

Antoine Hadengue<sup>1</sup>, Francesco Negro<sup>1</sup>, Mauro Pirovino<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Division de gastroentérologie et d'hépatologie, Hôpital cantonal, Genève

<sup>2</sup> Medizinische Klinik, Kantonsspital, Olten

## Komplikationen der chronischen HBV-Infektion

### Zusammenfassung

Das Risiko zur Entwicklung einer chronischen Infektion hängt vom Alter der Betroffenen zum Zeitpunkt der akuten Infektion ab:

- 90% der perinatal Infizierten entwickeln eine chronische Infektion.
- 2–10% der im Alter von über 10 Jahren Infizierten entwickeln eine chronische Infektion.
- Die Komplikationen einer chronischen HBV-Infektion sind:
  - chronische Hepatitis B (ohne Zirrhose)
  - kompensierte Zirrhose
  - dekompenzierte Zirrhose
  - hepato-zelluläres Karzinom
  - extrahepatische Manifestationen (Glomerulonephritis, Periarteriitis nodosa).
- Eine Lebertransplantation ist angezeigt bei einer dekompenzierten Zirrhose oder einem kleinen hepato-zellulären Karzinom.
- Es besteht ein Risiko eines Rezidivs durch Infektion des Transplantats.

Der natürliche Verlauf der Hepatitis-B-Virusinfektion ist von der Immunitätslage des betroffenen Individuums abhängig. Erfolgt die Infektion zum Zeitpunkt der Geburt, beträgt das Risiko der chronischen Infektion als Ausdruck einer immunologischen Toleranz 90%; der Verlust dieser immunologischen Toleranz führt manchmal Jahrzehnte später zur Ausbildung einer chronischen Hepatitis. Im Gegensatz dazu beträgt die Wahrscheinlichkeit einer chronischen Infektion 2–10%, wenn ein immunkompetenter Erwachsener

durch das Virus der Hepatitis B infiziert wird; die chronische Infektion ist dabei im allgemeinen mit einer chronischen Hepatitis verbunden<sup>1</sup>.

### Die chronische Hepatitis

#### Definition

Die chronische Hepatitis wird histologisch definiert; die Diagnose beruht auf dem Nachweis einer portalen Entzündung unterschiedlichen Ausmasses, verbunden mit

periportalen Nekrose und fokaler intralobulärer Nekrose<sup>2</sup>.

#### Klinische Manifestationen

Die Symptome der chronischen Hepatitis B sind im allgemeinen unspezifisch, nicht stark ausgeprägt und oft fluktuierend. Die Anamnese und die physikalischen Befunde gestatten abgesehen von den Fällen mit dekompenzierter Leberzirrhose keine Aussagen über den Schweregrad der Lebererkrankung. Obwohl die Aktivität der Transaminasen (ALT) in longitudinalen Untersuchungen gut mit dem Ausmass der histologischen Aktivität der chronischen Hepatitis korreliert, haben biochemische Tests eine schlechte Aussagekraft bezüglich der histologischen Aktivität in transversalen Studien. Deshalb ist die Leberbiopsie für den individuellen Patienten wichtig; sie erlaubt eine Aussage über den Aktivitätsgrad der chronischen Hepatitis einerseits und das Vorhandensein einer Fibrose oder einer Zirrhose andererseits.

#### Natürlicher Verlauf der chronischen Hepatitis

Bei Patienten, welche die Infektion perinatal erworben haben, verliert sich die immunologische Toleranz

