

Journal für
**Gastroenterologische und
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

**Die chronische HBeAg-negative
Hepatitis B - eine Verwirrung**

Müller Ch

*Journal für Gastroenterologische
und Hepatologische Erkrankungen*

2008; 6 (2), 10-14

Österreichische Gesellschaft
für Gastroenterologie und
Hepatology

www.oeggh.at



ÖGGH

Österreichische Gesellschaft
für Chirurgische Onkologie

www.aco-asso.at

acoasso

Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology


Homepage:

**[www.kup.at/
gastroenterologie](http://www.kup.at/gastroenterologie)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase
and Scopus

www.kup.at/gastroenterologie

Member of the 

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 032035263M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Die chronische HBeAg-negative Hepatitis B – eine Verwirrung

Ch. Müller

Kurzfassung: Die HBeAg-negative chronische Hepatitis B hat in den letzten Jahren die früher bedeutendere HBeAg-positive Form an Prävalenz und in der Einschätzung einer ungünstigen Prognose übertroffen; darüber hinaus ist sie nun auch anerkannte Indikation zur Therapie, die heute über die Virämiehöhe und nicht mehr über die Präsenz des HBeAg oder die Höhe der Transaminasen gestellt wird. Im Folgenden werden die Gründe zum Paradigmenwechsel erläutert

und diskutiert, warum sich die veränderte Sichtweise erst langsam durchsetzt.

Abstract: Chronic HBeAg-Negative Hepatitis B – a Continuous Confusion. Today, HBeAg-negative chronic hepatitis B is more prevalent than the HBeAg-positive form of the disease. It is thought that the prognosis of HBeAg-negative cases is worse than that of HBeAg-positive patients and is generally

seen as an indication for treatment. Today, HBV-DNA levels in serum guide therapeutic decisions and the presence of HBeAg or the level of aminotransferases are no longer of great importance. This review discusses the facts which lead to the change in our understanding of chronic hepatitis B and why the new model of pathogenesis and natural history is being slowly accepted in the medical community. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2008; 6 (2): 10–14.**

■ Einleitung

Noch vor 20 Jahren war die Welt der chronischen Hepatitis B einfach: Die HBeAg-positive chronische Hepatitis B war gleichbedeutend mit einer hohen Virusreplikation, hoher entzündlicher Aktivität und schlechter Prognose und stellte daher eine klare Therapieindikation dar [1, 2]. Die HBeAg-negative Hepatitis B war gleichbedeutend mit niedriger Virusreplikation, geringer oder minimaler entzündlicher Aktivität und normalen oder niedrig erhöhten Transaminasen [3, 4]; sie wurde allgemein als mit einer guten Prognose einhergehend eingeschätzt und bedurfte (auch in Ermangelung wirksamer Therapien) keiner Behandlung [5–7]. Heute hingegen stellt auch die HBeAg-negative chronische Hepatitis B oft eine klare Behandlungsindikation dar [8] und Fälle mit hoher Virämie, hohen Transaminasen und rascher Progredienz in die Leberzirrhose sind nicht ungewöhnlich [9, 10]. Auch hat die absolute Anzahl der behandlungswürdigen HBeAg-negativen chronischen Hepatitis B-Fälle zugenommen und übersteigt bereits deutlich die der HBeAg⁺-Erkrankten [11]. Vor einigen Jahren wurde zur Diagnose der HBeAg-negativen Hepatitis B oft der Nachweis der Präcore/Core-Mutationen im HBV-Genom für notwendig erachtet [12–14]. Heute wird auf deren direkten Nachweis kaum mehr Wert gelegt, sondern es ist ausschließlich das Ergebnis der HBV-DNA-Quantifizierung mittels empfindlicher Tests von Interesse [15].

Was hat sich geändert? Wie kam es zu dieser Änderung in der klinischen Einschätzung? Was waren die tatsächlich vorgefundenen Fakten, die eine konzeptuelle Veränderung notwendig machten?

Die Änderungen betrafen primär Informationen über den natürlichen Verlauf der Hepatitis B und über serologische Surrogatmarker der Prognose und führten sekundär zur Änderung unserer Modellvorstellung über den Verlauf einer HBV-Infektion.

