

# Hepatitis B, C und D

## Häufige Fragen und Antworten zu viralen Leberinfektionen

**Patienten mit viralen Hepatitiden sind für den Hausarzt oft nicht leicht zu managen. Im akuten Fall muss eine schnelle, teilweise stationäre Behandlung erfolgen. Bei chronischen Verläufen kommt es darauf an, die richtige Diagnose zu stellen, vorhandene Komplikationen einzudämmen beziehungsweise im Vorfeld zu verhindern. Auch die Prophylaxe und gezielte Massnahmen gegen eine Infektionsausbreitung spielen eine Rolle. In diesem Beitrag liegt der Fokus auf parenteral übertragbaren viralen Hepatitiden B, C und D.**

Christoph Sarrazin und Elena Durmashkina

### Hepatitis B

Das Hepatitis-B-Virus (HBV) ist ein umhülltes DNA-Virus. Mehrere HBV-Genotypen (A–I) mit unterschiedlichem Verhalten hinsichtlich der Fibroseprogression und des HCC-Risikos sind bekannt.

### Übertragung

Die Übertragung erfolgt parenteral ausschliesslich von Mensch zu Mensch, wobei schon kleinste Blutmengen für eine Infektion ausreichend sein können. Die hauptsächlichen Risiken für die parenterale Übertragung sind – neben heterosexuellem Geschlechtsverkehr – Drogenabhängigkeit, Tätowierungen und Piercings. MSM (Männer, die Sex mit Männern haben) tragen ebenfalls ein erhöhtes Risiko. Betroffen sind zudem Berufstätige im Gesundheitswesen und Einwoh-

ner von Gemeinschaftseinrichtungen. Mit einer Prävalenz von zirka 3 Prozent gehört die Hepatitis B zu einer der häufigsten Infektionskrankheiten mit etwa 240 Millionen Erkrankten weltweit. In Deutschland liegt die Krankheitshäufigkeit in der erwachsenen Bevölkerung bei 0,3 Prozent (1). Migranten aus Osteuropa und Asien sind vermehrt betroffen. In der Schweiz sind zirka 1,5 Prozent der Bevölkerung mit einer viralen Hepatitis infiziert; sowohl für die Hepatitis C als auch die Hepatitis B geht man von zirka 40 000 Betroffenen aus. Jährlich werden 1200 Fälle chronischer Hepatitis B und 1500 Fälle chronischer Hepatitis C neu diagnostiziert. Zur Menge der jährlichen Neuansteckungen liegen keine gesicherten Zahlen vor (1a).

### Impfung

Eine Hepatitis-B-Schutzimpfung ist in Deutschland seit 1995 Bestandteil der von der Ständigen Impfkommision (STIKO) empfohlenen Grundimmunisierung bei Kindern. Bei Erwachsenen handelt es sich um eine Indikationsimpfung bei bestimmten Bevölkerungsgruppen mit erhöhtem Expositionsrisiko. Eine Vortestung auf bereits bestehende Immunität gegen eine Hepatitis B wird nicht generell empfohlen.

Die Grundimmunisierung umfasst drei Impfungen zu den Zeitpunkten 0, 1 und mindestens 6 Monate. Für einen besonders raschen Schutz ist das Schema 0-7-21 Tage für einige Präparate, und danach einer vierten Impfung nach einem Jahr, zugelassen. Eine Überprüfung des Impferfolgs ist bei der Grundimmunisierung bei Kindern nicht notwendig (2).

