

# Hepatitis B

Informationen für Ärzte

# Hepatitis B

## Epidemiologie

Das Hepatitis B-Virus (HBV) gehört zu den Hepadnaviren, infiziert die Leber und deponiert im Hepatozyten-Kern seine DNA, mit der es persistiert. Weltweit sind etwa 254 Millionen Menschen mit HBV infiziert. Pro Jahr sterben laut WHO etwa 1,08 Millionen Menschen an den Folgen einer HBV-Infektion.

In Deutschland sind schätzungsweise 250.000 bis 300.000 Menschen chronisch mit HBV infiziert.

## Verlauf und Risiken

Es wird zwischen einer akuten und einer persistierenden bzw. chronischen Verlaufsform unterschieden:

a) Eine akute HBV-Infektion ist eine vor Kurzem erworbene Infektion, die bei immunkompetenten Erwachsenen in über 90% der Fälle klinisch ausheilt, d. h. es bilden sich Antikörper. Perinatal erworbene Infektionen verlaufen hingegen in 90% der Fälle chronisch. Die akute Infektion verläuft nicht selten asymptomatisch, kann aber auch verbunden sein mit einer Erhöhung der Transaminasen und einer Einschränkung der Leberfunktion. Fulminante Verläufe kommen bei ca. 1% der Infizierten vor.

b) Eine chronische HBV-Infektion liegt vor, wenn die Infektion länger als sechs Monate besteht und das Hepatitis B-Oberflächenantigen (HBsAg) weiterhin nachweisbar ist.

Es wird zwischen verschiedenen chronischen Hepatitisformen mit und ohne Zeichen einer Leberzellschädigung unterschieden (siehe Tabelle). In Abhängigkeit von viralen und biochemischen Parametern besteht das Risiko, eine Leberzirrhose und ein Leberzellkarzinom zu entwickeln.

## Übertragungswege

Das Hepatitis B-Virus (HBV) ist sehr infektiös. HBV wird perinatal, perkutan oder sexuell übertragen. Nach einer durchgemachten bzw. klinisch ausgeheilten Hepatitis B-Virusinfektion kann es unter Immunsuppression oder unter Chemotherapie zu einer Reaktivierung der HBV-Infektion kommen.

Seit dem 01.10.2021 können gesetzlich Versicherte ab 35 Jahren einmalig einen kostenfreien Test auf die Virus-erkrankungen Hepatitis B und Hepatitis C als Bestandteil der „Gesundheitsuntersuchung“ (früher „Check-up 35“) in Anspruch nehmen.

## Welche Personen sollten auf Hepatitis B gescreent werden?

Zur initialen Diagnostik einer HBV-Infektion soll HBsAg und in der Regel Anti-HBc bestimmt werden bei:

- Personen mit erhöhten Leberwerten und/oder klinischen Zeichen einer Hepatitis
- allen Personen mit vorbestehender Erkrankung oder Immunsuppression, bei denen ein schwerer Verlauf einer Hepatitis B zu erwarten ist.
- Patienten mit Leberzirrhose/-fibrose
- Patienten mit Hepatozellulärem Karzinom (HCC)
- Dialyse-Patienten
- HIV- und/oder HCV-Infizierten
- Patienten vor bzw. während einer immunsuppressiven Therapie, einer Therapie mit B-Zell-depletierenden Antikörpern (Rituximab) oder Chemotherapie
- Patienten mit einer angeborenen Immunschwäche
- allen Personen mit erhöhtem Expositionsrisiko für eine Hepatitis B
- Personen mit Migrationshintergrund aus Regionen mit erhöhter HBsAg-Prävalenz
- Familien- oder Haushaltsangehörigen, insbesondere Kindern von HBsAg-positiven Müttern und Geschwistern sowie Eltern von (aktuell oder ehemals) HBV-Infizierten
- Sexualpartnern von HBV-Infizierten
- medizinischem Personal
- Patienten oder Personen in psychiatrischen Einrichtungen, Fürsorgeeinrichtungen für Zerebralgeschädigte oder Verhaltensgestörte, Justizvollzugsanstalten
- Personen mit häufig wechselnden Sexualkontakten
- aktiven und ehemaligen i. v.-Drogengebern
- Screening zur Vermeidung einer Transmission auf gesunde Empfänger von Knochenmarks- oder Organtransplantaten vor und nach Transplantation
- Blut-, Gewebe-, Samen- und Organ Spendern
- Schwangeren\*

