinge nach 4–10 Jahren [391–393] (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 Kontakts mit dem Erreger wird sehr rasch eine Immunreaktion in Gang gesetzt, die eine beginnende Infektion schnell beendet und eine Erkrankung oder eine chronische Infektion sicher verhindert [392, 394, 395] (IIIa). Wiederimpfungen von Personen, die ihre Antikörper verloren haben, führen innerhalb von 3–5 Tagen zu einem ausgeprägten Antikörperanstieg [391, 396–399] (IIa). Eine derartige „anamnestische“ Immunantwort konnte auch 15–20 Jahre nach der Grundimmunisierung bei über 90% aller Personen festgestellt werden, deren Antikörper in der Zwischenzeit verschwunden waren [400, 401] (IIb). Auch kontrollierte Studien bei im Kindesalter Geimpften zeigen eine über 95%ige Schutzwirkung der Impfung für über 15 Jahre [402–404] (IIa). Daher erscheint eine Auffrischimpfung vor Ablauf von 15 Jahren nicht notwendig. Menschen mit erhöhtem Hepatitis-B-Risiko, wie vor allem medizinisches Personal, sollten allerdings aus Sicherheitsgründen weiterhin nach 10 Jahren eine Wiederimpfung erhalten [31].

- ▶ Beobachtungen an geimpften amerikanischen Blutspendern zeigen, dass bei niedrigem (< 100 IU/L) oder völlig abgefallenem Anti-HBs und sexueller Exposition okkulte HBV-Infektionen ohne nachweisbares HBsAg, aber mit transients Virämie möglich sind. Diese Infektionen sind völlig asymptomatisch und führen nach einigen Wochen oder Monaten zu einer Auffrischung der Anti-HBs-Titer. Die beobachteten okkulten HBV-Infektionen wurden vorwiegend durch andere HBV-Genotypen als dem sonst in den USA vorherrschenden und im Impfstoff verwendeten Genotyp A2 hervorgerufen [19] (IIb). Klinisch sind diese Infektionen irrelevant oder wegen der natürlich erfolgten Auffrischung der Immunität sogar vorteilhaft. Die Bedeutung für die HBV-Sicherheit im Blutspendeweis muss jedoch untersucht werden.

Vorgehen bei immunologisch gesunden Nonrespondern und Lowrespondern

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

Empfehlung

- ▶ Personen, deren Anti-HBs-Konzentrationen 4–8 Wochen nach der Grundimmunisierung < 10 IU/l betragen („Nonresponder“), sollten erneut geimpft werden (B).

Delphi-Abstimmung: 98% (starker Konsens)

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 [405–407] (IIb). Nonresponder sollten daher bis zu 3 weitere Impfungen (in Abständen von 1–3 Monaten) erhalten. Eine Reihe von Untersuchern beschreibt den Einsatz von intradermalen Impfungen bei Nonrespondern (Übersicht in [408, 409]). Obwohl immunologisch einleuchtend, gibt es bis jetzt bei Immungesunden keinen eindeutigen Beweis für eine signifikant bessere Immunantwort auf diese Impftechnik [410–414] (Ia).
- ▶ Sofern vor der Impfung kein HBsAg und Anti-HBc bestimmt wurde, sollte bei Nichtansprechen auf die Hepatitis-B-Impfung eine Bestimmung nachgeholt werden, weil es sich in diesem Fall um chronische Virusträger handeln könnte.

5.7 Wie ist bei Personen zu verfahren, deren Anti-HBs-Konzentration 4–8 Wochen nach Grundimmunisierung 10–99 IU/l beträgt (gesunde Lowresponder)?

Empfehlung

- ▶ Personen, deren Anti-HBs-Konzentration 4–8 Wochen nach der Grundimmunisierung 10–99 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).

Delphi-Abstimmung: 100% (starker Konsens)

Erläuterung

- ▶ Die Notwendigkeit eines derartigen Vorgehens wurde niemals bewiesen. Der Wert von ≥ 100 IU/l als Kriterium für gutes Ansprechen auf die Impfung (nicht für Immunität!) wurde auf einer internationalen Konferenz im Jahr 1988 festgelegt [415] (IV), auch aufgrund der mit verschiedenen Anti-HBs-Tests nicht selten stark differierenden Ergebnisse. Ein Wert von ≥ 100 IU/l 1–2 Monate nach der 3. 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 das aber nicht aus (in den USA gilt ein Wert von ≥ 10 IU/l 1 bis 3 Monate nach der 3. Impfung als Beweis für eine erfolgreiche Impfung).

Vorgehen bei immunsupprimierten Personen



5.8 Was ist bei der Impfung von Immunsupprimierten generell zu beachten?

Empfehlung

- ▶ Bei Immunsupprimierten ist generell die Gabe einer erhöhten Dosis (doppelte Dosis bzw. Dosis für Dialyse-Pflichtige) sinnvoll (B).
- ▶ Eine Kontrolle des Impferfolgs 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).
- ▶ Bei Dialysepatienten ist wie bei allen Immunsupprimierten die Gabe einer erhöhten Dosis (doppelte Dosis bzw. eine spezielle Dialyседosis) sinnvoll (B). Bei Nichtansprechen auf die Grundimmunisierung kann eine intradermale Impfung mit mehrfachen kleinen Dosen erwogen werden (C).
- ▶ Patienten mit HIV-Infektion sollten bei noch intakter Immunfunktion normal geimpft werden. Der Impferfolg sollte kontrolliert werden; bei Nichtansprechen sollten weitere Impfungen durchgeführt werden (B).
- ▶ Bei HIV-Patienten mit Immundefekt ist die Verwendung einer erhöhten Dosis sinnvoll. Bei Nonrespondern sollte nach Einleitung einer HAART und Verbesserung der Zahl der CD4-positiven Zellen sowie Abnahme der Viruslast die Impfung erneut versucht werden (B).

Abstimmung: 100% (starker Konsens)

Erläuterung

- ▶ Für Dialysepatienten wurde das bessere Ansprechen auf eine erhöhte Dosis des Impfstoffs mehrfach gezeigt [416–418] (IIa), ebenso für HIV-Infizierte mit eingeschränkter Immunfunktion [419] (IIb) und chronische Alkoholiker [420] (Ib). Studien bei Dialysepatienten mit intradermaler Impfung ergaben widersprüchliche Ergebnisse. Ebenso wie bei Immungesunden [414] (Ia) ließ sich in den meisten Untersuchungen an Dialysepatienten ein besseres Abschneiden der i. d. Technik gegenüber der intramuskulären Injektion nicht feststellen [376, 421, 422] (Ib). Eine neue Studie fällt allerdings eindeutig positiv aus [423] (IIb) und lässt zumindest den Versuch mit dieser Technik bei Dialysepatienten, die bisher nicht auf die Impfung angesprochen haben, als sinnvoll erscheinen. Mehrere kleine Dosen scheinen hierbei von Vorteil zu sein ($2 \times 5 \mu\text{g}$

in $250 \mu\text{l}$ in die Volarseite des rechten und linken Unterarms, $1 \times$ pro Woche für 8 Wochen [423] (IIb).

- ▶ Bei HIV-Patienten hängt das Vorgehen vom Immunstatus ab. Bei noch Immunkompetenten kann wie bei Gesunden geimpft werden, allerdings sollte der Impferfolg kontrolliert werden. Immunkompromittierte Patienten sollten wie alle Immunsupprimierten mit höheren Dosen geimpft werden. Bei Nonrespondern ist nach Einleitung einer HAART und Verbesserung oder Normalisierung der Zahl der CD4-positiven Zellen sowie Abnahme der Viruslast der Impferfolg deutlich erhöht [384, 385] (IIb).
- ▶ Über die Schutzdauer nach erfolgreicher Grundimmunisierung von immunsupprimierten Personen ist wenig bekannt. Im Gegensatz zur Situation bei Gesunden wurden klinisch manifeste HBV-Infektionen bei geimpften Dialysepatienten beobachtet, deren Anti-HBs-Titer unter 10 IU/l abgefallen war [424] (IIa). Es erscheint daher gerechtfertigt, diese Patienten in regelmäßigen Abständen auf Anti-HBs zu testen und durch Auffrischimpfungen einen Anti-HBs-Spiegel von > 10 IU/l aufrechtzuerhalten [394, 425] (IIIa). Auch wenn für andere immunsupprimierte Personen keine Daten dazu vorliegen, sollte bei ihnen genauso verfahren werden, sofern ein erhöhtes Hepatitis-B-Risiko besteht [425] (IIIa).

Postexpositionsprophylaxe



5.9 Wie ist die Postexpositionsprophylaxe bei Neugeborenen durchzuführen?

Empfehlung

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

Abstimmung: 100% (starker Konsens)

Erläuterung

- ▶ Die Wirksamkeit der aktiv-passiven Postexpositionsprophylaxe bei Neugeborenen von HBsAg-positiven Müttern wurde vielfach demonstriert (Übersicht [426] [Ia]). Es werden 30–100 IU Anti-HBs pro kg KG verabreicht, i. d. Regel 1 ml eines i. m. zu applizierenden Anti-HBs-Präparats mit einer Anti-HBs-Konzentration von 200 IU/ml. Um Impfversagen bzw. Virusdurchbrüche bei Neugeborenen HBV-infizierter Mütter zu erkennen, soll gemäß STIKO nach 6–7 Monaten auf HBsAg und Anti-HBc getestet werden.
- ▶ Übertragungen einer HBV-Infektion auf das Neugeborene wurden auch bei isoliert Anti-HBc-positiven Müttern beschrieben [30, 381] (IV), führten aber in keinem Fall zu einer chronischen Infektion. Deswegen wird ein generelles Screening aller Schwangeren auf Anti-HBc auch nicht empfohlen (siehe AG 1). Wenn eine solche Konstellation aber bekannt ist, kann eine aktiv-passive Postexpositionsprophylaxe erwogen werden (C).
- ▶ 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 Fest-

stellung 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 [31]).

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

Empfehlung

- ▶ Nach Viruskontakt sollte so früh wie möglich, auf jeden Fall innerhalb von 48 Stunden, eine aktiv-passive Immunisierung erfolgen (B).

Delphi-Abstimmung: 100% (starker Konsens)

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 [427] (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 [31]).

Impfhindernisse, Kontraindikationen

5.11 Gibt es Kontraindikationen gegen eine Hepatitis-B-Impfung?

Empfehlung

- ▶ 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 (C).
- ▶ Personen mit hochfieberhaften und/oder behandlungsbedürftigen, akuten Erkrankungen sollten nicht geimpft werden (B).
- ▶ Personen, die nach einer vorangegangenen Impfung mit einem Hepatitis-B-Impfstoff Zeichen einer Überempfindlichkeit oder andere ungeklärte unerwünschte Wirkungen gezeigt haben, sollten nicht geimpft werden (B).

Delphi-Abstimmung: 100% (starker Konsens)

Erläuterung

- ▶ Personen mit hochfieberhaften und/oder behandlungsbedürftigen Erkrankungen sollten frühestens 2 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 [31]. Darüber hinausgehende Kontraindikationen gibt es nicht; Schwangere

können gegen Hepatitis B geimpft werden [428] (IIIb), allerdings sollte – wie für alle Impfungen in der Schwangerschaft – die Indikation streng gestellt sein.

- ▶ Der Hepatitis-B-Impfstoff ist sehr gut verträglich [429, 430] (IIIa). Wie bei anderen Impfstoffen kann es innerhalb von 1 – 3 Tagen, selten länger anhaltend, an der Impfstelle zu Rötung, Schmerzhaftigkeit und Schwellung kommen, gelegentlich 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 ursächlicher Zusammenhang der Impfung mit den sehr selten beobachteten neurologischen Störungen (Enzephalitis, Enzephalomyelitis, Myelitis, Opticusneuritis, Guillain-Barré-Syndrom) und Erkrankungen anderer Organe (Arthritiden, Angioödem, Erythema multiforme, Lupus erythematodes, 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 selbstständigen Ereignissen handeln [430] (IV). Die Verursachung oder die Auslösung eines akuten Schubs von Multipler Sklerose oder anderer demyelinisierender Erkrankungen durch die Hepatitis-B-Impfung wird immer wieder diskutiert [431–433] (Evidenz nicht bewertet). 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 [434–438] (IIIa).

6. HBV-Koinfektionen

AG-Leiter: Erhardt A, Düsseldorf

AG-Mitglieder:

- ▶ Böhm S, Leipzig
- ▶ Erhardt A, Düsseldorf
- ▶ Klinker H, Würzburg
- ▶ Mauss S, Düsseldorf
- ▶ Oette M, Köln
- ▶ Reiser M, Marl
- ▶ Rockstroh J, Bonn
- ▶ Potthoff A, Hannover
- ▶ Kaiser R, Köln
- ▶ Hofmann C, Hamburg

HBV/HDV-Koinfektion

6.1 Bei welchen Patienten mit HDV-Infektion soll eine Therapie durchgeführt werden? Wie soll die antivirale Therapie durchgeführt werden?

Empfehlung

- ▶ Der Einsatz von (PEG)-Interferon alpha soll bei allen Patienten mit einer chronischen HBV/HDV-Koinfektion geprüft werden (A).

- ▶ Aufgrund der mindestens äquivalenten Ansprechraten, aber einer patientenfreundlicheren Applikation einmal pro Woche ist die Therapie mit PEG-Interferon alpha empfehlenswerter als Standard-Interferon alpha (C). Die Therapiedauer mit pegyliertem Interferon alpha soll mindestens 12 Monate betragen (A).
- ▶ Nach einer erfolglosen Interferontherapie der Hepatitis D kann bei persistierender HBV-Replikation 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).

Abstimmung: 97% (starker Konsens)

Erläuterung

- ▶ Schwere und fulminante Verläufe sind bei der akuten HBV/HDV-Koinfektion häufiger als bei der akuten HBV-Monoinfektion [439–442] (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%. Dagegen verläuft die HDV-Superinfektion häufiger (bis zu 90% der Fälle) chronisch [25] (IIa). Unter den 8 HDV-Genotypen [443] scheint der HDV-Genotyp 1 mit einer hohen Rate von fulminanten akuten Verläufen und einem schlechten Überleben bei chronischer Infektion assoziiert zu sein [444] (IIc).
- ▶ Mit wenigen Ausnahmen [445, 446] (IIc) zeigen Untersuchungen, dass die HBV/HDV-Koinfektion im Vergleich zur HBV-Monoinfektion ungünstiger verläuft [439, 444, 447–451] (IIb). Die Progression zur Leberzirrhose findet früher statt als bei der alleinigen Hepatitis B [448, 452] (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 [447, 451–453] (IIb). Die 5-Jahres-Mortalität ist bei Patienten mit Hepatitis B und D gegenüber Patienten mit alleiniger Hepatitis B ungefähr verdoppelt [447, 448] (IIb).
- ▶ Die Evidenz für die Behandlung der Hepatitis D beruht nur auf wenigen Studien mit geringen Fallzahlen. Die antivirale Wirksamkeit von Standard-Interferon alpha 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 0–32% bei Testung mittels RT-PCR [25, 454]. In drei kleineren, nicht randomisierten [61, 455, 456] (IIb) und einer randomisierten Studie [64] (Ib) konnte durch eine Therapie mit PEG-Interferon alpha nach einer 12- bis 18-monatigen Therapie bei 17–43% der Patienten eine dauerhafte Virussuppression und Normalisierung der ALT erzielt werden. Kasuistiken und kleinere Studien legen nahe, dass durch eine länger dauernde Interferon-alpha-Therapie (> 12 Monate) bei der Hepatitis D die virologischen Ansprechraten verbessert werden können [61, 455, 457, 458] (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 [61, 456, 459] (IIb).
- ▶ Während der Therapie mit Interferon alpha wurde in bisherigen Untersuchungen eine Normalisierung der Transaminasen in 12–70% der Fälle beobachtet [460–463] (Ib). Die Normali-

sierung der Transaminasen kann während der Interferon-alpha-Therapie trotz fehlenden virologischen Ansprechens auftreten und auch nach Beendigung der Therapie trotz persistierender Virämie andauern und mit einer Fibroseregression verbunden sein [460, 464, 465] (IIb).

- ▶ Für Lamivudin, Adefovir, Famciclovir und Ribavirin konnte in Pilotstudien mit kleinen Patientenzahlen kein biochemisches oder virologisches Ansprechen der Hepatitis D nachgewiesen werden [64, 466–470] (Ib). Inwieweit eine Langzeittherapie mit Tenofovir die HDV-Replikation zu beeinflussen vermag, ist noch unklar [471] (IIIb). Ein sinnvoller Einsatz von Nukleosid- oder Nukleotid-Analoga ist allerdings bei Patienten mit Hepatitis Delta gegeben, die eine signifikante HBV-Replikation aufweisen. Die begleitende Hepatitis B sollte in jedem Falle optimal therapiert werden, sofern eine Behandlungsindikation vorliegt (siehe AG 2 und 3).
- ▶ Die Kombination von Interferon alpha mit Lamivudin oder Ribavirin ergab keinen zusätzlichen Nutzen gegenüber einer Interferonmonotherapie. Für eine Kombination aus pegyliertem Interferon alpha und Adefovir konnte in einer Multicenterstudie eine relativ hohe HBsAg-Serokonversionsrate von 10% und eine deutliche Reduktion der Menge an HBsAg beobachtet werden [64] (IIb für diese Aussage).
- ▶ 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 schlechtere 5-Jahres-Überlebensraten. Die besseren Überlebensraten bei HDV/HBV-Koinfizierten sind begründet durch eine im Vergleich zur HBV-Monoinfektion geringere Reinfektions- und Abstoßungsrate [286, 472–475] (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 [286] (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 (siehe AG 5).