In der Schweiz ist die Basisimpfung gegen Hepatitis B seit 1998 in erster Linie für Jugendliche im Alter von 11 bis 15 Jahren empfohlen (3 Dosen zum Zeitpunkt 0, 1, 6 Monate). Sie kann aber in jedem Alter verabreicht werden. Für Jugendliche im Alter von 11 bis 15 Jahren ist alternativ auch ein Impfschema mit zwei Dosen (Zeitpunkt 0 und 4 bis 6 Monate) möglich, jedoch nur mit den für dieses Zweidosenschema zugelassenen Produkten (Erwachsenendosis); diese Empfehlung ist ebenso gültig, wenn nur die erste Dosis noch vor dem 16. Geburtstag verabreicht wurde. Die HB-Impfung ist auch bei Säuglingen mit hexavalentem DTPa-IPV-Hib-HBV-Impfstoff möglich (4 Dosen mit 2, 4, 6 und 15 bis 18 Monaten bzw. beschleunigt mit 2, 3, 4 und 12 bis 15 Monaten). Im Rahmen der generellen Impfung ist keine serologische Erfolgskontrolle notwendig. Es wird empfohlen, die Impfung gegebenenfalls nachzuholen, ausser es liegt kein Expositionsrisiko vor. Das Nachholen der Grundimmunisierung für Erwachsene ab 16 Jahre kann in jedem Alter erfolgen (3 Dosen zu den Zeitpunkten 0, 1 und 6 Monate) (2a).

## MERKSÄTZE

- ❖ Die Hepatitis-B-Impfung wird als Basisimpfung empfohlen. Sie schützt gleichzeitig vor Hepatitis D (HDV).
- ❖ Bei jeder Neudiagnose einer Hepatitis B (HBV) sowie jeder unklaren Exazerbation der chronischen Hepatitis-B-Infektion sollten die HDV-Antikörper bestimmt werden.
- ❖ Eine Impfung gegen Hepatitis C wird es auf absehbare Zeit nicht geben.

### Hepatitis B – Fallbericht

Ein 35-jähriger Mann wurde HBsAg-positiv getestet und in die Lebersprechstunde überwiesen. Er ist beschwerdefrei. GPT ist mit 65 IU/ml erhöht, HBeAg negativ. Die Viruslast beträgt 5700 IU/ml. Koinfektionen bestehen nicht. Sonografisch liegt ein unauffälliger Leberbefund vor, in der transienten Elastografie zeigt sich allerdings eine mittelgradige Fibrose (F2).

Bei der Therapieauswahl wird der Kinderwunsch des Patienten berücksichtigt und eine Behandlung mit Tenofovir begonnen. Schon nach 3 Monaten ist keine HBV-DNA mehr nachweisbar. Das Medikament muss unter regelmässiger Kontrolle der Nierenretentionsparameter, Transaminasen und der Viruslast dauerhaft eingenommen werden. Bei der Lebensgefährtin des Patienten ist eine chronische Hepatitis B auszuschliessen. Im Falle des fehlenden Schutzes (HBsAk-Titer < 100 IU/ml) sollte sie geimpft werden.

Tabelle:

#### Beispiele der Interpretation von HBV-Serologien

Serologische Konstellation	Interpretation
HBsAg negativ HBsAk < 10 IU/l HBcAk negativ	kein Kontakt mit HBV, keine Immunität gegenüber HBV
HBsAg negativ HBsAk > 100 IU/l HBcAk negativ	geimpft gegen HBV, Impfschutz vorhanden
HBsAg negativ HBsAk > 10 IU/l HBcAk positiv	durchgemachte HBV, kein Hinweis auf Chronifizierung, im Zweifelsfall zusätzlich HBV-DNA-Bestimmung zum Ausschluss chronischer Replikation
HBsAg positiv HBsAk < 10 IU/l HBcAk positiv	chronische Hepatitis B anzunehmen, HBeAg/Ak- und HBV-DNA-Bestimmung zur weiteren Differenzierung

#### Infektiosität

Eine Ansteckungsfähigkeit besteht unabhängig von den Krankheitssymptomen grundsätzlich bei jedem Patienten mit nachweisbarem HBsAg beziehungsweise positiver HBV-DNA. Eine hohe Infektiosität ist in der Regel schon einige Wochen vor Krankheitsausbruch feststellbar und hängt im Verlauf stark vom Ausmass der Virämie und von der Art des Kontakts ab (3).