Aus der Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Christian J. Müller, Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: christian.j.mueller@meduniwien.ac.at

■ Phasen der HBV-Infektion

Altes Modell

Das ältere Modell der Naturgeschichte der chronischen Hepatitis B basierte auf dem Nachweis des HBeAg und der Serokonversion zum Anti-HBe [3] (Abb. 1). Die Präsenz des HBeAg zusätzlich zum HBsAg war mit üblicherweise stark erhöhten Transaminasen (GPT > 100 U/l), einer hohen HBV-Virämie und einer deutlichen entzündlichen histologischen Reaktion mit Nekrosen und starker Fibrosetendenz verknüpft. Die ersten quantitativen HBV-DNA-Tests basierten auf relativ unempfindlichen Flüssigphasen-Hybridisierungsmethoden und konnten erst HBV-DNA-Serumkonzentrationen > 2 pg/ml (entspricht heute > 1 x 10⁵ copies/ml oder > 2 x 10⁴ IU/ml) nachweisen [2]. Bei Persistenz dieser hochreplikativen Phase war die Prognose schlecht und ein Fortschreiten Richtung Zirrhose wurde mit 15 % innerhalb von 5 Jahren angenommen. Mit der Serokonversion des HBeAg zum Anti-HBe war in der Regel eine deutliche Verminderung der Serumtransaminasen, häufig in den Normbereich, verbunden und die HBV-DNA war mit Hybridisierungstests nicht mehr nachweisbar. Am Beginn dieser Phase standen gelegentlich nicht gänzlich normale, sondern leicht erhöhte Transaminasen (chronische HBeAg-negative Hepatitis B), die sich später normalisierten („gesunder Träger“). Die Prognose der chronischen HBeAg-negativen Hepatitis wurde als gut eingestuft, die des gesunden Carriers als ausgezeichnet.

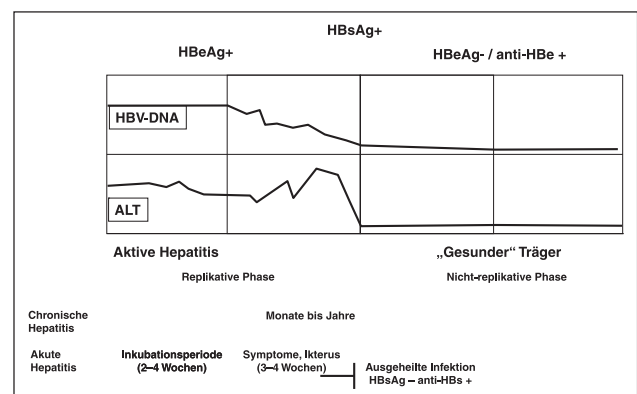


Abbildung 1: Phasen der Hepatitis B-Infektion – Altes Modell

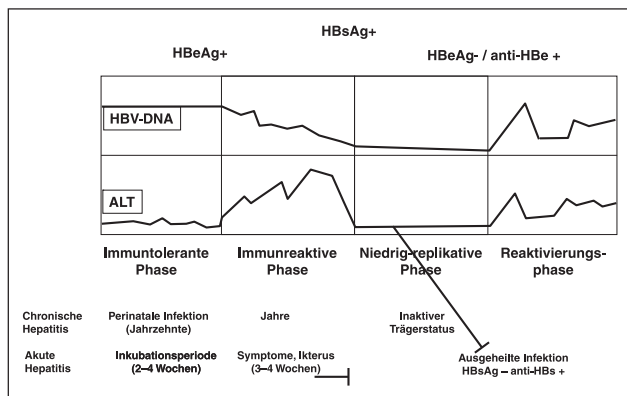


Abbildung 2: Phasen der Hepatitis B-Infektion – Neues Modell

Neues Modell

Das Zweiphasenmodell der Naturgeschichte der HBV-Infektion wurde in der Zwischenzeit von einem Modell abgelöst, das 4 Phasen unterscheidet [16, 17] (Abb. 2).

Die erste Phase – Immuntoleranz – zeichnet sich durch die Präsenz des HBeAg zusätzlich zum HBsAg, sehr hohe HBV-DNA-Spiegel (oft $> 10^8$ copies/ml, $> 2 \times 10^7$ IU/ml), normale Transaminasen und fehlende histologische Entzündungsaktivität aus. Die zeitliche Länge dieser Immuntoleranzphase ist bei horizontaler Infektion beim Erwachsenen üblicherweise kurz und entspricht der Inkubationszeit (6 Wochen bis 6 Monate), bei vertikaler Transmission von Mutter auf Kind werden aufgrund der Unreife des Immunsystems des Neugeborenen die viralen Antigene als körpereigen erkannt und die somit induzierte Immuntoleranz wird mehrere Jahrzehnte lang (üblicherweise 30–40 Jahre) aufrecht erhalten.