HBV/HCV-Koinfektion



6.2 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 durchgeführt werden (B).
- ▶ Die chronisch replikative Hepatitis C (HCV-RNA positiv) bei nicht nachweisbarer HBV-Replikation sollte im Hinblick auf die Therapie-Indikation, Auswahl der Medikamente und Dauer der Therapie wie eine alleinige Hepatitis C behandelt werden (B).
- ▶ Bei chronisch replikativer Hepatitis C und Hepatitis B (HBV-DNA positiv > 2000 IU/ml) sollte eine Therapie mit pegyliertem Interferon alpha und Ribavirin durchgeführt werden (B). Die Therapiedauer der jeweiligen Substanzen richtet sich nach der Monoinfektion (C).

- ▶ Bei Persistenz der HBV-Replikation oder bei einer HBV-Reaktivierung (HBV-DNA > 2000 IU/ml) nach Ende der Interferon-Behandlung sollte die Hepatitis B mit Nukleos(t)id-Analoga behandelt werden (B).

Delphi-Abstimmung: 98% (starker Konsens)

Erläuterung

- ▶ Die akute HBV-Superinfektion ist bei bestehender chronischer Hepatitis C häufig durch schwere Verläufe bis hin zum fulminanten Leberversagen charakterisiert [446] (IIb). In diesem Zusammenhang ist aber auch gehäuft eine Ausheilung der bestehenden chronischen Hepatitis C beschrieben worden [476] (IIIb). In Querschnittsstudien zeigt sich eine 2- bis 4-fach höhere Leberzirrhose-Prävalenz [477, 478] (IIIb) und eine 3- bis 10-fach höhere Mortalitätsrate bei Patienten mit HBV/HCV-Koinfektion im Vergleich zu Patienten mit HCV-Monoinfektion [479, 480] (IIIb). Zusätzlich ist bei Patienten mit HBV/HCV-Koinfektion eine höhere Rate an Komplikationen der Leberzirrhose beschrieben [481, 482] (IIIb), insbesondere eine etwa verdoppelte HCC-Inzidenz im Vergleich zur HBV- oder HCV-Monoinfektion [483–485] (IIa).
- ▶ Inwieweit eine sogenannte „okkulte Hepatitis B“ (HBsAg negativ, HBV-DNA im Serum oder in der Leber nachweisbar) den natürlichen Verlauf der chronischen Hepatitis C beeinflusst, ist unklar [486–488] (IIc). Auch bez. des Ansprechens auf eine Interferontherapie liegen bei okkulten Hepatitis B und chronischer Hepatitis C widersprüchliche Daten vor [486, 489–492] (IIb).
- ▶ Die Studien zur Therapie der HBV/HCV-Koinfektion sind hinsichtlich Therapiedauer, Interferondosis, der Hepatitis-B-Serologie/HBV-DNA uneinheitlich und nicht randomisiert (IIIb). Während die publizierten Studien zur Interferon-alpha(IFN)-Monotherapie enttäuschende Ansprechraten zeigten, konnte durch die Kombination von IFN und Ribavirin in über 60% der HBV/HCV-koinfizierten Patienten eine HCV-SVR und in ungefähr 25% der Patienten eine dauerhafte Suppression der HBV-DNA beobachtet werden [493–495] (IIb). Mittlerweile liegen auch Daten zum Einsatz von pegylierten Interferonen und Ribavirin bei HBV/HCV-Koinfektion vor [496, 497] (IIb). Abhängig vom HCV-Genotyp konnte bei einer 24- bis 48-wöchigen Kombinationstherapie bestehend aus PEG-IFN und Ribavirin in 73–86% der Fälle eine HCV-SVR und in ungefähr 60% der Fälle eine dauerhafte Suppression der HBV-DNA erreicht werden. Darüber hinaus wurde bei 11% der Patienten ein HBs-Antigen-Verlust nach Therapieende beobachtet. Eine verkürzte Therapiedauer von 24 Wochen bei HBV/HCV-koinfizierten Patienten mit dem HCV-Genotyp 2/3, chronisch replikativer Hepatitis C und nicht nachweisbarer HBV-DNA führte zu vergleichbaren Ansprechraten wie bei HCV-monoinfizierten Patienten [497] (IIb). Aufgrund des erhöhten Risikos einer Reaktivierung der initial supprimierten Virusreplikation nach Ausheilung der zweiten Virusinfektion ist ein engmaschiges virologisches Monitoring notwendig [498, 499] (IIIb für die Aussage). Neuere Daten weisen darauf hin, dass auch Jahre nach Beendigung einer antiviralen Therapie eine HBV-Reaktivierung mit fluktuierender HBV-Virämie auftreten kann [498] (IV). In diesem Fall ist der Einsatz von einem Nukleos(t)id-Analogen anzustreben (siehe AG 3).

HBV/HIV-Koinfektion



6.3 Sollen Patienten mit HBV/HIV-Koinfektion regelmäßig untersucht werden? Bei welchen Patienten mit HBV/HIV-Koinfektion soll eine Therapie durchgeführt werden?

Empfehlung

Verlaufsuntersuchungen:

- ▶ Bei HBV/HIV-Koinfektion sollte aufgrund der erhöhten Mortalität und Hepatotoxizität der HAART, die Aktivität der Hepatitis B sowie die Leberfunktion alle 3–6 Monate überprüft werden (B).

Therapie-Indikation:

- ▶ 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).

Delphi-Abstimmung: 96% (starker Konsens)

Erläuterung

- ▶ Patienten mit einer HIV-Infektion und akuter HBV-Infektion haben im Vergleich zu HIV-negativen Personen ein 3- bis 6-fach erhöhtes Risiko, chronische Träger des HBV zu werden [500, 501] (IIb). Rund 1/3 der HIV-Positiven zeigt Marker der HBV-Infektion, bei 5–9% liegt eine chronisch-replikative Hepatitis B vor [502–506] (IIa). 14% der Patienten mit nachweisbarem HBsAg sind positiv für HDV [507] (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 [507] (IIb). 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 [508] (IIIb). Demgegenüber steht histologisch eine deutlich stärkere Fibroseprogression und damit ein erhöhtes Risiko der Leberzirrhoseentstehung, die zu einer verringerten Überlebensrate bei HIV/HBV-Koinfizierten gegenüber HBV-monoinfizierten Patienten führt [506, 509, 510] (IIb). Der Immundefekt durch die HIV-Infektion stellt den wichtigsten Faktor für die Prognoseverschlechterung bei HIV/HBV-Koinfektion dar [503, 505, 511] (IIb), wobei insbesondere die Höhe der CD4-Zellzahl von Bedeutung für die Inzidenz von hepatozellulären Karzinomen ist [512] (IIb). Umgekehrt begünstigt die Suppression der HIV-RNA unter die Nachweisgrenze und der Wiederanstieg der CD4-Zellzahl die Wahrscheinlichkeit, auch die HBV-DNA zu supprimieren [513, 514] (IIIb) und eine Serokonversion herbeizuführen [515] (IIb). Der Nutzen einer Nukleos(t)id-Therapie zur Vermeidung der Erkrankungsprogredienz bei Vorliegen einer Leberzirrhose ist bei HBV-Monoinfizierten [114] (Ib) und Koinfizierten gezeigt [516–518] (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 [505, 506, 519, 520] (IIa). Dagegen kommt es bei Patienten mit einer effektiven hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) in

einem höheren Prozentsatz zur spontanen Ausheilung einer akuten Hepatitis B [515] (IIb).

- ▶ Eine erhöhte Morbidität und möglicherweise Mortalität aufgrund der Hepatotoxizität der HAART wurde bei HIV/HBV-koinfizierten Patienten in älteren Studien beschrieben [521–523] (IIb). Obwohl neuere Untersuchungen einen Zusammenhang der HAART mit veränderten Leberfunktionsparametern infrage stellen [524–527] (Ib), muss von einem schädigenden Potenzial antiretroviraler Substanzen ausgegangen werden [520, 528] (IIb). Dies gilt für die nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) Didanosin und Stavudin, die Proteaseinhibitoren (PI) und die nicht nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) [521, 529–531] (IIb). Auch hier stellt der Immundefekt einen weiteren wichtigen Risikofaktor für das Auftreten einer Leberschädigung dar [530, 532] (IIb).
- ▶ Gegenüber einer HAART-induzierten Hepatotoxizität ist bei HIV/HBV-koinfizierten Patienten ein Schub der Hepatitis B im Rahmen einer Immunrestitution nach HAART-Einleitung abzugrenzen. Ein deutlicher Anstieg der Transaminasen nach Einleitung der HAART (unter Einschluss von Anti-HBV-wirksamen Substanzen) kann mit einer Verschlechterung der Leberfunktion einhergehen und wird insbesondere bei Patienten mit hoher HBV-DNA und erhöhten Transaminasen vor Therapiebeginn gesehen [533] (IIIb). Das Absetzen der HAART oder der HBV-aktiven Therapie sollte vermieden werden, da bei mehr als 30% der Patienten die HBV-DNA ansteigen wird [534] (IIb) und gezeigt wurde, dass das Absetzen mit einer erhöhten Mortalität besonders bei Koinfizierten einhergeht [535] (IIb).
- ▶ Bei ca. 6% der HBV/HIV-Koinfizierten ist mit dem Vorliegen einer Leberzirrhose zu rechnen [536] (IIb). In dieser Patientengruppe stellen der MELD-Score und die HIV-RNA wichtige Prognoseparameter für das Überleben dar [537] (IIb). Bei Leberzirrhose gelten dieselben Screeningempfehlungen wie für Monoinfizierte (siehe AG 1).

6.4 Wie soll die antivirale Therapie bei Patienten mit HBV/HIV-Koinfektion durchgeführt werden? Welche Besonderheiten in der Therapie sind aufgrund der HIV-Koinfektion zu berücksichtigen?

Empfehlung

- ▶ Die Behandlungsstrategie sollte sich an Transaminasen (Leberhistologie), HBV-DNA, HBV-Genotyp (im Falle einer vorgesehenen Interferon-alpha-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 (CD4 > 500/μl) kann mit Interferon alpha oder Nukleos(t)id-Analoga erfolgen (C).
 - ▶ Bei günstigen Voraussetzungen (HBV-Genotyp A, hohe ALT, niedrige HBV-DNA) kann eine Therapie mit pegyliertem Interferon alpha versucht werden (C).
 - ▶ Bei Indikation für ein Nukleos(t)id-Analogon kann aufgrund des Risikos für die Entwicklung von HIV-Resistenzen die HBV-Therapie im Rahmen einer vorgezogenen („early“) HAART erfolgen (C).
- ▶ Besteht eine antiretrovirale Therapie-Indikation (CD4 < 500/μl), sollte die chronische Hepatitis B im Rahmen der HAART behandelt werden (B). Dabei sollte bevorzugt eine Kombination zwei-

er 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.

Abstimmung: 95% (Konsens)

6.5 Wie soll die antivirale Therapie bei Patienten mit HBV/HIV-Koinfektion überwacht werden?

Empfehlung

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

Delphi-Abstimmung: 100% (starker Konsens)

Erläuterung

- ▶ Prinzipiell stehen für die Behandlung der chronischen Hepatitis B bei HIV-Koinfizierten Alpha-Interferone und Nukleos(t)id-Analoga zur Verfügung. Aufgrund der gleichzeitigen HIV-Wirksamkeit der meisten Nukleos(t)id-Analoga (Lamivudin, Tenofovir, Emtricitabin, Entecavir) mit dem Risiko der HIV-Resistenzinduktion und der unterlegenen Aktivität der wahrscheinlich nicht HIV-wirksamen Nukleos(t)id-Analoga (Telbivudin und Adefovir bei einer Dosierung von 10 mg/Tag), wird bei indizierter Nukleos(t)id-Therapie für die Hepatitis B die HAART-Therapie auch ohne eindeutige Indikation von Seiten der HIV-Erkrankung vorgezogen („early“ HAART) [538] (Europäische Leitlinie).

Alpha-Interferone

- ▶ Die klinischen Erfahrungen zur Therapie einer chronischen Hepatitis B bei HIV-Infizierten mit Interferon alpha resultieren aus nur wenigen randomisierten kontrollierten Studien älteren Datums vor der HAART-Ära [130, 539–541] (Ib). Darüber hinaus liegen einige unkontrollierte Studien mit überwiegend kleinen Fallzahlen vor [542–544] (IIb). Ein Therapieansprechen bei Therapieende mit Verlust des HBeAg bzw. nicht mehr nachweisbarer HBV-DNA konnte bei weniger als 20% der Therapierten erzielt werden, sodass die Behandlungsergebnisse schlechter waren als die bei HBV-Monoinfizierten [540, 543, 544] (IIb für die Aussage). Bei immunkompetenten HIV-Patienten (CD4-Zellzahl > 500/μl) unterscheiden sich die Voraussetzungen und prädiktiven Parameter einer Interferon-Therapie der chronischen HBV-Infektion nicht wesentlich von Nicht-HIV-Infizierten [543, 545] (IIa). HBeAg-positive Patienten mit hoher ALT-Aktivität, niedriger HBV-DNA-Konzentration und günstigem HBV-Genotyp zeigen die besten Ansprechraten [76–79, 546, 547] (IIa). Die Anti-HBe-Serokonversionsrate ist bei immunkompetenten HIV-Patienten unter Interferon-alpha-Therapie höher als unter Nukleosid-Analoga-Therapie [548–550] (IIa). Bei Patienten mit niedrigen CD4-T-Zellen und unkontrollierter HIV-Replikation ist das Ansprechen auf eine Interferon-alpha-Therapie deutlich schlechter, zudem ist die Nebenwirkungsrate höher [540, 543, 545] (Ib). In der HBV-HIV-Koinfektions-Situation wurde

PEG-Interferon alpha bislang nur in einer kleinen Studie an 10 Patienten mit und ohne Tenofovir untersucht [551] (IV).

- ▶ Wie bei Monoinfizierten ist Interferon alpha bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung mit großer Vorsicht einzusetzen. Bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose ist Interferon alpha kontraindiziert.

Nukleos(t)id-Analoga-Monotherapie

- ▶ Für Lamivudin konnte in einer gepoolten Analyse von 13 Kohortenstudien mit 2041 Patienten eine Reduktion der Leber-assoziierte Mortalität für eine mittlere Beobachtungsdauer von 4 Jahren nachgewiesen werden [552] (IIa). Für Lamivudin wurde jedoch eine rasche Entwicklung von Resistenzen des HBV nachgewiesen [548] (IIb). Die zeitliche Dynamik der Resistenzentwicklung des HBV gegen Lamivudin ist für HIV/HBV-koinfizierte Patienten vergleichbar mit der von HBV-monoinfizierten Patienten [165, 548] (IIb) und liegt bei etwa 50% nach 2 Jahren und 94% nach 4 Jahren Lamivudin-Therapie höher als bei HBV-monoinfizierten Patienten [553] (IIb). Die Resistenzentwicklung des HBV gegenüber Lamivudin ist mit einer reduzierten Überlebensrate und vermehrten Komplikationen der Leberzirrhose vergesellschaftet [113, 114] (Ib). Durch Lamivudin selektierte Mutationen können zudem Konformationsänderungen im HBs-Antigen hervorrufen, die experimentell mit sog. „Vaccine-escape“-Mutationen übereinstimmen [553–555] (IIb).
- ▶ Adefovir in der Dosierung von 10 mg/Tag zeigt im Vergleich zu anderen Nucleos(t)id-Analoga eine deutlich geringere antivirale Wirksamkeit (siehe AG 3, ● **Tab. 12**) (Ib). HIV-Resistenzmutationen gegenüber Adefovir sind bislang in einer Dosierung von 10 mg/Tag in kleineren Kohorten mit limitierter Beobachtungsdauer nicht beschrieben worden [556, 557] (IIb).
- ▶ Tenofovir ist gegenüber Adefovir durch eine deutlich stärkere antivirale Wirksamkeit gekennzeichnet (siehe AG 3, ● **Tab. 12**) (Ib). Die Wirksamkeit von Tenofovir besteht auch bei Lamivudin-resistenten Viren und (möglicherweise in leicht abgeschwächter antiviraler Aktivität) auch bei Adefovir-Resistenz (siehe AG 3) (Ib). Weder für die HBV-Monoinfektion noch bei HBV/HIV-Koinfektion konnten bisher eindeutig mit einem klinischen Versagen von Tenofovir assoziierte Mutationen nachgewiesen werden. Die bisher bei HBV/HIV-Koinfektion beschriebene Mutation an Position A194T ist in ihrer klinischen Relevanz umstritten [558–562] (IIb).
- ▶ Entecavir hat in einer Dosierung von 0,5 mg/Tag eine dem Lamivudin überlegene antivirale Wirksamkeit über 48 Wochen bewiesen (siehe AG 3, ● **Tab. 12**) (Ib). Für Lamivudin-resistente HBV-Isolate ist die Wirkung von Entecavir reduziert (siehe AG 3, ● **Tab. 12**) (Ib). Auch in einer gemischten Population HBV/HIV-koinfizierter Patienten mit teilweise Lamivudin-resistenten HBV war Entecavir antiviral wirksamer als Lamivudin (IIb). Allerdings ist für Entecavir eine antiretrovirale Aktivität mit der Selektion einer M184V-Transition in der HIV-reversen Transkriptase nachgewiesen [563–565] (IV). Deshalb wird der Einsatz von Entecavir zur alleinigen Therapie der HBV-Infektion ohne gleichzeitige antiretrovirale Therapie nicht empfohlen (B).
- ▶ Für Telbivudin ist in vitro keine Hemmung der reversen Transkriptase von HIV beschrieben worden. Fallberichte deuten jedoch auf eine mögliche antiretrovirale Aktivität hin [566–568] (IV).

