

Institut für Klinische Pharmakologie

J. Reichen, P.J. Grob im Namen der SEVHEP*

Hepatitis B Virusinfektion: Diagnose, klinische Folgen, Therapie und Prophylaxe

Hepatitis B: Diagnosis, Natural History, Treatment and Prevention

Zusammenfassung

Wir geben einen Überblick über die klinische Epidemiologie der Hepatitis B in der Schweiz, über die Struktur des Hepatitis B Virus und die serologische Diagnostik und besprechen Prävention und Behandlung. Die wichtigsten Schlussfolgerungen sind folgende:

1. Die Hepatitis B ist einer Prophylaxe gut zugänglich. Jugendliche sollten vor Aufnahme der sexuellen Aktivität geimpft werden. Schwangere sollten auf Hepatitis B getestet und gegebenenfalls der Säugling aktiv und passiv immunisiert werden.
2. Bei einer akuten Hepatitis B muss die Umgebung abgeklärt und gegebenenfalls geimpft werden. Eine Behandlung ist nicht notwendig.
3. Bei der chronischen Hepatitis B stehen die Interferone und zur Zeit das Lamivudin als Virostatika zur Verfügung. Vor- und Nachteile der verschiedenen Therapieformen werden diskutiert.

Schlüsselwörter: Mortalität – Morbidität – Interferon – Lamivudin – Impfung

Die Hepatitis B ist weltweit mit 400 Millionen Infizierten eines der grössten infektiologischen Probleme [1]; in der Schweiz rechnet man mit ca. 20 000 Virusträgern. Die Zahl der dem BAG jährlich gemeldeten Fälle von akuter Hepatitis B nahm zwar anfangs der 90er Jahre ab, stagniert aber seit 1995 bei 200–250/Jahr.

Mit der selektiven Impfung von Personen mit Risikoverhalten war 1980 begonnen worden, mit der generellen Impfung aller Kinder zwischen 12 und 15 Jahren 1998.

In der Schweiz sind aktuell zwei Medikamente zur Behandlung der Hepatitis B registriert, nämlich α -Interferon (zwei Präparate) und Lamivudin. Daneben hat das Famciclovir Aktivität gegen das HBV, ist jedoch vom Bundesamt für Sozialversicherungen für diese Indikation nicht zugelassen. Mit der Einführung weiterer Virostatika ist in den nächsten Jahren zu rechnen. Ziel dieser Übersicht ist es, kurz wesentliche Eigenschaften des HBV, den natürlichen Verlauf der Infektion und die Diagnostik zu beleuchten und auf die aktuelle und zukünftige Behandlung sowie die Impfung einzugehen.

Epidemiologie der Hepatitis B in der Schweiz

Die Übertragung erfolgt sexuell und über kontaminiertes Blut. Daneben ist die vertikale Übertragung von Mutter

* Mitglieder der SEVHEP (Schweizer Experten für Virale Hepatitis): Dr. J. J. Burckhardt, Prof. H.-J. Burkhardt, PD Dr. G. Cathomas, PD Dr. A. Cerny, Dr. J.-F. Dufour, Prof. P. Erb, Dr. W. Fierz, Dr. M. Flepp, Prof. P. Francioli, R. Frey, Prof. M. Frey-Wettstein, Prof. J.-J. Gonvers, Dr. M. Gorgiewski, Prof. P.J. Grob, Prof. A. Hadengue, Dr. R. Hämmig, PD Dr. M. Heim, Dr. Ch. Herzog, Dr. C. Jakobi, Dr. Ch. Jendrszok, Dr. H. I. Joller, Dr. R. Kammerlander, Dr. D. Lavanchy, Dr. A. Mantegani, PD Dr. L. Matter, Dr. F. Méan, Dr. D. Meili, PD Dr. Ch. Meyenberger, PD Dr. B. Meyer-Wyss, G. Michel, Dr. F. Negro, Prof. G. Pantaleo, Prof. L. Perrin, Prof. J.-C. Piffaretti, Prof. M. Pirovino, Dr. P. A. Raeber, Prof. J. Reichen, PD Dr. E.L. Renner, Dr. M. Rickenbach, Prof. G. Siegl, Prof. R. Steffen, PD Dr. J. Steurer, Dr. M. Weitz, C. Young, Dr. A. Zehnder, Prof. A. Zimmermann

auf Kind während der Geburt vor allem in der zweiten und dritten Welt nach wie vor eine wichtige Quelle. Bezüglich der Inzidenz (Abb. 1) erhält man die zuverlässigsten Daten aus dem Schweizerischen Meldewesen (Meldung aller Laboratorien, ergänzt durch Meldung der behandelnden Ärzte); dort zeigt sich ein deutlicher Rückgang der Inzidenz der akuten Hepatitis B. In absoluten Zahlen wurden 350–500 Fälle/Jahr zwischen 1988 und 1995 gemeldet. Diese verminderten sich auf 200–250 Fälle/Jahr zwischen 1996 und 1999. Diese Reduktion ist vor allem auf

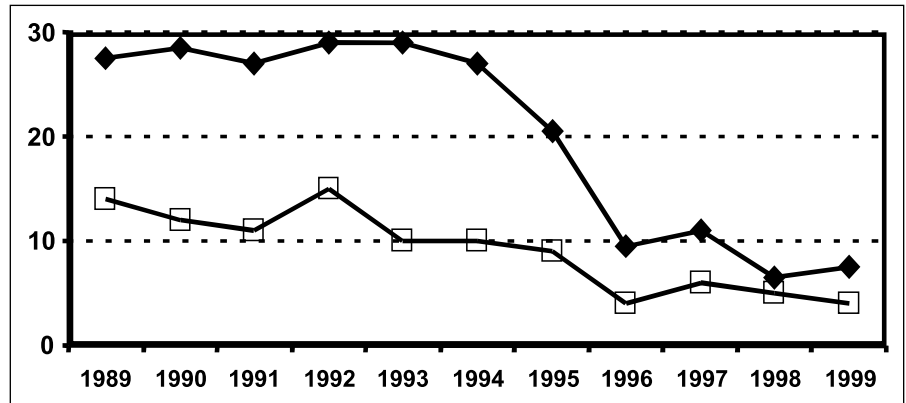


Abb. 1: Inzidenz der akuten Hepatitis in der Schweiz (n/100 000) für Männer (◆) und Frauen (□); gezeichnet nach 'Infektionskrankheiten in der Schweiz 1999' BAG.

Summary

This article gives an overview on the clinical epidemiology of hepatitis B in Switzerland. It considers structure of the hepatitis B virus, serologic diagnosis of hepatitis B and its prevention and treatment. The main conclusions are as follows:

1. Hepatitis B prophylaxis is available. Juveniles should be vaccinated before taking up sexual activity. Pregnant women should be tested and their offspring immunised actively and passively when there is evidence of infection.
2. In cases of acute hepatitis B contact persons should be tested and vaccinated where appropriate. Treatment is not indicated.
3. For the treatment of chronic hepatitis B interferons and lamivudine are currently available. Advantages and shortfalls of the different forms of treatment are discussed.

Key words: mortality – morbidity – interferon – lamivudin – vaccination

einen Rückgang der Übertragung via i.v. Drogenabusus von 50% auf 16% zurückzuführen. Die wichtigste betroffene Gruppe sind heute Personen mit ungeschützten sexuellen Kontakten mit wechselnden Partnern ungeachtet der sexuellen Orientierung. Da nicht jede HBV-Infektion zu einer klinisch manifesten akuten Hepatitis führt, ist die Zahl jährlicher Neuinfektionen grösser. Zur Prävalenz in der Schweiz liegen wenig publizierte Daten vor. Gemäss Daten 1998/99 wurde bei 115/100 000 Erstspendern von Blut HbsAg nachgewiesen, wobei der freiwillige Selbstauschluss von Personen mit erhöhtem Risiko zu berücksichtigen ist. Gemäss einer Datenanalyse 1997–1999 betrug die HBs-Ag-Inzidenz bei Mehrfachspendern 1.64/100 000. In einer Prävalenzstudie bei Schwangeren liessen sich anti-HBc bei 3.3% der Schweizerinnen und bei 13.5% der Ausländerinnen nachweisen [2]. Im Detail zeigten 0.77% HBs-Ag, 1.2% «anti-HBc allein» und 5.2% anti-HBs (Immunität). Die höchste Durchseuchung existiert nach wie vor bei i.v. Drogenkonsumenten: Die Prävalenz für alle Marker beträgt – je nach Konsumdauer und -intensität 30–70%, wovon 4–10% HBsAg haben, 40–50% anti-HBs und 30–40% «anti-HBc allein» (PJ Grob, nichtpublizierte Beobachtungen und [3].