#### Akute Hepatitis B

Die Inkubationszeit beträgt im Schnitt 60 bis 120 Tage. Nach einem Prodromalstadium mit unspezifischen Symptomen entwickeln zirka 30 Prozent der Patienten einen ikterischen Verlauf. Klinisch inapparente Verläufe sind besonders bei Kindern häufig. Dagegen zeigen sich fulminante und prothrahierte Verläufe vor allem bei Patienten mit vorbestehenden anderen Lebererkrankungen oder bei Simultaninfektion mit anderen viralen Hepatitiden.

#### Chronische Hepatitis B

Während bei Erwachsenen eine Chronifizierung mit positivem HBsAg über mehr als 6 Monate nur in maximal 5 Prozent der Fälle auftritt, findet sich diese bei vertikaler Übertragung und bei (Klein-)Kindern in bis zu 90 Prozent der Fälle (4). Bei 10 bis 20 Prozent der Patienten sind extrahepatische Manifestationen festzustellen (5). Patienten mit niedrig replikativer chronischer Hepatitis B (Viruslast < 2000 IU/ml) und unter antiviraler Therapie mit einem Nukleos(t)idanalogen (vgl. unten) haben ein geringes Risiko für die Progression der Lebererkrankung. Allerdings besteht auch bei supprimierter Virusreplikation ein Risiko für die Entwicklung eines Leberzellkarzinoms (HCC), weshalb eine kontinuierliche Überwachung in 6- bis 12-monatigen Abständen notwendig ist.

#### Diagnostik

Zur Basisdiagnostik bei Verdacht auf Virushepatitis gehören die Transaminasen, die GGT, AP und das Bilirubin sowie das Blutbild und die INR/Quick, um die Lebersyntheseleistung zu beurteilen. Der sonografische Befund einer akuten Hepatitis kann eine Organvergrösserung zeigen, ist sonst allerdings recht unspezifisch.

Bei chronischen Verläufen sollte der Arzt auf Zeichen der Leberfibrose beziehungsweise -zirrhose und der portalen Hypertonie achten.

Bis auf seltene Ausnahmen erfolgt die Diagnose einer akuten oder chronischen Hepatitis B über den Nachweis des HBs-Antigens. Um die Aktivität der Erkrankung zu bestimmen, werden zusätzlich das HBeAg und die HBV-DNA untersucht. Bei Patienten mit ausgeheilter Hepatitis B sind typischerweise Anti-HBc- wie auch Anti-HBs-Antikörper nachweisbar, während nach alleiniger Impfung nur Anti-HBs gefunden werden (vgl. Tabelle).

#### Therapie

Eine akute Hepatitis B sollte bei Zeichen eines schweren Verlaufs mit Abfall der Lebersyntheseparameter antiviral behandelt werden. Bei der chronischen Hepatitis B besteht meist eine Therapieindikation bei Patienten mit einer Viruslast von mehr als 2000 IU/ml und Zeichen einer Hepatitis (in der Regel GPT-Erhöhung) (6). Die Therapie der akuten Hepatitis B erfolgt in der Regel symptomatisch und nur bei schweren Fällen mit der Gabe eines Nukleos(t)idanalogs (Entecavir oder Tenofovir) (7).

Zur Therapie der chronischen Hepatitis B wird in den meisten Fällen in Deutschland einmal täglich ein Nukleos(t)idanalogen (Entecavir oder Tenofovir) oral gegeben. Hierbei kommt es im Verlauf von Wochen bis Monaten bei praktisch allen Patienten zu einem Abfall der HBV-DNA-Konzentration unter 200 IU/ml. Parallel nimmt die Entzündungsaktivität ab. Meist ist eine Dauertherapie notwendig.

Alternativ kann eine zeitlich begrenzte Therapie mit PEG-Interferon alpha subkutan einmal pro Woche bis zu einem Jahr durchgeführt werden, was in maximal 10 Prozent der Fälle zu einem HBs-Antigenverlust mit gegebenenfalls Anti-HBs-Serokonversion führen kann. Die Therapie mit PEG-Interferon alpha ist allerdings schlecht verträglich und unter anderem bei Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose kontraindiziert.

