

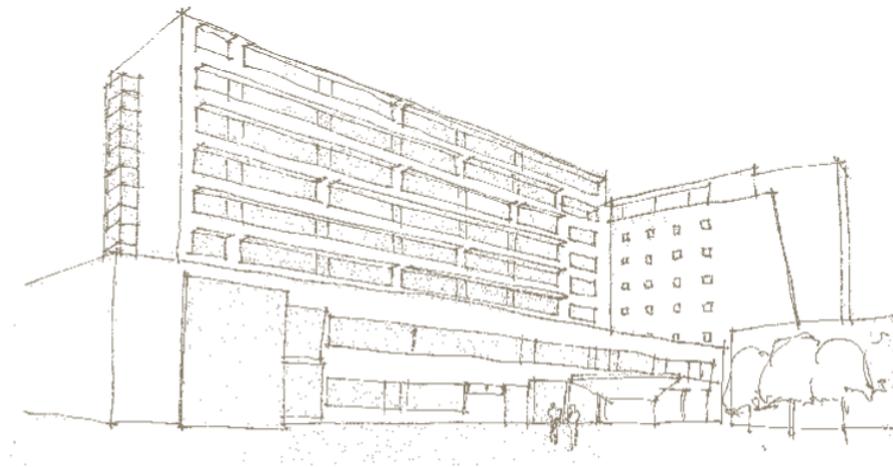
Virale Hepatitis

Ewert Schulte-Frohlinde

Innere Medizin I

Intensivkurs Innere Medizin

München, 10. Oktober 2022



Praxistipps zur Einschätzung von erhöhten Transaminasen

- Keine „beweisende“ Transaminasenhöhe für akute virale Hepatitis, aber häufig > 100 bis > 1000 U/l mit dynamischem Verlauf
- Bei viraler Hepatitis GPT führend (Ausnahme bei präexistenter Zirrhose oder koexistenter Alkoholabusus)
- Quickerniedrigung bei gleichzeitiger Hyperbilirubinämie deuten auf fulminanten Verlauf hin (unter Berücksichtigung der Anamnese schon initial breitgefächerte Diagnostik notwendig, keine sukzessive Diagnostik)
- AP-Erhöhungen häufig bei CMV- und EBV-Infektionen zu beobachten (immer Diff.bb. durchführen)
- Auch multiple Noxen in Betracht ziehen, z.B. akute Hepatitis A und Ibuprofen-Einnahme infolge Grippe-Symptomatik

Erreger der viralen Hepatitis

Hepatitis virus	Genom	Übertragungswege	Krankheitsverlauf
A	RNS	Enteral, sexuell (MSM)	Akut
B	DNS	Parenteral, vertikal, sexuell	Akut Chronisch
C	RNS	Parenteral, vertikal, (sexuell), andere nicht definierte Wege	Akut Chronisch
D	RNS	Parenteral; HBV als essentieller Kofaktor	Akut Chronisch
E	RNS	Enteral	Akut

EBV, CMV, HSV selten klinisch apparent; klinische Relevanz v.a. unter Immunsuppression

Hepatitis A

- key points -

- **in Deutschland in bis zu 50% „Reisehepatitis“**
- **Inkubationszeit 15 – 50 Tage**
- **ausgeprägte Umweltstabilität, Thermostabilität und Desinfektionsmittelresistenz**
- **Ansteckungsrisiko ab 2 Wo vor Ikterus /TA-Erhöhung bis 1 Wo danach**
- **Diagnose durch anti - HAV IgM ausreichend**
- **0,01 - 0,1% mit fulminantem Verlauf**
- **in 10 % cholestatischer Verlauf bis zu 12 Monaten**
- **aggressiver Verlauf häufiger bei älteren Personen sowie bei HAV-Superinfektion (z.B. vorbestehende Hepatitis C)**
- **Keine antivirale Therapie etabliert**
- **lebenslange Immunität**
- **Meldepflicht**

HEPATITIS A

- Prävention -

**In Endemiegebieten Infektion durch kontaminiertes Trinkwasser
deshalb:**

„peel it, cook it, boil it or forget it“

Aktiv-Impfstoff sehr immunogen

(2 Wo nach 1. Injektion 95% anti-HAV positiv;)