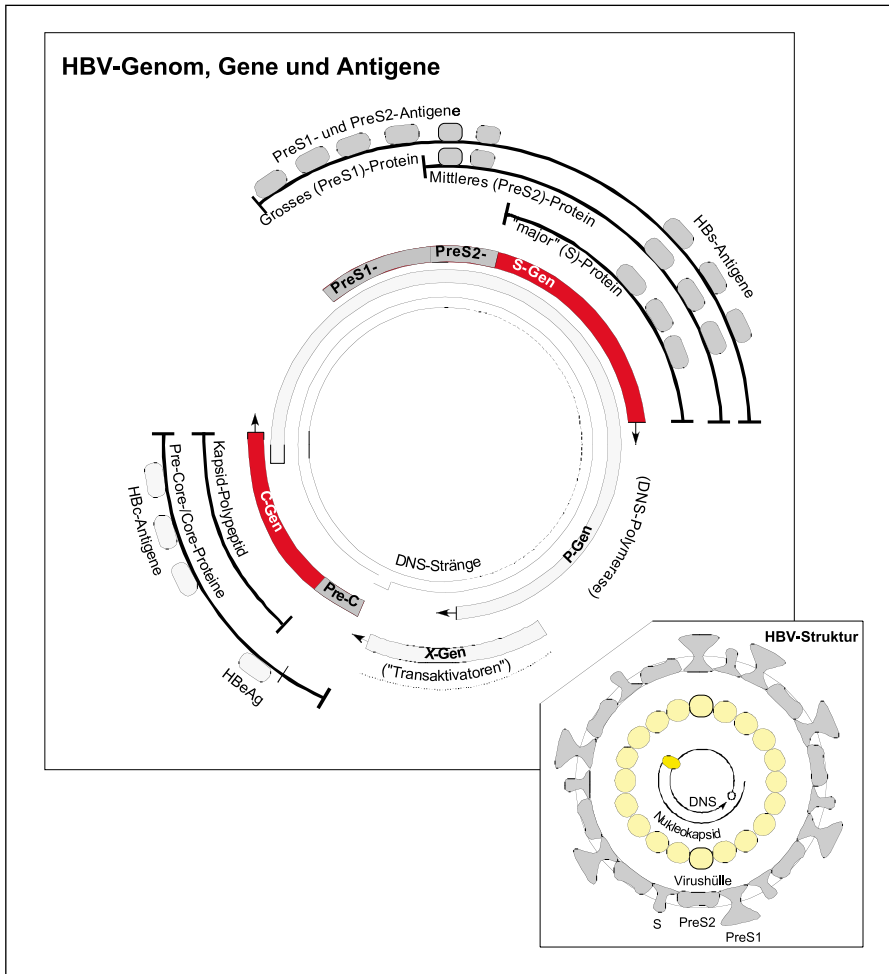


Abb. 2: Schematische Darstellung des Hepatitis B Virus.

Struktur und Pathogenese

Struktur

Die Hepatitis B wird durch ein DNA Virus aus der Familie der Hepadna-Viren verursacht. Das Virus besteht aus einem Genom, welches in eine innere Hülle von Glykoproteinen eingebettet ist, umgeben von einer äusseren Hülle (Abb. 2). Beim Genom handelt es sich um eine zirkuläre, z.T. doppelsträngige DNA mit ungefähr 3200 Basenpaaren. Das Genom kodiert für verschiedene virale Eiweisse: Pre-S(1+2) und S-Gen kodieren für drei Hülleneiweisse, die man «large Protein» (PreS1), «middle Protein» (PreS2) und «major Protein» (S) nennt. Diese drei Proteine enthalten das für die Impfstoff-Herstellung und für die Diagnostik wichtige HB-sur-

face-Antigen (HBsAg). Das Pre-Core/Core-Gen programmiert für das wesentliche Eiweiss der inneren Hülle (Nukleokapsid; HBcAntigen) und das HBe-Antigen. Die P- und X-Gene sind wesentlich zur Bildung regulatorischer Faktoren der Virusreplikation und der DNA-Polymerase.

HBV Geno- und Serotypen und Mutanten

Vom Hepatitis-B-Virus sind mindestens sechs Genotypen bekannt (A-F); in Europa kommen vor allem die Genotypen A und D vor. Es gibt auch Subtypen und insbesondere Serotypen, die weiter zum Polymorphismus beitragen. Unter den Serotypen sind Europa adw2, ayw1, ayw2 und ayw4 häufig. Wesentlich für Diagnostik und Herstellung von Impfstoffen ist die Tatsache, dass allen

Hepatitis B Viren «a» gemeinsam ist. Im Laufe einer HBV-Infektion können verschiedene Mutationen in praktisch allen Genbereichen auftreten. Klinisch von besonderer Bedeutung sind Mutationen in der PreS/S Region (Impfresistenz) und in der Precore/Core Region; diese können mit einem veränderten Infektionsverlauf assoziiert sein.

Pathogenese der HBV-Infektion

Das Hepatitis B Virus infiziert vor allem Hepatozyten und repliziert auch dort. Es schädigt in der Regel die Wirtszelle nicht direkt, d.h. es ist nicht zytotoxisch. Um das Virus zu eliminieren, sind komplexe Immunmechanismen notwendig [1]. Dazu müssen virale Peptide zusammen mit MHC Klasse I Antigenen Lymphozyten präsentiert werden; zytotoxische Lymphozyten erkennen dann befallene Wirtszellen und eliminieren diese – unter Mithilfe von Zytokinen (γ -Interferon und Tumornekrosefaktor- α) durch Apoptose. Das delikate Gleichgewicht zwischen Virusreplikation und Immunantwort entscheidet darüber, ob die Infektion asymptomatisch verläuft, sich als ikterische oder anikterische Hepatitis äussert, ob sie selbstlimitiert – mit Entstehung einer Immunität – oder chronisch verläuft. So führt z.B. die perinatale Infektion kaum je zu Symptomen, aber fast immer zu einer chronischen Infektion (fehlende/ungenügende Immunabwehr, Toleranzbildung), während die Infektion eines gesunden Erwachsenen in 90–95% selbstlimitiert ist und nur in ca. 30–50% zu Symptomen einer akuten Hepatitis führt.

Diagnostik der Hepatitis B

In der Diagnostik werden die Antigene HBs, HBe und die entsprechenden Antikörper, anti-HBs und anti-HBe gemessen. Hinzu kommt die Bestimmung von anti-HBc; als IgG/IgM ist es ein nützlicher Screeningtest. Die Bestimmung des anti-HBcIgM kann zur Frühdiagnose einer akuten Hepatitis B nützlich sein, ist allerdings auch bei Reaktivierungen gelegentlich nachweisbar. Die

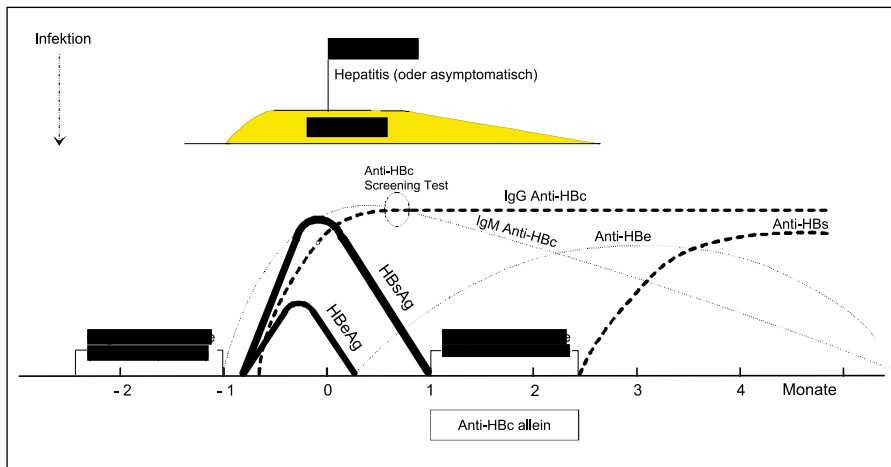


Abb. 3: Typischer Verlauf des zeitlichen Auftretens von serologischen Markern bei der Hepatitis B.

Bestimmung der HBV DNA kann mittels nicht-amplifizierender Hybridisierung (Detektionsgrenze 10^6 – 10^8 Kopien/ml) erfolgen. Zunehmend kommt die empfindlichere quantitative PCR zur Anwendung (Messgrenze ~ 200 Kopien/ml). Es ist davon auszugehen, dass durch Weiterentwicklung die Sensitivität der PCR-Methoden noch weiter gesteigert werden kann. Die Bestimmung verschiedener HBV-Mutanten ist vorläufig noch Forschungsinstitutionen vorbehalten, jedoch werden bald kommerzielle Tests zur Verfügung stehen. Der typische Verlauf von HBV-Markern ist in Abbildung 3 dargestellt. Bei einer neuen HBV-Infektion erscheinen zuerst HBs-Ag und HBeAg; praktisch mit Er-

scheinen von HBs-Ag wird auch anti-HBc der Klasse IgG nachweisbar (die kommerziellen Anti-HBc-Screeningtests erfassen IgG und IgM Antikörper). Nach Verschwinden von HBs-Ag erscheint das anti-HBs, allerdings erst nach einigen Wochen (diagnostische Lücke).