### Hepatitis D

Das Hepatitis-D-Virus ist ein inkomplettes RNA-Virus, das in seiner Replikation auf das Hepatitis-B-Virus angewiesen ist. Folglich kann ein Patient nur mit Hepatitis D infiziert sein, wenn die parenteral übertragbare Infektion entweder gleichzeitig mit dem HBV als Simultaninfektion erworben wird oder bei bestehender chronischer Hepatitis B als Superinfektion dazukommt (8).

In Deutschland werden jährlich weniger als 20 Patienten mit neu diagnostizierter HDV-Infektion an das Robert-Koch-Institut gemeldet. Unter 5 Prozent der Patienten mit HBsAg-Positivität sind gleichzeitig mit HDV infiziert. Mit einer höheren Prävalenz ist bei Patienten mit Migrationshintergrund aus süd- und osteuropäischen Ländern zu rechnen. Auch in der Schweiz ist die Hepatitis D sehr selten (1a).

### Impfung

Eine Hepatitis-B-Impfung bietet aus oben genannten Gründen gleichzeitig einen Schutz gegen die HDV-Infektion.

### Infektiosität und Verlauf

Von einer Infektiosität ist auszugehen, solange man HDV-RNA im Blut nachweisen kann. Eine Simultaninfektion zeichnet sich durch einen schweren Verlauf aus, heilt allerdings in der Mehrzahl der Fälle aus. Bei einer häufig klinisch uncharakteristischen Superinfektion kommt es dagegen in über 90 Prozent der Fälle zu einer Chronifizierung, was zu einem insgesamt komplizierteren Verlauf, einer schnelleren Progression zur Zirrhose und einem grösseren Risiko für die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) führt (9).

### Diagnostik

Bei jeder Neudiagnose einer Hepatitis B sowie jeder unklaren Exazerbation der chronischen Hepatitis-B-Infektion sollten die HDV-Antikörper bestimmt werden. Bei Positivität wird eine qualitative HDV-RNA-Bestimmung zur Bestätigung einer aktiven Infektion angeschlossen.

### Therapie

Bis auf wenige Ausnahmen besteht bei der HBV/HDV-Koinfektion eine Therapieindikation. Die einzige derzeit verfügbare Therapie ist PEG-Interferon alpha. Bei weniger als 20 Prozent der Patienten kann damit eine dauerhafte Elimination des Hepatitis-D-Virus erreicht werden. Bei fortge-

schrittener Zirrhose bleibt oft nur die Lebertransplantation. Neue Therapieoptionen werden in Studien evaluiert, sind aber auf absehbare Zeit nicht verfügbar.

### Hepatitis C

Das Hepatitis-C-Virus ist ein RNA-Virus. Es werden 7 Genotypen mit zahlreichen Subtypen unterschieden. In Europa kommen die HCV-Genotypen 1 und 3 am häufigsten vor. Etwa 2 bis 2,5 Prozent der Weltbevölkerung leiden an einer chronischen Hepatitis C. In Deutschland geht man von einer Zahl von etwa 300 000 chronisch infizierter Patienten aus, von denen jedoch erst zirka die Hälfte diagnostiziert ist. In der Schweiz schätzt man, dass 40 000 Patienten chronisch mit Hepatitis C infiziert sind (1a).

### Impfung

Eine Impfung gegen Hepatitis C wird es auf absehbare Zeit nicht geben.

### Übertragung und Infektiosität

Eine Infektiosität ist anzunehmen, solange man HCV-RNA im Blut nachweisen kann. Die häufigsten Übertragungswege sind Nadelstichverletzungen sowie die Ansteckung durch Blut und Blutprodukte (bevor im Jahr 1991 in Deutschland ein Routinescreening in den Blutbanken eingeführt wurde). In der Schweiz wurde das Blut seit 1980 routinemässig auf Hepatitis-B-Viren getestet, seit 1990 auch auf Hepatitis C (9a). Während das Übertragungsrisiko in einer heterosexuellen monogamen Beziehung niedrig ist (10), ist das Risiko bei MSM hoch (11).