**Passiv-Impfung: wirksamer sofortiger Schutz,
Gabe innerhalb 14 d nach Exposition
Schutz über mehrere Monate**



Hepatitis E

	Genotypen 1 und 2	Genotypen 3 und 4
Geographische Verbreitung	Entwicklungsländer	Industrieländer, GT 4 in China; Seroprävalenz in D: ca. 17%
Verbreitungsmuster	epidemisch u. sporadisch	sporadisch
Spezies-Spezifität	Mensch	Schwein, Mensch
Übertragungsmodus	Fäkal-oral, Wasser	infiz. Nahrung Tage
Ikterische Erkrankung	häufig	
Patientenalter/-geschlecht	Junge Erwachsene, m	Wann (3:1)
Mortalität	hoch bei Schw	mit dem Alter zunehmend, < 1%
Extrahepatische Manifestationen	selt	Neurologische Komplikationen , u.a. GBS, PNP (v.a. GT 3 !)
Chronifizierung		bei immunsupprimierten Pat. (HEV-RNS pos. > 3 Monate)
Diagnos	Anti-HEV IgM, HEV RNS	Anti-HEV IgM unsicher, HEV-RNS Nachweis sicher (nach 3 Wo)
Therap	Ribavirin ??	Ribavirin bei schwerem Verlauf oder chronischer HEV
Prävention	Impfung (China)	Impfung (China)

Wichtig: bei unklarer Hepatitis daran denken !!!!

„Begleithepatitis“ bei Virusinfektionen

- **Herpesviren**
 - HSV, VZV, CMV, EBV, HHV 6, 7, (8)
- **Adenoviren**
- **Parvovirus B19**
- **Enteroviren (Coxsackie-, Echoviren)**
- **Masern-, Röteln-Virus**
- **Exotische Viren (hämorrhagisches Fieber)**
 - Gelbfieber-, Hanta-, Dengue-Virus, u.a.

Hepatitis B

- Epidemiologische Bedeutung -

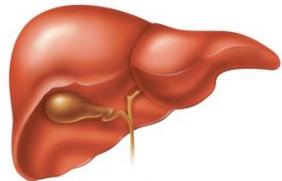
- **Weltweit 887.000 Todesfälle / a**
- **Prävalenz: Ost-Türkei 7%, D < 1%, Irland 0,1%**
- **Prävalenz in D: 0,3%, mit Migrationshintergrund bis 3,6%**
- **Inzidenz in D: 10,7 / 100.000 (akute und chronische Fälle)**

BY 14,6; Berlin 14,8; MeckPom 4,3

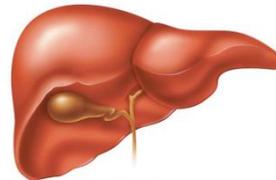
Natürlicher Verlauf der **HBV**-Infektion bei Erwachsenen



fulminant (<1%)
Kriterien: eingeschränkte Lebersynthese,
z.B. Quick < 50%, **einzigste Therapie-
indikation (NUC)** bei **AHB**, ggf. LTx)

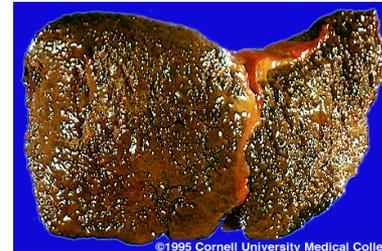


**Spontan ausheilend
(>95%)**



Chronisch (5%)

Zirrhose¹
17%/5J in HBeAg-pos.
38%/5J in HBeAg-neg.