im allgemeinen im Alter zwischen 15 und 35 Jahren. Sie ist mit einer Verminderung der viralen Replikation verbunden, gelegentlich begleitet von einem Verschwinden des HBe-Antigens und der Serokonversion zu anti-HBe. Diese Ereignisse können die Form einer asymptomatischen Exazerbation mit einer Erhöhung der Transaminasen annehmen oder klinisch eine akute Hepatitis imitieren. In letzterem Fall kann ein Ikterus beobachtet werden, der gelegentlich von einem signifikanten Titer von anti-HBe-IgM-Antikörpern begleitet wird. Die Abfolge von wenig replikativen, asymptomatischen Phasen und von Phasen mit symptomatischer Exazerbation kann unterschiedlich lange dauern. Das Risiko, eine Zirrhose oder ein hepatozelluläres Karzinom zu entwickeln, ist um so grösser, je länger diese Periode vor dem Übergang in die nicht-replikative Phase dauert. Die im Erwachsenenalter infizierten Patienten befinden sich von Anfang an in einer replikativen viralen Phase, die mit einer chronisch-aktiven Hepatitis vergesellschaftet ist. Je länger die replikative Phase dauert, desto höher ist das Risiko der Zirrhose und der hepatozellulären Insuffizienz. Ohne Behandlung beträgt die spontane Serokonversionsrate von HBe-Antigen zu HBe-Antikörpern und von HBs-Antigen zu anti-HBs-Antikörpern 10% bzw. 1% pro Jahr. Nach 5 Jahren beträgt das Risiko, dass sich aus der chronischen Hepatitis eine Zirrhose entwickelt, zwischen 10 und 20%.

### Die Zirrhose

Das Risiko der Entwicklung zur Zirrhose beträgt bei chronischer Hepatitis B 10–20% nach 5 Jahren. Bei kompensierter Zirrhose muss nach 5 Jahren bei etwa 20% der Patienten mit einer Dekompensation gerechnet werden. Die „kompensierte“ Zirrhose ist histologisch definiert durch den

Nachweis von Regeneratknoten. Die Ultraschalluntersuchung stellt eine sowohl wenig sensitive als auch wenig spezifische Methode dar, um das Vorhandensein einer Zirrhose zu belegen. Die meistens vollständig asymptomatische Leberzirrhose zwingt zu einer frühen Strategie der Prävention und Früherkennung von Komplikationen. Die Komplikationen, die durch ungeeignete Behandlungen beschleunigt, allenfalls verhindert oder früh erkannt werden können, sind der Aszites, obere gastrointestinale Blutungen durch rupturierte Oesophagusvarizen und das hepatozelluläre Karzinom.

Die Dekompensation der Leberzirrhose ist definiert durch das Erscheinen einer der folgenden Komplikationen: Aszites, Ikterus, hepatische Enzephalopathie.

Der Aszites ist Ausdruck einer renalen Funktionsstörung mit nachfolgender Flüssigkeits- und NaCl-Retention. Diese Funktionsstörung ist die Folge einer übermässigen systemischen arteriellen Vasodilatation, die im Bereich der renalen Blutversorgung vasokonstriktorische Phänomene auslöst. Dieser Zustand kann bei Patienten mit Zirrhose durch die unsachgemässe Verordnung nicht-steroidaler Entzündungshemmer ausgelöst werden.

Der Ikterus kann Ausdruck eines hepatozellulären Funktionsversagens sein. Im Verlaufe der chronischen Hepatitis B ist dies meist eine Folge einer viralen Reaktivierung.

Die hepatische Enzephalopathie ist in ihrer unterschiedlichen Ausprägung Ausdruck einer hepatozellulären Insuffizienz und von porto-systemischen Shunts. Episoden von Enzephalopathie können durch ein infektiöses Geschehen, eine gastrointestinale Blutung oder durch die Einnahme von sedativ wirkenden Medikamenten ausgelöst werden.

Unter den Gastrointestinalblutungen im Zusammenhang mit der

portalen Hypertonie sind Blutungen aus Oesophagusvarizen am bedeutsamsten. Das Risiko der Ruptur von Oesophagusvarizen steigt mit dem Grad der hepatozellulären Insuffizienz, ebenso mit der Grösse der Oesophagusvarizen; das Risiko ist ebenfalls höher, wenn die Endoskopie „red spots“ nachweist. Der Nachweis von Oesophagusvarizen mit einem Durchmesser von über 4 mm stellt eine Indikation zur prophylaktischen Behandlung dar. Die Wirksamkeit der Beta-Blocker ist in dieser Indikation belegt. Sind Beta-Blocker kontraindiziert, zeigen auch Nitrate Wirksamkeit. Die Ruptur von Oesophagusvarizen mit nachfolgender oberer Gastrointestinalblutung ist mit einer hohen Letalität verbunden; diese korreliert mit dem Ausmass der hepatozellulären Insuffizienz und zieht ein erhöhtes Risiko einer Rezidivblutung nach sich.