\* Das Screening von Schwangeren sollte so früh wie möglich in der Schwangerschaft erfolgen. Bei HBsAg-positiven Schwangeren mit einer sehr hohen HBV-DNA-Konzentration (>200.000 IU/ml) ist zum Schutz vor einer vertikalen Transmission (Mutter-Kind-Übertragung) eine antivirale Therapie bereits vor der 28. Schwangerschaftswoche indiziert.

## Serologische Diagnostik bei Verdacht auf chronische HBV-Infektion:

### Initial: HBsAg und Anti-HBc:

- > **falls beide positiv:**
  - HBsAg, Anti-HBe;
  - Anti-HBc-IgM (bei Differenzialdiagnose akute Hepatitis B);
  - HBV-DNA quantitativ;
  - Anti-HDV
  
- > **falls HBsAg isoliert positiv:**
  - HBsAg-Bestätigungstest (Ausschluss einer falsch positiven Reaktion);
  - ggf. HBV-DNA (bei Differenzialdiagnose akute/ okkulte HBV-Infektion)
  - nach 2 bis 4 Wochen: Kontrolle Anti-HBc
  
- > **falls nur Anti-HBc positiv:**
  - Anti-HBs
    - > falls positiv: klinisch ausgeheilte Hepatitis B,
    - > 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

## Hepatitis delta (Hepatitis D)

Das Hepatitis D-Virus (HDV) benötigt das Hüllprotein (HBsAg) des Hepatitis B-Virus für den Eintritt in die Leberzelle und kommt somit nur als Simultan- oder Superinfektion vor. Eine HDV-Diagnostik soll daher bei allen Hepatitis B-Patienten sowohl bei neu diagnostizierter HBV-Infektion als auch bei fehlender HDV-Testung bei bekannter HBV-Infektion durchgeführt werden. Insbesondere bei Exazerbation einer chronischen Hepatitis B soll eine HDV-Superinfektion ausgeschlossen werden.

Die Therapie der Hepatitis delta unterscheidet sich von der Therapie der Hepatitis B und sollte in einem Zentrum mit Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Hepatitis delta durchgeführt werden.