### Diagnostik

Wegen der hohen Dunkelziffer sollte – neben allen Patienten mit erhöhten Leberwerten – jedem Menschen mit Risikofaktoren wie Drogenabusus, Bluttransfusionen und Migrationshintergrund ein HCV-Test angeboten werden. Der Nachweis von HCV-Antikörpern beweist einen Kontakt mit dem Virus, wobei eine Serokonversion erst innerhalb von einigen Wochen nach der Infektion stattfindet. Die akute beziehungsweise chronische Infektion lässt sich durch den Nachweis der HCV-RNA beweisen (12). Für die Therapieauswahl ist eine HCV-Genotypisierung erforderlich.

### Akute Hepatitis C

Die Inkubationszeit beträgt im Schnitt 6 bis 12 Wochen. Eine fulminante Hepatitis C ist selten. Nach einer akuten Infektion mit meist unspezifischen Symptomen kommt es in rund 70 Prozent der Fälle zur Chronifizierung.

### Chronische Hepatitis C

Eine chronische Hepatitis C liegt vor, wenn die HCV-RNA länger als 6 Monate nachweisbar ist. Der Verlauf ist oft asymptomatisch, die Beschwerden sind unspezifisch. Die Transaminasenerhöhung übersteigt meist nicht das Zwei- bis Dreifache der Norm. Extrahepatische Manifestationen sind nicht selten zu beobachten (13). Dabei handelt es sich um hämatologische Erkrankungen, Autoimmunphänomene sowie renale und dermatologische Manifestationen. Unbehandelt entwickelt sich bei etwa 20 bis 30 Prozent der chronisch Erkrankten innerhalb von 20 bis 30 Jahren eine Leberzirrhose.

## Hepatitis C – Fallbericht

Eine 21-jährige Frau stellt sich in der Lebersprechstunde vor. Sie hat nach einmaligem intravenösem Drogenkonsum als Teenager eine chronische Hepatitis C, die 2011 diagnostiziert wurde. Ein Jahr später wurde ein Therapieversuch mit PEG-Interferon alpha unternommen, der erfolglos blieb.

Bei der jungen Patientin konnte ein HCV-Genotyp 1a mit einer Viruslast von 2 030 000 IU/ml ohne weitere Koinfektionen diagnostiziert werden. Bei leicht erhöhter GPT lag sonografisch ein unauffälliger Leberbefund vor. In der transienten Elastografie stellte man eine geringe Fibrose (F1) fest. Nach negativer Resistenztestung wurde eine Therapie mit Elbasvir/Grazoprevir eingeleitet.

**<http://www.hepatitis-schweiz.ch>**

Die Initiative «Hepatitis Schweiz» knüpft ein schweizerisches Kompetenznetzwerk im Bereich der viralen Hepatitis mit besonderem Augenmerk auf die Aspekte der öffentlichen Gesundheit. Folgende Ziele werden angestrebt:

- ❖ eine Strategie für die Elimination von viraler Hepatitis in der Schweiz entwickeln, implementieren und umsetzen;
- ❖ das Netzwerk Schweizer Hepatitis-Strategie unterhalten;
- ❖ Ärzten, Patienten und der Öffentlichkeit Informationen über die viralen Hepatitiden zur Verfügung stellen;
- ❖ die Plattform [www.hepatitis-schweiz.ch](http://www.hepatitis-schweiz.ch) unterhalten und fortlaufend aktualisieren.

Unter [www.hepatitis-schweiz.ch](http://www.hepatitis-schweiz.ch) finden sich umfassende Informationen zu den verschiedenen Hepatitiden, ihren Übertragungswegen, Risikogruppen, Symptomen, Diagnostik, therapeutischen Optionen und Prävention.

