

Hocheffektive Therapien vorhanden

# Chronische virale Hepatitiden

Maja Gruber<sup>a</sup>, Andrea De Gottardi<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Gastroenterologie, Claraspital, Basel; <sup>b</sup> Hepatologie, Inselspital Bern



Die Hepatitis B, C und D können chronisch verlaufen und somit zu einer Leberzirrhose und deren Komplikation führen. Während die Hepatitis B weiterhin nicht heilbar ist, haben neue Medikamente die Therapie der Hepatitis C revolutioniert.

## Einleitung

Weltweit sind ca. 325 Millionen Menschen an einer chronischen, viralen Hepatitis erkrankt. Jährlich versterben 1,34 Millionen Menschen an den Folgen einer viralen Hepatitis. Es gibt grosse regionale Unterschiede in der Verbreitung der Hepatitis B und C-Virusinfektionen.

Die Hepatitis B ist, wenn sie einen chronischen Verlauf annimmt, weiterhin nicht heilbar. Die Hepatitis D tritt nur kombiniert mit einer Hepatitis B-Infektion auf und beeinflusst deren Verlauf entscheidend.

Neue Medikamente haben die Therapie der Hepatitis C revolutioniert. Sogenannte *direct acting antivirals* (DAAs) führen in über 95% der Patienten (unabhängig vom Genotyp) zur Heilung.

## Hepatitis B (und D)

### Epidemiologie / Testing / Diagnose

Die Hepatitis B-Virusinfektion (HBV) verläuft meistens asymptomatisch. Nur in ca. 10% der Fälle tritt sie als akute Krankheit (mit Ikterus, Fatigue, Nausea/Erbrechen oder abdominellen Schmerzen) auf, selten als Leberversagen [1].

Bei einer Infektion im Jugendlichen- und Erwachsenenalter entsteht bei über 90% Immunität; chronische Verläufe sind selten. Kongenitale Infektionen bzw. vertikale Transmissionen verlaufen in über 95% der Fälle chronisch.

Grundsätzlich sollen alle Patienten mit erhöhtem Expositionsrisiko auf Hepatitis B getestet werden (Tab. 1). Zum Test sollen HBc-AK (Kontakt mit Virus erfolgt?) und HBs-AK (Immunität?) gemessen werden (Tab. 2). Falls keine Immunität nach Impfung (HBs-AK pos., HBc-AK neg.) oder durchgemachter Infektion (HBs-AK pos., HBc-AK pos.) vorliegt, sollen bei HBc-AK positiven Patienten zusätzlich HBs-Ag, HBV-DNA, HBe-Ag und HBe-AK bestimmt werden.

Ist die Diagnose einer chronischen Hepatitis B gestellt, soll der/die Patient/-in auch auf HDV getestet werden und zumindest einmal einer Fachärztin oder einem Facharzt mit Erfahrung im Gebiet der viralen Hepatitis zugewiesen werden.

### Verlauf

Die chronische Hepatitis B-Infektion durchläuft verschiedene Stadien (Tab. 3), welche die Interaktion zwischen dem Virus und dem Immunsystem widerspiegeln. Die Stadieneinteilung wurde vor Kurzem geändert; das Hauptaugenmerk liegt nun beim Vorliegen bzw. bei der Abwesenheit einer Hepatitis. Nicht alle Pa-

**Tabelle 1:** Wer soll für HBV und HCV gescreent werden?

Erstgradig Verwandte und Sexualpartner eines Infizierten (HBV)

Patienten mit einer HIV-Infektion

Patienten mit einer Anamnese von IV-Drogenkonsum

Immigranten aus Ländern mit hoher/mittlerer Prävalenz

Hämodialysepatienten

Arbeitende im Gesundheitswesen

Schwangere

Risikosexualverhalten (Promiskuität, Männer, die Sex mit Männern haben [MSM], und bei HCV MSM mit HIV-Koinfektion)

Gefängnisinsassen

Vor einer geplanten Immunsuppression (nur HBV)

Patienten, die in der Schweiz vor 1992 Blutprodukte erhalten haben (nur HCV)

Kohortenscreening: Geburtsjahr 1950–1985 (nur HCV)

**Tabelle 2:** HBV-Testergebnisse.

	HBc-AK neg.	HBc-AK pos.
<b>HBs-AK neg.</b>	Keine Exposition bisher → Impfung erwägen	Mögliche HBV-Infektion → weitere Abklärungen
<b>HBs-AK pos.</b>	Patient geimpft	Durchgemachte Hepatitis B