An diese Phase schließt sich die zweite Phase der Immunclearance an, die HBsAg- und HBeAg-positiv ist und hohe Transaminasen (> 2 ULN) und eine fluktuierende, jedoch tendenziell sinkende Virämie aufweist. In dieser Phase findet eine heftige entzündliche Reaktion in der Leber statt, die eine beträchtliche Fibrosierungstendenz aufweist. Ist die Phase der Immunclearance kurz (wie bei der Mehrzahl aller HBV-Infektionen), so wird kein morphologisch fassbarer Dauerschaden in der Leber gesetzt. Bei Persistenz dieser Phase folgt jedoch ein rascher Übergang in die Zirrhose.

Die dritte Phase, der inaktive Trägerstatus, ist bei Persistenz des HBsAg gekennzeichnet durch den Verlust des HBeAg und den Switch zum Anti-HBe, verbunden mit einer deutlichen Reduzierung der Virushöhe (< 300 copies/ml, < 60 IU/ml) und normalen Transaminasen.

Bei manchen Patienten kommt es jedoch später zu einer weiteren Phase – der Reaktivierung, bei der sowohl die Transaminasen als auch die Virämie bei fortbestehender HBsAg-Positivität und HBeAg-Negativität fluktuierend erhöht sein können und jeder dieser Schübe (chronische HBeAg-negative Hepatitis) zur Fibrosierungstendenz in der Leber beiträgt.

Im neuen konzeptionellen Modell wird also die HBeAg-negative chronische Hepatitis B als Reaktivierung nach dem inaktiven Carrier-Zustand aufgefasst, während im alten Modell die

chronische HBeAg-negative Hepatitis als Übergangsstadium von der HBeAg-positiven Hepatitis zum gesunden Carrier betrachtet wurde. Die Dauer des inaktiven Carrier-Zustandes kann jedoch auch im neuen Modell sehr kurz sein, so dass sich manchmal unmittelbar an die HBeAg-positive Immunclearancephase die HBeAg-negative Reaktivierungsphase anschließt, woraus sich Ähnlichkeiten zum alten Modell der chronischen Hepatitis B ergeben.

■ Änderung in der Einschätzung der Bedeutung der HBeAg-negativen Hepatitis

Heute wird der HBeAg-negativen chronischen Hepatitis B sowohl eine zweifelhafte Prognose [18] als auch eine deutliche Steigerung der Prävalenz [19] zugesprochen. Mehrere Gründe trugen zu dieser veränderten Einschätzung bei – sie sind verwoben und voneinander abhängig:

1. **Fluktuierende Transaminasen:** Die HBeAg-negative chronische Hepatitis B ist nicht wirklich neu, sondern war immer schon präsent [20]. Ihre tatsächliche Bedeutung wurde jedoch nicht ausreichend erkannt. Der Hauptgrund dafür sind die stark fluktuierenden Transaminasen, sodass bei einem Patienten immer wieder auch normale GPT-Werte erhoben werden (> 45 % zu einem willkürlichen Zeitpunkt im Verlauf der HBeAg-negativen Hepatitis B [21]).
2. **Insensitive HBV-DNA-Quantifizierungsmethoden:** Frühere HBV-DNA-Quantifizierungsmethoden basierten nicht auf PCR-Technik, sondern auf der insensitiven DNA-Hybridisierungstechnik. Damit konnte in kaum 30 % der HBeAg-negativen Patienten HBV-DNA im Serum gemessen werden [22]. Da beide Parameter – erhöhte GPT-Werte und mit Hybridisierungsmethoden messbare HBV-DNA > 2 pg/ml $\sim > 2 \times 10^5$ copies/ml, $> 2 \times 10^4$ IU/ml – zusammen als Kriterium zur Indikationsstellung zur Leberbiopsie herangezogen wurden, wurde diese häufig nicht durchgeführt und das wahre Ausmaß der Entzündung und Fibrose nicht erkannt.
3. **Neue Transaminasengrenzwerte:** Im April 2003 wurde die Bestimmungsmethode der Transaminasen umgestellt [23]. Bis zu diesem Zeitpunkt wurde Enzymaktivität zwar bei 37°C bestimmt, aber dann auf die im deutschen Sprachraum übliche Angabe der Enzymaktivität bei 25°C umgerechnet. Diese Umstellung hatte zur Konsequenz, dass sich die obere Grenze des Normalwertes von 20–25 U/l auf ca. 45 U/l numerisch fast verdoppelte. Üblicherweise wird bei Transaminasen von mehr als zweimal dem oberen Grenzwert des Normalen eine mäßiggradige bis schwere Hepatitisaktivität angenommen. Nun ist eine Verdoppelung des oberen Normalwertes von 20 auf 40 U/l numerisch deutlich weniger dramatisch als eine Verdoppelung des oberen Grenzwertes von 45 auf 90 U/l; es bestand daher früher eher die Tendenz, eine geringe Grenzwertüberschreitung als unbedeutend abzutun.
4. **Epidemiologische Veränderung durch HBV-Impfung:** Die HBV-Impfung hat zu einer dramatischen Reduktion von neuen HBV-Infektionen geführt, in deren Gefolge auch