- ▶ Die allgemeinen Empfehlungen zum Monitoring und zu Therapieanpassungen der HBV-Therapie entsprechen den Richtlinien bei HBV-Monoinfizierten (siehe AG 3). Allerdings ist bei einem Wechsel der antiretroviralen Therapie bei HBV/HIV-koinfizierten Patienten unbedingt auf die Beibehaltung einer gut HBV-wirksamen Therapie zu achten, da es andernfalls zu einer Reaktivierung der Hepatitis B bis hin zu akuten Leberversagen kommen kann [569] (IIb).

Nukleos(t)id-Analoga-Kombinationstherapie

- ▶ Für HBV/HIV-koinfizierte Patienten mit einer antiretroviralen Therapie-Indikation 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 auch für HBV guten antiviralen Wirksamkeit ist Tenofovir die Therapie der Wahl (siehe AG 3, ● **Tab. 12**). In der Praxis wird häufig, vorgegeben durch die antiretrovirale Therapie, eine Kombinationstherapie aus Tenofovir mit Lamivudin oder Emtricitabin durchgeführt. Die Kombinationstherapie führt allerdings nicht zwangsläufig zu einer Potenzierung der Virussuppression [164, 183, 320, 570] (Ib). Möglicherweise kann durch die Kombinationstherapie bestimmter Nucleos(t)id-Analoga sowohl bei HBV-Monoinfizierten als auch bei HBV/HIV-Koinfizierten die Selektion von resistenzvermittelnden Mutationen verringert und damit die Wirksamkeit der Therapie verlängert werden [190, 571, 572] (IIb).

Lebertransplantation

- ▶ Für HBV/HIV-koinfizierte Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose kann die Lebertransplantation eine therapeutische Option sein. Das Risiko einer Leber-Dekompensation ist bei HBV/HIV-Koinfizierten deutlich höher als bei Nichtkoinfizierten [573, 574] (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- bis 4-Jahres-Überlebensraten und Transplantat-Überlebensraten auf etwa 70–85% gesteigert werden [575–578] (IIIb). Der Verlauf bei HBV/HIV-Koinfizierten nach Lebertransplantation erscheint relativ günstig, da die HBV-Reinfektion durch die Gabe von HBIG und HBV-wirksamen Nucleos(t)id-Analoga wirkungsvoll verhindert werden kann (siehe AG 4).
- ▶ 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 oder eine nach Transplantation zu erwartende Virus-Suppression und das Fehlen von aktiven opportunistischen Infektionen oder Malignomen.

Dreifach- und Vierfach-Infektionen (HBV/HDV/HCV, HBV/HDV/HIV, HBV/HCV/HIV, HBV, HDV, HCV HIV)

6.6 Bei welchen Patienten mit Dreifach- und Vierfach-Infektionen 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

- ▶ Aufgrund der erhöhten Morbidität bei Mehrfach-Infektionen sollte bei allen Patienten mit entzündlicher Aktivität und/oder Fibrose eine antivirale Therapie angestrebt werden (B).
- ▶ Die Therapie orientiert sich an der dominanten Virushepatitis und entspricht den bei den HBV/HDV- und HBV/HCV-Doppelinfektionen etablierten Prinzipien ggf. unter Berücksichtigung des Immunstatus und der Notwendigkeit einer HAART (C).
- ▶ Bei Persistenz der HBV-Replikation (> 2000 IU/ml) nach einer Interferon-alpha-Therapie sollte die Hepatitis B mit Nucleos(t)id-Analoga therapiert werden (B).

Abstimmung: 97% (starker Konsens)

Erläuterung

- ▶ Bei Mehrfach-Infektionen sind Infektionen mit HBV/HDV/HIV, HBV/HCV/HIV, HBV/HDV/HCV und HBV/HDV/HCV/HIV zu unterscheiden. Bei Vorliegen von Mehrfach-Infektionen ist mit einer rascheren Progression zur Leberzirrhose und mit ungünstigeren klinischen Verläufen zu rechnen als bei Doppel- oder Monoinfektionen [446, 477, 536, 579–585] (IIb). Kontrollierte Studien zum Verlauf und zur Therapie von Dreifach- und Vierfachinfektionen liegen nicht vor.
- ▶ Bei einer HBV/HDV/HCV-Koinfektion dominierte in der Mehrzahl der Studien die HCV-Infektion [477, 582, 584, 586, 587] oder HDV-Infektion [584, 588, 589] (IIIb). Der virologische Status ist allerdings nicht stabil und kann einer dynamischen Entwicklung unterliegen. Daher sind sequenzielle Verlaufskontrollen für eine Charakterisierung des jeweiligen Infektionsmusters notwendig [584] (IIIb). Eine akute Hepatitis-D-Virus-Superinfektion auf eine bestehende HBV/HCV-Koinfektion scheint hinsichtlich Leberdekompensation und Mortalität günstiger zu verlaufen als eine akute HCV-Superinfektion auf eine bestehende HBV/HDV-Infektion [446, 587] (IIIb). Obgleich Querschnittsuntersuchungen belegen, dass bei HIV-infizierten Patienten HBV und HDV inhibitorische Effekte auf die HCV-Replikation ausüben [579, 590–593] (IIb), ist die Gefahr einer HCV-Reaktivierung bei suffizienter HIV/HBV-Therapie gering [594] (IIIb). In kleineren Studien konnte bei HBV/HDV/HIV-Infektionen durch eine suffiziente HBV-Therapie auch die HDV-Replikation gesenkt werden [471] (IIIb).
- ▶ Bei der Behandlung einer HCV-Infektion im Rahmen von Mehrfachinfektionen ist der Immunstatus des Patienten zu berücksichtigen. Unterhalb von 200 CD4-Zellen/ μ l ist der Erfolg einer HCV-Therapie wahrscheinlich limitiert. In solchen Fällen ist es analog der Erfahrungen und Empfehlungen bei HIV/HCV-Koinfektion sinnvoll, zunächst die Immunrekonstitution unter HAART abzuwarten [595] (Deutsche S 3-Hepatitis-C-Leitlinie).
- ▶ Zusammenfassend ist bei HIV-Koinfektionen mit fortschreitendem HIV-assoziiertem Immundefekt nicht nur teilweise der Behandlungserfolg bei Therapie der Virushepatitiden

eingeschränkt, sondern auch mit erheblichen Toxizitätsproblemen durch die HAART zu rechnen. Einer frühzeitigen Diagnosestellung und Therapie kommt daher eine besondere Bedeutung zu.

7. Hepatitis B im Kindes- und Jugendalter

AG-Leiter: Wirth S, Wuppertal

AG-Mitglieder:

- ▶ Buderus S, Bonn
- ▶ Henneke P, Freiburg
- ▶ Lang T, Starnberg
- ▶ Melter M, Regensburg
- ▶ Schmidt-Choudhury A, Bochum
- ▶ Wirth S, Wuppertal
- ▶ Zimmer KP, Gießen

Einleitung

Die akute Hepatitis B wird auf Grund 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 2,5% für das Kindes- und Jugendalter geschätzt. Allerdings wird davon ausgegangen, dass fast 1/3 der Träger die Infektion im Kindesalter erworben hat. Hiervon sind besonders Migrantenkinder betroffen. Die Übertragung des HBV erfolgt v. a. durch ungeschützten Sexualverkehr (30–50% der Erkrankten sind hierzulande Jugendliche und junge Erwachsene), durch Kontakt mit infektiösem Material und perinatal [3]. Bei hoher Konzentration von HBV im Blut reichen für eine Infektion minimale Blutmengen von 0,1 μ l 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 [596].

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 hochreplikativer HBeAg-positiver Mütter beträgt 70–95%. Die Infektionsrate ist niedriger, wenn die Mütter HBeAg-negativ (20–25%) bzw. Anti-HBe-positiv (ca. 10%) und damit in der niedrig replikativen Phase 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 [597]. 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 Anti-HBs-Antikörper nicht neutralisierend wirken [598].

Hepatitis-B-Virusinfektionen, die im Rahmen einer Chemotherapie erworben werden, verlaufen ähnlich wie neonatale Infektionen [599, 600].

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 vorkommen [596].

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 1–5 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 [3, 596].

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 Formen, bei denen bis zur Hälfte der Patienten eine Leberzirrhose mit den weiteren Folgen Leberdekomensation und primäres Leberzellkarzinom entwickelt. Nach Infektion in den ersten Lebensjahren dürfte das Leberzirrhoserisiko bis zum Erreichen des Erwachsenenalters in Deutschland kaum mehr als 5% betragen [601, 602].

Letztendlich wird die Prognose der chronischen Hepatitis vom Zeitpunkt der Serokonversion von HBeAg zu Anti-HBe bestimmt. Die spontane jährliche Anti-HBe-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 serokonvertierten Kindern zu einer Reaktivierung von Anti-HBe zu HBeAg, meist mit Progredienz der Krankheit, kommen [596, 603].

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

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

Diagnose

7.1 Wie wird die Diagnose gestellt?

Empfehlung

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

Delphi-Abstimmung: 98% (starker Konsens)

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 [601] (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 von Prä-core-(„HBe-minus“-)Mutanten. Diese Patienten sind insgesamt selten, erkranken oft schwerer und zeigen manchmal eine rasche Progredienz zur Leberzirrhose. Eine „HBe-minus“-Mutante kann bei einem Patienten zusammen mit dem Wildvirus als Quasispezies gemeinsam vorkommen, sodass es – in dieser Altersgruppe allerdings ebenso selten – HBeAg-positiv Konstellationen einer Infektion mit der Prä-core-Mutante gibt [604] (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 Untersuchung von Lebergewebe ist nicht obligatorisch, sondern empfiehlt sich bei Verdacht auf einen progredienten Verlauf [605] (IV).

Therapie

7.2 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 (B).
- ▶ Bei chronischer Hepatitis B kann eine Behandlungsindikation vorliegen (C). Die Indikationsstellung zur Behandlung und deren Überwachung sollte hier von einem in diesem Gebiet erfahrenen Kinder-Gastroenterologen erfolgen (B).

Delphi-Abstimmung: 98% (starker Konsens)

Erläuterung

- ▶ Für eine antivirale Therapie der akuten Hepatitis B im Kindes- und Jugendalter liegen keine Daten vor. Es wird keine Behandlung empfohlen [596] (V).
- ▶ 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 [606] (IV).

7.3 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. Alpha-Interferon und Nukleosid-/Nukleotid-Analoga sind für die Altersgruppe nicht zugelassen, ein „off-label-use“ ist aber möglich (A).
- ▶ Bei wiederholt normalen Transaminasen soll keine Behandlung erfolgen (A).

Delphi-Abstimmung: 98% (starker Konsens)

Erläuterung

- ▶ Da bisher keine Therapie der akuten und chronischen Hepatitis B existiert, die zuverlässig zur HBsAg-Elimination führt, 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 im 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 [607] (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. Bei beiden Therapieoptionen,

Alpha-Interferon und Nukleosid-/Nukleotid-Analoga, kann bei normalen Transaminasen, die meist mit einer sehr hohen Virusreplikation assoziiert sind, mit einer Anti-HBe-Serokonversionsrate von 15–25% gerechnet werden, wobei die Ergebnisse mit Nukleosid-/Nukleotid-Analoga um ca. 10% niedriger als mit Interferon alpha liegen. Mit zunehmendem Anstieg der Transaminasen wird die Ansprechrate besser. Die spontane Anti-HBe-Serokonversionsrate steigt ebenso mit der Höhe der entzündlichen Aktivität und unterscheidet sich nach 5–7 Jahren von den behandelten Fällen nicht signifikant. Bei einer erfolgreichen Behandlung wird die Serokonversion also zeitlich vorgezogen, die absolute Serokonversionsrate aber nicht erhöht [602, 608–611] (Ib).

- ▶ Es ist daher Konsens, nur Patienten mit einer gewissen Serokonversionswahrscheinlichkeit 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 [599] (IV).

7.4 Mit welchen Medikamenten bestehen im Kindes- und Jugendalter Therapieerfahrung?

Empfehlung

- ▶ Empfehlung bei erhöhten Transaminasen und positivem HBeAg: primär Interferon alpha, sekundär Nukleosid-/Nukleotid-Analoga. Mit PEG-Interferon alpha liegen nur sehr eingeschränkte Erfahrungen vor (B).
- ▶ In den seltenen Anti-HBe-positiven Fällen mit erhöhten Transaminasen kann eine primäre Behandlung mit Nukleosid-/Nukleotid-Analoga erfolgen (C).

Delphi-Abstimmung: 98% (starker Konsens)

Erläuterung

- ▶ Es liegen Therapieerfahrungen mit Interferon alpha (sehr eingeschränkt mit PEG-Interferon alpha), Lamivudin und Adefovir vor. Klinische Studie mit Entecavir und Tenofovir wurden gestartet.

Interferon alpha

- ▶ Man kann eine *chronische Hepatitis B* mit Interferon alpha behandeln. Indikationen für eine Behandlung sind: HBeAg-positiv chronische Hepatitis B mit Erhöhung der Serumtransaminasen sowie in Einzelfällen HBeAg-negative chronische Hepatitis mit oder ohne Erhöhung der Serumtransaminasen und HBV-DNA > 2000 IU/ml. Letztere Gruppe kann auch mit einem Nukleosid-/Nukleotid-Analogen behandelt werden. Anti-HBe-positiv Kinder mit normalen Transaminasen und DNA-Werten < 2000 IU/ml werden nicht behandelt. Als Kontraindikationen gelten Autoimmunerkrankungen, eine dekompensierte Leberzirrhose, ausgeprägte Thrombo-/Leukozytopenie und Gravidität. Die tägliche Dosis sollte 5 Mio. I.E./m² KOF, maximal 10 Mio. I.E./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 [612–615] (Iib). Bei Erwachsenen zeigt die Anwendung von pegyliertem Interferon alpha (nur eine Injek-

tion/Woche) gleiche Ergebnisse. Für Kinder liegen bisher keine publizierten Daten vor. Zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit chronischer Hepatitis B kann von therapieerfahrenen Ärzten PEG-Interferon alpha „off label“ angewendet werden. Die Behandlung wird über 6 bis 12 Monate 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 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 im Regelfall wieder normalisiert. Stimmungsschwankungen kommen häufiger vor, depressive Verstimmungen selten [601] (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 10^4 IU/ml und es kommt zu einer histologischen Besserung. Bei einigen Patienten tritt die Serokonversion erst mehrere Monate nach Beendigung der Therapie ein [613, 616] (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 mit Interferon alpha an [599, 600] (IV).
- ▶ Nach Beendigung der Interferontherapie kann es zu einer Reaktivierung (Wahrscheinlichkeit ca. 5%) kommen. Eine Zweitbehandlung mit Interferon ist von geringerer Effektivität [617] (IV).

Nukleosid-/Nukleotid-Analoga

- ▶ Neben Interferon alpha sind bei Kindern und Jugendlichen das Nukleosid-Analogen Lamivudin und das Nukleotid-Analogen Adefovir eingesetzt worden. Diese Medikamente haben, z.T. in Kombination mit Interferon, in der Behandlung der chronischen, aktiven Hepatitis B bez. der Serokonversion zu Anti-HBe keine besseren Resultate ergeben [609, 618 – 622] (Ib). Die Gabe von Kortikosteroiden ist nicht indiziert, auch nicht vor einer geplanten Behandlung mit Interferon alpha [623] (Ib).
- ▶ Lamivudin kann bei Kindern (1×3 mg/kg/KG/Tag per os, max. 100 mg/Tag) „off label“ angewendet werden. Nach einem Jahr beträgt die Serokonversionsrate von HBeAg zu Anti-HBe 15 – 25% [609] (Ib). Sie liegt pauschal etwa 10% unterhalb der Serokonversionsrate einer Alpha-Interferonbehandlung. Auch hier spielt die entzündliche Aktivität vor Behandlungsbeginn eine Rolle. Bei einem Viertel der behandelten Patienten kommt es innerhalb von 12 – 18 Monaten zur Resistenzentwicklung [609, 624] (Ib). Das Nukleotid-Analogen Adefovir hat den Vorteil, weniger HBV-Resistenzen zu induzieren. Aufgrund der relativ schwachen Wirkung bei kleinen Kindern, ist es in den USA in der Dosierung 10 mg/Tag ab 12 Jahren zugelassen.
- ▶ In den seltenen Fällen mit dem Nachweis von Anti-HBe, erhöhten Transaminasen und/oder einer hohen Virusreplikation (>2000 IU/ml) ist ein Therapieversuch mit einem Nukleosid-/Nukleotid-Analogen möglich.

