

Onkologe 2022 · 28:15–22
<https://doi.org/10.1007/s00761-021-01036-0>
 Angenommen: 6. September 2021
 Online publiziert: 13. Oktober 2021
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
 Springer Nature 2021

Redaktion

U. Graeven, Mönchengladbach



Rolle der Hepatitis-B-Impfung in der Prävention des hepatozellulären Karzinoms

Christopher A. Dietz · Heiner Wedemeyer

Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

Zusammenfassung

Hintergrund: Die chronische Hepatitis-B-Infektion stellt einen wesentlichen Risikofaktor für die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) dar. Wenngleich sich die Therapiemöglichkeiten des HCC stetig verbessern, kommt präventiven Maßnahmen eine entscheidende Bedeutung zu.

Schlussfolgerung: Mit der Hepatitis-B-Impfung steht ein wirksames Mittel zur Verhinderung einer Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) zur Verfügung. Eine konsequente Impfung führt nicht nur zu einem Rückgang HBsAg-positiver Patienten, sondern bewirkt auch einen Rückgang der HCC-Inzidenz, wie bereits in den 1990er-Jahren in Taiwan gezeigt wurde. Ein suffizienter Schutz vor einer HBV-Infektion verhindert zudem die Infektion mit dem Hepatitis-D-Virus, das mit einem besonders hohen HCC-Risiko behaftet ist. Neuere Ansätze befassen sich auch mit dem therapeutischen Einsatz von Impfstoffen zur Behandlung bereits Infizierter. Wesentlich ist auch das Erkennen bestehender Virushepatitis-Erkrankungen, um Therapien zu beginnen und das HCC-Risiko zu minimieren.

Schlüsselwörter

Hepatitis C · Leberzirrhose · Chronische Hepatitis · Leberneoplasien · Virushepatitis, humane

In diesem Beitrag

- Hepatitis-B-Virus-Infektion
- Mechanismen der Karzinogenese
- Erfolge der Hepatitis-B-Impfung
- Hepatitis-B-Impfung in Deutschland
- Erkennung bestehender Infektionen
- Impfung gegen das Hepatitis-C-Virus?
- Therapeutische Hepatitis-B-Impfung?
- Sonstige Präventionsprogramme

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) stellt den häufigsten lebereigenen malignen Tumor dar. Laut den aktuellen Krebsregisterdaten des Robert Koch-Instituts erkranken in Deutschland jährlich etwa 9000 Menschen an Leberkrebs, wobei 65% der Fälle auf ein HCC zurückgeführt werden können.

Männer erkranken 1,8-mal häufiger an einem hepatozellulären Karzinom (HCC) als Frauen [11]. Trotz einer Verbesserung der Überlebenschancen überleben im Fall einer fortgeschrittenen Erkrankung nur 25% der Patienten länger als ein Jahr [7]. Die weltweite Zunahme der HCC-Inzidenz rückt neben der erfolgreichen Etablierung neuer Therapien auch Präventionsprogramme in den Fokus. Global betrachtet zeigen sich zwischen den verschiedenen Regionen epidemiologische Unterschiede. So kann in vielen westlichen Ländern eine Zunahme der HCC-

Inzidenz beobachtet werden, während sich in asiatischen Ländern, die in der Vergangenheit mit hohen HCC-Fallzahlen zu kämpfen hatten, ein Rückgang der HCC-Inzidenz andeutet [9]. Inwieweit die Impfung gegen das Hepatitis-B-Virus (HBV) zu einem solchen Inzidenzrückgang beitragen kann, ist Thema dieses Artikels.

» Ein zentraler Risikofaktor für die Entstehung eines HCC ist das Vorhandensein einer Leberzirrhose

Zur Etablierung wirksamer Präventionsprogramme ist neben epidemiologischen Betrachtungen auch die Kenntnis von HCC-Risikofaktoren und der verschiedenen Mechanismen hepatozellulärer Karzinogenese elementar. Ein zentraler Risikofaktor für die Entstehung eines HCC ist das Vorhandensein einer Leberzirrhose. So beträgt das jährliche Risiko, ein HCC zu entwickeln, bei Leberzirrhosepatienten bis zu 8%. Aller-