Bei einer Chronifizierung der Infektion persistieren HBs-Ag und HBe-Ag. Später kommt es zu einer partiellen Seroconversion (Verschwinden von HBe und Erscheinen der entsprechenden Antikörper); dies tritt in 5–15 % der Fälle pro Jahr auf [4]. Dieses Phänomen wird häufig von einer Normalisierung der Transaminasen und einem massiven Abfall der zirkulierenden Kopien von

HBV-DNA begleitet; der Patient ist damit ein sogenannt «gesunder» Träger geworden. Bei einigen Patienten persistieren auch nach dieser partiellen Seroconversion hohe Transaminasen und hohe Replikationsraten. Dies ist meist der Selektion von Mutanten im praecore Bereich des HBV-Genoms zuzuschreiben [5,6]. Verschiedene Mutanten in allen HBV-Genbereichen sind heute bekannt. Sie können teilweise die serologischen Abläufe verändern, u.a. indem sie die Expression von HBeAg und HBsAg verhindern oder mutiertes HBsAg mit den üblichen Tests nicht mehr nachweisbar sind. Solche Ereignisse sind aber selten; die routinemässige Bestimmung von Mutanten ist noch nicht möglich.

Die typischen serologischen Konstellationen sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Bei der Suche nach Hepatitis B empfiehlt sich initial eine Bestimmung von anti-HBc und HBs; je nach Konstellation können dann die in Tabelle 1 empfohlenen Tests nachbestellt werden.

Natürliche Geschichte der Hepatitis B Virus Infektion

Der natürliche Verlauf einer HBV-Infektion ist sehr variabel; es fehlen grosse repräsentative Verlaufsstudien insbesondere solche aus neuer Zeit, die die Auswirkungen prophylaktischer und therapeutischer Massnahmen miteinbe-

Tab. 1: Serologie der Hepatitis B in verschiedenen Stadien. Die in Klammer gesetzten Tests müssen bei Verdacht auf die entsprechende Konstellation nicht durchgeführt werden.

Parameter	Akute Hepatitis	Chronische Hepatitis Wildtyp	Chronische Hepatitis Praecore Mutante	«anti-HBc allein»	«Gesunder» Träger	Status nach Hepatitis B
ALT	↑↑↑	↑	↑	Meist normal	normal	Normal
HBs	pos	Pos	pos	neg	pos	neg
Anti-HBs	neg	Neg	neg	neg	neg	pos
HBe	(pos)	Pos	neg	(neg)	(neg)	(neg)
Anti-HBe	(neg)	Neg	pos	(pos)	(pos)	(pos)
Anti-HBc	IgM	IgG/IgM	IgG	IgG	IgG	IgG
HBV-DNA	(↑↑↑)	↑ bis ↑↑↑	↑ bis ↑↑↑	(30 % ↑)	(↑)	(neg)

Tab. 2: Vergleichszahlen epidemiologischer Schätzungen (in % aller HBV-Infektionen)

	USA/CDC 1994 [7]	Italien 1992[8]	Europa 1995 [9]
Akute Hepatitis	30-40	25	40
Chronischer Träger	9-14	10	4-8
<i>Klinische Folgen</i>			
- chronische Hepatitis	-	-	3-4
- Leberzirrhose	-	-	2
- Leberzellkarzinom	0,3-0,5	-	0,5
<i>Mortalität</i>			
Akute Hepatitis	0,1-0,2	0,25	0,05
Zirrhose	1,0-1,3		-
Leberzellkarzinom	0,3-0,5		0,5

ziehen. Einige Daten sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Die wichtigste Determinante ist das Alter des Patienten bei der Infektion: wird sie bei der Geburt durch vertikale Transmission erworben – wie dies immer noch in vielen Ländern der zweiten und dritten Welt häufig der Fall ist – resultiert sehr oft (bis 90%) der chronische Trägerstatus; eine akute Hepatitis tritt in weniger als 5% der Fälle auf. Auch bei Infektion in den ersten Lebensjahren kann häufig chronisches Trägertum entstehen, wenn auch deutlich weniger oft als bei der vertikalen Übertragung. Der Infekt beim Adoleszenten und Erwachsenen führt in 25–50% zu einer akuten Hepatitis; dabei ist mit einer Spontanheilung (Verlust von HBV-DNA, HBs und Entwicklung von anti-HBs) in 90–95% zu rechnen. Die restlichen 5–10% entwickeln eine chronische Hepatitis B (erhöhte ALT und Persistenz von HBV-DNA und HBs mindestens drei Monate nach Dokumentation der Infektion) oder werden Träger (normale ALT, jedoch Persistenz von HBs-Antigen; siehe unten). 10–20% (oder 2–4 % aller je Infizierten) entwickeln eine chronische Hepatitis. In weniger als einem Prozent der Patienten kommt es zu einer fulminanten Hepatitis.

Akute Hepatitis B

In der Regel ist die akute Hepatitis B beim Erwachsenen eine selbst-limitierte

Krankheit, die keiner Therapie bedarf [10]. In weniger als 1% verläuft sie fulminant; Hepatitis B ist für ungefähr 6% der fulminanten Hepatitiden verantwortlich [11]. Lediglich bei 5–10% der Erwachsenen mit akuter Hepatitis B wird die Infektion chronisch. Auch bei «ausgeheilten» Hepatitis B oder «Status nach Hepatitis B» mit nachweisbarem anti-HBs kann das Virus persistieren [12,13]; deswegen sollten alle Patienten mit Hepatitis B Markern als potentiell infektiös betrachtet und Sexualpartner/-innen sowie im selben Haushalt lebende Personen entsprechend durch Impfung geschützt werden. Diese Forderung wird auch durch die Möglichkeit der Reaktivierung – spontan [14] oder typischerweise nach Chemotherapie oder Entzug von Immunsuppressiva (für weitere Literatur siehe <http://www.ikp.unibe.ch/lab2/chbreac.html>) – unterstützt.

Der «gesunde HBs-Ag Träger»

In westlichen Ländern ist die Prognose des «gesunden» Trägers ausgezeichnet [15,16,17]. Insbesondere ist die Gefahr des hepatozellulären Karzinoms in unseren Breitengraden deutlich geringer als in Ostasien [17]. Ein entsprechendes screening ist deshalb in der Schweiz wahrscheinlich nicht angezeigt. Eine Behandlung erübrigt sich ebenfalls, jedoch sollten Patienten auf die Möglichkeit der Reaktivierung, ihre Infektiosität und die Gefahr des regelmässigen

Alkoholkonsums [18] aufmerksam gemacht werden. Kontaktpersonen sollten entsprechend abgeklärt und gegebenenfalls geimpft werden.

«Anti-HBc allein»

Diese Konstellation (Tab. 1) wird sowohl in der gesunden Bevölkerung wie in bestimmten Kollektiven von Personen mit erhöhtem Infektionsrisiko, wie z.B. bei Patienten mit chronischer Hepatitis C, häufig gefunden (Zusammenfassung in [19]). Solche Patienten sind als infektiös zu betrachten, haben doch 30 % nachweisbares Genom im Blut; in der Leber kann HBV-DNA sogar in ²/₃ der Patienten nachgewiesen werden, insbesondere wenn die Transaminasen erhöht sind. Eine Umgebungsabklärung ist angezeigt. Bei normalen Transaminasen erübrigen sich Leberbiopsie und Therapie. Patienten mit erhöhten Transaminasen sollten auf andere Leberkrankheiten, insbesondere auf Hepatitis C untersucht werden. Therapieempfehlungen können zur Zeit nicht abgegeben werden.

Chronische Hepatitis B

Bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis B besteht eine deutliche Übersterblichkeit: In einer alten Studie war das Fünf-Jahresüberleben bei Patienten mit milder histologischer Läsion (damals chronisch persistierende Hepatitis genannt) 97%, bei histologischer Aktivität 86% und beim Vorliegen einer Zirrhose 55% [20]. In einer neuen, prospektiven Studie an über 300 Patienten fanden De Marco et al. [21] eine Übersterblichkeit von 5.2 (Abb. 4). Eine günstige Prognose war assoziiert mit jüngerem Alter bei der Diagnose, Abwesenheit von Zirrhose auf der ersten Biopsie und anhaltender Normalisierung der Transaminasen [21]. Liegt eine Zirrhose vor, ist die fünf Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit global 71%; bei kompensierter Zirrhose verbessert sich dies auf 84%, nimmt jedoch beim Vorliegen von Dekompensationszeichen auf 14% ab [22]. In einer europäischen Multicenter Studie an 366 Patienten mit einer mittleren Beobach-

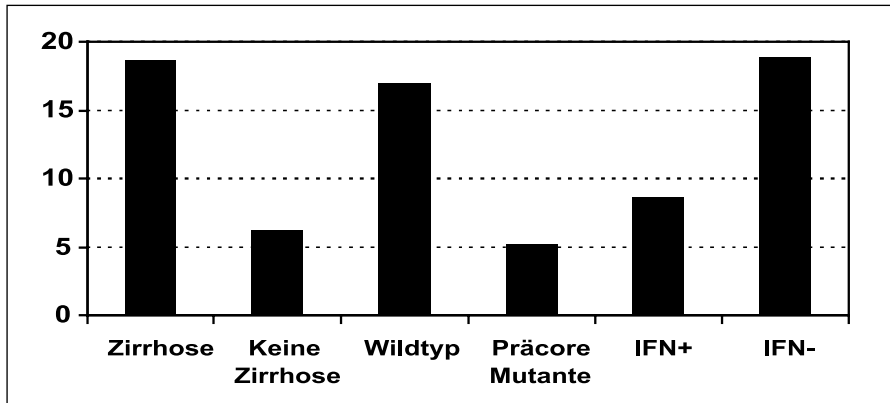


Abb. 4: Standardisierte Sterblichkeitsraten für verschiedene Konstellationen der Hepatitis B. Gezeichnet nach di Marco et al. [21].