Prophylaxe



7.5 Welche prophylaktischen Maßnahmen sind sinnvoll?

Empfehlung

Bei einer HBV-Infektion werden folgende prophylaktischen 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 HBsAg-positiven Müttern ist postpartal eine sofortige aktive und passive Immunisierung des Neugeborenen obligatorisch.
- ▶ Aktive Immunisierung von Familienmitgliedern und Beziehungspersonen, normaler familiärer Umgang.

Delphi-Abstimmung: 98% (starker Konsens)

Erläuterung

Hygiene

- ▶ 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 und auf die Wichtigkeit der Impfung besonders hingewiesen werden. Eine Meldepflicht besteht für die chronische Hepatitis B nicht. Der Schulbesuch HBsAg-positiver Kinder ist in der Regel uneingeschränkt möglich [3].

Passive Immunprophylaxe

- ▶ Die präexpositionelle Immunprophylaxe hat durch die Möglichkeit der Impfung erheblich an Bedeutung verloren.
- ▶ Die postexpositionelle Immunprophylaxe sollte bei empfänglichen Personen immer sofort, spätestens innerhalb von 48 Stunden nach einer Inokulation mit virushaltigem Material erfolgen (siehe 5.10), 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, 12 iE/kg (mindestens 500 iE) i.m. oder 8 – 10 iE/kg i.v. (Ausnahme bei Neugeborenen, siehe S.916). Gleichzeitig sollte aktiv geimpft werden.
- ▶ Im Falle einer Exposition bei früher geimpften Kindern (perkutaner oder mukokutaner Kontakt mit HBsAg-positivem Material) sollte die Anti-HBs-Konzentration bestimmt werden. Ist die Konzentration <10 IE/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-Gehalts nicht innerhalb von 12 Stunden möglich, sollte das Kind spezielles

Hepatitis-B-Immunglobulin (Dosis siehe S.915) 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 spezielles 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 Glutaealregion 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.
- ▶ Postvazinale Titerbestimmungen sind nur bei Risikopatienten indiziert. Bei über 95% der Kinder und Erwachsenen tritt eine Serokonversion mit einem Anti-HBs-Antikörperspiegel > 10 IE/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 IE/l entwickeln, sollten eine weitere Impfung erhalten. Kinder, die keine Antikörper bilden, können bis zu 3-mal zusätzlich geimpft werden. Nach der Impfung sind bei Hyporespondern die Antikörpertiter etwa jährlich zu untersuchen. Bei Werten von < 10 IE/ml 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 Zusammenhang zwischen Hepatitis-B-Impfung und demyelinisierenden Krankheiten einschließlich multipler Sklerose und Erblindung hat sich in großen Studien nicht bestätigt (siehe 5.11).

Impfindikation

- ▶ Die Hepatitis-B-Impfung ist eine empfohlene Impfung für alle Kinder und Jugendliche. 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 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 Hepatitis-B-Immunglobulin, 30 – 100 IE/kg KG i. m. oder 20 – 50 IE/kg KG (mindestens 100 IE; 1 ml = 50 IE) 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 [625] (Ia). Um Impfversagen bzw. Virusdurchbrüche bei Neugeborenen HBV-infizierter Mütter zu erkennen, soll gemäß STIKO nach 6 – 7 Monaten auf HBsAg und Anti-HBc getestet werden. 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 (siehe 5.1 zur Vorgehensweise bei HBsAg-negativen und Anti-HBc-positiven Müttern).

- ▶ 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. Patienten mit einer chronischen Hepatitis B und fehlender Immunität gegen Hepatitis A sollten gegen Hepatitis A geimpft werden.

7.6 Können Neugeborene HBsAg-positiver Mütter nach postpartaler aktiver und passiver Immunisierung gestillt werden?

Empfehlung

- ▶ Es gibt keine Einwände gegen das Stillen, wenn die aktive und passive Immunisierung lege artis durchgeführt wurde (A).
Abstimmung: 100% (starker Konsens)

Erläuterung

- ▶ Zahlreiche Studien weisen aus, dass eine rasche passive und aktive Immunisierung des Neugeborenen einen zuverlässigen und dauerhaften Schutz vor einer perinatalen und postnatalen Übertragung des Hepatitis-B-Virus bietet. Die Immunisierung muss sobald wie möglich nach der Geburt erfolgen, idealerweise innerhalb von 12 Stunden. Eine wesentlich spätere Postexpositionsprophylaxe (> 3 Tage) führt zu einer erhöhten Infektionsfrequenz der Kinder [626] (IIb). Bei ca. 5% der Kinder kann aber auch trotz zeitgerechter Immunisierung eine Infektion nicht verhindert werden. Die Übertragung hat dann bereits intrauterin stattgefunden (z. B. bei sehr hoher Viruslast der Mutter und/oder durch vorzeitige Geburtsbestrebungen); selten können auch Escape-Mutanten des HB-Virus die Postexpositionsprophylaxe unterlaufen. Sehr selten kommt ein Impfversagen vor. Eine Übertragung durch Stillen konnte bislang nicht belegt werden: Mehrere Untersuchungen zeigten dagegen, dass das Infektionsrisiko von gestillten Kindern chronisch infizierter Mütter nicht höher als das von nicht gestillten ist [251, 627 – 629] (IIb). Durch die in den Impfempfehlungen der STIKO vorgesehene sofortige aktive Impfung von Kindern HBsAg-positiver Mütter wird ein ausreichender Schutz erzielt, der mindestens 15 Jahre anhält [238, 426, 630, 631] (Ia) (siehe 5.5).

Abkürzungen

- ▼ HBV, Hepatitis-B-Virus; HDV, Hepatitis-Delta-Virus; HCV, Hepatitis-C-Virus; HBsAg, Hepatitis B Surface Antigen; HBeAg,

Hepatitis B Early Antigen; HBV-DNA, Hepatitis-B-Virus Desoxyribonukleinsäure; HCC, Hepatozelluläres Karzinom; cccDNA, covalently closed circular DNA; LTx, Lebertransplantation; HAART, Hochaktive antiretrovirale Therapie; PEG, pegyliert; IFN, Interferon alpha.

Acknowledgements

Wir danken Frau Dr. Cathleen Mueche-Borowski (AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement) für wertvolle Beratung und Diskussion. Wir danken Frau Bianca Wiebner, Frau Nina Schmidt, Frau Dr. Svenja Hardtke (Deutsche Leberstiftung, Kompetenznetz Hepatitis), Frau Irina John und Frau Diana Kühne (Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten) für Unterstützung bei der Durchführung und Auswertung der Konsensuskonferenz und der Delphi-Runden.

Affiliations

- ¹ Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover
- ² Institut für Virologie, Technische Universität München
- ³ IFI Institut für Interdisziplinäre Medizin, Asklepios-Klinik St. Georg
- ⁴ Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover
- ⁵ Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie und Rheumatologie, Sektion Hepatologie, Universitätsklinikum Leipzig
- ⁶ Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Universität Regensburg
- ⁷ Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektologie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
- ⁸ Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universität Witten-Herdecke
- ⁹ Medizinische Klinik I, Johann Wolfgang Goethe-Universität
- ¹⁰ Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
- ¹¹ Pathologisches Institut, Universitätsklinikum Heidelberg
- ¹² Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
- ¹³ AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement, c/o Philipps-Universität
- ¹⁴ Medizinische Klinik I, Johann Wolfgang Goethe-Universität
- ¹⁵ Institut für Med. Virologie
- ¹⁶ Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover

Literatur

- 1 Cornberg M, Protzer U, Dollinger MM et al. Prophylaxis, Diagnosis and Therapy of Hepatitis-B-Virus-(HBV-)Infection: upgrade of the guideline, AWMF-Register 021/011. *Z Gastroenterol* 2007; 45: 525–574
- 2 World Health Organization (WHO). Hepatitis B 2008
- 3 Robert Koch-Institut. Zur Situation wichtiger Infektionskrankheiten in Deutschland: Virushepatitis B, C und D im Jahr 2009. *Epidemiologisches Bulletin* 2010; 20: 177–190
- 4 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
- 5 Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004; 11: 97–107
- 6 Rehmann B, Nascimbeni M. Immunology of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. *Nat Rev Immunol* 2005; 5: 215–229
- 7 Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection – natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004; 350: 1118–1129
- 8 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
- 9 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
- 10 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
- 11 Yang HI, Sherman M, Su J et al. Nomograms for risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2437–2444
- 12 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
- 13 Simonetti J, Bulkow L, McMahon BJ et al. Clearance of hepatitis B surface antigen and risk of hepatocellular carcinoma in a cohort chronically infected with hepatitis B virus. *Hepatology* 2010; 51: 1531–1537
- 14 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
- 15 Grob P, Jilg W, Bornhak H et al. Serological pattern „anti-HBc alone“: report on a workshop. *J Med Virol* 2000; 62: 450–455
- 16 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
- 17 Jilg W, Hottenträger B, Weinberger K et al. Prevalence of markers of hepatitis B in the adult German population. *J Med Virol* 2001; 63: 96–102
- 18 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
- 19 Stramer SL, Wend U, Candotti D et al. Nucleic acid testing to detect HBV infection in blood donors. *N Engl J Med* 2011; 364: 236–247
- 20 Chakvetadze C, Roussin C, Roux J et al. Efficacy of hepatitis B sero-vaccination in newborns of African HBsAg positive mothers. *Vaccine* 2011; 29: 2846–2849
- 21 Gerlich WH, Bremer C, Saniewski M et al. Occult hepatitis B virus infection: detection and significance. *Dig Dis* 2010; 28: 116–125
- 22 Raimondo G, Pollicino T, Cacciola I et al. Occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2007; 46: 160–170
- 23 Torbenson M, Thomas DL. Occult hepatitis B. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 479–486
- 24 Rizzetto M. Hepatitis delta: the virus and the disease. *J Hepatol* 1990; 11 (Suppl 1): S145–S148
- 25 Wedemeyer H, Manns MP. Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: update and challenges ahead. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 31–40
- 26 McMahon BJ. Natural history of chronic hepatitis B. *Clin Liver Dis* 2010; 14: 381–396
- 27 Veldhuijzen IK, Toy M, Hahne SJ et al. Screening and early treatment of migrants for chronic hepatitis B virus infection is cost-effective. *Gastroenterology* 2010; 138: 522–530
- 28 Williams R. Global challenges in liver disease. *Hepatology* 2006; 44: 521–526
- 29 Wursthorn K, Wedemeyer H, Manns MP. Managing HBV in patients with impaired immunity. *Gut* 2010; 59: 1430–1445
- 30 Walz A, Wirth S, Huckle J et al. Vertical transmission of hepatitis B virus (HBV) from mothers negative for HBV surface antigen and positive for antibody to HBV core antigen. *J Infect Dis* 2009; 200: 1227–1231
- 31 Robert Koch-Institut. Mitteilung der Ständigen Impfkommision am Robert Koch-Institut. Empfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut/Stand: Juli 2010. *Epidemiologisches Bulletin* 2010; 30: 279–298
- 32 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
- 33 Palmer DR, Perry KR, Mortimer PP et al. Variation in the sensitivity of HBsAg screening kits. *Transfus Med* 1996; 6: 311–317
- 34 Weber B. Genetic variability of the S gene of hepatitis B virus: clinical and diagnostic impact. *J Clin Virol* 2005; 32: 102–112
- 35 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
- 36 Westhoff TH, Jochimsen F, Schmittel A et al. Fatal hepatitis B virus reactivation by an escape mutant following rituximab therapy. *Blood* 2003; 102: 1930
- 37 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

- 38 Werle-Lapostolle B, Bowden S, Locarnini S et al. Persistence of cccDNA during the natural history of chronic hepatitis B and decline during adefovir dipivoxil therapy. *Gastroenterology* 2004; 126: 1750–1758
- 39 Schuttler CG, Wend UC, Faupel FM et al. Antigenic and physicochemical characterization of the 2nd International Standard for hepatitis B virus surface antigen (HBsAg). *J Clin Virol* 2010; 47: 238–242
- 40 Sonneveld MJ, Rijckborst V, Boucher CA et al. Prediction of sustained response to peg-interferon alpha-2b for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B using on-treatment hepatitis B surface antigen decline. *Hepatology* 2010; 52: 1251–1257
- 41 Brunetto MR, Moriconi F, Bonino F et al. Hepatitis B virus surface antigen levels: a guide to sustained response to peginterferon alpha-2a in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2009; 49: 1141–1150
- 42 Moucari R, Mackiewicz V, Lada O et al. Early serum HBsAg drop: a strong predictor of sustained virological response to pegylated interferon alpha-2a in HBeAg-negative patients. *Hepatology* 2009; 49: 1151–1157
- 43 Rijckborst V, Hansen BE, Cakaloglu Y et al. Early on-treatment prediction of response to peginterferon alpha-2a for HBeAg-negative chronic hepatitis B using HBsAg and HBV DNA levels. *Hepatology* 2010; 52: 454–461
- 44 Wiegand J, Wedemeyer H, Finger A et al. A decline in hepatitis B virus surface antigen (hbsag) predicts clearance, but does not correlate with quantitative hbeag or HBV DNA levels. *Antivir Ther* 2008; 13: 547–554
- 45 Borgniet O, Parvaz P, Bouix C et al. Clearance of serum HBsAg and anti-HBs seroconversion following antiviral therapy for chronic hepatitis B. *J Med Virol* 2009; 81: 1336–1342
- 46 Wursthorn K, Jung M, Riva A et al. Kinetics of hepatitis B surface antigen decline during 3 years of telbivudine treatment in hepatitis B e antigen-positive patients. *Hepatology* 2010; 52: 1611–1620
- 47 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
- 48 Jaroszewicz J, Calle Serrano B, Wursthorn K et al. Hepatitis B surface antigen (HBsAg) levels in the natural history of hepatitis B virus (HBV)-infection: a European perspective. *J Hepatol* 2010; 52: 514–522
- 49 Nguyen T, Thompson AJ, Bowden S et al. Hepatitis B surface antigen levels during the natural history of chronic hepatitis B: a perspective on Asia. *J Hepatol* 2010; 52: 508–513
- 50 Thompson AJ, Nguyen T, Iser D et al. Serum hepatitis B surface antigen and hepatitis B e antigen titers: disease phase influences correlation with viral load and intrahepatic hepatitis B virus markers. *Hepatology* 2010; 51: 1933–1944
- 51 Brunetto MR, Oliveri F, Colombatto P et al. Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers. *Gastroenterology* 2010; 139: 483–490
- 52 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
- 53 Colloredo Mels G, Bellati G, Leandro G et al. Role of IgM antibody to hepatitis B core antigen in the diagnosis of hepatitis B exacerbations. *Arch Virol Suppl* 1993; 8: 203–211
- 54 Baylis SA, Heath AB, Chudy M et al. An international collaborative study to establish the 2nd World Health Organization International Standard for hepatitis B virus DNA nucleic acid amplification technology-based assays. *Vox Sang* 2008; 94: 358–362
- 55 Heermann KH, Gerlich WH, Chudy M et al. Quantitative detection of hepatitis B virus DNA in two international reference plasma preparations. Eurohep Pathobiology Group. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 68–73
- 56 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
- 57 Wedemeyer H, Heidrich B, Manns MP. Hepatitis D virus infection – not a vanishing disease in Europe! *Hepatology* 2007; 45: 1331–1332; author reply 1332–1333
- 58 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
- 59 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
- 60 Mederacke I, Bremer B, Heidrich B et al. Establishment of a novel quantitative hepatitis D virus (HDV) RNA assay using the Cobas TaqMan platform to study HDV RNA kinetics. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 2022–2029
- 61 Castelnau 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
- 62 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
- 63 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
- 64 Wedemeyer H, Yurdaydin C, Dalekos GN et al. Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta. *N Engl J Med* 2011; 364: 322–331
- 65 Yuen MF, Tanaka Y, Fong DY et al. Independent risk factors and predictive score for the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009; 50: 80–88
- 66 Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009; 50: 661–662
- 67 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
- 68 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
- 69 Schirmacher P, Fleig WE, Dienes HP. [Biopsy diagnosis of chronic hepatitis]. *Z Gastroenterol* 2004; 42: 175–185
- 70 Nair V, Fischer SE, Adeyi OA. Non-viral-related pathologic findings in liver needle biopsy specimens from patients with chronic viral hepatitis. *Am J Clin Pathol* 2010; 133: 127–132
- 71 Marcellin P, Ziol M, Bedossa P et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2009; 29: 242–247
- 72 Coco B, Oliveri F, Maina AM et al. Transient elastography: a new surrogate marker of liver fibrosis influenced by major changes of transaminases. *J Viral Hepat* 2007; 14: 360–369
- 73 Kim SU, Seo YS, Cheong JY et al. Factors that affect the diagnostic accuracy of liver fibrosis measurement by Fibroscan in patients with chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 498–505
- 74 Gerlich WH, Thomssen R, Bircher J et al. Terminology, structure and laboratory diagnosis of hepatitis viruses. In: Gerlich WH, Thomssen R, Bircher J (eds). *Oxford Textbook of Clinical Hepatology*. Oxford: Oxford University Press, 1999: 828–869
- 75 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
- 76 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
- 77 Wiegand J, Hasenclever D, Tillmann HL. Should treatment of hepatitis B depend on hepatitis B virus genotypes? A hypothesis generated from an explorative analysis of published evidence. *Antivir Ther* 2008; 13: 211–220
- 78 Erhardt A, Blondin D, Hauck K et al. Response to interferon alpha is hepatitis B virus genotype dependent: genotype A is more sensitive to interferon than genotype D. *Gut* 2005; 54: 1009–1013
- 79 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
- 80 Zoulim F, Locarnini S. Hepatitis B virus resistance to nucleos(t)ide analogues. *Gastroenterology* 2009; 137: 1593–1608
- 81 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
- 82 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
- 83 Kumar M, Satapathy S, Monga R et al. A randomized controlled trial of lamivudine to treat acute hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45: 97–101
- 84 Yu JW, Sun LJ, Zhao YH et al. The study of efficacy of lamivudine in patients with severe acute hepatitis B. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 775–783
- 85 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