**Tabelle 3:** Verlauf einer Hepatitis B.

	Hbe-Ag positiv		Hbe-Ag negativ	
	Chronische Infektion	Chronische Hepatitis	Chronische Infektion	Chronische Hepatitis
<b>HBs-Ag</b>	hoch	hoch/intermediär	tief	intermediär
<b>HBV-DNA</b>	>10 <sup>7</sup> IU/ml	10 <sup>4</sup> –10 <sup>7</sup> IU/ml	<2000 IU/ml	>2000 IU/ml
<b>ALT</b>	normal	erhöht	normal	erhöht
<b>Entzündliche Aktivität</b>	keine/minimal	moderat/schwer	keine	moderat/schwer
<b>Alte Bezeichnung</b>	Immun tolerant	Immun reactiv	Inaktiver Träger	Chronische HBe-Ag negative Hepatitis

tienten mit einer chronischen HBV-Infektion leiden an einer chronischen Hepatitis.

**Progressionsfaktoren**

Das Risiko einer Zirrhose und in der Folge die mögliche Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) hängt von verschiedenen Faktoren ab: Chronische Entzündung, Alter, männliches Geschlecht, afrikanische Abstammung, Alkoholkonsum, Nikotinkonsum, Koinfektionen mit HDV/HCV/HIV, Diabetes, metabolisches Syndrom, positive Familienanamnese für HCC, hohe Viruslast. Ein HCC kann bei einer Hepatitis B aber auch ohne das Vorliegen einer Zirrhose auftreten, weshalb bei Männer asiatischer oder afrikanischer Herkunft (schwarze Hautfarbe) über 40 Jahre, Frauen asiatischer Herkunft über 50 Jahre, Personen mit Familienangehörigen ersten Grades mit HCC oder Personen mit einer HDV-Infektion ein HCC-Screening empfohlen wird.

**Therapie**

Die Therapieindikation ergibt sich grundsätzlich, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt ist: Hohe Viruslast (>2000 IU/ml), Leberwerterhöhung (ALT>ULN) und histologisch mindestens moderate Entzündung oder Fibrose [2]. Eine Leberbiopsie wird nicht mehr systematisch gefordert, weil andere Methoden, wie zum Beispiel die Fibroscan Messung oder die FIB-4 Score Berechnung, sie zum Teil ersetzen können. Zirrhose Patienten werden hingegen auch bei normalen Transaminasen behandelt.

Grundsätzlich stehen einjährige Therapien mit pegyliertem Interferon oder (zeitlich unlimitierte) potente Nukleosid- bzw. Nukleotidtherapien (NA) zur Verfügung. Die Wahl hängt insbesondere von Komorbiditäten, Laborwerten und Patientenakzeptanz ab. Neuerdings ist in der Schweiz Tenofovir Alafenamid bei kompensierter Lebererkrankung zugelassen. Dieses

**Tabelle 4:** Empfehlungen zur Prävention einer HBV-Reaktivierung unter Immunsuppression.

	HBs-Ag pos. HBc-AK pos. HBs-AK neg. HBV-DNA pos.	HBs-Ag neg. HBc-AK pos. HBs-AK neg. HBV-DNA pos.	HBs-Ag neg. HBc-AK pos. HBs-AK neg. HBV-DNA neg.	HBs-Ag neg. HBc-AK pos. HBs-AK pos.	HBs-Ag neg. HBc-AK neg. HBs-AK neg.
Rituximab Abatacept	Antivirale Therapie				
TNF-alpha-Blocker Tocilizumab	Antivirale Therapie				
Cyclophosphamid Azathioprin Steroide Methotrexat 6-Mercaptopurin	Follow-up alle ein bis drei Monate				Impfung!
Steroide (Behandlung bis vier Wochen)	Follow-up alle ein bis drei Monate				

Medikament kann auch bei stark eingeschränkter Nierenfunktion in unveränderter Dosierung eingesetzt werden, verursacht etwas weniger Toxizität an den Nieren und hat weniger Einfluss auf die Knochendichte als Tenofovir Disoproxil. Es hat allerdings einen negativen Einfluss auf die Blutfettwerte. Entecavir wirkt equivalent, obwohl gewisse Resistenzen beschrieben wurden. Das günstigere Lamivudin kann in ausgewählten Situationen ebenfalls verabreicht werden, aber Resistenzen können sich häufiger entwickeln. Auch einige Generika dieser Medikamente stehen seit Kurzem zur Verfügung. Neue Medikamente, wie die therapeutische Impfung oder die Kapsid-Inhibitoren, werden aktuell in klinischen Studien getestet.