der Pool neuer HBeAg-positiver Fälle abnahm und damit relativ der Anteil der HBeAg-negativen Hepatitisfälle größer wurde [24]. Zudem werden allmählich mehr inaktive Träger aus dem Pool der vor Jahrzehnten infizierten mit zunehmendem Lebensalter durch Reaktivierung zu Patienten mit HBeAg-negativer chronischer Hepatitis.

5. Vermischung von inaktiven Trägern mit HBeAg-negativer Hepatitis: Ein weiterer Grund für die verzögerte Erkennung des prinzipiell progressiven Verlaufes auch einer HBeAg-negativen Hepatitis B ist, dass früher in diese Gruppe sowohl die inaktiven Carrier (frühere Terminologie: gesunde HBV-Träger) als auch die eigentliche HBeAg-negativen Hepatitis gerechnet wurden, da häufig auch in dieser Gruppe wegen des fluktuierenden Transaminasenverlaufs normale oder nur minimal erhöhte Transaminasen gefunden werden. Durch diese Vermischung wurde daher das Leberzirrhoserisiko der HBeAg-negativen chronischen Hepatitis B als niedrig eingeschätzt.
6. Gleichsetzung von unterschiedlichen Klassifikationsprinzipien: Nach der alten und seit 1989 bereits obsoleten Einteilung in chronisch aktive und chronisch persistierende Hepatitis [25] konnte für HBsAg-positiven Patienten mit chronisch aktiver Hepatitis ein 5-Jahresüberleben von 86 %, für Patienten mit chronisch persistierender Hepatitis von 97 % und für Patienten mit HBV-assoziiierter Leberzirrhose und chronisch aktiver Hepatitis von 55 % gezeigt werden [26]. In einer anderen Studie wurde ohne Berücksichtigung der Histologie für HBsAg-positiven Patienten mit normalen Transaminasen und meist HBeAg-Negativität nach einer Follow-up-Zeit von 16 Jahren ein Überleben von 100 % gefunden [27], wohingegen bei Patienten mit HBsAg-positiver Zirrhose das HBeAg ein bedeutender prognostischer Faktor war (5-Jahresüberleben: HBeAg-negativ: 97 %, HBeAg-positiv: 72 %) [28]. Eine negatives HBeAg wurde zunehmend als Surrogatparameter für niedrige histologische Entzündungsaktivität und geringe Fibrosentendenz angesehen und somit der HBeAg-negativen Hepatitis eine bessere Prognose zugeordnet. Dies trifft jedoch nicht für alle Fälle zu, da, wie wir heute wissen, die Höhe der Virämie der entscheidende Parameter ist, der jedoch im Einzelfall nicht mit dem HBeAg-Status gleichzusetzen ist [29].
7. Zu geringe Nachbeobachtungszeit: Die benigne Prognoseeinschätzung der chronischen HBeAg-negativen Hepatitis basiert auf mit 5–10 Jahren relativ kurzen Nachbeobachtungszeiten [28]. Diese Nachbeobachtungszeit zeigte zwar das große Fibrose- und Zirrhoserisiko einer HBeAg-positiven Leberentzündung, war jedoch für die Erkennung der Langzeitkonsequenz der HBeAg-negativen Hepatitis B zu kurz angesetzt.
8. Überschätzung der diagnostischen Bedeutung des Nachweises von Präcore/Core-Mutanten:
 - a) Präcore-Mutation G1896A: Schon lange war bekannt, dass nicht alle Patienten nach dem Switch von HBeAg zu Anti-HBe HBV-DNA-negativ wurden (unter der Nachweisbarkeitsgrenze der Hybridisierungsassays, d. h. < 2 pg/ml, entspricht < 1 x 10⁵ copies/ml oder < 2 x 10⁴ UI/l), sondern weiterhin auch mit Hybridisierungsassays gut messbare