### Das hepatozelluläre Karzinom

Die jährliche Inzidenz des hepatozellulären Karzinoms beträgt bei Trägern von HBs-Ag mit gleichzeitiger Zirrhose zwischen 1,5 und 6%<sup>3</sup>. Die Früherkennung des hepatozellulären Karzinoms beruht im wesentlichen auf der Ultrasonographie, die mindestens halbjährlich durchgeführt werden sollte. Die Bestimmung des alpha-Foetoproteins, weniger empfindlich als die Ultraschall-Untersuchung des Abdomens, wird im allgemeinen mit der Sonographie kombiniert. Dieses Vorgehen, das auf eine Frühdiagnose kleiner, einer Therapie zugänglicher Geschwülste abzielt, lässt sich wahrscheinlich bei Patienten mit Zirrhose bis zu einem Alter von 65 Jahren rechtfertigen. Einer wirksamen Therapie (Alkohol-Injektion, chirurgische Resektion, Transplantation) sind denn auch nur Neoplasien von geringer Ausdehnung zugänglich.

## Extrahepatische Komplikationen

Zwei extrahepatische Komplikationen der chronischen HBV-Infektion sind erwähnenswert. Es handelt sich einerseits um die Glomerulonephritis, andererseits um die Panarteriitis nodosa. Diese beiden Komplikationen treten in Verbindung mit einer aktiven Replikation des Virus auf (quantifizierbare virale DNS im Serum). Die Therapie dieser Komplikationen darf sich nicht auf eine immunsuppressive Behandlung beschränken, sondern umfasst auch eine antivirale Behandlung mit dem Ziel, die virale Replikation zu unterdrücken.

## Lebertransplantation

Die Lebertransplantation kann beim Patienten mit HBs-Ag-positiver Zirrhose indiziert sein, wenn eine Dekompensation eingetreten ist, oder nach dem Auftreten eines hepatozellulären Karzinoms von geringer Ausdehnung. Ein grosses Problem stellt dabei das Risiko des Rezidivs der viralen Erkrankung im transplantierten Organ dar. Dieses Risiko ist ausserordentlich hoch, wenn vor der Transplantation eine quantifizierbare virale Replikation festgestellt worden ist; das Risiko ist bedeutend geringer und akzeptierbar, wenn die virale Replikation vor der Transplantation nicht mehr nachzuweisen ist und wenn die Patienten unmittelbar nach der Transplantation spezifische anti-HBs-Immunglobuline verabreicht bekommen. Es ist möglich, dass neue antivirale Substanzen dieses Risiko auf wirksame Weise verhindern können.

## Schlussfolgerung

Das Behandlungsziel bei chronischer HBV-Infektion ist die Suppression der viralen Replikation,

bevor der zirrhotische Umbau stattgefunden hat. In der Tat ist es die Zirrhose, die den Weg zu Komplikationen wie hepatozellulärer Insuffizienz, portaler Hypertonie und erhöhtem Risiko der Ausbildung eines hepatozellulären Karzi-

noms ebnet. Diese Komplikationen sind für die erhöhte Mortalität verantwortlich. Die Lebertransplantation kann nur jungen Patienten empfohlen werden, bei denen die HBV-Infektion durch die Behandlung kontrollierbar wird.

### Summary

#### Complications of chronic hepatitis B viral infections

*The main complications of chronic viral B infection are briefly reviewed. The balance between the immune system of the host and viral replication, the histological definition of chronic hepatitis and the incidence of cirrhosis and hepatocellular carcinoma are delineated. Clinical manifestations of cirrhosis and the question of HBV infection in liver transplantation setting are briefly summarized.*

### Literaturverzeichnis

- 1 Thomas HC, Jacyna M, Waters J et al. Virus-host interaction in chronic hepatitis B virus infection. *Semin Liver Dis* 1988; 8:342–349.
- 2 Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994; 19:1513–1520.
- 3 Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Engl J Med* 1993; 328:1797–1801.

### Korrespondenzadresse

Prof. Antoine Hadengue  
Division de Gastroentérologie  
et d'Hépatologie  
Hôpital cantonal  
CH-1211 Genève 14