## Diagnostische Kriterien einzelner Verlaufsformen der Hepatitis B/D

<p><b>akute HBV-Infektion/akute Hepatitis B*:</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- HBsAg-positiv und Anti-HBc-IgM hoch positiv;</li> <li>- Verlauf <math>\leq 6</math> Monate</li> <li>* hohe Transaminasen</li> </ul>
<p><b>chronische Hepatitis B:</b></p> <p><i>HBeAg+ chronische Hepatitis B</i></p> <p><i>HBeAg- chronische Hepatitis B</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- HBsAg-positiv <math>&gt; 6</math> Monate</li> <li>- HBeAg-positiv oder HBeAg-negativ</li> <li>- persistierend oder intermittierend erhöhte ALT/GPT-Werte</li> <li>- HBV-DNA initial <math>&gt; 2.000</math> IU/ml</li> <li>- wenn vorhanden: Leberhistologie mit Zeichen der chronischen Hepatitis</li> </ul>
<p><b>chronische HBV-Infektion („HBsAg-Träger-Status“):</b></p> <p><i>HBeAg-positiv chronische HBV-Infektion</i></p> <p><i>HBeAg-negativ chronische HBV-Infektion</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- HBsAg-positiv <math>&gt; 6</math> Monate</li> <li>- persistierend, normale ALT-GPT-Werte</li> <li>- Leberbiopsie (optional) ohne wesentliche Hepatitis (Grading 0 bis 1 nach Desmet)</li> <li>- <i>hochvirämisch:</i> HBeAg-positiv, HBV-DNA meist <math>&gt; 10^8</math> IU/ml und Alter <math>&lt; 30</math> Jahre</li> <li>- <i>inaktiv:</i> HBeAg-negativ; HBV-DNA <math>\leq 2.000</math> IU/ml</li> </ul>
<p><b>serologisch „ausgeheilte“ Hepatitis B:</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nachweis von Anti-HBc und Anti-HBs <math>\geq 10</math> IU/l</li> <li>- HBsAg-negativ</li> <li>- HBV-DNA negativ</li> </ul>
<p><b>Sonderfall: „Anti-HBc only“</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nachweis von Anti-HBc (bestätigt)</li> <li>- HBsAg-negativ, Anti-HBs-negativ oder <math>&lt; 10</math> IU/l</li> <li>- HBV-DNA negativ</li> <li>- normale ALT-GPT-Werte</li> </ul>
<p><b>okkulte HBV-Infektion:</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nachweis von Anti-HBc (bestätigt)</li> <li>- HBsAg-negativ</li> <li>- HBV-DNA positiv</li> </ul>
<p><b>Hepatitis delta:</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- HBsAg-positiv</li> <li>- Anti-HDV-positiv</li> <li>- HDV-RNA positiv</li> </ul>

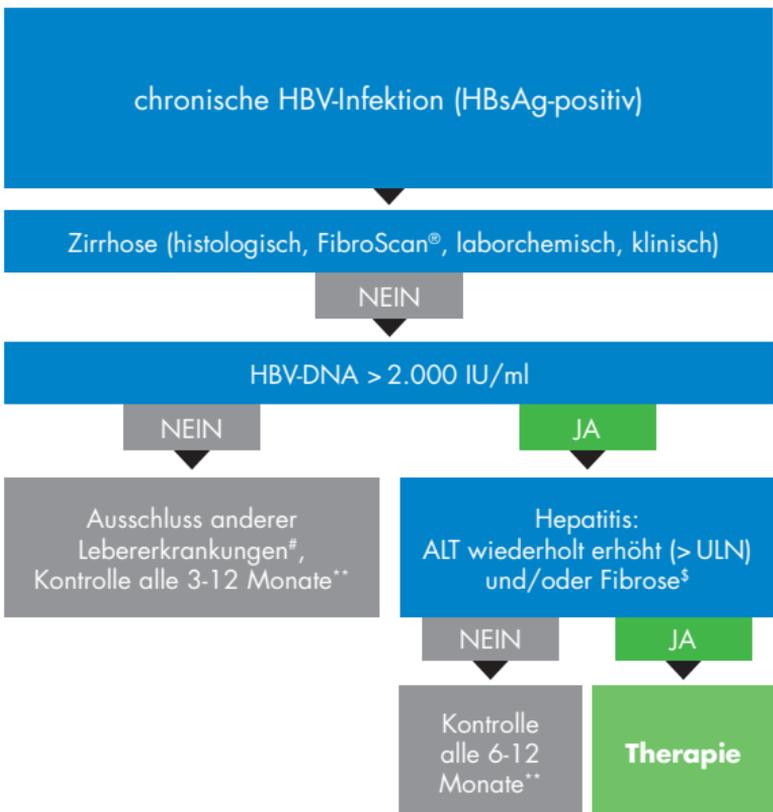
# Leberbiopsie?

Die Leberbiopsie dient der Beurteilung der entzündlichen Aktivität sowie des Fibrosegrades. In den meisten Fällen ist sie heute nicht mehr erforderlich, da die Fibrosebeurteilung mithilfe nicht-invasiver Methoden wie der Elastographie zuverlässig durchgeführt werden kann. Eine Leberbiopsie sollte nur in Einzelfällen erfolgen – insbesondere dann, wenn sich daraus relevante Konsequenzen für die Diagnose, die Verlaufsbeurteilung oder die Therapie ergeben.