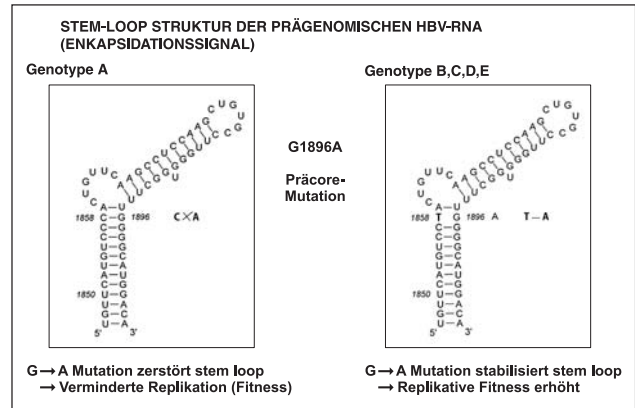


Abbildung 3: Chronische Hepatitis B

HBV-DNA-Konzentrationen im Serum aufwiesen. Anfänglich wurde vor allem diese Gruppe als HBeAg-negative chronische Hepatitis bezeichnet, bevor der Begriff auch auf Patienten mit geringerer und nur mittels PCR-Techniken nachweisbarer Virämie ausgeweitet wurde. Mit dem Nachweis einer Mutation am Nucleotid nt1896 (G1896A, Guanodin durch Adenosin ersetzt) im Bereich der Präcore-Region wurde auch eine molekularbiologisch attraktive Erklärung für die hohe Virämie trotz HBeAg-Negativität gefunden: diese Mutation führt ein Stop-Codon am Ende des HBc-Gens ein, sodass das HBeAg nicht mehr abgelesen werden kann [12, 13]. Das HBeAg hat keine direkte replikative Funktion, das Nucleotid nt1896 selbst bildet jedoch im Replikationszyklus als Base der prägenomischen HBV-RNA mit dem Nucleotid 1858 eine stabile Basenpaarung im Sinne eines „stem loop“ aus (Abb. 3). Eine Stabilisierung dieser Region, die auch Epsilon-Encapsidationssignal genannt wird, ist für die Initiierung der Virusreplikation notwendig [30] und führt zu einer hohen Replikationsrate von HBV. Die Auswirkungen der G1896A Mutation hängen vom HBV-Genotyp ab. Bei den Genotypen B, D, E findet sich an der Position nt1858 ein Thymin, das zusammen mit dem Adenosin an der mutierten Stelle 1896 eine stabile Basenpaarung ermöglicht, wenn die HBV-Präcore-RNA sich zu einem „stem loop“ ausformt. Bei diesen Genotypen ist die Präcore-Stopmutation mit einer fortgesetzt hohen Virusreplikation verbunden; da das HBeAg nicht mehr produziert wird, versagt in diesem Fall HBeAg als Marker hoher Virusreplikation. Bei den Genotypen A und H, die an der Position nt1858 ein Cytosin besitzen, ist die Basenpaarbildung und damit die Stabilisierung des „stem loops“ bei Vorliegen der G1896A Präcore-Mutante nicht möglich (Abb. 3), so dass die Stop-Codon-Mutation G1896A mit einer niedrigen Virusreplikation verbunden ist [31]. Da besonders der Genotyp A in Nord- und Amerika sehr häufig ist, erklärt dies die Beobachtung, dass die in den Mittelmeerländern (Genotyp D vorherrschend) schon früh beschriebene Assoziation von G1896A Mutation mit hoher Virämie bei HBeAg-negativen Patienten in anderen Regionen nicht häufig zu finden war und damit auch die Bedeutung der HBeAg-negativen Hepatitis B erst relativ spät erkannt wurde [32].

b) Core-Promotormutation: Die Mutation am nt1896 ist nicht die einzige Mutation, die hohe Virämie trotz HBeAg-

Negativität verursacht. Eine zweite häufig anzutreffende Mutation ist eine Doppelmutation in der Core-Promotorregion (A1762D und G1764A). Dieses Mutationspaar führt funktionell zu einer massiven Reduktion der mRNA-Transkription für das HBeAg, so dass das HBeAg häufig nicht mehr nachgewiesen werden kann [14]. Die Core-Promotor-mutation ist Genotyp-unabhängig [33] und ist in bis zu 80 % der chronisch infizierten HBeAg-negativen Hepatitis B-Patienten nachweisbar [34]. Auch die Core-Promotor-mutation ist mit einer erhöhten viralen Replikation vergesellschaftet, gleichzeitig ist durch die Niederregulierung der HBeAg-Synthese die immunsuppressive Rolle des HBeAg auf die Antigenpräsentation und die Erkennung durch CD4 positive T-Zellen [35] reduziert, sodass daraus eine verstärkte immun-medierte Entzündungsantwort resultiert.

