

## **Merkblatt Chronische Hepatitis B**

**Erforderliche Diagnostik:** HbsAG, GOT, GPT, Bilirubin, Quick, BB, Elektrophorese, ChE, aFP

**Vor Therapieeinleitung:** HbeAG, HbeAk, HBV-DNA, HDV-IgG-AK, HCV-AK, HIV-Test.

Wenn HCV-Ak positiv auch HCV-RNA + HCV-Genotyp. Wenn HIV-Test positiv, weitere HIV-Diagnostik.

Weitergehende Tests: ANA, AMA, SMA, Anti-LKM, Schilddrüsen-Ak, bei Zirrhose: alpha1-Fetoprotein

**Leberhistologie:** perkutan, bei V.a. Zirrhose evtl. Laparoskopie

**Therapieindikation:** chronisch aktive Hepatitis mit Dauer von mind. 6 Monaten, Transaminasen > 2x obere Norm, HBV-DNA >10<sup>4</sup> Kopien/ml (= ca 2000 IU/ml) beim Wildtyp und >10<sup>3</sup> Kopien/ml bei der Minusvariante (= HbeAg-negative Hepatitis B)

### **Therapiemöglichkeiten:**

#### **1.) PEG-Interferon 2alpha a (Pegasys®) 1x 180µg/Woche über 48 Wochen**

Gute Indikation: kurze Krankheitsdauer, niedrige Viruslast, hohe Entzündungszeichen, jüngere Patienten, Genotyp A, HbeAG pos. Chance der Serokonversion von HbeAg nach HBeAk > 30%

Kontraindikationen: Leberzirrhose Child B/C, unbehandelte Hypothyreose, schwere Depression, Auto-Immunhepatitis, schwere Niereninsuffizienz, Schwangerschaft, Alkoholabusus, Leuko-/Thrombopenie

Nebenwirkungen: Flare = Zunahme der Leberwerte nach mehreren Wochen. Fieber, grippeähnliche Symptome, Depressionen, Haarausfall, Leuko-/Thrombopenie, Exantheme, Hypothyreose

#### **2.) Nukleosid-/Nukleotid-Analoga:**

Allgemein: Therapie in allen Stadien möglich, auch bei Child C –Zirrhose, dabei sogar erforderlich.

Vorgehen nach sog. „Roadmap“: Therapie anfangen, nach 12 Wochen sollte die HBV-DNA auf 10%, nach 24 Wochen auf < 1000 cop/ml bzw 200 IU/ml, idealerweise sogar <300 cop bzw 60 IU/ml gesunken sein. Andernfalls Therapieumstellung auf anderes Präparat (s. Tabelle 1).

Dann alle 3 Monate Kontrolle von Leberwerten und HBV-DNA. Therapie meist über Jahre erforderlich,

Bei Verlust des HbsAG oder HbeAG-Serokonversion zusammen mit 2 Jahre anhaltend negativer HBV-DNA Absetzversuch mit intensiven Nachkontrollen eventuell bei Patienten ohne Zirrhose bei intensiver Nachbeobachtung möglich. Nach dem Absetzen Gefahr der heftigen Reaktivierung der Hepatitis (Flare). Nur bei HbsAG-Konversion mit Entwicklung von HbsAK > 100 ist eine relativ gefahrlose Therapiebeendigung möglich.

Bei Anstieg der DNA unter der laufenden Therapie (=virolog. Relapse) um Faktor 10 ist Umsteigen oder Add on - Therapie nach Tab. 2 erforderlich, auch wenn Leberwerte noch normal sind.

**Lamivudin (Zeffix®/Nucleosidanalogon):** 3mg/kg Körpergewicht, max. 100mg/Tag. Nach 5 Jahren ca 50% Resistenzen, besonders durch Auftreten der Mutante YMDD.