- 86 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
- 87 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
- 88 Kumar M, Sarin SK, Hissar S et al. Virologic and histologic features of chronic hepatitis B virus-infected asymptomatic patients with persistently normal ALT. *Gastroenterology* 2008; 134: 1376–1384
- 89 Lai M, Hyatt BJ, Nasser I et al. The clinical significance of persistently normal ALT in chronic hepatitis B infection. *J Hepatol* 2007; 47: 760–767
- 90 Tsang PS, Trinh H, Garcia RT et al. Significant prevalence of histologic disease in patients with chronic hepatitis B and mildly elevated serum alanine aminotransferase levels. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 569–574
- 91 Papatheodoridis GV, Manesis EK, Manolakopoulos S et al. Is there a meaningful serum hepatitis B virus DNA cutoff level for therapeutic decisions in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B virus infection? *Hepatology* 2008; 48: 1451–1459
- 92 Wu JC, Lai CL, Han SH et al. Efficacy of entecavir in chronic hepatitis B patients with mildly elevated alanine aminotransferase and biopsy-proven histological damage. *Hepatology* 2010; 51: 1185–1189
- 93 Manno M, Camma C, Schepis F et al. Natural history of chronic HBV carriers in northern Italy: morbidity and mortality after 30 years. *Gastroenterology* 2004; 127: 756–763
- 94 Chen JD, Yang HI, Illoeje UH et al. Carriers of inactive hepatitis B virus are still at risk for hepatocellular carcinoma and liver-related death. *Gastroenterology* 2010; 138: 1747–1754
- 95 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
- 96 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
- 97 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. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 2925–2930
- 98 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
- 99 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
- 100 Aomatsu T, Komatsu H, Yoden A et al. Fulminant hepatitis B and acute hepatitis B due to intrafamilial transmission of HBV after chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma in an HBV carrier. *Eur J Pediatr* 2010; 169: 167–171
- 101 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
- 102 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
- 103 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
- 104 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
- 105 Stange MA, Tutarel O, Pischke S et al. Fulminant hepatic failure due to chemotherapy-induced hepatitis B reactivation: role of rituximab. *Z Gastroenterol* 2010; 48: 258–263
- 106 Zingarelli S, Frassi M, Bazzani C et al. Use of tumor necrosis factor-alpha-blocking agents in hepatitis B virus-positive patients: reports of 3 cases and review of the literature. *J Rheumatol* 2009; 36: 1188–1194
- 107 Yagci M, Ozkurt ZN, Yegin ZA et al. Hepatitis B virus reactivation in HBV-DNA negative and positive patients with hematological malignancies. *Hematology* 2010; 15: 240–244
- 108 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
- 109 Katz LH, Fraser A, Gafter-Gvili A et al. Lamivudine prevents reactivation of hepatitis B and reduces mortality in immunosuppressed patients: systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat* 2008; 15: 89–102
- 110 Martyak LA, Taqavi E, Saab S. Lamivudine prophylaxis is effective in reducing hepatitis B reactivation and reactivation-related mortality in chemotherapy patients: a meta-analysis. *Liver Int* 2008; 28: 28–38
- 111 Manns MP, Wedemeyer H, Cornberg M. Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects, and complications. *Gut* 2006; 55: 1350–1359
- 112 Craxi A, Di Bona D, Camma C. Interferon-alpha for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2003; 39 (Suppl 1): S99–S105
- 113 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
- 114 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
- 115 Zeuzem S, Gane E, Liaw YF et al. Baseline characteristics and early on-treatment response predict the outcomes of 2 years of telbivudine treatment of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009; 51: 11–20
- 116 Yuen MF, Fong DY, Wong DK et al. Hepatitis B virus DNA levels at week 4 of lamivudine treatment predict the 5-year ideal response. *Hepatology* 2007; 46: 1695–1703
- 117 Liaw YF, Gane E, Leung N et al. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2009; 136: 486–495
- 118 Ha NB, Ha NB, Garcia RT et al. Renal dysfunction in chronic hepatitis B patients treated with adefovir dipivoxil. *Hepatology* 2009; 50: 727–734
- 119 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
- 120 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
- 121 Yang YF, Zhao W, Zhong YD et al. Comparison of the efficacy of thymosin alpha-1 and interferon alpha in the treatment of chronic hepatitis B: a meta-analysis. *Antiviral Res* 2008; 77: 136–141
- 122 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
- 123 Cotonat T, Quiroga JA, Lopez-Alcorocho JM et al. Pilot study of combination therapy with ribavirin and interferon alpha for the re-treatment of chronic hepatitis B e antibody-positive patients. *Hepatology* 2000; 31: 502–506
- 124 Rijckborst V, ter Borg MJ, Cakaloglu Y et al. A randomized trial of peg-interferon alpha-2a with or without ribavirin for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1762–1769
- 125 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
- 126 Michel ML, Mancini-Bourgine M. Therapeutic vaccination against chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Virol* 2005; 34 (Suppl 1): S108–S114
- 127 Vandepapeliere P, Lau GK, Leroux-Roels G et al. Therapeutic vaccination of chronic hepatitis B patients with virus suppression by antiviral therapy: a randomized, controlled study of co-administration of HBsAg/AS02 candidate vaccine and lamivudine. *Vaccine* 2007; 25: 8585–8597
- 128 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
- 129 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
- 130 Brook MG, Chan G, Yap I et al. Randomised controlled trial of lymphoblastoid interferon alpha in European men with chronic hepatitis B virus infection. *BMJ* 1989; 299: 652–656
- 131 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

- 132 *Niederau C, Heintges T, Lange S et al.* Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alpha for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1996; 334: 1422–1427
- 133 *Papathodoridis 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
- 134 *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
- 135 *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
- 136 *Chan HL, Hui AY, Wong VW et al.* Long-term follow-up of peginterferon and lamivudine combination treatment in HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2005; 41: 1357–1364
- 137 *Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX et al.* Peginterferon Alpha-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005; 352: 2682–2695
- 138 *Buster EH, Flink HJ, Cakaloglu Y et al.* Sustained HBeAg and HBsAg loss after long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with peg-interferon alpha-2b. *Gastroenterology* 2008; 135: 459–467
- 139 *Liaw YF, Xie Q, Han K et al.* Shorter Duration and Lower Dose of Peginterferon Alpha-2a Therapy Results in Inferior Hbeag Seroconversion Rates Compared with the Duration and Dose of 48 Weeks and 180 µg: NEPTUNE Study. *Hepatology* 2010; 52: 429A
- 140 *Gish RG, Lau DT, Schmid P et al.* A pilot study of extended duration peginterferon alpha-2a for patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2718–2723
- 141 *Manesis EK, Hadziyannis SJ.* Interferon alpha treatment and retreatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2001; 121: 101–109
- 142 *Lampertico P, Vigano M, Colombo M et al.* Extended (2 years) treatment with peg-interferon alpha-2A [40kd] improves sustained response rates in Genotype D-Patients with HBEAG negative chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2010; 52: S45
- 143 *Fattovich G, Giustina G, Sanchez-Tapias J et al.* Delayed clearance of serum HBsAg in compensated cirrhosis B: relation to interferon alpha therapy and disease prognosis. *European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP)*. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 896–900
- 144 *Marcellin P, Bonino F, Lau GK et al.* Sustained response of hepatitis B e antigen-negative patients 3 years after treatment with peg-interferon alpha-2a. *Gastroenterology* 2009; 136: 2169–2179.e1–4
- 145 *Moucari R, Korevaar A, Lada O et al.* High rates of HBsAg seroconversion in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients responding to interferon: a long-term follow-up study. *J Hepatol* 2009; 50: 1084–1092
- 146 *Poynard T, Massard J, Rudler M et al.* Impact of interferon-alpha treatment on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B: an overview of published trials. *Gastroenterol Clin Biol* 2009; 33: 916–922
- 147 *Wong VW, Wong GL, Yan KK et al.* Durability of peginterferon alpha-2b treatment at 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010; 51: 1945–1953
- 148 *Buster EH, Hansen BE, Lau GK et al.* Factors that predict response of patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B to peginterferon-alpha. *Gastroenterology* 2009; 137: 2002–2009
- 149 *Buster EH, Hansen BE, Buti M et al.* Peginterferon alpha-2b is safe and effective in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients with advanced fibrosis. *Hepatology* 2007; 46: 388–394
- 150 *Buster EH, Flink HJ, Simsek H et al.* Early HBeAg loss during peginterferon alpha-2b therapy predicts HBsAg loss: results of a long-term follow-up study in chronic hepatitis B patients. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2449–2457
- 151 *Fried MW, Piratvisuth T, Lau GK et al.* HBeAg and hepatitis B virus DNA as outcome predictors during therapy with peg-interferon alpha-2a for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2008; 47: 428–434
- 152 *Lau GKK, Marcellin P, Brunetto M et al.* On-Treatment Monitoring of HBsAg levels to predict response to peg-interferon alpha-2a in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009; 50: S333
- 153 *Piratvisuth T, Marcellin P.* Further analysis is required to identify an early stopping rule for peginterferon therapy that is valid for all HBeAg-positive patients. *Hepatology* 2011; in press
- 154 *Bonino F, Marcellin P, Lau GK et al.* Predicting response to peginterferon alpha-2a, lamivudine and the two combined for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Gut* 2007; 56: 699–705
- 155 *Marcellin P, Lau GK, Bonino F et al.* Peg-interferon alpha-2a alone, lamivudine alone, the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004; 351: 1206–1217
- 156 *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
- 157 *Kaymakoglu S, Oguz D, Gur G et al.* Pegylated interferon Alpha-2b monotherapy and pegylated interferon Alpha-2b plus lamivudine combination therapy for patients with hepatitis B virus E antigen-negative chronic hepatitis B. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 3020–3022
- 158 *Piccolo P, Lenci I, Demelia L et al.* A randomized controlled trial of pegylated interferon-alpha-2a plus adefovir dipivoxil for hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Antivir Ther* 2009; 14: 1165–1174
- 159 *Vassiliadis T, Tziomalos K, Patsiaoura K et al.* Lamivudine/pegylated interferon alpha-2b sequential combination therapy compared with lamivudine monotherapy in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 1582–1588
- 160 *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
- 161 *Marcellin P, Avila C, Wursthorn K et al.* telbivudine (ldt) plus peg-interferon (PEGIFN) in hbeag-positive chronic hepatitis b – very potent antiviral efficacy but risk of peripheral neuropathy (PN). *J Hepatol* 2010; 52: S6–S7
- 162 *Flink HJ, Sprengers D, Hansen BE et al.* Flares in chronic hepatitis B patients induced by the host or the virus? Relation to treatment response during Peg-interferon [alpha]-2b therapy. *Gut* 2005; 54: 1604–1609
- 163 *van Bommel F, de Man RA, Wedemeyer H et al.* Long-term efficacy of tenofovir monotherapy for hepatitis B virus-monoinfected patients after failure of nucleoside/nucleotide analogues. *Hepatology* 2010; 51: 73–80
- 164 *Berg T, Marcellin P, Zoulim F et al.* Tenofovir is effective alone or with emtricitabine in adefovir-treated patients with chronic-hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 2010; 139: 1207–1217
- 165 *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
- 166 *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
- 167 *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
- 168 *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
- 169 *Yuen MF, Seto WK, Chow DH et al.* Long-term lamivudine therapy reduces the risk of long-term complications of chronic hepatitis B infection even in patients without advanced disease. *Antivir Ther* 2007; 12: 1295–1303
- 170 *Lai CL, Gane E, Liaw YF et al.* Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2007; 357: 2576–2588
- 171 *Hashimoto Y, Suzuki F, Hiraoka M et al.* Clinical and virological effects of long-term (over 5 years) lamivudine therapy. *J Med Virol* 2010; 82: 684–691
- 172 *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
- 173 *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
- 174 *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
- 175 *Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M et al.* Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2008; 359: 2442–2455

- 176 Lee JM, Park JY, Kim do Y et al. Long-term adefovir dipivoxil monotherapy for up to 5 years in lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Antivir Ther* 2010; 15: 235–241
- 177 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
- 178 Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ et al. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naïve patients is rare through 5 years of therapy. *Hepatology* 2009; 49: 1503–1514
- 179 Chang TT, Chao YC, Gorbakov VV et al. Results of up to 2 years of entecavir vs lamivudine therapy in nucleoside-naïve HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2009; 16: 784–789
- 180 Reijnders JG, Deterding K, Petersen J et al. Antiviral effect of entecavir in chronic hepatitis B: influence of prior exposure to nucleos(t)ide analogues. *J Hepatol* 2010; 52: 493–500
- 181 Chang TT, Lai CL, Kew Yoon S et al. Entecavir treatment for up to 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010; 51: 422–430
- 182 Lampertico P, Vigano M, Facchetti F et al. effectiveness of entecavir for nuc-naïve, HBeAg-negative chronic hepatitis B patients in clinical practice: A 2-year multicenter cohort study in 311 patients. *J Hepatol* 2010; 52: S389–S390
- 183 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
- 184 Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M et al. Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2011; 140: 132–143
- 185 Westland C, Delaney WT, 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
- 186 Perrillo RP, Lai CL, Liaw YF et al. Predictors of HBeAg loss after lamivudine treatment for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002; 36: 186–194
- 187 Chien RN, Yeh CT, Tsai SL et al. Determinants for sustained HBeAg response to lamivudine therapy. *Hepatology* 2003; 38: 1267–1273
- 188 Peters MG, Hann HW, 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
- 189 Sung JJ, Lai JY, Zeuzem S et al. Lamivudine compared with lamivudine and adefovir dipivoxil for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2008; 48: 728–735
- 190 Lampertico P, Vigano M, Manenti E et al. Adefovir rapidly suppresses hepatitis B in HBeAg-negative patients developing genotypic resistance to lamivudine. *Hepatology* 2005; 42: 1414–1419
- 191 Locarnini S, Hatzakis A, Heathcote J et al. Management of antiviral resistance in patients with chronic hepatitis B. *Antivir Ther* 2004; 9: 679–693
- 192 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
- 193 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
- 194 Lampertico P, Vigano M, Manenti E et al. Low resistance to adefovir combined with lamivudine: a 3-year study of 145 lamivudine-resistant hepatitis B patients. *Gastroenterology* 2007; 133: 1445–1451
- 195 Lok AS, Zoulim F, Locarnini S et al. Antiviral drug-resistant HBV: standardization of nomenclature and assays and recommendations for management. *Hepatology* 2007; 46: 254–265
- 196 Tillmann HL, McHutchison JG. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2008; 358: 1517; author reply 1517
- 197 Patterson SJ, George J, Strasser SI et al. Tenofovir disoproxil fumarate rescue therapy following failure of both lamivudine and adefovir dipivoxil in chronic hepatitis B. *Gut* 2011; 60: 247–254
- 198 Deterding K, Manns MP, Wedemeyer H. Does the presence of adefovir-resistant variants lead to failure of tenofovir monotherapy? *J Hepatol* 2008; 49: 862–863
- 199 de Vries-Sluijs TE, Reijnders JG, Hansen BE et al. Long-term therapy with tenofovir is effective for patients co-infected with human immunodeficiency virus and hepatitis B virus. *Gastroenterology* 2010; 139: 1934–1941
- 200 Tamori A, Enomoto M, Kobayashi S et al. Add-on combination therapy with adefovir dipivoxil induces renal impairment in patients with lamivudine-refractory hepatitis B virus. *J Viral Hepat* 2010; 17: 123–129
- 201 van Bommel F, de Man RA, Wedemeyer H et al. Renal safety and antiviral efficacy of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) monotherapy in nucleos(t)ide analogue refractory patients with hepatitis B virus (HBV) mono-infection. *J Hepatol* 2010; 52: S398
- 202 Izzedine H, Hulot JS, Vittecoq D et al. Long-term renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients. Data from a double-blind randomized active-controlled multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 743–746
- 203 Karras A, Lafaurie M, Furco A et al. Tenofovir-related nephrotoxicity in human immunodeficiency virus-infected patients: three cases of renal failure, Fanconi syndrome, and nephrogenic diabetes insipidus. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1070–1073
- 204 Rodriguez-Novoa S, Alvarez E, Labarga P et al. Renal toxicity associated with tenofovir use. *Expert Opin Drug Saf* 2010; 9: 545–559
- 205 Manns M, Akarca US, Chang TT et al. Low rates of nucleos(t)ide-associated adverse events in the long-term experience with entecavir. *J Hepatol* 2010; 52: S393–S393
- 206 Yuan JM, Govindarajan S, Arakawa K et al. Synergism of alcohol, diabetes, and viral hepatitis on the risk of hepatocellular carcinoma in blacks and whites in the U.S. *Cancer* 2004; 101: 1009–1017
- 207 Wang CS, Yao WJ, Chang TT et al. The impact of type 2 diabetes on the development of hepatocellular carcinoma in different viral hepatitis statuses. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 2054–2060
- 208 Cheng AY, Kong AP, Wong VW et al. Chronic hepatitis B viral infection independently predicts renal outcome in type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 2006; 49: 1777–1784
- 209 Diamond T, Stiel D, Lunzer M et al. Osteoporosis and skeletal fractures in chronic liver disease. *Gut* 1990; 31: 82–87
- 210 Zoulim F. New insight on hepatitis B virus persistence from the study of intrahepatic viral cccDNA. *J Hepatol* 2005; 42: 302–308
- 211 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
- 212 Dienstag JL, Cianciara J, Karayalcin S et al. Durability of serologic response after lamivudine treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology* 2003; 37: 748–755
- 213 Gish RG, Lok AS, Chang TT et al. Entecavir therapy for up to 96 weeks in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2007; 133: 1437–1444
- 214 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
- 215 Lee HW, Lee HJ, Hwang JS et al. Lamivudine maintenance beyond one year after HBeAg seroconversion is a major factor for sustained virologic response in HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010; 51: 415–421
- 216 Song BC, Suh DJ, Lee HC et al. Hepatitis B e antigen seroconversion after lamivudine therapy is not durable in patients with chronic hepatitis B in Korea. *Hepatology* 2000; 32: 803–806
- 217 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
- 218 Reijnders JG, Perquin MJ, Zhang N et al. Nucleos(t)ide analogues only induce temporary hepatitis B e antigen seroconversion in most patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2010; 139: 491–498
- 219 Shouval D, Lai CL, Chang TT et al. Relapse of hepatitis B in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients who discontinued successful entecavir treatment: the case for continuous antiviral therapy. *J Hepatol* 2009; 50: 289–295
- 220 Hadziyannis SJ, Sevastianos V, Rapti IN et al. Sustained biochemical and virological remission after discontinuation of 4 to 5 years of adefovir dipivoxil (ADV) treatment in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2006; 44: 231A–232A
- 221 Papatheodoridis GV, Lampertico P, Manolakopoulos S et al. Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients receiving nucleos(t)ide therapy: a systematic review. *J Hepatol* 2010; 53: 348–356