Im aktuellen 4-Phasen-Modell der Virus-HBV-Replikation ist die Reaktivierungsphase gekennzeichnet durch die erfolgreiche Selektion von Präcore- oder Corepromotor-Virusmutanten, die trotz hoher viraler Replikation nicht oder nur kaum HBeAg sekretieren. Da nun die Präsenz der Stop-Codon-Mutation nt1896 nicht der einzige Mechanismus für hohe virale Replikation trotz HBeAg-Negativität ist, ihre Auswirkung vom HBV-Genotyp abhängt und andererseits die Virämiehöhe der beste Parameter zur Prognoseabschätzung einer chronischen Hepatitis B ist und heute verlässlich bestimmt werden kann, ist der direkte Nachweis der Mutation G1896A heute im klinischen Management deutlich in den Hintergrund getreten.

9. Bevölkerungsmigration: Die Präcore-Mutation und die daraus resultierende chronische HBeAg-negative Hepatitis B wurde zuerst vorwiegend im Mittelmeerraum und Fernen Osten als klinische Entität und Problematik erkannt, während sie in Nordeuropa und Amerika lange Zeit nicht von großer Bedeutung war; zwar fand man auch dort die Präcore-Mutation G1896A, ihre funktionelle Auswirkung war wegen des vorherrschenden Genotyps A jedoch beschränkt. Durch die weltweite Bevölkerungsmigration kam es zwischenzeitlich auch zu einem epidemiologischen Shift der HBV-Genotypen, durch Einwanderung aus den Mittelmeerländern wurde der Genotyp D und durch Einwanderung aus Fernost die Genotypen B und C in Europa und Nordamerika prävalenter. Dies erhöhte wiederum auch die Wahrscheinlichkeit der einheimischen Bevölkerung, mit diesen HBV-Genotypen infiziert zu werden, was wiederum die klinische Auswirkung der Präcore-Mutante G1896A Richtung HBeAg-negativer Hepatitis mit erhöhter Virusreplikation, Entzündungsaktivität und Fibrosetendenz veränderte [11, 36].

■ Therapieindikation bei chronisch HBeAg-negativer Hepatitis

Im neuen Konzept der chronischen Hepatitis B kommt der Quantifizierung der HBV-DNA überragende Bedeutung zu, die die Information aus Transaminasenhöhe und HBeAg-Status deutlich übersteigt [29, 37]. HBeAg-Status und Transaminasen werden in Zukunft auch zum Stellen der Therapieindikation nur mehr untergeordnet herangezogen werden [15]. Die HBV-

DNA-Konzentration im Serum ist der beste Risikoparameter für das Fortschreiten der Erkrankung Richtung Leberzirrhose [29] und das Auftreten eines hepatozellulären Karzinoms [37] und ist unabhängig von HBeAg, Transaminasenhöhe und Präsenz einer Leberzirrhose. Eine sichere Therapieindikation besteht daher heute bei HBsAg-positiven Patienten unabhängig vom HBeAg-Status bei einer HBV-Virämie von $> 10^4$ copies/ml ($> 2 \times 10^3$ IU/ml) und erhöhten Transaminasen [15]. Besonders bei HBeAg-negativen Patienten ist die Höhe der Transaminasen kein ausreichend verlässlicher Parameter zur Einschätzung der Krankheitsaktivität; bei diesen Patienten empfiehlt es sich, die Transaminasen und HBV-DNA in 3-monatigen Abständen seriell zu bestimmen. Bei nicht klaren Fällen (normale Transaminasen bei Virämie $> 10^4$ copies/ml oder $> 2 \times 10^3$ IU/ml) ist eine Leberbiopsie zur histologischen Beurteilung sinnvoll, da auch bei normalen Transaminasen eine deutliche Entzündung und auch signifikante Fibrose vorliegen kann, die dann die Indikation zur Therapie darstellt [15]. Nicht behandelt werden Patienten mit persistierend niedriger Virämie ($< 10^4$ copies/ml oder $< 2 \times 10^3$ IU/ml) und wiederholt normalen Transaminasen (inaktive Carrier) [15].

■ Relevanz für die Praxis

- Die HBeAg-negative chronische Hepatitis B übersteigt an zahlenmäßiger klinischer Bedeutung die HBeAg-positive Hepatitis.
- Wegen ihrer Progressionstendenz Richtung Zirrhose stellt sie eine anerkannte Therapieindikation dar.
- Eine Therapie sollte bei einer HBV-DNA-Virämiehöhe von $> 10^4$ copies/ml oder $> 2 \times 10^3$ IU/ml begonnen werden.