## Therapieindikation

Aufgrund der hohen Spontanheilungsrate der akuten Hepatitis B beim Erwachsenen besteht in der Regel keine Therapieindikation für die aktuell verfügbaren antiviralen Medikamente. Sonderfälle sind Patienten mit schwerer akuter oder fulminanter Hepatitis B. Bei Anzeichen einer eingeschränkten Lebersynthese sollten diese Patienten mit einem Nukleos(t)id-Analogen behandelt und frühzeitig in einem Transplantationszentrum betreut werden.

Alle Patienten mit chronischer Hepatitis B sind grundsätzlich Kandidaten für eine antivirale Therapie. Die Indikationsstellung berücksichtigt in erster Linie die ALT (Alanin-Aminotransferase)-Aktivität im Serum (wiederholt erhöht), die Höhe der Virusreplikation (Grenzwert 2.000 IU/ml) und den Entzündungs- und Fibrosestatus (siehe Abbildung).



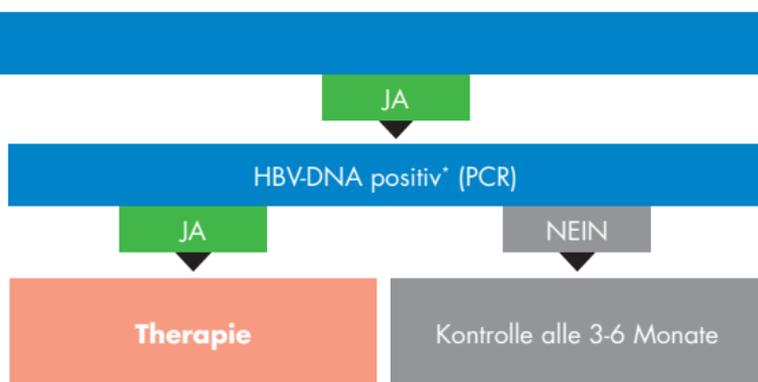
Therapieindikation der Hepatitis B

## Therapieziel

Ziele der Therapie der chronischen Hepatitis B sind, die Morbidität (Leberzirrhose, Leberdekomensation, Hepatozelluläres Karzinom, extrahepatische Manifestationen) und Mortalität der HBV-Infektion zu senken. Ein weiteres Ziel ist die Verbesserung und, idealerweise, die Reversion einer Leberfibrose oder Zirrhose. Um diese Ziele zu erreichen, werden Surrogatmarker während und nach der Behandlung zur Überprüfung des Therapieerfolgs herangezogen:

- Langfristiges Therapieziel ist der Verlust des HBsAg. Idealerweise kommt es zu einer Serokonversion von HBs-Antigen zu Anti-HBs-Antikörpern.
- Bei Patienten ohne Leberzirrhose soll eine dauerhafte Suppression der HBV-DNA (mindestens  $< 2.000$  IU/ml, idealerweise unterhalb der Nachweisgrenze bzw. nicht quantifizierbar) erreicht werden. Bei Patienten mit Leberzirrhose soll die HBV-DNA unterhalb der Nachweisgrenze bzw. nicht quantifizierbar sein.
- Ein HBeAg-Verlust und eine Serokonversion zu Anti-HBe kann ein Therapieendpunkt sein, wenn die HBV-DNA dauerhaft supprimiert ist (mindestens  $< 2.000$  IU/ml, idealerweise unterhalb der Nachweisgrenze bzw. nicht quantifizierbar).
- Die Normalisierung der ALT kann ein zusätzlicher Endpunkt sein.

Weitere Ziele der Therapie sind die Senkung der Infektiosität des Patienten bzw. die Senkung der Transmissionsrate (z. B. Mutter-Kind Übertragung), die Verhinderung einer HBV-Reaktivierung und/oder die Verbesserung von extrahepatischen Manifestationen.