### Reaktivierung bei Immunsuppression

Vor einer geplanten Immunsuppression (auch Steroidtherapie!) sollen Patient/-innen auf eine chronische Infektion getestet werden, um eine Reaktivierung zu verhindern.

Je nach Risikoprofil (abhängig von der verabreichten Substanz und dem Stadium der Infektion) soll vor Be-

ginn der Immunsuppression eine präventive Therapie durchgeführt werden, welche mindestens sechs Monate über die Dauer der Immunsuppression hinaus gegeben werden soll (Tab. 4). Die Wahl des Medikaments hängt unter anderem von der Dauer der Immunsuppression und der Viruslast ab (Lamivudin, Entecavir oder Tenofovir).

HDV koinfizierte Patienten sollen aufgrund des Progressionsrisikos der Fibrose behandelt werden. Aktuell steht nur pegyliertes Interferon mit sehr schlechten Ansprechraten zur Verfügung. In klinischen Studien sind einige Medikamente, unter anderem Myrcludex-B (*«Entry-Inhibitor»*), in Kombination mit pegyliertem Interferon und/oder NA, gegen Hepatitis D in Erprobung. Patienten sollten, wenn immer möglich, in solche Studien eingeschlossen werden.

## Hepatitis C

### Epidemiologie / Testing / Diagnose

Das nicht-A nicht-B Hepatitis-Virus wurde 1989 erstmalig als Hepatitis C-Virus (HCV) beschrieben bzw. iso-



liert. Mittlerweile konnten sechs verschiedene Genotypen identifiziert werden; die Prävalenz der einzelnen Genotypen ist geographisch sehr unterschiedlich. In der Schweiz sind die meisten Patienten mit Genotyp 1 infiziert [3, 4].

Der Übertragungsmodus ist fast ausschliesslich parenteral über Blut- und Blutprodukte. Eine Übertragung beim Sexualverkehr ohne Risikoverhalten (wie z.B. Analverkehr) ist sehr selten.

Patienten mit erhöhtem Expositionsrisiko (Tab. 2) sollen mittels HCV-AK getestet werden. Sind diese positiv, erfolgt der Virusnachweis mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR); anschliessend erfolgt die Genotypisierung.

Analog zur Hepatitis B sollen Koinfektionen systematisch gesucht werden.

### Verlauf

Die Hepatitis C-Primoinfektion verläuft selten symptomatisch. Nach der Primoinfektion chronifiziert sie in über 85% der Fälle. Es ist generell davon auszugehen, dass keine genügende protektive Immunität entsteht. Bis zu 30% der Patient/-innen mit chronischer Hepatitis C entwickeln über Dekaden eine Leberzirrhose; Das Risiko eines HCC liegt bei Personen mit Leberzirrhose bei 2 bis 4% /Jahr.

Neben der Lebererkrankung kann sich die Hepatitis C allerdings auch mit extrahepatischen Manifestationen bemerkbar machen (>30% der Patienten; bei der Hepatitis B kommt dies deutlich seltener vor). Hierzu zählen insbesondere Kryoglobulinämie, Porphyria cutanea tarda, Lichen planus, Arthritiden, Sjögren Syndrom/Sicca Syndrom, membranoproliferative Glomerulonephritis, Vaskulitiden, Hypothyreose, Fatigue, Depression sowie die Induktion eines Typ 2-Diabetes. Diese Manifestationen werden zum Teil durch virusassoziierte zytotoxische Mechanismen, immunologische oder metabolische Phänomene verursacht.

### Therapie

Grundsätzlich soll bei allen Patienten mit einer chronischen Hepatitis C eine Therapie evaluiert werden. Bei signifikanter Fibrose/Zirrhose sowie bei extrahepatischen Manifestationen soll die Therapie zeitnah erfolgen. Lebertransplantierte Patient/-innen werden ebenfalls behandelt. Auch Patienten, von denen ein hohes Transmissionsrisiko (aktiver Drogenkonsum, Frauen in gebärfähigem Alter – das Mutter-zu-Kind-Risiko beträgt 5% – Dialysepatienten etc.) ausgeht, sollen behandelt werden.