Literatur:

1. Hoofnagle JH. Type B hepatitis: virology, serology and clinical course. *Semin Liv Dis* 1981; 1: 7–14.
2. Bonino F, Hoyer B, Nelson J, Engle R, Verme G, Gerin J. Hepatitis B virus DNA in the sera of HBsAg carriers: a marker of active hepatitis B virus replication in the liver. *Hepatology* 1981; 1: 386–91.
3. Hoofnagle JH, Dusheiko GM, Seeff LB, Jones EA, Waggoner JG, Bales ZB. Seroconversion from Hepatitis B e antigen to antibody in chronic type B hepatitis. *Ann Int Med* 1981; 94: 744–8.
4. Realdi G, Alberti A, Rugge M, Bortolotti F, Rigoli AM, Tremolada F, Ruol A. Seroconversion from hepatitis B e antigen to anti-HBe in chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 1980; 79: 195–9.
5. Hoofnagle JH, Shafritz DA, Popper H. Chronic type B hepatitis and the "healthy" HBsAg carrier state. *Hepatology* 1987; 7: 758–63.
6. De Franchis R, Meucci G, Vecchi M, Tatarella M, Colombo M, Del Ninno E, Rumi MG, Donato MF, Ronchi G. The natural history of asymptomatic hepatitis B surface antigen carriers. *Ann Intern Med* 1993; 118: 191–4.
7. Manno M, Camma C, Schepis F, Bassi F, Gelmini R, Giannini G, Miselli F, Grotolla A, Ferretti I, Vecchi C, De Palma M, Villa E. Natural history of chronic HBV carriers in Northern Italy: morbidity and mortality after 30 years. *Gastroenterology* 2004; 127: 756–63.
8. Lok AS. Navigating the maze of hepatitis B treatments. *Gastroenterology* 2007; 132: 1586–94.
9. Hsu YS, Chien RN, Yeh CT, Sheen IS, Chiu HY, Chu CM, Liaw YF. Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002; 35: 1522–7.
10. Hadziyannis SJ. Hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B: from clinical recognition to pathogenesis and treatment. *Viral Hep Rev* 1995; 1: 7–36.
11. Zarski JP, Marcellin P, Leroy V, Trepo C, Samuel D, Ganne-Carrie N, Barange K, Canva V, Doffoel M, Cales P. Characteristics of patients with chronic hepatitis B in France: predominant frequency of HBe antigen negative cases. *J Hepatol* 2006; 45: 355–60.
12. Brunetto MR, Stemler M, Schodel F, Will H, Ottobrelli A, Rizzetto M. Identification of HBV variants which cannot produce precore derived HBeAg and may be responsible for severe hepatitis. *Ital J Gastroenterol* 1989; 21: 151–4.