\* sensitiver Assay (z. B.  $< 12$  U/l)

# bei erhöhter ALT

\$ histologisch  $\geq$  F2 Desmet

\*\* Therapie kann aufgrund anderer Indikation erfolgen (Prophylaxe, extrahepatische Manifestationen, Verhinderung von Transmission, HCC-Risiko)

## Antivirale Therapie

Für die Therapie der chronischen HBV-Infektion stehen mit pegyliertem Interferon alfa (PEG-IFN) und Nukleosid- bzw. Nukleotid-Analoga (NA) zwei unterschiedliche Therapiekonzepte zur Verfügung.

Bei der Therapieauswahl sollte geprüft werden, ob eine Therapie mit PEG-IFN möglich und sinnvoll ist, da die Therapie mit PEG-IFN zeitlich begrenzt ist und die serologischen Surrogatparameter HBeAg-Serokonversion und HBsAg-Verlust (auch bei HBeAg-negativen Patienten) mit einer PEG-IFN-basierten Therapie häufiger erreicht werden als mit einer gleichlangen (48-wöchigen) NA-Therapie. Aufgrund der Nebenwirkungen der PEG-IFN-Therapie sollen Patienten über die Vor- und Nachteile der Therapie besonders aufgeklärt werden. Positiv-prädiktive Faktoren für ein Therapieansprechen auf PEG-IFN wie eine hohe ALT, mäßig hohe HBV-DNA und ein Genotyp A können berücksichtigt werden. Bei einer PEG-IFN-Therapie über 48 Wochen sollten die definierten STOP-Kriterien (HBV-DNA-Abfall, HBsAg-Abfall) zur Therapiesteuerung angewendet werden, um bei abzusehendem Nicht-Ansprechen die Therapie vorzeitig beenden zu können.

Bei Therapie mit Nukleos(t)id-Analoga sollen Entecavir (ETV) oder Tenofovir (TDF oder TAF) bevorzugt werden. Bei der Auswahl von NAs sollen das Stadium der Lebererkrankung, Komorbiditäten (v. a. Niereninsuffizienz und Knochendichteminderung) und Begleitumstände (z. B. Schwangerschaft, Kinderwunsch, Transplantation), die Höhe der HBV-DNA sowie eventuelle Vortherapien berücksichtigt werden.

## Was ist Resistenz?

Bei einer Therapie mit Nukleosid- und Nukleotid-Analoga können Therapieresistenzen entstehen, die durch Mutationen im Polymerasegen des HBV verursacht werden (z. B. die YMDD-Mutation). Von einer Resistenz wird ausgegangen, wenn die HBV-DNA um mindestens 1 log-Stufe über den Nadir unter antiviraler Therapie und Therapieadhärenz ansteigt.

Das Resistenzrisiko ist mit den hochpotenten Medikamenten (Entecavir, Tenofovir) deutlich geringer geworden. Ein Monitoring der HBV-DNA soll dennoch durchgeführt werden, um Resistenzen und vor allem die Therapieadhärenz zu überprüfen. Die quantitative Bestimmung der HBV-DNA sollte im ersten Jahr der Therapie alle drei Monate erfolgen. Nach dem ersten Jahr und bei virologischem Ansprechen kann das Kontrollintervall bei Therapie mit Entecavir oder Tenofovir (TDF oder TAF) auf sechs oder (unter Umständen) sogar auf zwölf Monate verlängert werden.

Wenn das primäre Therapieansprechen nicht ausreichend ist oder eine Resistenz auftritt, soll die Therapie umgestellt werden. Detaillierte Informationen zur Therapie bei fehlendem Ansprechen und Resistenz sind in der Leitlinie aufgeführt.