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

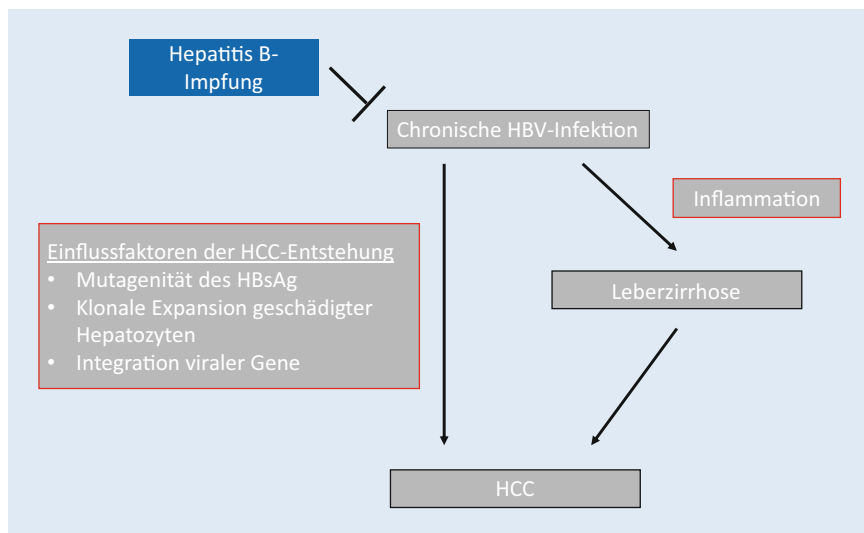


Abb. 1 ▲ Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) im Kontext einer chronischen Hepatitis-B-Virus(HBV)-Infektion. Chronische HBV-Infektion als Risikofaktor für Leberzirrhose und HCC. Impfung gegen Hepatitis B als Schutz vor Infektion und als Primärprävention von Leberzirrhose und HCC. HBsAg Hepatitis-B-Surface-Antigen

dings variiert das Risiko in Abhängigkeit von der für die Leberzirrhose ursächlichen Erkrankung. So wird für Patienten mit einer zugrunde liegenden HBV-Infektion über ein Risiko von 2% berichtet, während bei Bestehen einer Hepatitis-C-Leberzirrhose bis zu 8% jährlich an einem HCC erkranken [7]. Neben den viralen Hepatitiden kommt dem schädlichen Konsum von Alkohol eine wichtige Rolle als HCC-Risikofaktor zu. Die verschiedenen HCC-Risikofaktoren unterscheiden sich in ihrer Häufigkeit regional teilweise deutlich. In Westeuropa ist eine Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) der führende Risikofaktor noch vor schädlichem Alkoholkonsum, der in Osteuropa den wichtigsten Risikofaktor darstellt. In ostasiatischen und afrikanischen Ländern südlich der Sahara ist hingegen das Hepatitis-B-Virus der wichtigste Risikofaktor [7].

Hepatitis-B-Virus-Infektion

Das HBV ist ein DNA-Virus aus der Familie der Hepadna-Viren. Ein Großteil der Übertragungen findet auf sexuellem Weg statt. In Ländern mit hoher Seroprävalenz spielt auch die perinatale Übertragung eine wichtige Rolle, wobei insbesondere in diesen Fällen bei bis zu 95% zu einer Chronifizierung kommt. Im Gegensatz dazu liegt die Wahrscheinlichkeit der Chronifizierung bei Ansteckung im Erwachse-

nenalter nur bei 5% [24]. Nach Infektion befällt das Virus die Hepatozyten. Die im Verlauf auftretende Zellschädigung ist das Ergebnis der Immunantwort, die sich gegen die infizierten Hepatozyten richtet. In rund 70% der Fälle führt die akute Infektion zu einer subklinischen Hepatitis mit fehlendem Ikterus. In 30% präsentiert sich das klinische Bild eines Ikterus. Ein fulminanter Verlauf ist selten und mit erheblicher Letalität assoziiert [24].

Mechanismen der Karzinogenese

Eine chronische HBV-Infektion geht mit einem relevanten HCC-Risiko einher. Häufig entwickelt sich ein HCC auf dem Boden einer Leberzirrhose. Bei bestehender Leberzirrhose beträgt das 5-Jahres-Risiko ein HCC zu entwickeln in westeuropäischen Populationen 10% [8]. Dennoch treten 20% der HBV-assoziierten HCC in Abwesenheit einer Leberzirrhose auf [24]. Dieser Umstand verdeutlicht, dass die Mechanismen, die die HCC-Entstehung begünstigen, vielfältig sind (■ Abb. 1).