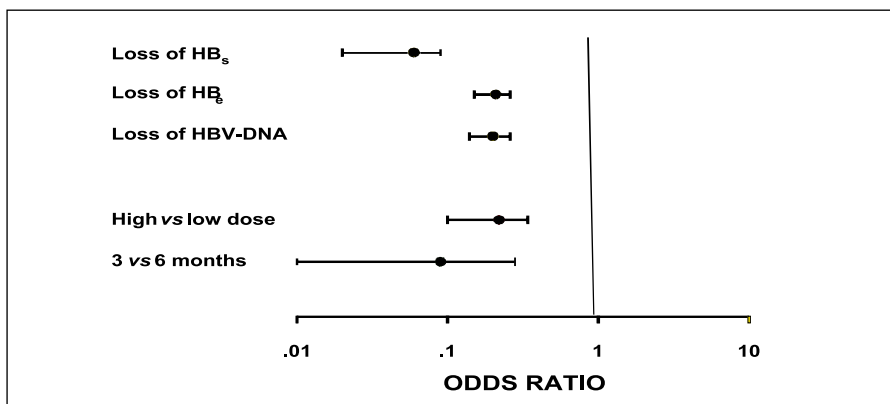


Abb. 5: Meta-Analyse von 15 klinischen Studien an 837 Patienten; gezeichnet nach Wong et al. [25].

tungsdauer von sechs Jahren starben 23% der Patienten, davon $\frac{2}{3}$ an hepatischer Dekompensation und $\frac{1}{3}$ an einem hepatozellulären Karzinom [23]; die 5- und 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit war 84%, bzw. 68%. In allen Studien war anhaltende Normalisierung der Transaminasen und Serokonversion von HBe zu Anti-HBe mit deutlich besserem Überleben assoziiert.

Behandlung der chronischen Hepatitis

Das Ziel der Therapie – Eradikation des Virus – ist zur Zeit kaum erreichbar. Aus den Überlegungen zur natürlichen Geschichte geht hervor, dass das Ziel eine partielle Serokonversion HBe-AG zu anti-HBe und eine Normalisierung der Transaminasen sein sollte. Damit

kann erwartet werden, dass sich die Prognose verbessert. Sekundäre Ziele sind Verlust von HBs-Ag, HBV-DNS und eine Verbesserung des histologischen Bildes der Leberbiopsie. Vorgängig einer Therapie sollte eine Leberbiopsie durchgeführt werden: wegen des Risikos einer hepatischen Dekompensation bei Therapieerfolg darf eine Zirrhose nicht verpasst werden. Des weiteren geben die Expression von HBs und anti-HBc wichtige Hinweise auf die Immunlage des Patienten und bestimmen so die Wahl der Therapie, insbesondere die Dosierung und Dauer der Gabe von Interferon.

Interferon

Die Wirksamkeit der Interferone wurde schon in den 70er Jahren in kleinen Studien dokumentiert. 1993 untersuchten zwei Meta-Analysen die Wirkung

von Interferon bei chronischer Hepatitis B vom *wild type*. Tiné et al. berichten über 22 Studien an 1290 Patienten [24] und Wong und Kollegen über 15 Studien an 837 Patienten; die wichtigsten Daten der Meta-Analyse von Wong sind in Abbildung 5 dargestellt [25]. Beide Meta-Analysen kommen zu ähnlichen Schlussfolgerungen:

1. Die Serokonversionsrate HBe zu anti-HBe wird verdreifacht, wenn man behandelte Patienten mit unbehandelten Kontrollen vergleicht [24,25].
2. Ein Verlust von HBs-Ag wird in 7.8% (vs 1.8% in Kontrollen) beobachtet [25].
3. Verlust der HBV-DNS wird in 37% (versus 17% in Kontrollen) beobachtet [25].
4. Alle analysierten Studien waren auf ein follow-up von maximal einem Jahr angelegt. Tiné et al. schlossen deshalb 1993 zu Recht, dass ein günstiger Effekt von Interferon auf harte Endpunkte wie Tod oder Zirrhose nicht nachgewiesen werden kann [24].

Dieser Mangel wurde mit Hilfe einiger Langzeitstudien unterdessen behoben: in Patienten aus Europa oder den U.S.A. bleiben 95–100% anti-HBe negativ und 30 - 86% verlieren eventuell das HBs-Ag [21,26,27]. Die Mortalität wird verringert (Abb. 4; [21]). Bei Patienten, die auf die Behandlung ansprechen, wird das Überleben deutlich verbessert (Abb. 6, [26]).

Unklar bleibt die Wirkung auf die Hepatokarzinogenese: während einige Studien einen günstigen Effekt aufzeigten, hielt dies einer Meta-Analyse nicht stand [28]. Die Behandlung mit Interferon ist kosteneffizient: in einer ökonomischen Analyse wurde die natürliche Geschichte über 30 Jahre einmal konservativ und einmal pessimistisch modelliert. Danach werden durch Interferon für 1000 Patienten 18–31 Leben gerettet und umgerechnet 50 000–160 000 Franken gespart [29].

Bei der chronischen Hepatitis B vom *wild type* konnten in verschiedenen Studien folgende Faktoren als günstig für eine anhaltende Serokonversion identifiziert werden:

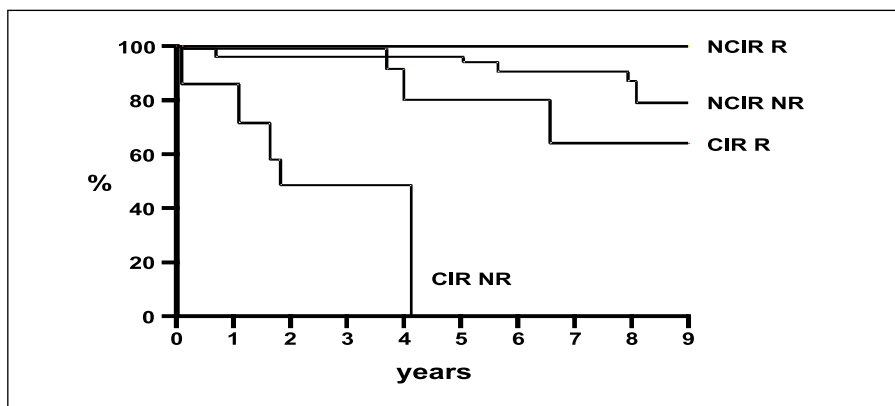


Abb. 6: Kaplan-Meier Überlebenskurven bei Patienten mit chronischer Hepatitis B die mit Interferon behandelt wurden. Patienten, die auf die Behandlung ansprechen - R - hatten gegenüber Therapieversagern - NR - deutlich verbessertes Überleben. Dies war sowohl bei Patienten ohne (NCIR) und mit (CIR) Zirrhose zu beobachten. Gezeichnet nach Lau et al. [26] mit Erlaubnis von Autor und Verlag.

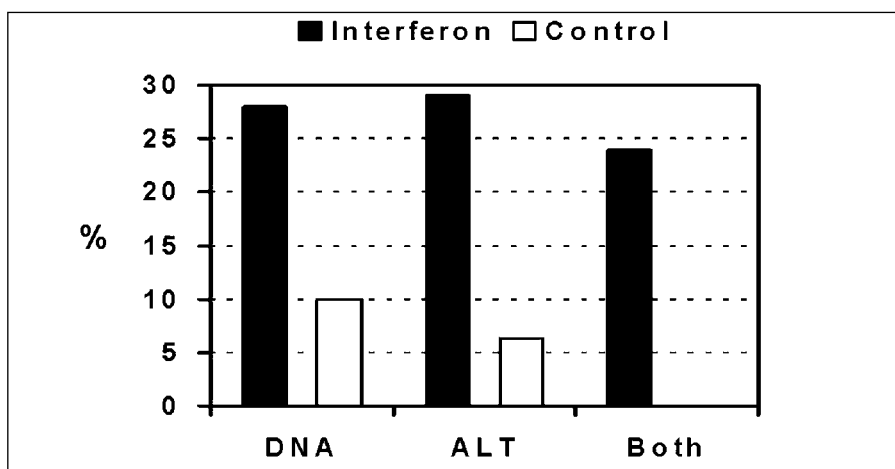


Abb. 7: Ansprechraten auf Interferon in 4 randomisierten klinischen Studien [35,36,37,38] in chronischer, anti-HBe positiver Hepatitis.

- Weibliches Geschlecht
- Hohe biochemische (ALT) und histologische Aktivität
- Niedrige Replikationsrate

Trotz dieser positiven Daten bleiben einige Ungewissheiten; so ist es erstaunlich, dass nach dreissig Jahren Erfahrung mit Interferon die optimale Dosis und Dauer der Therapie noch immer unklar bleiben. Aus den in den Meta-Analysen zitierten Versuchen ergibt sich ein deutlicher Dosis- und Zeiteffekt [25], so dass heute die meisten Experten eine Behandlung mit 4.5-5 MU/d oder die doppelte Dosis jeden zweiten Tag während sechs Mona-

ten empfehlen. Allerdings konnten Janssen und Kollegen vor kurzem zeigen, dass bei Patienten, die nach vier Monaten immer noch HBV-DNA positiv (Hybridisierung) waren, eine Verlängerung der Behandlung auf 32 Wochen die Serokonversionsrate verdoppelte [30].