- 222 Liaw YF, Sheen IS, Lee CM *et al.* Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), emtricitabine/TDF, and entecavir in patients with decompensated chronic hepatitis B liver disease. *Hepatology* 2011; 53: 62–72
- 223 Shim JH, Lee HC, Kim KM *et al.* Efficacy of entecavir in treatment-naive patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 52: 176–182
- 224 Villeneuve JP, Condreay LD, Willems B *et al.* Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000; 31: 207–210
- 225 Gane EJ, Chan HL, Choudhuri G *et al.* Treatment of decompensated hbcirrhosis: results from 2-years randomized trial with telbivudine or lamivudine. *J Hepatol* 2010; 52: S4
- 226 Petersen J, Lutgehetmann M, Zoulim F *et al.* Safety and efficacy of entecavir and tenofovir combination-therapy in hepatitis B patients with previous treatment failures: an international multicenter cohort study. *J Hepatol* 2010; 52: S394–S395
- 227 Liaw YF, Raptopoulou-Gigi M, Cheinquer H *et al.* Efficacy and safety of entecavir versus adefovir in chronic hepatitis B patients with evidence of hepatic decompensation. *Hepatology* 2009; 50: 505A
- 228 Lange CM, Bojunga J, Hofmann WP *et al.* Severe lactic acidosis during treatment of chronic hepatitis B with entecavir in patients with impaired liver function. *Hepatology* 2009; 50: 2001–2006
- 229 Conca P, Riccio A, Tarantino G. Successful lamivudine monotherapy in an elderly patient suffering from HBV-related decompensated cirrhosis associated with widespread leukocytoclastic vasculitis. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2009; 22: 531–535
- 230 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
- 231 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
- 232 Kanaan N, Horsmans Y, Goffin E. Lamivudine for nephrotic syndrome related to hepatitis B virus (HBV) infection. *Clin Nephrol* 2006; 65: 208–210
- 233 Kruger M, Boker KH, Zeidler H *et al.* Treatment of hepatitis B-related polyarteritis nodosa with famciclovir and interferon alpha-2b. *J Hepatol* 1997; 26: 935–939
- 234 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
- 235 Fabrizi F, Messa P, Martin P. Hepatitis B virus infection and the dialysis patient. *Semin Dial* 2008; 21: 440–446
- 236 Rawal BK, Parida S, Watkins RP *et al.* Symptomatic reactivation of hepatitis B in pregnancy. *Lancet* 1991; 337: 364
- 237 Yang YB, Li XM, Shi ZJ *et al.* Pregnant woman with fulminant hepatic failure caused by hepatitis B virus infection: a case report. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2305–2306
- 238 Jonas MM. Hepatitis B and pregnancy: an underestimated issue. *Liver Int* 2009; 29 (Suppl 1): 133–139
- 239 Lin HH, Chen PJ, Chen DS *et al.* Postpartum subsidence of hepatitis B viral replication in HBeAg-positive carrier mothers. *J Med Virol* 1989; 29: 1–6
- 240 ter Borg MJ, Leemans WF, de Man RA *et al.* Exacerbation of chronic hepatitis B infection after delivery. *J Viral Hepat* 2008; 15: 37–41
- 241 Lau WY, Leung WT, Ho S *et al.* Hepatocellular carcinoma during pregnancy and its comparison with other pregnancy-associated malignancies. *Cancer* 1995; 75: 2669–2676
- 242 Fwu CW, Chien YC, Kirk GD *et al.* Hepatitis B virus infection and hepatocellular carcinoma among parous Taiwanese women: nationwide cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 1019–1027
- 243 Yu MW, Chang HC, Chang SC *et al.* Role of reproductive factors in hepatocellular carcinoma: Impact on hepatitis B- and C-related risk. *Hepatology* 2003; 38: 1393–1400
- 244 Lao TT, Chan BC, Leung WC *et al.* Maternal hepatitis B infection and gestational diabetes mellitus. *J Hepatol* 2007; 47: 46–50
- 245 Wong S, Chan LY, Yu V *et al.* Hepatitis B carrier and perinatal outcome in singleton pregnancy. *Am J Perinatol* 1999; 16: 485–488
- 246 Alexander JM, Ramus R, Jackson G *et al.* Risk of hepatitis B transmission after amniocentesis in chronic hepatitis B carriers. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1999; 7: 283–286
- 247 Towers CV, Asrat T, Rumney P. The presence of hepatitis B surface antigen and deoxyribonucleic acid in amniotic fluid and cord blood. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 1514–1518; discussion 1518–1520
- 248 Han G, Zhao W, Cao M *et al.* A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus (HBV) to the infants. *Hepatology* 2010; 52: 427A–428A
- 249 Yang J, Zeng XM, Men YL *et al.* Elective caesarean section versus vaginal delivery for preventing mother to child transmission of hepatitis B virus – a systematic review. *Virol J* 2008; 5: 100
- 250 Wang J, Zhu Q, Zhang X. Effect of delivery mode on maternal-infant transmission of hepatitis B virus by immunoprophylaxis. *Chin Med J* 2002; 115: 1510–1512
- 251 Hill JB, Sheffield JS, Kim MJ *et al.* Risk of hepatitis B transmission in breast-fed infants of chronic hepatitis B carriers. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 1049–1052
- 252 Johnson MA, Moore KH, Yuen GJ *et al.* Clinical pharmacokinetics of lamivudine. *Clin Pharmacokinet* 1999; 36: 41–66
- 253 Burk RD, Hwang LY, Ho GY *et al.* Outcome of perinatal hepatitis B virus exposure is dependent on maternal virus load. *J Infect Dis* 1994; 170: 1418–1423
- 254 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
- 255 Wiseman E, Fraser MA, Holden S *et al.* Perinatal transmission of hepatitis B virus: an Australian experience. *Med J Aust* 2009; 190: 489–492
- 256 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
- 257 Xu WM, Cui YT, Wang L *et al.* Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Viral Hepat* 2009; 16: 94–103
- 258 Kazim SN, Wakil SM, Khan LA *et al.* Vertical transmission of hepatitis B virus despite maternal lamivudine therapy. *Lancet* 2002; 359: 1488–1489
- 259 Li XM, Yang YB, Hou HY *et al.* Interruption of HBV intrauterine transmission: a clinical study. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 1501–1503
- 260 Committee. A. P. R. S. Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for 1 January 1989 through 31 July 2009
- 261 Brown RS, Buti M, Goodwin D *et al.* Hepatitis B Virus (HBV) Drugs in Pregnancy: Findings from the Antiretroviral Pregnancy Registry. *J Hepatol* 2009; 50: S4
- 262 Chotiyaputta W, Lok AS. Role of antiviral therapy in the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat* 2009; 16: 91–93
- 263 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
- 264 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
- 265 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: 1277–1282
- 266 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
- 267 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
- 268 Lalazar G, Rund D, Shouval D. Screening, prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with haematological malignancies. *Br J Haematol* 2007; 136: 699–712
- 269 Marcucci F, Mele A, Spada E *et al.* High prevalence of hepatitis B virus infection in B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2006; 91: 554–557
- 270 Palmore TN, Shah NL, Loomba R *et al.* Reactivation of hepatitis B with reappearance of hepatitis B surface antigen after chemotherapy and immunosuppression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 1130–1137
- 271 Yeo W, Johnson PJ. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. *Hepatology* 2006; 43: 209–220

- 272 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
- 273 Jang JW, Choi JY, Bae SH et al. A randomized controlled study of preemptive lamivudine in patients receiving transarterial chemoembolization. *Hepatology* 2006; 43: 233–240
- 274 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
- 275 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
- 276 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
- 277 Chu CM, Liaw YF. Hepatitis B virus-related cirrhosis: natural history and treatment. *Semin Liver Dis* 2006; 26: 142–152
- 278 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
- 279 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
- 280 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
- 281 Kapoor D, Gupta RC, Wakil SM et al. Beneficial effects of lamivudine in hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2000; 33: 308–312
- 282 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
- 283 Kim WR, Terrault NA, Pedersen RA et al. Trends in waiting list registration for liver transplantation for viral hepatitis in the United States. *Gastroenterology* 2009; 137: 1680–1686
- 284 Liaw YF. Prevention and surveillance of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2005; 25 (Suppl 1): 40–47
- 285 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
- 286 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
- 287 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; discussion 619–620
- 288 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
- 289 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
- 290 Xiao SY, Lu L, Wang HL. Fibrosing cholestatic hepatitis: clinicopathologic spectrum, diagnosis and pathogenesis. *Int J Clin Exp Pathol* 2008; 1: 396–402
- 291 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
- 292 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
- 293 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
- 294 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
- 295 Katz LH, Paul M, Guy DG et al. Prevention of recurrent hepatitis B virus infection after liver transplantation: hepatitis B immunoglobulin, antiviral drugs, or both? Systematic review and meta-analysis. *Transpl Infect Dis* 2010; 12: 292–308
- 296 Degertekin B, Han SH, Keeffe EB et al. Impact of virologic breakthrough and HBIG regimen on hepatitis B recurrence after liver transplantation. *Am J Transplant* 2010; 10: 1823–1833
- 297 Gane EJ, Angus PW, Strasser S et al. Lamivudine plus low-dose hepatitis B immunoglobulin to prevent recurrent hepatitis B following liver transplantation. *Gastroenterology* 2007; 132: 931–937
- 298 Shafique U, Watson C. Current and evolving strategies against hepatitis B virus re-infection following liver transplantation. *European Gastroenterol Hepatol Review* 2010; 6: 78–81
- 299 Rao W, Wu X, Xiu D. Lamivudine or lamivudine combined with hepatitis B immunoglobulin in prophylaxis of hepatitis B recurrence after liver transplantation: a meta-analysis. *Transpl Int* 2009; 22: 387–394
- 300 Zheng S, Chen Y, Liang T et al. Prevention of hepatitis B recurrence after liver transplantation using lamivudine or lamivudine combined with hepatitis B Immunoglobulin prophylaxis. *Liver Transpl* 2006; 12: 253–258
- 301 Saab S, Ham MY, Stone MA et al. Decision analysis model for hepatitis B prophylaxis one year after liver transplantation. *Liver Transpl* 2009; 15: 413–420
- 302 Patterson SJ, Angus PW. Post-liver transplant hepatitis B prophylaxis: the role of oral nucleos(t)ide analogues. *Curr Opin Organ Transplant* 2009; 14: 225–230
- 303 Neff GW, Kemmer N, Kaiser TE et al. Combination therapy in liver transplant recipients with hepatitis B virus without hepatitis B immune globulin. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 2497–2500
- 304 Teperman L, Spivey J, Poordad F et al. Emtricitabine tenofovir DF combination± HBIG post-orthotopic liver transplantation to prevent hepatitis b recurrence in patients with normal to moderate renal impairment: interim results. *J Hepatol* 2010; 52: S12–S13
- 305 Weber NK, Forman LM, Trotter JF. HBIG discontinuation with maintenance oral anti-viral therapy and HBV vaccination in liver transplant recipients. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 505–509
- 306 Wong SN, Chu CJ, Wai CT et al. Low risk of hepatitis B virus recurrence after withdrawal of long-term hepatitis B immunoglobulin in patients receiving maintenance nucleos(t)ide analogue therapy. *Liver Transpl* 2007; 13: 374–381
- 307 Buti M, Mas A, Prieto M et al. Adherence to Lamivudine after an early withdrawal of hepatitis B immune globulin plays an important role in the long-term prevention of hepatitis B virus recurrence. *Transplantation* 2007; 84: 650–654
- 308 Xi ZF, Xia Q, Zhang JJ et al. The role of entecavir in preventing hepatitis B recurrence after liver transplantation. *J Dig Dis* 2009; 10: 321–327
- 309 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
- 310 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
- 311 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
- 312 Bienze U, Gunther M, Neuhaus R et al. Successful hepatitis B vaccination in patients who underwent transplantation for hepatitis B virus-related cirrhosis: preliminary results. *Liver Transpl* 2002; 8: 562–564
- 313 Beckebaum S, Sotiropoulos GC, Gerken G et al. Hepatitis B and liver transplantation: 2008 update. *Rev Med Virol* 2009; 19: 7–29
- 314 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
- 315 Limquiao JL, Wong J, Wong VW et al. Lamivudine monoprophyllaxis and adefovir salvage for liver transplantation in chronic hepatitis B: a seven-year follow-up study. *J Med Virol* 2009; 81: 224–229
- 316 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