» Inflammation, Leberzirrhose und spezifische Viruseigenschaften tragen zum HCC-Risiko bei

Das HBV stößt in den Hepatozyten eine Reihe von Mechanismen an, die auf Dau-

er zur Schädigung der Leber führen und kanzerogene Wirkung entfalten.

So tragen Inflammation, Leberzirrhose und spezifische Viruseigenschaften zum HCC-Risiko bei. Wenn HBV in Hepatozyten repliziert, kommt es durch Virusantigenpräsentation zu einer durch CD8⁺-Lymphozyten vermittelten zytotoxischen Immunantwort und damit zur Inflammation und Leberzellschädigung im Sinne einer Hepatitis. Laborchemisch präsentiert sich eine solche Hepatitis durch eine Transaminasenerhöhung, wobei typischerweise die Erhöhung der GPT (Glutamat-Pyruvat-Transaminase) ausgeprägter ist (De-Ritis-Quotient <1). Im Fall einer chronischen Inflammation setzen Umbauprozesse der Leber ein, welche zunächst zur Leberfibrose und später zur Leberzirrhose führen. Bei Abwesenheit einer laborchemisch sichtbaren Hepatitis trotz hoher Virusreplikation wurden Patienten klassischerweise als „immuntolerant“ klassifiziert. Dieser Begriff impliziert, dass in diesen Patienten keine leberzellschädigende Immunantwort stattfindet. Neuere Ergebnisse stellen dieses Konzept jedoch infrage [15]. In einer vergleichenden Analyse von immuntoleranten und immunaktiven Patienten wurde gezeigt, dass in beiden Gruppen eine ausgeprägte Integration viraler Gene in die menschlichen Chromosomen stattfindet. Es wird angenommen, dass diese Veränderung am menschlichen Genom der Hepatozyten kanzerogenes Potenzial hat [15]. Die zitierte Arbeit beschreibt zudem einen weiteren Mechanismus, der zur Entstehung eines HCC beiträgt. Als Reaktion auf den Untergang infizierter Hepatozyten wurde eine klonale Expansion teilungsfreudiger Zellreihen gesehen. Über diesen Mechanismus kann es zur Selektion eines malignen Klon kommen, der dann die Grundlage für ein HCC darstellt. Auch dieses Phänomen trat unabhängig von dem Immuntoleranzstatus auf [15].

Ein anderer Mechanismus der HBV-assoziierten HCC-Genese betrifft das Hepatitis-B-Oberflächenprotein (HBsAg). Das HBsAg wird im klinischen Alltag als serologischer Screeningparameter genutzt. Infizierte Hepatozyten synthetisieren das HBsAg als einen wichtigen Teil der Virus-hülle. Bereits vor einigen Jahren wurde nachgewiesen, dass neben der Wichtigkeit des HBsAg für ein funktionales

Hier steht eine Anzeige.



Virus das Protein selbst zelluläre Abläufe beeinflussen kann und potenziell zur malignen Entartung beitragen kann [12]. Das Risiko, ein HCC zu entwickeln, ist besonders hoch, wenn eine Koinfektion mit dem Hepatitis-D-Virus (HDV) vorliegt [1]. Neben dem hohen HCC-Risiko sind die klinischen Verläufe bei einer Koinfektion mit HDV schwerer. Somit kommt dem Screening auf eine Koinfektion mit HDV eine wichtige Rolle zu [27]. Die Diagnose einer Hepatitis D ist aktuell umso wichtiger, als dass seit September 2020 mit dem Eintrittshemmer Bulevirtid erstmals eine zugelassene Therapieoption besteht [6].

Erfolge der Hepatitis-B-Impfung

Wie bereits erwähnt, ist die HBV-Prävalenz in asiatischen Ländern höher als in anderen Regionen der Erde. In Taiwan wurde im Jahr 1984 ein erstes HBV-Impfprogramm gestartet, das zunächst Neugeborene HBsAg-positiver Mütter in den Fokus nahm. Ziel war die Reduktion der vertikalen Transmission. Nach und nach wurden alle Neugeborenen und auch ältere Kinder in das Programm aufgenommen [4].