Verschiedene Untersuchungen – darunter auch eine SASL Studie [31] versuchten, die Wirksamkeit von Interferon durch einen vorgängigen Steroid-Entzug (steroid priming: 40-50 mg Prednison während zwei Wochen, 20-25 mg Prednison während zwei Wochen, danach – mit oder ohne Intervall

ohne Behandlung von bis zwei Wochen-Beginn mit Interferon) zu steigern. In einer Meta-Analyse konnte gezeigt werden, dass diese Massnahme in Patienten mit niedriger ALT erfolgreich war [32]: die Sero-Konversionsrate wurde mit Interferon von 18.4% auf 48% gesteigert. Bei Patienten mit fortgeschrittenen Läsionen kann dies jedoch zu einer hepatischen Dekompensation [33] und sogar zum Tod durch fulminantes Leberversagen führen [34]. Während eine Behandlung mit Interferon für den *wild type* eindeutig empfohlen werden kann, ist die Sachlage bei den anti-HBe positiven Patienten weniger klar. Neben vielen offenen Studien sind bis anhin vier randomisierte Studien publiziert [35,36,37,38], deren Resultate in Abbildung 7 zusammengefasst sind. Die Dauer der Behandlung war 6-24 Monate. In einer kürzlichen, allerdings retrospektiven, Analyse konnten 18% von naiven oder wiederbehandelten Patienten in anhaltender Remission bezüglich HBV-DNA und ALT gehalten werden [39]; dies war deutlich besser bei längerer Behandlung. Die Rezidivrate ist hoch und ein Rezidiv kann Jahre nach Behandlung eintreten. Ob der natürliche Verlauf günstig beeinflusst wird, ist ebenfalls unklar; eine retrospektive Analyse zeigte verringerte Komplikationen und längeres Überleben bei Patienten, die eine anhaltende Antwort bezüglich Transaminasen und HBV-DNA aufwiesen [39]. Es ist wahrscheinlich nicht gerechtfertigt, alle anti-HBe positiven Patienten als homogene Gruppe zu betrachten, da verschiedene Mutationen zu sehr unterschiedlichem biologischem Verhalten führen [40]. Eine spezielle Betrachtung verdienen Patienten mit ausgebildeter Zirrhose: Drei Studien mit einer kleinen Fallzahl (n=51) haben gezeigt, dass Interferon in dieser Situation ebenfalls wirksam ist [41,42,43], jedoch sind schwere Komplikationen häufig. Da der Viruseradikation häufig eine zytolytische Episode vorausgeht, kann es sogar zu einer fulminanten Hepatitis kommen; solche Patienten sollten deshalb vor einer allfälli-

Tab. 3: Lamivudin in der Behandlung der chronischen, HBe-Antigen positiven Hepatitis B. Resultate der zwei publizierten, Placebo kontrollierten Studien [47,48]

	Lamivudin		Placebo	
	Lai et al.[48]	Dienstag et al.[47]	Lai et al.[48]	Dienstag et al.[47]
N	143	66	73	71
Serokonversion HBe → anti-HBe	16%	17%	4%	6%
Verlust der HBV-DNA	76%	44%	23%	16%
Normalisierung der ALT	72%	41%	24%	7%
Verbesserung der Histologie > 2 Punkte (Knodell score)	56%	52%	29%	23%

gen Therapie von einem Transplantationszentrum evaluiert und die Therapie in engem Kontakt mit diesem durchgeführt werden.

Eine andere spezielle Situation ist die Hepatitis B bei Kindern: eine Meta-Analyse von 15 Studien mit 240 Patienten zeigte, dass Interferon (3–10 MU/m² dreimal wöchentlich) die Serokonversionsrate von 11 auf 23% verbesserte; 1.5% der behandelten, 0 der Kontrollen, verloren HBs [44]. Der Nutzen dieser Behandlung kann jedoch in Frage gestellt werden, war doch der Verlust von HBe und HBs fünf Jahre nach Behandlung nicht verschieden von der unbehandelten Kontrollgruppe [45]. Die neuen, pegylierten Interferone [46] sind soeben für die Behandlung der Hepatitis C zugelassen worden. Ihre Wirksamkeit bei der Hepatitis B wird zur Zeit in klinischen Studien geprüft.

Lamivudin

Lamivudin wurde 1999 für die Behandlung der chronischen Hepatitis B zugelassen; es liegen zwei Placebo kontrollierte Studien vor [47,48]. In beiden Studien erhöhte Lamivudin die Serokonversionsrate von HBe zu anti-HBe und es kam zu einer Verbesserung der Histologie; die wichtigsten Daten dieser beiden Studien sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

In einer Folgestudie wurde gezeigt, dass bei einer Behandlung von zwei Jahren die Serokonversionsrate noch einmal um 10% ansteigt [49]. Ein Problem der Monotherapie ist die Resistenzentwicklung [50]. Im letzten Jahr

wurde aus verschiedenen Ländern berichtet, dass Rezidive in bis zu 50% der Patienten nach einer Behandlung bis zu vier Jahren zu erwarten sind [51,52,53]. Wie bei Interferon kann die Serokonversion mit einer lytischen Episode und transientser Dekompensation einhergehen [54,55].

Bei etablierter Zirrhose kann Lamivudin die Leberfunktion verbessern [56,57]. Gerade in dieser Situation ist jedoch das Risiko der lytischen Episode hoch; eine solche Behandlung sollte deshalb nur in Absprache mit einem Transplantationszentrum durchgeführt werden. Der Einsatz von Lamivudin hat die Erfolgsrate der Lebertransplantation bei chronischer Hepatitis B deutlich gebessert; detaillierte Literatur kann auf dem WWW unter <http://www.ikp.unibe.ch/lab2/Lamivudine.htm> konsultiert werden.

Lamivudin ist ebenfalls wirksam bei den praekore Mutanten: in einer Placebo-kontrollierten Studie (n=125) zeigten 63% der behandelten Patienten (verglichen mit 6% bei Kontrollen) nach 24 Wochen einen Abfall der HBV-DNA Konzentration unter die Nachweisgrenze des Tests (Hybridisierung) und normale ALT [58]. Sechs Monate nach Behandlungsende waren jedoch nur noch 11% der initial ansprechenden Patienten in Remission. Bei länger dauernder Behandlung sinkt die Ansprechrate mit der Zeit [51]. Bei allen Patienten mit einem Durchbruch konnte die Lamivudin-spezifische YMDD-Mutation nachgewiesen werden. Angesichts der guten Verträglichkeit des Lamivudins war der Enthusiasmus

vieler Experten und Kliniker kurz nach der Einführung hoch. Es muss jedoch folgendes klar festgehalten werden:

- Im Gegensatz zu Interferon liegen noch keine harten Endpunkte bezüglich hepatischer Dekompensation, Hepatokarzinogenese und Überleben vor.
- Das Risiko der Resistenzentwicklung ist hoch; eine Monotherapie ist deshalb – wenn das Überleben des Patienten nicht gefährdet ist – kaum vertretbar [59]. Ein neuer Aspekt ergibt sich aus der Beobachtung, dass sich Resistenz vor allem bei Personen mit bestimmten HBV-Serotypen entwickelt.
- Die optimale Dauer der Therapie ist unbekannt. Beim Wildtyp kann ein Sistieren der Therapie bei einer Serokonversion von HBe zu anti-HBe in Betracht gezogen werden. Anti-HBe positive Patienten sollten wahrscheinlich lebenslanglich oder bis zum Auftritt einer Resistenz behandelt werden. Vor einer Behandlung wird jedoch Rücksprache mit einem Zentrum empfohlen.
- Die Behandlung von resistenten Patienten ist kontrovers; unseres Erachtens sollte die Therapie bei biochemischer und serologischer Reaktivations sistiert werden.
- Eine Behandlung mit Lamivudin sollte zur Zeit nur in Patienten mit Endstadium ihrer Leberkrankheit durchgeführt werden; dies sollte nach Rücksprache/Evaluation mit einem Transplantationszentrum durchgeführt werden.

Andere Virostatika

Famciclovir reduziert die Konzentration von HBV-DNA im Blut des Patienten und führt zu einer histologischen Verbesserung [60,61]. Das Präparat ist allerdings für diese Indikation in der Schweiz nicht registriert. Sein Einsatz ist deshalb auf den transplantierten Patienten beschränkt.

Adefovir Dipivoxil ist ein Nukleosid-analog mit ausgeprägter Aktivität gegen den wild-type, aber auch gegen Lamivudin-resistente Stämme [62]. Zur Zeit laufen drei Internationale Studien; sollten diese positiv ausfallen, ist mit einer Einführung des Präparats in kurzer Zeit zu rechnen. Eine Reihe anderer Nukleosid-Analoga wie das Lamivudin-Analog Emtricitabin, β -L-konfigurierte Nukleosidanaloga, Entecavir oder L-FMAU haben Aktivität gegen das Hepatitis B Virus. Ihre Entwicklung ist jedoch weniger weit fortgeschritten und es liegen nur sehr präliminäre Daten an wenigen Patienten vor.