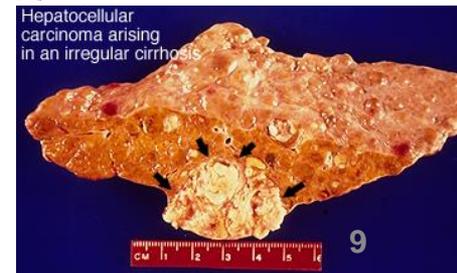


**~5% anti-HBe
Serokonversion/Jahr**

HCC

HCC

~ 3% p.a.¹

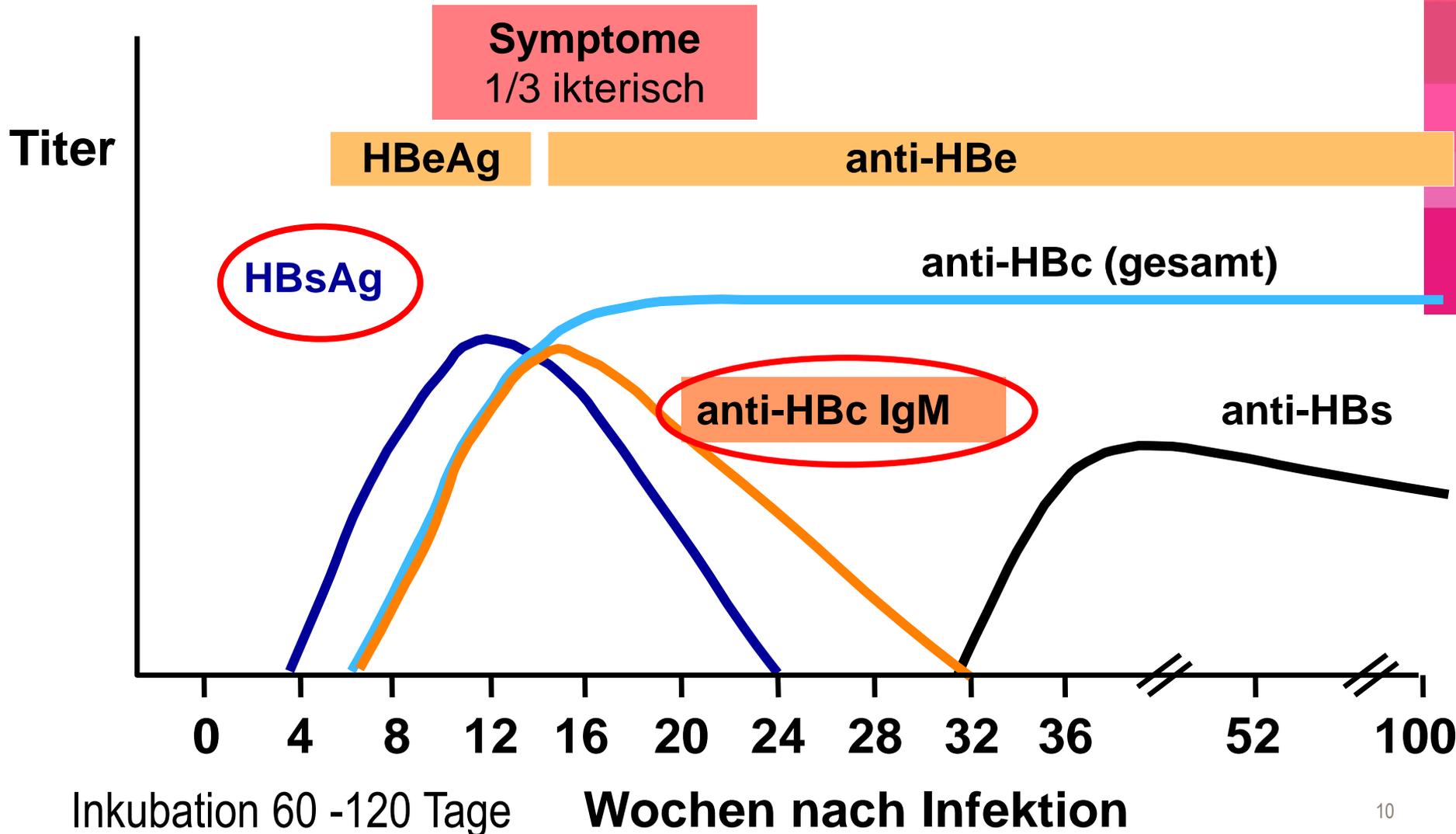


NUC = Nukleosid/Nukleotidanaloga

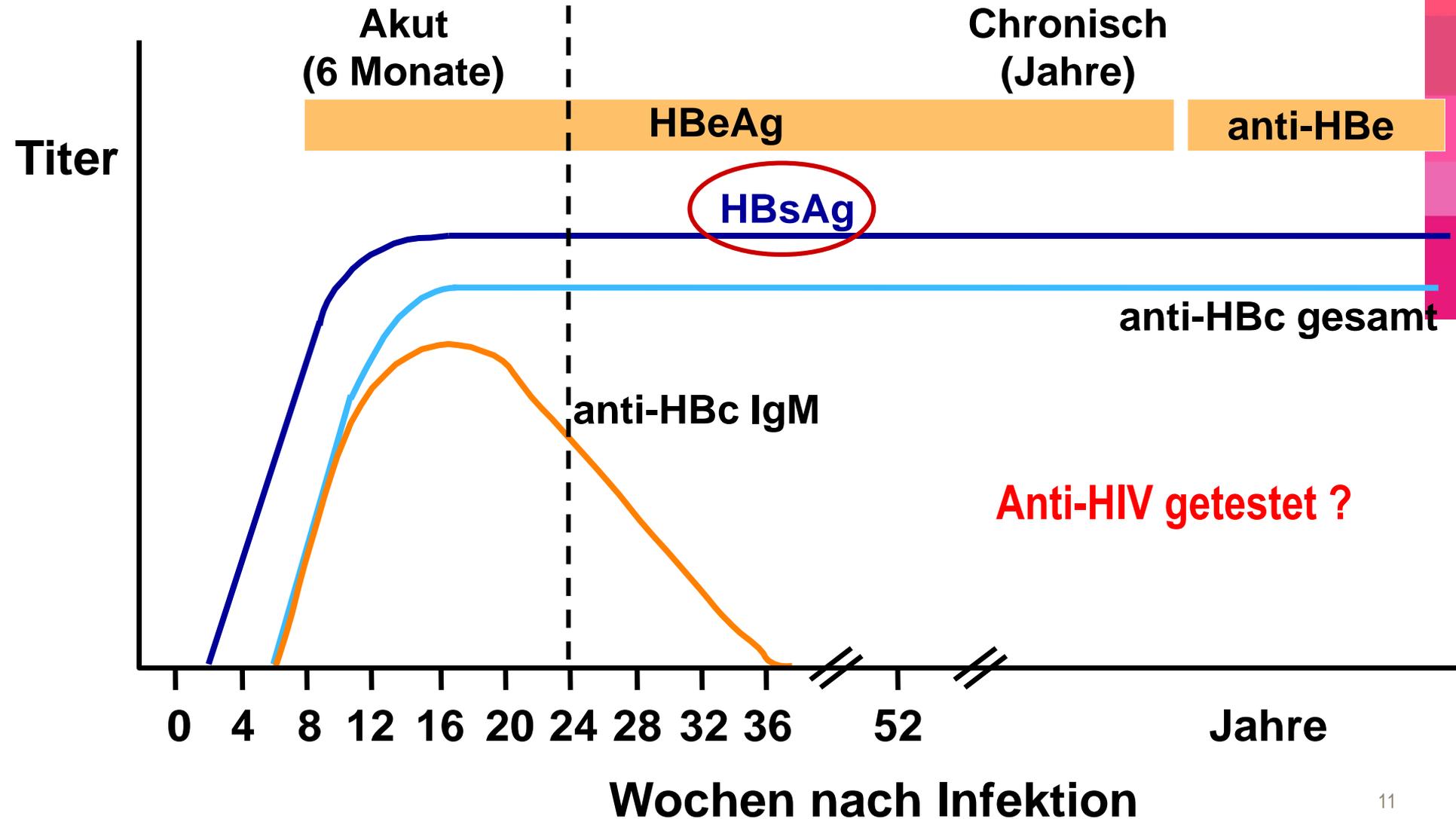