## Wann kann eine antivirale Therapie der Hepatitis B mit Nukleosid- oder Nukleotid-Analoga beendet werden?

Eine antivirale Therapie mit Nukleosid- oder Nukleotid-Analoga soll nur nach Rücksprache mit einem in der Therapie der Hepatitis B erfahrenen Arzt und unter engmaschigen Kontrollen beendet werden. Dabei sollten HBsAg, HBeAg-Status, Komorbidität (Immunsuppression), Dauer der HBV-DNA-Suppression und Stadium der Leberfibrose berücksichtigt werden.

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

Die Reaktivierung einer HBV-Infektion ist eine potentiell lebensbedrohliche Komplikation einer Chemotherapie oder einer immunsuppressiven Therapie. Die Inzidenz einer Hepatitis B-Reaktivierung während bzw. nach Chemotherapie beträgt bei HBsAg-positiven Trägern 15 bis 50%, nach Knochenmarktransplantation über 75%, wobei auch fulminante Verläufe und Todesfälle beschrieben wurden. Auch nach durchgemachter bzw. klinisch ausgeheilter Hepatitis B (HBsAg-negative/Anti-HBc-positive Patienten) ist die Reaktivierung möglich, aber insgesamt seltener (in bestimmten Situationen kann das Reaktivierungsrisiko allerdings über 10% betragen). Bei malignen Grunderkrankungen mit geplanter Chemotherapie oder vor Beginn einer immunsuppressiven Therapie sollen daher HBsAg und Anti-HBc bestimmt werden. Die Einschätzung über die Notwendigkeit einer antiviralen Therapie zur Prophylaxe einer HBV-Reaktivierung soll abhängig von der vorliegenden Serologie (HBsAg+/Anti-HBc+ oder HBsAg-/Anti-HBc+) und der geplanten medikamentösen Therapie (Risiko-Klasse) erfolgen. Details finden Sie in der Leitlinie.

## Literatur

World Health Organization. Global hepatitis report 2024: action for access in low- and middle-income countries 2024. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240091672> (accessed March 16, 2025).

Cornberg M et al. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion – (AWMF-Register-Nr. 021-11) Zeitschrift für Gastroenterologie, 2021; 59: 691-776

## Autor

Prof. Dr. Markus Cornberg, Deutsche Leberstiftung/  
Medizinische Hochschule Hannover

## Herausgeber

Deutsche Leberstiftung  
Carl-Neuberg-Straße 1  
30625 Hannover

Telefon: 0511 – 532 6819  
Telefax: 0511 – 532 6820  
E-Mail: [info@deutsche-leberstiftung.de](mailto:info@deutsche-leberstiftung.de)

# Unsere Buchempfehlungen für Sie!

Deutsche Leberstiftung  
(Hrsg.)

### Das große Kochbuch für die Leber

122 Rezepte mit allen  
wichtigen Nährwert-  
angaben; wichtige  
Küchentipps und Regeln  
für eine lebergesunde  
Ernährung

humboldt – Schlütersche  
Fachmedien, 2022

260 Seiten, mehr als 70 Abbildungen

ISBN 978-3-8426-3100-7

EUR 28,00 [D]



Weitere Informationen und eine Leseprobe

## Individuelle Beratung

bekommen Sie durch eine Assoziation mit der Deutschen Leberstiftung.

Assoziieren Sie sich mit der Deutschen Leberstiftung – nutzen Sie unsere Kompetenz!



**5., aktualisierte und erweiterte Auflage**

Deutsche Leberstiftung  
(Hrsg.)

### „Das Leber-Buch“

informiert umfassend und allgemeinverständlich über die Leber, Lebererkrankungen, ihre Diagnosen und Therapien.

humboldt – Schlütersche  
Fachmedien, 2022

208 Seiten, zahlreiche Farbfotos, Grafiken und Cartoons

ISBN 978-3-8426-3043-7

€ 22,00 [D]



Weitere Informationen und eine Leseprobe



# Deutsche \_Leberstiftung

Unsere Partner:

---

abbvie

AstraZeneca 

 GILEAD

 IPSEN

 MSD