Prophylaktische und therapeutische Impfung

Verschiedene der neueren Vakzinen mit erhöhter immunogener Potenz – eventuell auch DNA Vakzine – haben therapeutisches Potential in der chronischen Hepatitis B (für Übersicht und Literatur [1]). Ebenfalls hat ein monoklonaler Antikörper eine gewisse Wirksamkeit gezeigt [63], jedoch wurde dessen Entwicklung nicht weiterverfolgt. In der Praxis haben diese therapeutischen Modalitäten zur Zeit keinen Platz.

Kombinationstherapie

Die Kombination Lamivudin plus Interferon zeigte in einer kontrollierten Studie bei 230 Patienten keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich Serokonversion HBe zu anti-HBe, wohl aber einen solchen wenn, nur das Verschwinden von HBe angeschaut wurde [64]. In einer kleineren Studie war die Kombination der Lamivudin Monotherapie bezüglich HBe-Serokonversion überlegen [65] und in einem Pilotversuch zeigte sequentielle Therapie – Vorbehandlung mit Lamivudin, gefolgt von Interferon ansprechende Resultate [66].

Bevor ein Therapieschema klar etabliert wird, kann die Kombination Lamivudin – Interferon zur Zeit nicht empfohlen werden.

Die Kombination von Lamivudin und Famciclovir beschleunigt die initiale Viruselimination [67]. Langzeitdaten – mit Ausnahme von Kasuistiken bei transplantierten Patienten – sind zur Zeit nicht verfügbar. Dagegen muss auf Grund der Erfahrung mit sequentieller Therapie bei transplantierten Patienten von dieser Modalität dringend abgeraten werden [68,69].

Prävention und Impfung

Die Prävention basiert auf zwei Pfeilern, der Verhütung der Virustransmission und der Impfung.

Verhütung der Virustransmission

Da die Virusübertragung fast ausschliesslich sexuell und parenteral über Blut erfolgt, geht es um gezielte Massnahmen bei Risikoverhalten. Dazu gehören – gewichtet nach Übertragungsrisiken:

- *Safe Sex*, d.h. Anwendung von Kondomen bei Sexualverkehr ausserhalb fester Beziehungen. Diese Botschaft ist in der Schweizer Bevölkerung – unterstützt durch die HIV Prävention – gut verbreitet.
- Massnahmen gegen die Benützung kontaminierter Spritzenutensilien im Rahmen von i.v. Drogenkonsum. Auch diesem Punkt wird in der Schweiz – nicht zuletzt dank der Zunahme von Nadelumtauschprojekten – gute Beachtung geschenkt.
- Verhütung perinataler Infektionen. Seit 1996 gilt in der Schweiz die Empfehlung, dass alle schwangeren Frauen auf HBs-Antigen (in speziellen Fällen auf Anti-HBc) getestet werden, und dass das Neugeborene gegebenenfalls sofort aktiv und passiv immunisiert wird [70].
- Korrekte hygienische Massnahmen im Medizinalbereich zur Verhütung akzidenteller Schnitt- und Stichverletzungen sowie korrektes Verhalten bei «Versagen».

- Vermeiden von Risikosituationen im Rahmen von Piercings, Tätowierungen und dubiosen, paramedizinischen Spritzenkuren.

Impfung

Impfstoffe gegen die Hepatitis B stehen seit 1981 zur Verfügung. Sie bestehen heute ausschliesslich aus gentechnologisch, in Hefe hergestellten Hüllkomponenten (HBs) des Hepatitis B Virus. Weltweit wurden über 600 Millionen Menschen geimpft, jährlich kommen über 100 Millionen dazu. Der Impfstoff ist sicher, seine Nebenwirkungen entsprechen denjenigen anderer Impfstoffe. Die Behauptung, dass Hepatitis-B-Impfungen Multiple Sklerose und andere demyelinisierende Krankheiten auslösen, hat sich als nicht stichhaltig erwiesen [71,72]. Auf das ebenfalls umstrittene Thiomersal, das als Desinfektionsmittel in Impfstoffen verwendet wurde, ist unterdessen weltweit verzichtet worden. Alle in der Schweiz zugelassenen Impfstoffe sind wirksam und sicher. Voraussetzung ist, dass die Vorschriften der Impfstoffhersteller bezüglich der Aufbewahrung der Impfstoffe und Durchführung der Impfung eingehalten werden. In der Schweiz sind folgende Kombinationsimpfstoffe verfügbar: Hepatitis A + B, Hepatitis B + DiTePer, Hepatitis B + DiTePer, Polio, *haemophilus influenzae* Typ B. Anerkanntes Schema der initialen Immunisation in der Schweiz ist die Impfung zu den Zeitpunkten 0, 1 und 6 Monaten. Schützende anti-HBs-Konzentrationen lassen sich in nahezu 100% bei Säuglingen und Kleinkindern erreichen, aber nur in 80–90% bei älteren Menschen. Man spricht von Non- oder Hyporesponder, wenn keine oder nur anti-HBs unter 100 IE/l erreicht werden. Die Antwort ist eingeschränkt bei immunkompromittierten Patienten; darauf wird hier nicht eingegangen (für weitere Informationen (<http://www.ikp.unibe.ch/lab2/HBVACCRF.htm>)). Zur Zeit gibt es in der Schweiz Impfeempfehlungen auf mehreren Ebenen [70,73].

Die generelle Impfung der 12- bis 15-Jährigen

Bei der Einführung der Impfung 1981 wurden nur Risikopersonen geimpft; es zeigte sich bald, dass dies zu keinem markanten Abfall der Inzidenz der Hepatitis B führte. Deshalb erliess die WHO 1991 die Empfehlung, bis spätestens 1997 weltweit die generelle Impfung einzuführen, optimal in zwei Altersstufen, nämlich einerseits bei den Neugeborenen/Säuglingen und andererseits bei den Schülern/Adoleszenten. Nach Durchführen einer Kosten/Nutzenanalyse [74] wurde 1997 in der Schweiz die Einführung der generellen HBV-Impfung beschlossen, allerdings nur auf Stufe der Schüler zwischen 12 und 15 Jahren. Diese wird seither mit unterschiedlicher Akzeptanz in verschiedenen Kantonen durchgeführt. Bereits in den neuen Impfeempfehlungen 1997/1998 [73] war als neue Indikation die Impfung aller Personen jeglichen Alters beim Vorliegen eines spezifischen Infektionsrisiko aufgenommen worden und damit auch die selektive Indikation zur Impfung von Kleinkindern gegeben. Generelle Impfprogramme bestehen heute in weit über hundert Ländern der Welt. Ein neuer, wichtiger Aspekt ist dabei, dass heute sichere und wirksame Kombinationsimpfstoffe vorhanden sind, die die Hepatitis B-Impfung enthalten. Unbestritten ist, dass im Rahmen von generellen Impfprogrammen weder ein Prä- noch ein Postscreening von Impfungen indiziert ist.

Selektive Impfung von Personen mit erhöhtem Risiko

Dies betrifft unter anderem Gesundheitspersonal, Patienten unter Hämodialyse, unter Immunsuppression, und i.v. Drogenkonsumenten. Hinzu kommt die Impfung von Kontaktpersonen, die in einer festen sexuellen Beziehung mit diesen Personen stehen sowie Personen, die im selben Haushalt leben. Falls die HBV-Prävalenz in der gegebenen Risikogruppe über 20% liegt, empfiehlt sich eine Vortestung mit anti-HBc. Der Impferfolg sollte ein Monat nach der letzten Impfung kontrolliert wer-

den. Bei *Respondern* (Anti-HBs über 100 IE/l) ist eine Auffrischimpfung überflüssig. Ist dies nicht erreicht, sollte unmittelbar weitergeimpft werden. Tritt immer noch kein Erfolg ein, ist eine jährliche Auffrischimpfung mit Titerkontrolle nach einem Monat angezeigt.

Post-expositionelle Impfprophylaxe

Eine solche ist nach perkutaner Exposition oder Schleimhautkontakt bei HBs-Antigen positivem Indexfall oder unbekanntem Serostatus empfohlen. Das gleiche gilt für Geimpfte mit unvollständigem Impfschutz. Beim positiven Indexfall wird die aktive/passive Immunisierung vorgeschlagen. Wird das Risiko als klein angesehen, genügt die aktive Immunisation.

Impfung von Neugeborenen HBV-infizierter Mütter

Die Empfehlung für eine Impfung ist eindeutig, wenn die Mutter HBs-Ag positiv ist. Das Neugeborene soll so rasch als möglich aktiv/passiv immunisiert werden. Ist die Schwangere Trägerin von «anti-HBc allein», genügt die aktive Immunisation.

Schlussfolgerungen und Empfehlungen

Mit der Hepatitis B Impfung besteht nicht nur die Möglichkeit, eine potentiell lebensgefährliche Krankheit zu verhindern: die Hepatitis B könnte wie die Pocken ausgerottet werden. Daneben ist mit der Hepatitis B Impfung indirekt die erste wirksame Vakzine gegen einen Krebs (das hepatozelluläre Karzinom) verfügbar. Aus den Überlegungen in den vorhergehenden Abschnitten ergeben sich damit folgende Empfehlungen:

1. Vorbeugen ist besser als Heilen:

Impfung aller Jugendlichen spätestens vor Aufnahme der sexuellen Aktivität sowie allenfalls Eingliederung der Hepatitis B Impfung in das Impfprogramm der Säuglinge Serologische Untersuchung aller Schwangeren und gegebe-

nenfalls aktive und passive Immunisierung des Neugeborenen.