» Die Hepatitis-B-Impfung führt zu einem Rückgang der HCC-Inzidenz

In der oft zitierten Arbeit von Chen et al. wurde ein deutlicher Rückgang der HBV-Infektionen nach Beginn der Impfkampagne beschrieben. So ließ sich 1984 das HBsAg noch bei 9,8% der Bevölkerung nachweisen. Dieser Wert war 10 Jahre später auf 1,3% abgefallen [4]. Die gleiche Arbeitsgruppe zeigte in den folgenden Jahren auch einen Rückgang der HCC-Inzidenz im Kindesalter. Vor Einführung der Impfung lag die Inzidenz für Kinder zwischen 6 und 14 Jahren bei 0,7/100.000. Anfang der 1990er-Jahre hatte sich die Inzidenz auf 0,36/100.000 beinahe halbiert [3]. Dieser Erfolg zeigt eindrücklich, dass Impfungen im Kampf gegen die HBV-Infektion und die gesundheitlichen Folgen einer Infektion ein wirksames Mittel sind. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat im Jahr 2016 ein Strategiepapier veröffentlicht, das sich der weltweiten Bekämpfung viraler Hepatitiden widmet [18]. Das ambitionierte Ziel lautet, dass von Virushepatitiden

im Jahr 2030 keine relevante Bedrohung für die Gesundheit mehr ausgehen soll. Auf diesem Weg spielen weltweite HBV-Impfprogramme eine wichtige Rolle. Zu betonen ist, dass ein effektiver Impfschutz vor einer HBV-Infektion auch die Koinfektion mit dem gefährlichen Hepatitis-D-Virus verhindert.

Hepatitis-B-Impfung in Deutschland

Die Impfung gegen das Hepatitis-B-Virus basiert auf einer Antikörperbildung gegen das HBsAg. Die verwendeten Impfstoffe nutzen daher gentechnologisch hergestelltes HBsAg.

» Jedes Kind sollte im ersten Lebensjahr gegen Hepatitis B geimpft werden

Die Ständige Impfkommission (STIKO) des Robert Koch-Instituts empfiehlt allen Säuglingen die Impfung gegen Hepatitis B im Rahmen der Sechsfachimpfung (Tetanus, Diphtherie, Pertussis, Poliomyelitis, Haemophilus influenzae B, Hepatitis B) im Alter von 2, 4 und 11 Monaten (■ Tab. 1). Sollte eine Impfung im Säuglingsalter nicht stattgefunden haben, ist eine Nachholimpfung bis zum 18. Geburtstag empfohlen [22]. Bei Erwachsenen ohne Hepatitis-B-Impfschutz sollte eine Impfung erfolgen, wenn (1) aufgrund einer Immunschwäche oder anderen zugrunde liegenden Erkrankung die Wahrscheinlichkeit für einen schweren Verlauf erhöht ist, (2) nichtberuflich ein erhöhtes Infektionsrisiko besteht, wie etwa bei Kontakt zu HBsAg-Trägern in der Familie oder risikoreichen Sexualkontakten, (3) aus beruflichen Gründen ein erhöhtes Expositionsrisiko besteht, wie etwa im Gesundheitswesen, oder (4) bei Reisen mit individuell erhöhtem Risiko für eine HBV-Infektion. Bei Impfungen im Erwachsenenalter werden 3 Impfdosen im Abstand von einem bzw. 6 Monaten verabreicht. Wichtig ist dabei v. a. der Abstand zwischen der zweiten und dritten Dosis. Dieser sollte 6 Monate nicht unterschreiten [22].

Während eine routinemäßige Anti-HBs-Titer-Bestimmung im Säuglingsalter nicht vorgesehen ist, sollte bei Erwachsenen, die einer der 4 genannten Gruppen zugeord-

net werden können, 4–8 Wochen nach Abschluss der Impfreihe eine Titerbestimmung zu Kontrolle des Impferfolgs durchgeführt werden. Bei einem Anti-HBs-Titer ≥ 100 IE/l kann von einer erfolgreichen Impfung ausgegangen werden. Patienten mit einem Anti-HBs-Titer von 10–99 IE/l werden als „Low-Responder“ eingestuft. Hier erfolgt die Gabe einer weiteren Impfstoffdosis mit folgender Titerbestimmung 4–8 Wochen später. Dieses Vorgehen kann bis zu 3-mal wiederholt werden. Liegt nach der regulären Impfung der Anti-HBs-Titer unter 10 IE/l, spricht man von „Nonrespondern“. Hier empfiehlt die STIKO zunächst den Ausschluss einer chronischen HBV-Infektion durch Bestimmung des HBsAg und Anti-HBc. Kann eine solche chronische Infektion ausgeschlossen werden, kann wie bei „Low-Respondern“ vorgegangen werden.