Jahrelang standen nur (pegyliertes) Interferon und Ribavirin mit schlechten Ansprechraten zur Therapie zur Verfügung. Seit 2014 sind Interferon-freie, sehr gut ver-

trägliche, hocheffektive Medikamente auf dem Markt. Diese Medikamente werden *direct acting antivirals* (DAAs) genannt und führen bei über 95% der Behandelten zur Heilung. Auch die extrahepatischen Manifestationen sprechen in der Regel zumindest partiell an.

DAAs können anhand ihres Wirkprofils in drei Kategorien eingeteilt werden; meistens werden mehrere DAAs (selten mit Ribavirin) kombiniert über acht bis zwölf Wochen (selten mehr) verschrieben. Einige DAAs sind Genotypen-spezifisch, während die neueste Generation pangentypisch ist [5].

Als von der Virusinfektion geheilt gelten Patienten, bei denen zwölf Wochen nach Therapieabschluss kein Virus mehr amplifiziert werden kann (sogenannte SVR 12; *sustained virological response*). Trotz Viruselimitation müssen Patienten mit einer fortgeschrittenen Fibrose oder Zirrhose oder anderen begleitenden nicht-Lebererkrankungen weiter betreut werden!

Patienten mit einer chronischen Hepatitis C sollten daher zur Diagnostik und Therapieevaluation einer Fachärztin oder einem Facharzt mit Erfahrung im Gebiet der viralen Hepatitis zugewiesen werden. Die Therapie darf nur von Hepatologen, Gastroenterologen, Infektiologen und einigen weiteren diesbezüglich erfahrenen Ärztinnen und Ärzten durchgeführt werden. Die Limitationen und Therapieempfehlungen ändern sich fortlaufend. Eine aktuelle Übersicht ist auf der SASL (*Swiss Association for the Study of the Liver*)-Homepage zu finden (<https://sasl.unibas.ch/6SASLguidelines.php>).

### Nach der Therapie

Falls vor Therapieinitiierung eine Zirrhose oder hochgradige Fibrose vorlag, sollte auch nach erfolgreicher Therapie bis auf weiteres ein HCC-Screening (Sonographie des Abdomens und eventuell Bestimmung des Alphafoetoproteins alle sechs Monate) durchgeführt werden. Eine Regredienz der Fibrose und Reduktion des HCC-Risikos nach SVR wurden wiederholt dokumentiert [6]. Es ist ausserdem wichtig zu berücksichtigen, dass vorbestehende nicht-virale Lebererkrankungen nach einer antiviralen Therapie bestehen bleiben und weiter behandelt werden müssen: Das ist besonders für die alkoholische oder nicht-alkoholische Fettlebererkrankung der Fall.

### Disclosure statement

Speakers fees from and advisory board member for Gilead, Abbvie and MSD.

### Bildnachweis

ID 69306778 © Jarun011 | Dreamstime.com



---

**Korrespondenz:**

Prof. Andrea De Gottardi

MD PhD

Leitender Arzt,

Bereich Hepatologie

Klinik für Viszerale

Chirurgie und Medizin

Inselspital

Hauptgebäude D 141

CH-3010 Bern

andrea.degottardi[at]insel.ch

**Literatur**

- 1 Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang K-M, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* 2018;67:1560–99. doi:10.1002/hep.29800.
- 2 European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice[at]easloffice.eu, European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017;67:370–98. doi:10.1016/j.jhep.2017.03.021.
- 3 AASLD/IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology* 2015;62:932–54. doi:10.1002/hep.27950.
- 4 European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice[at]easloffice.eu, European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol* 2018;69:461–511. doi:10.1016/j.jhep.2018.03.026.
- 5 Moradpour D, Fehr J, Semela D, Rauch A, Müllhaupt B. Treatment of Chronic Hepatitis C – August 2018 Update SASL-SSI Expert Opinion Statement n.d.:8.
- 6 Jacobson IM, Lim JK, Fried MW. American Gastroenterological Association Institute Clinical Practice Update-Expert Review: Care of Patients Who Have Achieved a Sustained Virologic Response After Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis C Infection. *Gastroenterology* 2017;152:1578–87. doi:10.1053/j.gastro.2017.03.018.