- 317 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
- 318 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
- 319 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
- 320 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
- 321 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; discussion 741–742
- 322 Margreiter R, Kramar R, Huber C et al. Combined liver and kidney transplantation. *Lancet* 1984; 1: 1077–1078
- 323 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
- 324 Poge U, Gerhardt T, Palmado H et al. MDRD equations for estimation of GFR in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2005; 5: 1306–1311
- 325 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
- 326 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
- 327 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
- 328 Gane E, Pilmore H. Management of chronic viral hepatitis before and after renal transplantation. *Transplantation* 2002; 74: 427–437
- 329 Hillis WD, Hillis A, Walker WG. Hepatitis B surface antigenemia in renal transplant recipients. Increased mortality risk. *JAMA* 1979; 242: 329–332
- 330 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
- 331 Fornairon 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
- 332 Mathurin P, Mouquet C, Poynard T et al. Impact of hepatitis B and C virus on kidney transplantation outcome. *Hepatology* 1999; 29: 257–263
- 333 Ahn HJ, Kim MS, Kim YS et al. Clinical outcome of renal transplantation in patients with positive pre-transplant hepatitis B surface antigen. *J Med Virol* 2007; 79: 1655–1663
- 334 Firpi RJ, Nelson DR. Viral hepatitis: manifestations and management strategy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006: 375–380
- 335 Giaccone L, Festuccia M, Marengo A et al. Hepatitis B virus reactivation and efficacy of prophylaxis with lamivudine in patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16: 809–817
- 336 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
- 337 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
- 338 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
- 339 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
- 340 Perez-Grande R, Gutierrez-Zufiaurre N, Munoz-Criado S et al. Hepatitis B reactivation in a hepatitis B surface antigen-negative patient after allogeneic bone marrow transplant: successful treatment with lamivudine and seroconversion. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009; 64: 80–82
- 341 Vigano M, Vener C, Lampertico P et al. Risk of hepatitis B surface antigen seroreversion after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2011; 46: 125–131
- 342 Knoll A, Boehm S, Hahn J et al. Long-term surveillance of haematopoietic stem cell recipients with resolved hepatitis B: high risk of viral reactivation even in a recipient with a vaccinated donor. *J Viral Hepat* 2007; 14: 478–483
- 343 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
- 344 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
- 345 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
- 346 Rokuhara A, Tanaka E, Yagi S et al. De novo infection of hepatitis B virus in patients with orthotopic liver transplantation: analysis by determining complete sequence of the genome. *J Med Virol* 2000; 62: 471–478
- 347 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
- 348 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
- 349 Perrillo R. Hepatitis B virus prevention strategies for antibody to hepatitis B core antigen-positive liver donation: a survey of North American, European, and Asian-Pacific transplant programs. *Liver Transpl* 2009; 15: 223–232
- 350 Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Burroughs AK. Liver grafts from anti-hepatitis B core positive donors: a systematic review. *J Hepatol* 2010; 52: 272–279
- 351 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
- 352 Lin CC, Chen CL, Concejro 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
- 353 Su WJ, Ho MC, Ni YH et al. High-titer antibody to hepatitis B surface antigen before liver transplantation can prevent de novo hepatitis B infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48: 203–208
- 354 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
- 355 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
- 356 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
- 357 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
- 358 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
- 359 Avelino-Silva VI, D'Albuquerque LA, Bonazzi PR et al. Liver transplant from Anti-HBc-positive, HBsAg-negative donor into HBsAg-negative recipient: is it safe? A systematic review of the literature. *Clin Transplant* 2010; 24: 735–746
- 360 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
- 361 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
- 362 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
- 363 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

- 364 Pan JJ, Oh SH, Soldevila-Pico C et al. Low prevalence of HBV DNA in the liver allograft from anti-HBc-positive donors: a single-center experience. *Clin Transplant* 2011; 25: 164–170
- 365 Yu L, Koepsell T, Manhart L et al. Survival after orthotopic liver transplantation: the impact of antibody against hepatitis B core antigen in the donor. *Liver Transpl* 2009; 15: 1343–1350
- 366 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
- 367 Fabrizio F, Bunnapradist S, Martin P. Transplanting kidneys from donors with prior hepatitis B infection: one response to the organ shortage. *J Nephrol* 2002; 15: 605–613
- 368 Fytily 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
- 369 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
- 370 Dhillon GS, Levitt J, Mallidi H et al. Impact of hepatitis B core antibody positive donors in lung and heart-lung transplantation: an analysis of the United Network For Organ Sharing Database. *Transplantation* 2009; 88: 842–846
- 371 Veroux M, Puliatti C, Gagliano M et al. Use of hepatitis B core antibody-positive donor kidneys in hepatitis B surface antibody-negative and -negative recipients. *Transplant Proc* 2005; 37: 2574–2575
- 372 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
- 373 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
- 374 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
- 375 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
- 376 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
- 377 Idilman R, De MN, Colantoni A et al. The effect of high dose and short interval HBV vaccination in individuals with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 435–439
- 378 Bonazzi PR, Bacchella T, Freitas AC et al. Double-dose hepatitis B vaccination in cirrhotic patients on a liver transplant waiting list. *Braz J Infect Dis* 2008; 12: 306–309
- 379 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
- 380 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
- 381 Descos B, Scotto J, Fayol V et al. Anti-HBc screening for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus in France. *Infection* 1987; 15: 434–439
- 382 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
- 383 Brook G. Prevention of viral hepatitis in HIV co-infection. *J Hepatol* 2006; 44: S104–S107
- 384 Kim HN, Harrington RD, Van Rompaey SE et al. Independent clinical predictors of impaired response to hepatitis B vaccination in HIV-infected persons. *Int J STD AIDS* 2008; 19: 600–604
- 385 Landrum ML, Huppler Hullsiek K, Ganesan A et al. Hepatitis B vaccine responses in a large U.S. military cohort of HIV-infected individuals: another benefit of HAART in those with preserved CD4 count. *Vaccine* 2009; 27: 4731–4738
- 386 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
- 387 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
- 388 Averbhoff 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
- 389 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
- 390 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
- 391 Jilg W, Schmidt M, Deinhardt F. Four-year experience with a recombinant hepatitis B vaccine. *Infection* 1989; 17: 70–76
- 392 West DJ, Calandra GB. Vaccine induced immunologic memory for hepatitis B surface antigen: implications for policy on booster vaccination. *Vaccine* 1996; 14: 1019–1027
- 393 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
- 394 European Consensus Group on Hepatitis B Immunity. Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? European Consensus Group on Hepatitis B Immunity. *Lancet* 2000; 355: 561–565
- 395 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
- 396 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
- 397 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
- 398 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
- 399 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
- 400 McMahan BJ, Dentinger CM, Bruden D et al. Antibody levels and protection after hepatitis B vaccine: results of a 22-year follow-up study and response to a booster dose. *J Infect Dis* 2009; 200: 1390–1396
- 401 Poovorawan Y, Chongsrisawat V, Theamboonlers A et al. Long-term benefit of hepatitis B vaccination among children in Thailand with transient hepatitis B virus infection who were born to hepatitis B surface antigen-positive mothers. *J Infect Dis* 2009; 200: 33–38
- 402 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
- 403 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
- 404 van der Sande MA, Waight PA, Mendy M et al. Long-term protection against HBV chronic carriage of Gambian adolescents vaccinated in infancy and immune response in HBV booster trial in adolescence. *PLoS One* 2007; 2: e753
- 405 Wismans P, van Hattum J, Stelling T et al. Effect of supplementary vaccination in healthy non-responders to hepatitis B vaccination. *Hepatology* 1988; 35: 78–79
- 406 Jilg W, Schmidt M, Deinhardt F. Inoculation failure following hepatitis B vaccination. The effect of additional vaccinations. *Dtsch Med Wochenschr* 1990; 115: 1545–1548
- 407 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
- 408 Hasselhorn HM, Kralj N, Hofmann F et al. Non- and low-response after preventive hepatitis B vaccination. *Gesundheitswesen* 1997; 59: 321–328
- 409 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

- 410 *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
- 411 *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
- 412 *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
- 413 *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
- 414 *Sangare L, Manhart L, Zehrung D et al.* Intradermal hepatitis B vaccination: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2009; 27: 1777–1786
- 415 Immunisation against hepatitis B. *Lancet* 1988; 1: 875–876
- 416 *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; discussion S60–S62
- 417 *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
- 418 *Mitwalli A.* Responsiveness to hepatitis B vaccine in immunocompromised patients by doubling the dose scheduling. *Nephron* 1996; 73: 417–420
- 419 *Cruciani M, Mengoli C, Serpelloni G et al.* Serologic response to hepatitis B vaccine with high dose and increasing number of injections in HIV infected adult patients. *Vaccine* 2009; 27: 17–22
- 420 *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
- 421 *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
- 422 *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
- 423 *Barracough KA, Wiggins KJ, Hawley CM et al.* Intradermal versus intramuscular hepatitis B vaccination in hemodialysis patients: a prospective open-label randomized controlled trial in nonresponders to primary vaccination. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 95–103
- 424 *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
- 425 *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; quiz CE 1–CE4
- 426 *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* 2006; CD004790
- 427 *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
- 428 *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
- 429 *Duclos P.* Safety of immunisation and adverse events following vaccination against hepatitis B. *Expert Opin Drug Saf* 2003; 2: 225–231
- 430 *Robert Koch-Institut.* Mitteilung der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut: Hinweise für Ärzte zum Aufklärungsbedarf bei Schutzimpfungen/Stand: Januar 2004. *Epidemiologisches Bulletin* 2004; 6: 33–52
- 431 *Geier MR, Geier DA.* Arthritic reactions following hepatitis B vaccination: an analysis of the vaccine adverse events reporting system (VAERS) data from 1990 through 1997. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18 (6): 789–790
- 432 *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
- 433 *Girard M.* Autoimmune hazards of hepatitis B vaccine. *Autoimmun Rev* 2005; 4: 96–100
- 434 *Sadovnick AD, Scheifele DW.* School-based hepatitis B vaccination programme and adolescent multiple sclerosis. *Lancet* 2000; 355 (9203): 549–550
- 435 *Monteyne P, Andre FE.* Is there a causal link between hepatitis B vaccination and multiple sclerosis? *Vaccine* 2000; 18: 1994–2001
- 436 *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
- 437 *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
- 438 *Schattner A.* Consequence or coincidence? The occurrence, pathogenesis and significance of autoimmune manifestations after viral vaccines. *Vaccine* 2005; 23: 3876–3886
- 439 *Smedile A, Farci P, Verme G et al.* Influence of delta infection on severity of hepatitis B. *Lancet* 1982; 2: 945–947
- 440 *Caredda F, Rossi E, d'Arminio Monforte A et al.* Hepatitis B virus-associated coinfection and superinfection with delta agent: indistinguishable disease with different outcome. *J Infect Dis* 1985; 151: 925–928
- 441 *Govindarajan S, Chin KP, Redeker AG et al.* Fulminant B viral hepatitis: role of delta agent. *Gastroenterology* 1984; 86: 1417–1420
- 442 *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
- 443 *Le Gal F, Gault E, Ripault MP et al.* Eighth major clade for hepatitis delta virus. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 1447–1450
- 444 *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
- 445 *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
- 446 *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
- 447 *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
- 448 *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
- 449 *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
- 450 *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
- 451 *Romeo R, Del Ninno E, Rumi M et al.* A 28-year study of the course of hepatitis Delta infection: a risk factor for cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2009; 136: 1629–1638
- 452 *Verme G, Brunetto MR, Oliveri F et al.* Role of hepatitis delta virus infection in hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 1134–1136
- 453 *Oyunsuren T, Kurbanov F, Tanaka Y et al.* High frequency of hepatocellular carcinoma in Mongolia, association with mono-, or co-infection with hepatitis C, B, and delta viruses. *J Med Virol* 2006; 78: 1688–1695
- 454 *Niro GA, Rosina F, Rizzetto M.* Treatment of hepatitis D. *J Viral Hepat* 2005; 12: 2–9
- 455 *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
- 456 *Erhardt A, Gerlich W, Starke C et al.* Treatment of chronic hepatitis delta with pegylated interferon alpha-2b. *Liver Int* 2006; 26: 805–810
- 457 *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
- 458 *Lau DT, Kleiner DE, Park Y et al.* Resolution of chronic delta hepatitis after 12 years of interferon alpha therapy. *Gastroenterology* 1999; 117: 1229–1233

- 459 Yurdaydin C, Bozkaya H, Onder FO et al. Treatment of chronic delta hepatitis with lamivudine vs lamivudine + interferon vs interferon. *J Viral Hepat* 2008; 15: 314–321
- 460 Farci P, Mandas A, Coiana A et al. Treatment of chronic hepatitis D with interferon alpha-2a. *N Engl J Med* 1994; 330: 88–94
- 461 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
- 462 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
- 463 Rosina F, Rizzetto M. Treatment of chronic type D (delta) hepatitis with alpha interferon. *Semin Liver Dis* 1989; 9: 264–266
- 464 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
- 465 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
- 466 Niro GA, Ciancio A, Tillman HL et al. Lamivudine therapy in chronic delta hepatitis: a multicentre randomized-controlled pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 227–232
- 467 Yurdaydin C, Bozkaya H, Gurel S et al. Famciclovir treatment of chronic delta hepatitis. *J Hepatol* 2002; 37: 266–271
- 468 Lau DT, Doo E, Park Y et al. Lamivudine for chronic delta hepatitis. *Hepatology* 1999; 30: 546–549
- 469 Garripoli A, Di Marco V, Cozzolongo R et al. Ribavirin treatment for chronic hepatitis D: a pilot study. *Liver* 1994; 14: 154–157
- 470 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
- 471 Sheldon J, Ramos B, Toro C et al. Does treatment of hepatitis B virus (HBV) infection reduce hepatitis delta virus (HDV) replication in HIV-HBV-HDV-coinfected patients? *Antivir Ther* 2008; 13: 97–102
- 472 Lucey MR, Graham DM, Martin P et al. Recurrence of hepatitis B and delta hepatitis after orthotopic liver transplantation. *Gut* 1992; 33: 1390–1396
- 473 Rizzetto M, Macagno S, Chiaberge E et al. Liver transplantation in hepatitis delta virus disease. *Lancet* 1987; 2: 469–471
- 474 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
- 475 Rifai K, Wedemeyer H, Rosenau J et al. Longer survival of liver transplant recipients with hepatitis virus coinfections. *Clin Transplant* 2007; 21: 258–264
- 476 Sagnelli E, Coppola N, Pisaturo M et al. HBV superinfection in HCV chronic carriers: a disease that is frequently severe but associated with the eradication of HCV. *Hepatology* 2009; 49: 1090–1097
- 477 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
- 478 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
- 479 Amin J, Law MG, Bartlett M et al. Causes of death after diagnosis of hepatitis B or hepatitis C infection: a large community-based linkage study. *Lancet* 2006; 368: 938–945
- 480 Di Marco V, Lo Iacono O, Camma C et al. The long-term course of chronic hepatitis B. *Hepatology* 1999; 30: 257–264
- 481 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
- 482 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
- 483 Benvegnu L, Fattovich G, Novota 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
- 484 Donato F, Boffetta P, Puoti M. A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 1998; 75: 347–354
- 485 Shi J, Zhu L, Liu S et al. A meta-analysis of case-control studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma in China. *Br J Cancer* 2005; 92: 607–612
- 486 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
- 487 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
- 488 Raimondo G, Navarra G, Mondello S et al. Occult hepatitis B virus in liver tissue of individuals without hepatic disease. *J Hepatol* 2008; 48: 743–746
- 489 Chen LW, Chien RN, Yen CL et al. Therapeutic effects of pegylated interferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients with occult hepatitis B virus dual infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 259–263
- 490 Levast M, Larrat S, Thelu MA et al. Prevalence and impact of occult hepatitis B infection in chronic hepatitis C patients treated with pegylated interferon and ribavirin. *J Med Virol* 2010; 82: 747–754
- 491 Fukuda R, Ishimura N, Niigaki M et al. Serologically silent hepatitis B virus coinfection in patients with hepatitis C virus-associated chronic liver disease: clinical and virological significance. *J Med Virol* 1999; 58: 201–207
- 492 Sagnelli E, Coppola N, Scolastico C et al. HCV genotype and „silent“ HBV coinfection: two main risk factors for a more severe liver disease. *J Med Virol* 2001; 64: 350–355
- 493 Liu CJ, Chen PJ, Lai MY et al. Ribavirin and interferon is effective for hepatitis C virus clearance in hepatitis B and C dually infected patients. *Hepatology* 2003; 37: 568–576
- 494 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
- 495 Hung CH, Lee CM, Lu SN et al. Combination therapy with interferon-alpha and ribavirin in patients with dual hepatitis B and hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 727–732
- 496 Potthoff A, Wedemeyer H, Boecher WO et al. The HEP-NET B/C co-infection trial: A prospective multicenter study to investigate the efficacy of pegylated interferon alpha-2b and ribavirin in patients with HBV/HCV co-infection. *J Hepatol* 2008; 49: 688–694
- 497 Liu CJ, Chuang WL, Lee CM et al. Peginterferon alpha-2a plus ribavirin for the treatment of dual chronic infection with hepatitis B and C viruses. *Gastroenterology* 2009; 136: 496–504.e3
- 498 Potthoff A, Berg T, Wedemeyer H. Late hepatitis B virus relapse in patients co-infected with hepatitis B virus and hepatitis C virus after antiviral treatment with pegylated interferon-a2b and ribavirin. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 1487–1490
- 499 Liaw YF, Chien RN, Lin SM et al. Response of patients with dual hepatitis B virus and C virus infection to interferon therapy. *J Interferon Cytokine Res* 1997; 17: 449–452
- 500 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
- 501 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
- 502 Chun HM, Fieberg AM, Hullsiek KH et al. Epidemiology of Hepatitis B virus infection in a US cohort of HIV-infected individuals during the past 20 years. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 426–436
- 503 Nikolopoulos GK, Paraskevis D, Hatzitheodorou E et al. Impact of hepatitis B virus infection on the progression of AIDS and mortality in HIV-infected individuals: a cohort study and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1763–1771
- 504 Larsen C, Pialoux G, Salmon D et al. Prevalence of hepatitis C and hepatitis B infection in the HIV-infected population of France, 2004. *Euro Surveill* 2008; 13: pii: 18888
- 505 Omland LH, Weis N, Skinhoj P et al. Impact of hepatitis B virus co-infection on response to highly active antiretroviral treatment and outcome in HIV-infected individuals: a nationwide cohort study. *HIV Med* 2008; 9: 300–306
- 506 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
- 507 Soriano V, Mocroft A, Peters L et al. Predictors of hepatitis B virus genotype and viraemia in HIV-infected patients with chronic hepatitis B in Europe. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 548–555