» Beschäftigte im Gesundheitswesen sollten einen Anti-HBs-Titer ≥ 100 IE/l haben

Bei einmaliger Messung eines suffizienten Anti-HBs-Titers (≥ 100 IE/l) kann von einem lebenslangen Schutz ausgegangen werden. Dennoch ist bei Menschen mit einem hohen Expositionsrisiko – wie es etwa im Gesundheitswesen gegeben ist – eine 10-jährliche Bestimmung des Anti-HBs-Titers empfohlen. Bei Patienten mit einem Immundefizit sollte sogar eine jährliche Bestimmung erfolgen [22]. Beschäftigte im Gesundheitswesen sollten einen Anti-HBs-Titer ≥ 100 IE/l haben. Aufgrund der teils unzureichenden Ansprechrate auf die Hepatitis-B-Impfung sind auch neue Impfstoffe in Entwicklung und teilweise bereits zugelassen. Bei einem in Israel neu zugelassenen Impfstoff, der neben dem HBsAg auch die Pre-S1- und Pre-S2-Unterformen des HBsAg enthält, wurde eine signifikant bessere Ansprechrate als bei einem konventionellen Impfstoff nachgewiesen [25].

Erkennung bestehender Infektionen

Neben der konsequenten Impfung kommt auch der Erkennung bestehender HBV-Infektionen eine wichtige Rolle zu, da eine Impfung bei bestehender Infektion keinen Schutz erzielt. Die aktuelle Leitlinie

Tab. 1 Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) zur Durchführung der Hepatitis-B-Impfung [22]		
Impfempfehlung	Patientengruppen	Impfschema
Standardimpfung	Alle Kinder ab einem Alter von 2 Monaten	Je eine Dosis im Alter von 2, 4 und 11 Monaten
Nachholimpfung	Jugendliche bis zu einem Alter von 18 Jahren	Nachholung von in der Kindheit ver-säumten Impfungen
Indikationsimpfung	Alle Erwachsenen mit:	3 Dosen mit einem Abstand von einem Monat und 6 Monaten
	Erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf, etwa bei Immunsuppression, chronischer Lebererkrankung usw.	
	Nichtberuflich erhöhtem Expositionsrisiko, etwa bei HBsAg-Trägern in der Familie oder risikoreichen Sexualkontakten	
	Beruflich erhöhtem Expositionsrisiko	
Reiseimpfung	Reisen mit individuell erhöhtem Risiko für eine HBV-Infektion	Siehe Indikationsimpfung

zur HBV-Infektion empfiehlt daher u. a. die HBsAg-Testung bei allen Schwangeren zu einem möglichst frühen Zeitpunkt der Schwangerschaft. Prinzipiell sollte eine HBV-Diagnostik bei erhöhten Leberwerten, klinischen Zeichen einer Hepatitis oder auch Patienten, die wegen einer Grunderkrankung oder geplanten Immunsuppression ein erhöhtes Risiko für schwere Krankheitsverläufe aufweisen, erfolgen [5].

Impfung gegen das Hepatitis-C-Virus?

Mit Blick auf die erfolgreiche Etablierung einer Impfung gegen HBV stellt sich auch die Frage nach einer Impfung gegen HCV als weiterem wichtigem Erreger chronischer Virushepatitiden. Seit 2014 stehen zwar hochpotente direkt antivirale Medikamenten gegen HCV zur Verfügung, die in annähernd allen Fällen zu einer Ausheilung führen. Mit großangelegten Screeningprogrammen konnte in vielen Ländern ein Großteil der Hepatitis-C-Patienten identifiziert und mittlerweile auch behandelt werden. Ein besonders beeindruckendes Beispiel ist Ägypten, wo in den letzten Jahren fast 50 Mio. Menschen auf Anti-HCV-Antikörper untersucht und mehr als 2 Mio. Menschen erfolgreich therapiert wurden [26]. Dennoch infizieren sich in vielen Ländern nach wie vor mehr Menschen an Hepatitis C, als antivirale Therapien durchgeführt werden. In Deutschland betrifft das ebenfalls Menschen mit einem erhöhten Risiko, z. B. Personen, die Drogen konsumieren. Um eine Elimination des HCV zu erzielen, wäre ein Impfstoff extrem hilfreich. Zahlreiche Impfstoffprogramme sind