13. Carman WF, Jacyna MR, Hadziyannis S, Karayiannis P, McGarvey MJ, Makris A, Thomas HC. Mutation preventing formation of hepatitis B antigen in patients with chronic hepatitis B infection. *Lancet* 1989; 2: 588–91.
14. Okamoto H, Tsuda F, Akahane Y, Sugai Y, Yoshida M, Moriyama K, Tanaka T, Miyakawa Y, Mayumi M. Hepatitis B virus with mutations in the core promoter for an e antigen-negative phenotype in carriers with antibody to e antigen. *J Virol* 1994; 68: 8102–10.
15. Cornberg M, Protzer U, Dollinger MM, Petersen J, Wedemeyer H, Berg T, Jilg W, Erhardt A, Wirth S, Schirmacher P, Fleig WE, Manns MP. Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis-B-virus-(HBV-) infection: upgrade of the guideline, AWMF-Register 021/011. *Z Gastroenterol* 2007; 45: 525–74.
16. Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lok ASF. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2007; 45: 1056–75.
17. Jim HJ, Lok ASF. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. *Hepatology* 2006; 43: S173–S181.
18. Manesis EK. HBeAg-negative chronic hepatitis B: from obscurity to prominence. *J Hepatol* 2006; 45: 343–6.
19. Funk ML, Rosenberg DM, Lok ASF. World-wide epidemiology of HBeAg-negative chronic hepatitis B and associated precore and core promoter variants. *J Viral Hepat* 2002; 9: 52–61.
20. Aldershvile J, Skinhøj P, Frøsner GG, Black F, Deinhardt F, Hardt F, Nielsen JO. The expression pattern of hepatitis B e antigen and antibody in different ethnic and clinical groups of hepatitis B surface antigen carriers. *J Infect Dis* 1980; 142: 18–22.
21. Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B: natural history and treatment. *Semin Liv Dis* 2006; 26: 130–41.
22. Manesis EK, Papatheodoridis GV, Sevastianos V, Cholongitas E, Papaioannou C, Hadziyannis SJ. Significance of hepatitis B viremia levels determined by a quantitative polymerase chain reaction assay in patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B virus infection. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2261–7.
23. Schumann G, Bonora R, Ceriotti F, Ferard G, Ferrero CA, Franck PF, Gella FJ, Hoelzel W, Jorgensen PJ, Kanno T, Kessner A, Klauke R. IFCC primary reference procedures for the measurement of catalytic activity concentrations of enzymes at 37 degrees C. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Part 5. Reference procedure for the measurement of catalytic concentration of aspartate aminotransferase. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40: 725–33.
24. Namgyal P. Impact of hepatitis B immunization, Europe and worldwide. *J Hepatol* 2003; 39: S77–S82.
25. Sherlock S. Classifying chronic hepatitis. *Lancet* 1989; 2: 1168–70.
26. Weissberg JL, Andres LL, Smith CI, Weick S, Nichols JE, Garcia G, Robinson WS, Merigan TC, Gregory PB. Survival in chronic hepatitis B. An analysis of 379 patients. *Ann Intern Med* 1984; 101: 613–6.
27. Villeneuve JP, Desrochers M, Infante-Rivard C, Willems B, Raymond G, Bourcier M, Cote J, Richer G. A long-term follow-up study of asymptomatic hepatitis B surface antigen-positive carriers in Montreal. *Gastroenterology* 1994; 106: 1000–5.
28. De Jongh FE, Janssen HLA, De Man RA, Hop WCJ, Schalm SW, Van Blankenstein M. Survival and prognostic indicators in hepatitis B surface antigen-positive cirrhosis of the liver. *Gastroenterology* 1992; 103: 1630–5.
29. Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, Chen CJ and The Risk Evaluation of Viral Load Elevation and Associated Liver Disease/Cancer in HBV (the REVEAL-HBV) Study Group. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006; 130: 7678–86.
30. Lok AS, Akarca U, Greene S. Mutations in the pre-core region of hepatitis B virus serve to enhance the stability of the secondary structure of the pre-genome encapsidation signal. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 4077–81.
31. Chan HL, Hissain M, Lok AS. Different hepatitis B virus genotypes are associated with different mutations in the core promoter and precore regions during hepatitis B e antigen seroconversion. *Hepatology* 1999; 29: 976–84.
32. Kidd-Ljunggren K, Miyakawa Y, Kidd AH. Genetic variability in hepatitis B viruses. *J Gen Virol* 2002; 83: 1267–80.
33. Baumert TF, Thimme R, von Weizsäcker F. Pathogenesis of hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 82–90.
34. Li J, Buckwold VE, Hon MW, Ou JH. Mechanism of suppression of hepatitis B virus precore RNA transcription by a frequent double mutation. *J Virol* 1999; 73: 1239–44.
35. Millich DR. Do T cells „see“ the hepatitis B core and e antigens differently? *Gastroenterology* 1999; 116: 765–8.
36. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis B in Europe and worldwide. *J Hepatol* 2003; 39: S64–S69.
37. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, Huang GT, Iloeje UH for the REVEAL-HBV Study Group. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006; 295: 65–73.

Univ.-Prof. Dr. Christian Müller

Geboren 1956 in Wien. Medizinstudium 1974–1979 an der Universität Wien, 1980–1982 Assistent am Institut für Immunologie Wien, 1982–1987 Ausbildung zum Facharzt für Innere Medizin an der Kardiologischen Univ.-Klinik, II. Medizinischen Univ.-Klinik und an der II. Univ.-Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie. 1987 Facharzt für Innere Medizin, Oberarzt an der II. Univ.-Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, 1990–1991 Research Fellow an der Georgetown University, Washington, DC, Division of Molecular Virology and Immunology. 1991 Habilitation in Innerer Medizin, stationsführender Oberarzt an der Univ.-Klinik für Innere Medizin IV, Klin. Abt. für Gastroenterologie und Hepatologie. 1997 außerordentlicher Universitätsprofessor.



Funktionen: Leiter der Arbeitsgruppe Intestinale Onkologie der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie, Sekretär der Gesellschaft für Innere Medizin in Wien, Niederösterreich und Burgenland; Bibliothekar der Gesellschaft der Ärzte in Wien.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)