Nebenwirkungen: Übelkeit, Erbrechen, CK-Erhöhung, GPT-Erhöhung

Verlaufskontrolle: zunächst monatlich Transaminasen, dann vierteljährlich HBV-DNA, Leberwerte, HbeAg (wenn zu Beginn positiv)

Abbruch, wenn nach 24 Wochen kein Abfall der HBV-DNA . Bei Resistenzentwicklung Zugabe von Adefovir. (Add on)

**Adefovir (Hepsera®/Nucleotid-Analogon)** Primärtherapie möglich, insbesondere bei Unverträglichkeit von Lamivudin, oder als Zusatztherapie (Add on) bei sekundärer Lamivudinresistenz: 10 mg/Tag

Nebenwirkungen: Müdigkeit, gastrointestinale Beschwerden, Kreatininanstieg

Verlaufskontrollen: zunächst 14 täglich Kreatinin, sonst wie Lamivudin

Abbruchindikation: wie Lamivudin®

**Entecavir (Baraclude®) 0,5 mg/Tag (Nucleosidanalogon)** als Primärbehandlung. 1,0 mg bei Lamivudin-Vortherapie. Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz

Nebenwirkungen: Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Erbrechen, Diarrhö, Schwindel  
 Meist höhere primäre Ansprechraten als Lamivudin oder Adefovir

**Telbivudin** (Sebivo®) 600 mg/Tag (orales Nucleosidanalogen), Dosisbeschränkung bei Niereninsuffizienz. Primärtherapie möglich

Nebenwirkungen: u.a. Flare mit Leberdekomensation bei Child B/C-Patienten, Myopathien, Husten, abdominelle Probleme, Lipaseanstieg, Husten, Hautausschlag, Arthralgien, neurolog. Probleme, Flare nach Absetzen

Verlaufskontrollen: Transaminasen und Leberfunktion regelmäßig, besonders in den ersten 6 Wochen

**Tenofovir** (Viread®/Nucleotidanalogen), 245mg/Tag, noch nicht offiziell zugelassen, aber gut wirksam

**Besonderheit: HbeAg-Negativität** (= Precore-Mutante oder sog. Minus-Variante): hier nur selten Ausheilung durch Interferon möglich, daher entweder sofort nach IFN-Therapie (12 Monate Dauer) Anschlußtherapie mit Nucleos/tidanaloga oder Primärtherapie mit Nucleos/tidanaloga-Monotherapie Absetzversuch möglich, wenn HBV-DNA > 1 Jahr unter Therapie negativ.

Hinweise auf Resistenzentwicklung: Anstieg der HBV-DNA um das > 10fache. Dann kurzfristige Kontrolle und ggfs. Add-on Therapie bzw. Regimewechsel. Dieser virologischen Resistenz folgt sonst einige Monate später der Transaminasenanstieg.

Bei allen Virostatika außer Telbivudin (dort aber erhöhte Abortgefahr) sichere Empfängnisverhütung erforderlich.

**Tabelle 1: Vorgehen bei primärem Therapieversagen:**

| Nicht ausreichendes Ansprechen auf | Folgetherapie empfehlenswert mit                  |
|------------------------------------|---|
| Lamivudin                          | Entecavir<br>Adefovir<br>Telbivudin               |
| Adefovir                           | Entecavir<br>Telbivudin<br>Lamivudin<br>Tenofovir |
| Entecavir                          | Adefovir<br>Tenofovir                             |
| Telbivudin                         | Adefovir<br>Entecavir<br>Tenofovir                |
| Tenofovir                          | Entecavir<br>Telbivudin<br>Lamivudin              |

**Tabelle 2: Vorgehen bei sekundärem Therapieversagen**

|  |   |
|--|---|
| Resistenzentwicklung unter                 |   |
| Lamivudin                                  | Zugabe von Adefovir (Add on)<br>Zugabe oder Wechsel von/auf Tenofovir     |
| Adefovir-Primärtherapie                    | Zugabe von Entecavir<br>Zugabe von Telbivudin<br>Zugabe von Lamivudin     |
| Adefovir nach vorheriger Lamivudintherapie | Zugabe von Entecavir<br>Wechsel auf Tenofovir                             |
| Adefovir-Lamivudin-Kombination             | Wechsel von Lamivudin auf Entecavir<br>Wechsel von Adefovir auf Tenofovir |
| Entecavir                                  | Zugabe von Adefovir<br>Zugabe von Tenofovir                               |
| Telbivudin                                 | Zugabe von Adefovir<br>Zugabe von Tenofovir<br>(Wechsel auf Entecavir)    |
| Tenofovir                                  | Zugabe von Entecavir<br>Zugabe von Telbivudin<br>Zugabe von Lamivudin     |

Bitte unbedingt die Fachinformationen der aufgeführten Medikamente und die Hepatitis B-Leitlinie der DGVS 2007 beachten. Eine Zusammenarbeit mit einem erfahrenen Gastroenterologen und/oder dem Kompetenznetz Hepatitis ist anzuraten.