in den letzten 20 Jahren gestartet worden, nur sehr wenige Strategien wurden auch in kontrollierten Studien an Menschen untersucht. Eine Möglichkeit sind rekombinante Viren, die HCV-Antigene exprimieren. Das Prinzip ist durch den ChAdOx1-Impfstoff (modifiziertes Schimpansen-Adenovirus) gegen SARS-CoV-2 bekannt. Ein ähnlicher Impfansatz ist in einer großen Studie bei 548 Risikopersonen in Baltimore und San Francisco untersucht worden. Hier wurde ein rekombinanter Chimp-Adenovirus-3-Vektor mit anschließender Boostierung mit einem rekombinanten modifizierten Vaccinia-Ankara-Virus (MVA) getestet. Auch wenn die maximale Höhe der HCV-Viruslast bei geimpften Personen im Fall einer akuten Hepatitis C geringer war, zeigte sich kein Unterschied in der Anzahl der Patienten mit chronischem Verlaufeiner Infektion [19]. Bis ein wirksames HCV-Vakzin zur Verfügung steht, sind also noch weitere Studien notwendig, in denen auch unterschiedliche Ansätze zur Erreichung einer Immunität erprobt werden, die entweder eine Protektion oder aber eine Verhinderung von chronischen Verläufen vermittelt [2].

Therapeutische Hepatitis-B-Impfung?

Bislang finden Impfstoffe v. a. in der Primärprävention und Infektionsprophylaxe Anwendung. Im Gegensatz zu der Behandlung der chronischen HCV-Infektion gibt es bislang noch kein etabliertes Therapiekonzept zur Ausheilung der chronischen HBV-Infektion. Dieser Umstand beflügelt innovative Forschungsansätze wie die Entwicklung einer therapeutischen Impfung.

Bei einer chronischen HBV-Infektion ist das Immunsystem nicht in der Lage, eine Clearance des Virus zu erreichen. Die Idee hinter therapeutischen Impfstoffen ist, durch Auslösung einer gezielten Immunantwort, eine Ausheilung mit Serokonversion hin zur HBsAg-Negativität zu erreichen.

» Therapeutische Impfungen könnten in Zukunft die Therapie der chronischen HBV verbessern

Die aktuell untersuchten Impfstoffe lassen sich in 3 Gruppen unterteilen:

- proteinbasierte Impfstoffe,
- genetische Impfstoffe und
- die Verabreichung von modifizierten dendritischen Zellen.

Weitere Unterschiede betreffen die Zielstrukturen. So werden sowohl HBsAg und HBeAg als auch die DNA-Polymerase des HBV als mögliche Targets erforscht [10]. Für einen zunächst im Mausmodell etablierten adenovirusbasierten Impfstoff [14] wurde zwischenzeitlich in einer ersten klinischen Phase-Ib-Studie die Initiierung einer zellulären Immunantwort auch im Menschen gezeigt [30]. Studien zu weiteren neuartigen immunologischen Therapieansätzen laufen und werden maßgeblich auch von Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern aus Deutschland vorangetrieben. Hier werden zum einen HBsAg-Reduktionen mit anschließenden Impfungen mit rekombinanten Viren [16], bispezifische Antikörper [20] oder HBV-spezifische T-Zell-Rezeptor-exprimierende T-Zellen [28] evaluiert. Ein weiterer Ansatz ist eine „Autovakzinierung“, die durch einfaches Absetzen einer laufenden

antiviralen Therapie induziert wird. Durch den transienten Anstieg der HBV-DNA wird eine systemische Immunreaktion mit einer Aktivierung von natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) und T-Zellen induziert [21, 29].

Sonstige Präventionsprogramme

Neben der konsequenten Umsetzung der Impfpflicht zum Schutz vor einer HBV-Infektion kommt in der Prävention des HCC auch anderen Präventionsprogrammen zur Vermeidung leberschädigender und zirrroseauslösender Faktoren ein großer Stellenwert zu. Ein Beispiel ist das bereits erwähnte Strategiepapier der WHO. Neben der HBV-Infektion werden dort auch Ziele zur Bekämpfung der HCV-Infektion, wie etwa eine bessere Aufklärung oder der breitere Zugang zu Gesundheitsressourcen inklusive einer Therapie, beschrieben [18]. Eine Gruppe isländischer Autoren zeigte kürzlich, wie eine Steigerung des Alkoholkonsums sowie ein vermehrtes Auftreten von Adipositas und HCV-Infektionen in Island die früher sehr niedrige Leberzirrhoserate des Landes hat ansteigen lassen [17]. Im Umkehrschluss legen die Beobachtungen nahe, dass eine niedrige Prävalenz der genannten Faktoren zur Vermeidung von Leberzirrhosen beiträgt. Im Hinblick auf den Alkoholkonsum sind Aufklärungsprogramme notwendig und wirksam [23]. Schließlich kann so nicht nur das Auftreten von Leberzirrhose und konsekutiven HCC vermieden werden, sondern auch den anderen Folgeerscheinungen eines übermäßigen Alkoholkonsums vorgebeugt werden.