2. Akute Hepatitis B:

Umgebungsabklärung, gegebenenfalls Impfung. Behandlung nicht indiziert.

3. Chronische Hepatitis B wild type (HBe positiv):

Behandlung mit Interferon, 4–6 Monate, 4.5–5 MU täglich oder 9–10 MU jeden zweiten Tag. Eventuell mit vorangehendem Steroid *priming* (bei niedriger Aktivität). Therapie zweiter Wahl: Lamivudin nach Rücksprache mit einem Zentrum.

4. Chronische Hepatitis B Mutanten (anti-HBe positiv):

Bei fortgeschrittenen oder rasch progressiven Leberkrankheiten Rücksprache mit einem Zentrum, gegebenenfalls Behandlung mit Lamivudin 100 mg/d während mindestens zwei Jahren. Überdenken der Therapie bei Resistenzentwicklung. Therapie zweiter Wahl: Interferon 4.5–5 MU täglich oder 9–10 MU jeden zweiten Tag für mindestens ein Jahr.

5. Zirrhose wild type oder Mutante:

Zuweisung an ein Transplantationszentrum zum Festlegen des weiteren Procedere. Hepatom-Screening mittels Ultraschall und Bestimmung von α -Foetoprotein alle 3–6 Monate.

Résumé

Ce travail présente un survol de l'épidémiologie clinique de l'hépatite B en Suisse, sur les structures du virus de l'hépatite B, le diagnostic sérologique, la prévention et le traitement. Les conclusions les plus importantes sont les suivantes:

1. La prophylaxie contre l'hépatite B est largement accessible. Les jeunes gens devraient être vaccinés avant le début d'une activité sexuelle. Les femmes enceintes devraient être testées et, le cas échéant, les nouveau-nés devraient être immunisés de façon active et passive.
2. En cas d'hépatite B aiguë, l'entourage doit être informé et vacciné si

Bibliographie

1. Lok, A. S., Heathcote, E. J., and Hoofnagle, J. H.: Management of hepatitis B: 2000 - Summary of a workshop. *Gastroenterology*, 120: 1828-1853, 2001.
2. Bart, P. A., Jacquier, P., Zuber, P. L. et al.: Seroprevalence of HBV (anti-HBc, HBsAg and anti-HBs) and HDV infections among 9006 women at delivery. *Liver*, 1996 Apr;16: 110-116, 1996.
3. Opravil, M., Hunziker, R., Luthy, R. et al.: Chronische Hepatitis B und C bei HIV-infizierten Patienten. *Dtsch.Med Wochenschr.*, 123: 753-760, 12-6-1998.
4. Hoofnagle, J. H., Dusheiko, G. M., Seeff, L. B. et al.: Seroconversion from hepatitis B e antigen to antibody in chronic type B hepatitis. *Ann.Intern.Med.*, 94: 744-748, 1981.
5. Carman, W. F., Jacyna, M. R., Hadziyannis, S. et al.: Mutation preventing formation of hepatitis B e antigen in patients with chronic B infection. *Lancet*, ii: 588-590, 1989.
6. Brunetto, M. R., Stemler, M., Bonino, F. et al.: A new hepatitis B virus strain in patients with severe anti-HBe positive chronic hepatitis B. *J.Hepatol.*, 10: 258-261, 1990.
7. Center for Disease Control: General recommendations on immunisation. *MMWR*, 43: 1-6-1994.
8. Dermicheli, V. and Jefferson, T. O.: Cost-benefit analysis of the introduction of mass vaccination against Hepatitis B in Italy. *Journal of Public Health Medicine*, 14: 367-375, 1992.
9. Van Damme, P., Thormans, G., Kane, M. et al.: A European risk model for hepatitis B among health care workers. *European Journal of Public Health*, 5: 245-252, 1995.
10. Tassopoulos, N. C., Papaevangelou, G. J., Sjoegren, M. H. et al.: Natural history of acute hepatitis B surface antigen-positive hepatitis in Greek adults. *Gastroenterology*, 92: 1844-1850, 1987.
11. Teo, E. K., Ostapowicz, G., Hussain, M. et al.: Hepatitis B infection in patients with acute liver failure in the United States. *Hepatology*, 33: 972-976, 2001.
12. Yotsuyanagi, H., Yasuda, K., Iino, S. et al.: Persistent viremia after recovery from self-limited acute hepatitis B. *Hepatology*, 27: 1377-1382, 1998.
13. Bréchet, C., Thiers, V., Kremsdorf, D. et al.: Persistent hepatitis B virus infection in subjects without hepatitis B surface antigen: Clinically significant or purely "occult"? *Hepatology*, 34: 194-203, 2001.
14. Davis, G. L., Hoofnagle, J. H., and Waggoner, J. G.: Spontaneous reactivation of chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology*, 86: 230-235, 1984.
15. Dragosics, B., Ferenci, P., Hitchman, E. et al.: Long-term follow-up study of asymptomatic HBsAg-positive voluntary blood donors in Austria: A clinical and histologic evaluation of 242 cases. *Hepatology*, 7: 302-306, 1987.
16. De Franchis, R., Meucci, G., Vecchi, M. et al.: The natural history of asymptomatic hepatitis B surface antigen carriers. *Ann.Intern.Med.*, 118: 191-194, 1993.
17. Villeneuve, J. P., Desrochers, M., Infante-Rivard, C. et al.: A long-term follow-up study of asymptomatic hepatitis B surface antigen-positive carriers in Montreal. *Gastroenterology*, 106: 1000-1005, 1994.
18. Villa, E., Barchi, T., Grisendi, A. et al.: Susceptibility of chronic symptomless HBsAg carriers to ethanol-induced hepatic damage. *Lancet*, ii: 1243-1244, 1982.
19. Grob, P., Jilg, W., Gerken, G. et al.: Serological Pattern "Anti-HBc Alone": Report on a Workshop. *J.Med.Virol.*, 62: 450-455, 2000.
20. Weissberg, J. I., Andres, L. L., Smith, C. I. et al.: Survival in chronic hepatitis B. *Ann.Intern.Med.*, 101: 613-616, 1984.
21. Di Marco, V., Lo Iacono, O., Cammà, C. et al.: The long-term course of chronic hepatitis B. *Hepatology*, 30: 257-264, 1999.
22. De Jongh, F. E., Janssen, H. L. A., De Man, R. A. et al.: Survival and prognostic indicators in hepatitis B surface antigen-positive cirrhosis of the liver. *Gastroenterology*, 103: 1630-1635, 1992.
23. Realdi, G., Fattovich, G., Hadziyannis, S. et al.: Survival and prognostic factors in 366 patients with compensated cirrhosis type B: A multicenter study. *J.Hepatol.*, 21: 656-666, 1994.
24. Tine, F., Liberati, A., Craxi, A. et al.: Interferon treatment in patients with chronic hepatitis B: a meta-analysis of the published literature. *J.Hepatol.*, 18: 154-162, 1993.
25. Wong, D. K. H., Cheung, A. M., O'Rourke, K. et al.: Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis Be antigen-positive chronic hepatitis. A meta-analysis. *Ann.Intern.Med.*, 119: 312-323, 1993.

nécessaire. Un traitement n'est pas nécessaire.

3. En cas d'hépatite chronique, l'interféron et la lamivudine sont disponibles comme virostatiques. Les avantages et les inconvénients des différentes formes de traitements sont présentées.

Mots-clés: mortalité – morbidité – interféron – lamivudine – vaccination

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. J. Reichen
Institut für Klinische Pharmakologie
Murtenstrasse 35
3010 Bern