**Therapie**

In den letzten Jahren hat die Therapie mit direkt antiviralen Agenzien (DAA) die eingeschränkt wirksame und nebenwirkungsreiche Interferon-alpha-basierte Therapie abgelöst. Dies führte zu einer Revolution der Behandlungsmöglichkeiten. Derzeit sind verschiedene Protease-, NS5A- und Polymerase-Inhibitoren auf dem Markt, die als orale Kombinationstherapien bei praktisch allen HCV-Genotypen und Konstellationen in über 95 Prozent der Fälle zu einer dauerhaften Viruseradikation führen. Die Dauer der Therapie beträgt typischerweise 12, in ausgewählten Fällen 8 Wochen, und sie ist sehr gut verträglich. Die Auswahl einer geeigneten Kombinationstherapie, die bei einigen Patienten um Ribavirin erweitert werden muss, erfolgt auf der Basis des HCV-Geno- und -Subtyps, der Vortherapie, der Viruslast und einer (dekompensierten) Zirrhose. Eine Zirrhose, HIV-Koinfektion sowie eine Methadonsubstitutionstherapie stellen meist keine Kontraindikation dar (14). Arzneimittelwechselwirkungen sind zu beachten. Das Ansetzen neuer Medikamente

während der Therapie mit DAA sollte mit dem behandelnden Hepatologen abgesprochen werden. ❖

**Korrespondenzadresse:**

Prof. Dr. med. Christoph Sarrazin

St. Josefs Hospital, Medizinische Klinik II und Leberzentrum  
D-65189 Wiesbaden

Internet: [www.leberzentrum-wiesbaden.de](http://www.leberzentrum-wiesbaden.de)

Interessenlage: Beratung: Abbott, AbbVie, BMS, Gilead, Intercept, Janssen, Merck/MSD, Roche. Forschungsunterstützung: Abbott, Gilead, Janssen, Roche, Siemens. Vortragstätigkeiten: Abbott, Abbvie, BMS, Gilead, Intercept, Janssen, Merck/MSD, Roche, Siemens.

**Literatur:**

1. Poethko-Müller C et al.: Die Seroepidemiologie der Hepatitis A, B und C in Deutschland. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Bundesgesundheitsblatt 2013; 56(5-6): 707-715.
- 1a. <http://www.hepatitis-schweiz.ch>, abgerufen am 24.10.2017.
2. RKI\_Ratgeber für Ärzte. Hepatitis B und D. [www.rki.de](http://www.rki.de)
- 2a. Schweizer Impfplan 2017.
3. Gerlich W et al.: Infektiosität des Hepatitis-B-Virus. Hepatitis & More 2012; 1: 32-41.
4. McMahon BJ 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.
5. Han SH: Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis B. Clin Liver Dis 2004; 8: 403-418.
6. Cornberg M et al.: Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis B virus infection – the German guideline. Z Gastroenterol 2011; 49: 871-930.
7. European Association for the Study of the Liver: EASL Clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. J Hepatol 2012; 57: 167-185.
8. Wedemeyer H, Manns MP: Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: update and challenges ahead. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2010; 7: 31-40.
9. Hughes SA et al.: Hepatitis delta virus. Lancet 2011; 378: 73-85.
10. Vandelli C et al.: Lack of evidence of sexual transmission of hepatitis C among monogamous couples: results of a 10-year prospective follow-up study. Am J Gastroenterol 2004; 99: 855-859.
11. Boesecke C et al.: Diagnosis and treatment of acute hepatitis C virus infection. Infect Dis Clin North Am 2012; 26: 995-1010.
12. Sarrazin C 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(2): 289-351.
13. Zignego AL, Craxi A: Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. Clin Liver Dis 2008; 12: 611-636.
14. Sarrazin C et al.: S3 Guideline hepatitis C addendum. Z Gastroenterol 2015; 53 (4): 320-34.

Diese Arbeit erschien zuerst in «Der Allgemeinarzt» 8/2017. Die Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Verlag und Autoren. Die Angaben zur Schweiz wurden von der Redaktion ARS MEDICI gemäss Schweizerischem Impfplan und dem Bundesamt für Statistik übernommen und ergänzt.