» Weitere Präventionsprogramme sind nötig

Neben notwendigen primärpräventiven Maßnahmen existieren auch Empfehlungen zur Früherkennung eines HCC bei chronischer Virushepatitis. Eine 2-mal jährliche Ultraschalluntersuchung der Leber sollte bei fortgeschrittener Leberfibrose oder Leberzirrhose erfolgen [5, 13]. Weitere Patientengruppen, bei denen die aktuelle HBV-Leitlinie ein Ultraschallscreening empfiehlt, sind beispielsweise HBeAg-positive Patienten oder jene Pa-

tienten mit einer ausgeprägten Virämie über einen langen Zeitraum (HBV-DNA > 2000 IU/ml) [5].

Fazit für die Praxis

- Eine chronische Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) trägt wesentlich zur Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) bei.
- Neben der Entstehung einer Leberzirrhose auf dem Boden der chronischen Virusinfektion spielen auch virusspezifische Faktoren eine Rolle in der HCC-Genese.
- Die konsequente Durchführung der HBV-Impfung reduziert nicht nur die Infektionsrate, sondern auch die HCC-Inzidenz.
- Die Ständige Impfkommission (STIKO) empfiehlt die Impfung aller Säuglinge gegen Hepatitis B.
- Im Erwachsenenalter sollten Nichtgeimpfte eine Nachholimpfung erhalten, wenn sie einer Risikogruppe angehören oder einem erhöhten Expositionsrisiko ausgesetzt sind, z. B. chronisch Leberkranke oder Mitarbeiter im Gesundheitswesen.
- Weiterhin ist die frühzeitige Detektion bestehender Erkrankungen an Virushepatitis wichtig, um Folgeerscheinungen wie das Auftreten einer Leberzirrhose oder eines HCC möglichst zu vermeiden.

Korrespondenzadresse



Univ.-Prof. Dr. med. Heiner Wedemeyer
Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover, Deutschland
wedemeyer.heiner@mh-hannover.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. C.A. Dietz und H. Wedemeyer geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Alfaiate D, Clément S, Gomes D et al (2020) Chronic hepatitis D and hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Hepatol* 73:533–539
2. Bailey JR, Barnes E, Cox AL (2019) Approaches, progress, and challenges to hepatitis C vaccine development. *Gastroenterology* 156:418–430
3. Chang MH, Chen CJ, Lai MS et al (1997) Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N Engl J Med* 336:1855–1859
4. Chen H-L, Chang M-H, Ni Y-H et al (1996) Seroepidemiology of hepatitis B virus infection in children: ten years of mass vaccination in Taiwan. *JAMA* 276:906–908
5. Cornberg M, Sandmann L, Protzer U et al (2021) S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion. *Z Gastroenterol* 59:691–776
6. Detering K, Wedemeyer H (2021) New therapeutic options for hepatitis D. *MMW Fortschr Med* 163:62–63
7. European Association for the Study of the Liver (2018) EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 69:182–236
8. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F (2008) Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol* 48:335–352
9. Global Burden of Disease Liver Cancer Collaboration, Akinyemiju T, Abera S et al (2017) The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global, regional, and national level: results from the global burden of disease study 2015. *Jama Oncol* 3:1683–1691
10. Jansen DT, Dou Y, De Wilde JW et al (2021) Designing the next-generation therapeutic vaccines to cure chronic hepatitis B: focus on antigen presentation, vaccine properties and effect measures. *Clin Transl Immunology* 10:e1232
11. Robert Koch-Institut (2021) Zentrum für Krebsregisterdaten
12. Li YW, Yang FC, Lu HQ et al (2016) Hepatocellular carcinoma and hepatitis B surface protein. *World J Gastroenterol* 22:1943–1952
13. European Association for the Study of the Liver (2020) EASL recommendations on treatment of hepatitis C: final update of the series. *J Hepatol* 73:1170–1218
14. Martin P, Dubois C, Jacquier E et al (2015) TG1050, an immunotherapeutic to treat chronic hepatitis B, induces robust T cells and exerts an antiviral effect in HBV-persistent mice. *Gut* 64:1961–1971
15. Mason WS, Gill US, Litwin S et al (2016) HBV DNA integration and clonal hepatocyte expansion in chronic hepatitis B patients considered immune tolerant. *Gastroenterology* 151:986–998.e4
16. Michler T, Kosinska AD, Festag J et al (2020) Knockdown of virus antigen expression increases therapeutic vaccine efficacy in high-titer hepatitis B virus carrier mice. *Gastroenterology* 158:1762–1775.e9
17. Olafsson S, Rognvaldsson S, Bergmann OM et al (2021) A nationwide population-based prospective study of cirrhosis in Iceland. *JHEP Rep* 3:100282