- 508 *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
- 509 *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
- 510 *Monforte A, Abrams D, Pradier C et al.* HIV-induced immunodeficiency and mortality from AIDS-defining and non-AIDS-defining malignancies. *AIDS* 2008; 22: 2143–2153
- 511 *Weber R, Sabin CA, Friis-Moller N et al.* Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1632–1641
- 512 *Clifford GM, Rickenbach M, Polesel J et al.* Influence of HIV-related immunodeficiency on the risk of hepatocellular carcinoma. *AIDS* 2008; 22: 2135–2141
- 513 *Miailhes P, Trabaud MA, Pradat P et al.* Impact of highly active antiretroviral therapy (HAART) on the natural history of hepatitis B virus (HBV) and HIV coinfection: relationship between prolonged efficacy of HAART and HBV surface and early antigen seroconversion. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 624–632
- 514 *Nunez M, Ramos B, Diaz-Pollan B et al.* Virological outcome of chronic hepatitis B virus infection in HIV-coinfected patients receiving anti-HBV active antiretroviral therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2006; 22: 842–848
- 515 *Landrum ML, Fieberg AM, Chun HM et al.* The effect of human immunodeficiency virus on hepatitis B virus serologic status in co-infected adults. *PLoS One* 2010; 5: e8687
- 516 *Matthews GV, Cooper DA, Dore GJ.* Improvements in parameters of end-stage liver disease in patients with HIV/HBV-related cirrhosis treated with tenofovir. *Antivir Ther* 2007; 12: 119–122
- 517 *Osborn MK, Guest JL, Rimland D.* Hepatitis B virus and HIV coinfection: relationship of different serological patterns to survival and liver disease. *HIV Med* 2007; 8: 271–279
- 518 *Puoti M, Torti C, Bruno R et al.* Natural history of chronic hepatitis B in co-infected patients. *J Hepatol* 2006; 44: S65–S70
- 519 *Rockstroh JK.* Influence of viral hepatitis on HIV infection. *J Hepatol* 2006; 44: S25–S27
- 520 *Hoffmann CJ, Seaberg EC, Young S et al.* Hepatitis B and long-term HIV outcomes in coinfecting HAART recipients. *AIDS* 2009; 23: 1881–1889
- 521 *Martinez E, Blanco JL, Arnaiz JA et al.* Hepatotoxicity in HIV-1-infected patients receiving nevirapine-containing antiretroviral therapy. *AIDS* 2001; 15: 1261–1268
- 522 *Spengler U, Lichtenfeld M, Rockstroh JK.* Antiretroviral drug toxicity – a challenge for the hepatologist? *J Hepatol* 2002; 36: 283–294
- 523 *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
- 524 *Cicconi P, Cozzi-Lepri A, Phillips A et al.* Is the increased risk of liver enzyme elevation in patients co-infected with HIV and hepatitis virus greater in those taking antiretroviral therapy? *AIDS* 2007; 21: 599–606
- 525 *Rachlis A, Clotet B, Baxter J et al.* Safety, tolerability, and efficacy of darunavir (TMC114) with low-dose ritonavir in treatment-experienced, hepatitis B or C co-infected patients in POWER 1 and 3. *HIV Clin Trials* 2007; 8: 213–220
- 526 *Torti C, Lapadula G, Uccelli MC et al.* Influence of viral chronic hepatitis co-infection on plasma drug concentrations and liver transaminase elevations upon therapy switch in HIV-positive patients. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 29: 185–190
- 527 *Palacios R, Vergara S, Rivero A et al.* Low incidence of severe liver events in HIV patients with and without hepatitis C or B coinfection receiving lopinavir/ritonavir. *HIV Clin Trials* 2006; 7: 319–323
- 528 *Mocroft A, Soriano V, Rockstroh J et al.* Is there evidence for an increase in the death rate from liver-related disease in patients with HIV? *AIDS* 2005; 19: 2117–2125
- 529 *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
- 530 *Chauvel O, Lacombe K, Bonnard P et al.* Risk factors for acute liver enzyme abnormalities in HIV-hepatitis B virus-coinfected patients on antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2007; 12: 1115–1126
- 531 *Guitton E, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M.* Influence of HCV or HBV coinfection on adverse drug reactions to antiretroviral drugs in HIV patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 62: 243–249
- 532 *Pineda JA, Santos J, Rivero A et al.* Liver toxicity of antiretroviral combinations including atazanavir/ritonavir in patients co-infected with HIV and hepatitis viruses: impact of pre-existing liver fibrosis. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61: 925–932
- 533 *Crane M, Oliver B, Matthews G et al.* Immunopathogenesis of hepatic flare in HIV/hepatitis B virus (HBV)-coinfected individuals after the initiation of HBV-active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2009; 199: 974–981
- 534 *Dore GJ, Soriano V, Rockstroh J et al.* Frequent hepatitis B virus rebound among HIV-hepatitis B virus-coinfected patients following antiretroviral therapy interruption. *AIDS* 2010; 24: 857–865
- 535 *Tedaldi E, Peters L, Neuhaus J et al.* Opportunistic disease and mortality in patients coinfecting with hepatitis B or C virus in the strategic management of antiretroviral therapy (SMART) study. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 1468–1475
- 536 *Castellares C, Barreiro P, Martin-Carbonero L et al.* Liver cirrhosis in HIV-infected patients: prevalence, aetiology and clinical outcome. *J Viral Hepat* 2008; 15: 165–172
- 537 *Murillas J, Rimola A, Laguno M et al.* The model for end-stage liver disease score is the best prognostic factor in human immunodeficiency virus 1-infected patients with end-stage liver disease: a prospective cohort study. *Liver Transpl* 2009; 15: 1133–1141
- 538 *Rockstroh JK, Bhagani S, Benhamou Y et al.* European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of chronic hepatitis B and C coinfection in HIV-infected adults. *HIV Med* 2008; 9: 82–88
- 539 *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
- 540 *Wong DK, Yim C, Naylor CD et al.* Interferon alpha treatment of chronic hepatitis B: randomized trial in a predominantly homosexual male population. *Gastroenterology* 1995; 108: 165–171
- 541 *Chen DK, Yim C, O'Rourke K et al.* Long-term follow-up of a randomized trial of interferon therapy for chronic hepatitis B in a predominantly homosexual male population. *J Hepatol* 1999; 30: 557–563
- 542 *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
- 543 *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
- 544 *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
- 545 *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
- 546 *Di Martino V, Thevenot T, Boyer N et al.* Serum alanine transaminase level is a good predictor of response to interferon alpha therapy for chronic hepatitis B in human immunodeficiency virus-infected patients. *Hepatology* 2000; 31: 1030–1031
- 547 *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
- 548 *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
- 549 *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
- 550 *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
- 551 *Johnson RM, Ristig MB, Overton ET et al.* Safety and tolerability of sequential pegylated IFN-alpha-2a and tenofovir for hepatitis B infection in HIV(+) individuals. *HIV Clin Trials* 2007; 8: 173–181
- 552 *Puoti M, Cozzi-Lepri A, Parainfo G 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

- 553 Matthews GV, Bartholomeusz A, Locarnini S et al. Characteristics of drug resistant HBV in an international collaborative study of HIV-HBV-infected individuals on extended lamivudine therapy. *AIDS* 2006; 20: 863–870
- 554 Kamili S, Sozzi V, Thompson G et al. Efficacy of hepatitis B vaccine against antiviral drug-resistant hepatitis B virus mutants in the chimpanzee model. *Hepatology* 2009; 49: 1483–1491
- 555 Sheldon J, Ramos B, Garcia-Samaniego J et al. Selection of hepatitis B virus (HBV) vaccine escape mutants in HBV-infected and HBV/HIV-coinfected patients failing antiretroviral drugs with anti-HBV activity. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 46: 279–282
- 556 Delaugerre C, Marcelin AG, Thibault V et al. Human immunodeficiency virus (HIV) Type 1 reverse transcriptase resistance mutations in hepatitis B virus (HBV)-HIV-coinfected patients treated for HBV chronic infection once daily with 10 milligrams of adefovir dipivoxil combined with lamivudine. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 1586–1588
- 557 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
- 558 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
- 559 Audsley J, Ariffin N, Yuen LK et al. Prolonged use of tenofovir in HIV/hepatitis B virus (HBV)-coinfected individuals does not lead to HBV polymerase mutations and is associated with persistence of lamivudine HBV polymerase mutations. *HIV Med* 2009; 10: 229–235
- 560 Tan J, Degertekin B, Wong SN et al. Tenofovir monotherapy is effective in hepatitis B patients with antiviral treatment failure to adefovir in the absence of adefovir-resistant mutations. *J Hepatol* 2008; 48: 391–398
- 561 Amini-Bavil-Olyaei S, Herbers U, Sheldon J et al. The rtA194T polymerase mutation impacts viral replication and susceptibility to tenofovir in hepatitis B e antigen-positive and hepatitis B e antigen-negative hepatitis B virus strains. *Hepatology* 2009; 49: 1158–1165
- 562 Amini-Bavil-Olyaei S, Vucur M, Luedde T et al. Differential impact of immune escape mutations G145R and P120T on the replication of lamivudine-resistant hepatitis B virus e antigen-positive and -negative strains. *J Virol* 2010; 84: 1026–1033
- 563 Lin PF, Nowicka-Sans B, Terry B et al. Entecavir exhibits inhibitory activity against human immunodeficiency virus under conditions of reduced viral challenge. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 1759–1767
- 564 McMahon MA, Jilek BL, Brennan TP et al. The HBV drug entecavir – effects on HIV-1 replication and resistance. *N Engl J Med* 2007; 356: 2614–2621
- 565 Sasadeusz J, Audsley J, Mijch A et al. The anti-HIV activity of entecavir: a multicentre evaluation of lamivudine-experienced and lamivudine-naïve patients. *AIDS* 2008; 22: 947–955
- 566 Lin K, Karwowska S, Lam E et al. Telbivudine exhibits no inhibitory activity against HIV-1 clinical isolates in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 2670–2673
- 567 Low E, Cox A, Atkins M et al. Telbivudine has activity against HIV-1. *AIDS* 2009; 23: 546–547
- 568 Milazzo L, Caramma I, Lai A et al. Telbivudine in the treatment of chronic hepatitis B: experience in HIV type-1-infected patients naïve for antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2009; 14: 869–872
- 569 Bellini C, Keiser O, Chave JP et al. Liver enzyme elevation after lamivudine withdrawal in HIV-hepatitis B virus co-infected patients: the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med* 2009; 10: 12–18
- 570 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
- 571 Matthews GV, Avihingsanon A, Lewin SR et al. A randomized trial of combination hepatitis B therapy in HIV/HBV coinfecting antiretroviral naïve individuals in Thailand. *Hepatology* 2008; 48: 1062–1069
- 572 Matthews GV, Seaberg E, Dore GJ et al. Combination HBV therapy is linked to greater HBV DNA suppression in a cohort of lamivudine-experienced HIV/HBV coinfecting individuals. *AIDS* 2009; 23: 1707–1715
- 573 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
- 574 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
- 575 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
- 576 Ragni MV, Belle SH, Im K et al. Survival of human immunodeficiency virus-infected liver transplant recipients. *J Infect Dis* 2003; 188: 1412–1420
- 577 Mindikoglu AL, Regev A, Magder LS. Impact of human immunodeficiency virus on survival after liver transplantation: analysis of United Network for Organ Sharing database. *Transplantation* 2008; 85: 359–368
- 578 Coffin CS, Stock PG, Dove LM et al. Virologic and clinical outcomes of hepatitis B virus infection in HIV-HBV coinfecting transplant recipients. *Am J Transplant* 2010; 10: 1268–1275
- 579 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
- 580 Buti M, Jardi 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
- 581 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
- 582 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
- 583 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
- 584 Raimondo G, Brunetto MR, Pontisso P et al. Longitudinal evaluation reveals a complex spectrum of virological profiles in hepatitis B virus/hepatitis C virus-coinfecting patients. *Hepatology* 2006; 43: 100–107
- 585 Lacombe K, Boyd A, Desvarieux M et al. Impact of chronic hepatitis C and/or D on liver fibrosis severity in patients co-infected with HIV and hepatitis B virus. *AIDS* 2007; 21: 2546–2549
- 586 Pontisso P, Ruvoletto MG, Fattovich G et al. Clinical and virological profiles in patients with multiple hepatitis virus infections. *Gastroenterology* 1993; 105: 1529–1533
- 587 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
- 588 Jardi R, Rodriguez F, Buti M et al. Role of hepatitis B, C, 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
- 589 Heidrich B, Deterding K, Tillmann HL et al. Virological and clinical characteristics of delta hepatitis in Central Europe. *J Viral Hepat* 2009; 16: 883–894
- 590 Antonucci G, Vairo F, Iacomi F et al. Role of hepatitis B virus, hepatitis D virus and other determinants on suppression of hepatitis C viraemia in HIV infected patients with chronic HCV infection: a longitudinal evaluation. *Scand J Infect Dis* 2008; 40: 928–934
- 591 Maida I, Rios MJ, Perez-Saleme L et al. Profile of patients triply infected with HIV and the hepatitis B and C viruses in the HAART era. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2008; 24: 679–683
- 592 Morsica G, Bagaglio S, Cicconi P et al. Viral interference between hepatitis B, C, and D viruses in dual and triple infections in HIV-positive patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 51: 574–581
- 593 Boyd A, Lacombe K, Miallhes P et al. Longitudinal evaluation of viral interactions in treated HIV-hepatitis B co-infected patients with additional hepatitis C and D virus. *J Viral Hepat* 2010; 17: 65–76
- 594 Soriano V, Barreiro P, Martin-Carbonero L et al. Treatment of chronic hepatitis B or C in HIV-infected patients with dual viral hepatitis. *J Infect Dis* 2007; 195: 1181–1183
- 595 Sarrazin C, Berg T, Ross RS et al. Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis C virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection. *Z Gastroenterol* 2010; 48: 289–351
- 596 Thomas HC, Lemon S, Zuckerman AJ. *Viral Hepatitis*. Malden, MA, Blackwell Publishing 2005
- 597 Ranger-Rogez S, Denis F. Hepatitis B mother-to-child transmission. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2004; 2: 133–145

- 598 Tabor E. Infections by hepatitis B surface antigen gene mutants in Europe and North America. *J Med Virol* 2006; 78 (Suppl 1): S43–S47
- 599 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
- 600 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
- 601 Kelly D. Viral hepatitis in children. *Adv Exp Med Biol* 2004; 549: 83–90
- 602 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
- 603 Lok AS, Lai CL. A longitudinal follow-up of asymptomatic hepatitis B surface antigen-positive Chinese children. *Hepatology* 1988; 8: 1130–1133
- 604 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
- 605 Deutsch J, Wirth S. Konsens über die Behandlung der chronischen Hepatitis B im Kindesalter. *Monatsschr Kinderheilkd* 2002; 150: 625–629
- 606 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
- 607 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
- 608 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
- 609 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
- 610 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
- 611 Vo Thi Diem H, Bourgois 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
- 612 Sokal E. Drug treatment of pediatric chronic hepatitis B. *Paediatr Drugs* 2002; 4: 361–369
- 613 Bortolotti F. Treatment of chronic hepatitis B in children. *J Hepatol* 2003; 39 (Suppl 1): S200–S205
- 614 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
- 615 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
- 616 Maria Elzbieta SL, Marek LD. Histological outcome of chronic hepatitis B in children treated with interferon alpha. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 7179–7182
- 617 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
- 618 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
- 619 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
- 620 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
- 621 Ozgenc 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
- 622 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
- 623 Gregorio GV, Jara P, Hierro L et al. Lymphoblastoid interferon alpha with or without steroid pretreatment in children with chronic hepatitis B: a multicenter controlled trial. *Hepatology* 1996; 23: 700–707
- 624 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
- 625 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
- 626 Marion SA, Tomm Pastore M, Pi DW et al. Long-term follow-up of hepatitis B vaccine in infants of carrier mothers. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 734–746
- 627 Beasley RP, Stevens CE, Shiao IS et al. Evidence against breast-feeding as a mechanism for vertical transmission of hepatitis B. *Lancet* 1975; 2: 740–741
- 628 de Martino M, Appendino C, Resti M et al. Should hepatitis B surface antigen positive mothers breast feed? *Arch Dis Child* 1985; 60: 972–974
- 629 Wang JS, Zhu QR, Wang XH. Breastfeeding does not pose any additional risk of immunoprophylaxis failure on infants of HBV carrier mothers. *Int J Clin Pract* 2003; 57: 100–102
- 630 Bracciale L, Fabbiani M, Sansoni A et al. Impact of hepatitis B vaccination in children born to HBsAg-positive mothers: a 20-year retrospective study. *Infection* 2009; 37: 340–343
- 631 Heininger U, Vaudaux B, Nidecker M et al. Evaluation of the compliance with recommended procedures in newborns exposed to HBsAg-positive mothers: a multicenter collaborative study. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29: 248–250