E-Mail: reichen@ikp.unibe.ch

26. Lau, D. T., Everhart, J., Kleiner, D. E. et al.: Long-term follow-up of patients with chronic hepatitis B treated with interferon alfa. *Gastroenterology*, 113: 1660-1667, 1997.
27. Niederau, C., Heintges, T., Lange, S. et al.: Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *N.Engl.J.Med.*, 334: 1422-1427, 1996.
28. Cammà, C., Giunta, M., Andreone, P. et al.: Interferon and prevention of hepatocellular carcinoma in viral cirrhosis: an evidence-based approach. *J.Hepatol.*, 34: 593-602, 2001.
29. Dusheiko, G. M. and Roberts, J. A.: Treatment of chronic type B and C hepatitis with interferon alfa: An economic appraisal. *Hepatology*, 22: 1863-1873, 1995.
30. Janssen, H. L. A., Gerken, G., Carreño, V. et al.: Interferon alfa for chronic hepatitis B infection: Increased efficacy of prolonged treatment. *Hepatology*, 30: 238-243, 1999.
31. Reichen, J., Bianchi, L., Frei, P. C. et al.: Efficacy of steroid withdrawal and low-dose interferon treatment in chronic active hepatitis B. Results of a randomized multicenter trial. *J.Hepatol.*, 20: 168-174, 1994.
32. Cohard, M., Poinard, T., Mathurin, P. et al.: Prednisone-interferon combination in the treatment of chronic hepatitis B: Direct and indirect meta-analysis. *Hepatology*, 20: 1390-1398, 1994.
33. Nair, P. V., Tong, M. J., Stevenson, D. et al.: Effects of short-term high dose prednisone treatment of patients with HBsAg-positive chronic active hepatitis. *Liver*, 5: 8-12, 1985.
34. Laskus, T., Slusarczyk, J., Cianciara, J. et al.: Exacerbation of chronic active hepatitis type B after short-term corticosteroid therapy resulting in fatal liver failure. *Am.J.Gastroenterol.*, 85: 1414-1417, 1990.
35. Fattovich, G., Farci, P., Rugge, M. et al.: A randomized controlled trial lymphoblastoid interferon-alpha in patients with chronic hepatitis B lacking HBeAg. *Hepatology*, 15: 584-589, 1992.
36. Hadziyannis, S., Bramou, T., Makris, A. et al.: Interferon alpha-2b treatment of HBeAg negative/serum HBV-DNA positive chronic active hepatitis type B. *J.Hepatol.*, 11: 133-136, 1990.
37. Lampertico, P., Del Ninno, E., Manzin, A. et al.: A randomized, controlled trial of a 24-month course of interferon alfa 2b in patients with chronic hepatitis B who had hepatitis B virus DNA without hepatitis B e antigen in serum. *Hepatology*, 26: 1621-1625, 1997.
38. Pastore, G., Santantonio, T., Milella, M. et al.: Anti-HBe-positive chronic hepatitis B with HBV-DNA in the serum response to a 6-month course of lymphoblastoid interferon. *J.Hepatol.*, 14: 221-225, 1992.
39. Papatheodoridis, G. V., Manesis, E., and Hadziyannis, S. J.: The long-term outcome of interferon-a treated and untreated patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J.Hepatol.*, 34: 306-313, 2001.
40. Chuang, W. L., Omata, M., Ehata, T. et al.: Precore mutations and core clustering mutations in chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology*, 104: 363-271, 1993.
41. Hoofnagle, J. H., Di Bisceglie, A. M., Waggoner, J. G. et al.: Interferon alfa for patients with clinically apparent cirrhosis due to chronic hepatitis B. *Gastroenterology*, 104: 1116-1121, 1993.
42. Nevens, F., Gouba, P., van Eyken, P. et al.: Treatment of decompensated viral hepatitis B-induced cirrhosis with low doses of interferon alpha. *Liver*, 13: 15-19, 1993.
43. Perrillo, R., Tamburro, C., Regenstein, F. et al.: Low-dose, titratable interferon alfa in decompensated liver disease caused by chronic infection with hepatitis B virus. *Gastroenterology*, 109: 908-916, 1995.
44. Torre, D. and Tambini, R.: Interferon-a therapy for chronic hepatitis B in children: A meta-analysis. *Clin.Infect.Dis.*, 23: 131-137, 1996.
45. Bortolotti, F., Jara, P., Barbera, C. et al.: Long term effect of alpha interferon in children with chronic hepatitis B. *Gut*, 46: 715-718, 2000.
46. Zeuzem, S., Feinman, S. V., Rasenack, J. et al.: Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N.Engl.J.Med.*, 343: 1666-1672, 7-12-2000.
47. Dienstag, J. L., Schiff, E. R., Wright, T. L. et al.: Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N.Engl.J.Med.*, 341: 1256-1263, 21-10-1999.
48. Lai, C. L., Chien, R. N., Leung, N. W. et al.: A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. *N.Engl.J.Med.*, 339: 61-68, 9-7-1998.
49. Liaw, Y. F., Leung, N. W. Y., Chang, T. T. et al.: Effects of extended lamivudine therapy in Asian patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*, 119: 172-180, 2000.
50. Honkoop, P., Niesters, H. G., De Man, R. A. et al.: Lamivudine resistance in immunocompetent chronic hepatitis B - Incidence and patterns. *J.Hepatol.*, 26: 1393-1395, 1997.
51. Hadziyannis, S. J., Papatheodoridis, G. V., Dimou, E. et al.: Efficacy of long-term lamivudine monotherapy in patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology*, 32: 847-851, 2000.
52. Lau, D. T. Y., Khokhar, F., Doo, E. et al.: Long-term therapy of chronic hepatitis B with lamivudine. *Hepatology*, 32: 828-834, 2000.
53. Song, B. C., Suh, D. J., Lee, H. C. et al.: Hepatitis B e antigen seroconversion after lamivudine therapy is not durable in patients with chronic hepatitis B in Korea. *Hepatology*, 32: 803-806, 2000.
54. Ormseth, E. J., Holtzmueller, K. C., Goodman, Z. D. et al.: Hepatic decompensation associated with lamivudine: A case report and review of lamivudine-induced hepatotoxicity. *Am.J.Gastroenterol.*, 96: 1619-1622, 2001.
55. Bruno, R., Sacchi, P., Filice, C. et al.: Acute liver failure during lamivudine treatment in a hepatitis B cirrhotic patient. *Am.J.Gastroenterol.*, 96: 265-265, 2001.
56. Villeneuve, J. P., Condreay, L. D., Willems, B. et al.: Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B. *Hepatology*, 31: 207-210, 2000.
57. Yao, F. Y. and Bass, N. M.: Lamivudine treatment in patients with severely decompensated cirrhosis due to replicating hepatitis B infection. *J.Hepatol.*, 33: 301-307, 2000.
58. Tassopoulos, N. C., Volpes, R., Pastore, G. et al.: Efficacy of lamivudine in patients with hepatitis B e antigen-negative hepatitis B virus DNA-positive (precore mutant) chronic hepatitis B. *Hepatology*, 29: 889-896, 1999.
59. Richman, D. D.: The impact of drug resistance on the effectiveness of chemotherapy for chronic hepatitis B. *Hepatology*, 32: 866-867, 2000.
60. De Man, R. A., Marcellin, P., Habal, F. et al.: A randomized, placebo-controlled study to evaluate the efficacy of 12-month famciclovir treatment in patients with chronic hepatitis B e antigen-positive hepatitis B. *Hepatology*, 32: 413-417, 2000.
61. Trépo, C., Jezek, P., Atkinson, G. et al.: Famciclovir in chronic hepatitis B: results of a dose-finding study. *J.Hepatol.*, 32: 1011-1018, 2000.
62. Perrillo, R., Schiff, E., Yoshida, E. et al.: Adefovir dipivoxil for the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B mutants. *Hepatology*, 32: 129-134, 2000.
63. Van Nunen, A. B., Baumann, M., Manns, M. P. et al.: Efficacy and safety of an intravenous monoclonal anti-HBs in chronic hepatitis B patients. *Liver*, 21: 207-212, 2001.

64. Schalm, S. W., Heathcote, J., Cianciara, J. et al.: Lamivudine and alpha interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection: a randomised trial. *Gut*, 46: 562-568, 2000.
65. Barbaro, G., Zechini, F., Pellicelli, A. M. et al.: Long-term efficacy of interferon alpha-2b and lamivudine in combination compared to lamivudine monotherapy in patients with chronic hepatitis B. An Italian multicenter, randomized trial. *J.Hepatol.*, 35: 406-411, 2001.
66. Serfaty, L., Thabut, D., Zoulim, F. et al.: Sequential treatment with lamivudine and interferon monotherapies in patients with chronic hepatitis B not responding to interferon alone: Results of a pilot study. *Hepatology*, 34: 573-577, 2001.
67. Lau, G. K. K., Tsiang, M., Hou, J. L. et al.: Combination therapy with lamivudine and famciclovir for chronic hepatitis B-infected Chinese patients: A viral dynamics study. *Hepatology*, 32: 394-399, 2000.
68. De Man, R. A., Bartholomeusz, A. I., Niesters, H. G. et al.: The sequential occurrence of viral mutations in a liver transplant recipient re-infected with hepatitis B: hepatitis B immune globulin escape, famciclovir non-response, followed by lamivudine resistance resulting in graft loss. *J.Hepatol.*, 29: 669-675, 1998.
69. Mutimer, D., Pillay, D., Cook, P. et al.: Selection of multiresistant hepatitis B virus during sequential nucleoside-analogue therapy. *J.Infect.Dis.*, 181: 713-716, 2000.
70. BAG/SKIV/SEVHEP: Empfehlungen zur Hepatitis-B-Impfung: Stand Dezember 1997. *BAG Bulletin*, 5 (Suppl. II): 4-5, 1998.
71. Zipp, F., Weil, J. G., and Einhäupl, K. M.: No increase in demyelinating diseases after hepatitis B vaccination. *Nature Med.*, 5: 964-965, 1999.
72. Ascherio, A., Zhang, S. M., Hernán, M. A. et al.: Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. *N.Engl.J.Med.*, 344: 327-332, 1-2-2001.
73. Empfehlungen zur Hepatitis-B-Impfung: Ergänzungen zum Supplement II vom Dez. 1997. *BAG Bulletin*, 36: 4-5, 1998.
74. Analyse der Wirtschaftlichkeit alternativer Hepatitis-B-Impfstrategien in der Schweiz. *BAG Bulletin*, 4: 3-6, 1998.