Hier steht eine Anzeige.



Vaccination against hepatitis B as prevention for hepatocellular carcinoma

Background: Chronic infection with the hepatitis B virus (HBV) is an important risk factor for the development of hepatocellular carcinoma (HCC). Even though treatment options for HCC are constantly improving, preventive measures must not be neglected.

Conclusion: The vaccination against hepatitis B has proven effective in preventing infection with HBV. As shown more than 20 years ago in Taiwan, vaccination programs lower not only the prevalence of HBsAg carriers but also decrease the incidence of HCC. By achieving immunity against HBV, the infection with hepatitis D virus can also be prevented. This is important in the light of HCC prevention as HBV/HDV coinfection is known to drastically increase the risk of HCC. New approaches aim for the development of therapeutic HBV vaccines ideally curing chronic infections. Beside the prevention of infections, it is pivotal to detect existing infections. This helps to minimize the HCC risk by initiating treatment in those who need it.

Keywords

Hepatitis C · Liver cirrhosis · Chronic hepatitis · Liver neoplasms · Viral hepatitis, human

18. World Health Organization (2016) Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021—towards ending viral hepatitis
19. Page K, Melia MT, Veenhuis RT et al (2021) Randomized trial of a vaccine regimen to prevent chronic HCV infection. *N Engl J Med* 384:541–549
20. Quitt O, Luo S, Meyer M et al (2021) T-cell engager antibodies enable T cells to control HBV infection and to target HBsAg-positive hepatoma in mice. *J Hepatol*. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.06.022>
21. Rinker F, Zimmer CL, Höner Zu Siederdisen C et al (2018) Hepatitis B virus-specific T cell responses after stopping nucleos(t)ide analogue therapy in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Hepatol* 69:584–593
22. Robert Koch-Institut (2020) *Epidemiologisches Bulletin* Bd. 34/2020
23. Sheron N (2016) Alcohol and liver disease in Europe—simple measures have the potential to prevent tens of thousands of premature deaths. *J Hepatol* 64:957–967
24. Trépo C, Chan HLY, Lok A (2014) Hepatitis B virus infection. *Lancet* 384:2053–2063
25. Vesikari T, Langley JM, Segall N et al (2021) Immunogenicity and safety of a tri-antigenic versus a mono-antigenic hepatitis B vaccine in adults (PROTECT): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 21(9):1271–1281
26. Waked I, Esmat G, Elsharkawy A et al (2020) Screening and treatment program to eliminate hepatitis C in Egypt. *N Engl J Med* 382:1166–1174
27. Wedemeyer H (2020) The burden of hepatitis D—defogging the epidemiological horizon. *J Hepatol* 73:493–495
28. Wisskirchen K, Kah J, Malo A et al (2019) T cell receptor grafting allows virological control of hepatitis B virus infection. *J Clin Invest* 129:2932–2945
29. Zimmer CL, Rinker F, Höner Zu Siederdisen C et al (2018) Increased NK cell function after cessation of long-term nucleos(t)ide analogue treatment in chronic hepatitis B is associated with liver damage and HBsAg loss. *J Infect Dis* 217:1656–1666
30. Zoulim F, Fournier C, Habersetzer F et al (2020) Safety and immunogenicity of the therapeutic vaccine TG1050 in chronic hepatitis B patients: a phase 1b placebo-controlled trial. *Hum Vaccin Immunother* 16:388–399

Hier steht eine Anzeige.

 Springer