AHB = akute Hepatitis B

¹Fattovich G et al. J Hepatology. 2008;48:335-352

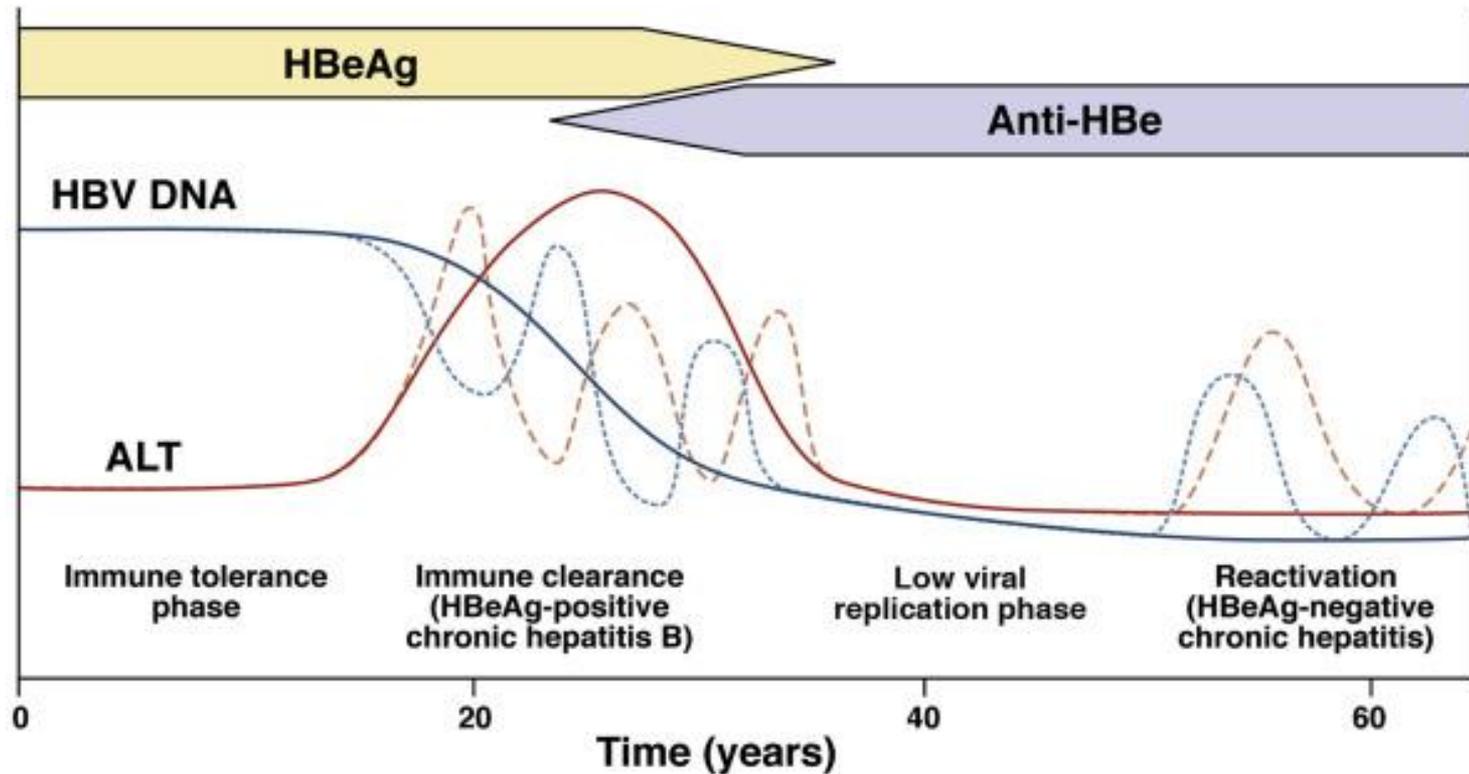
Akute Hepatitis B



Chronische Hepatitis B



Verlauf der chronischen HBV-Infektion und HBV-Hepatitis



Merke: Serokonversion von HBe-Ag zu anti-HBe = therapeutisches Ziel

Begleitende virologische Diagnostik bei HBV-Infektion

- Anti-HDV
- Anti-HCV
- Anti-HIV

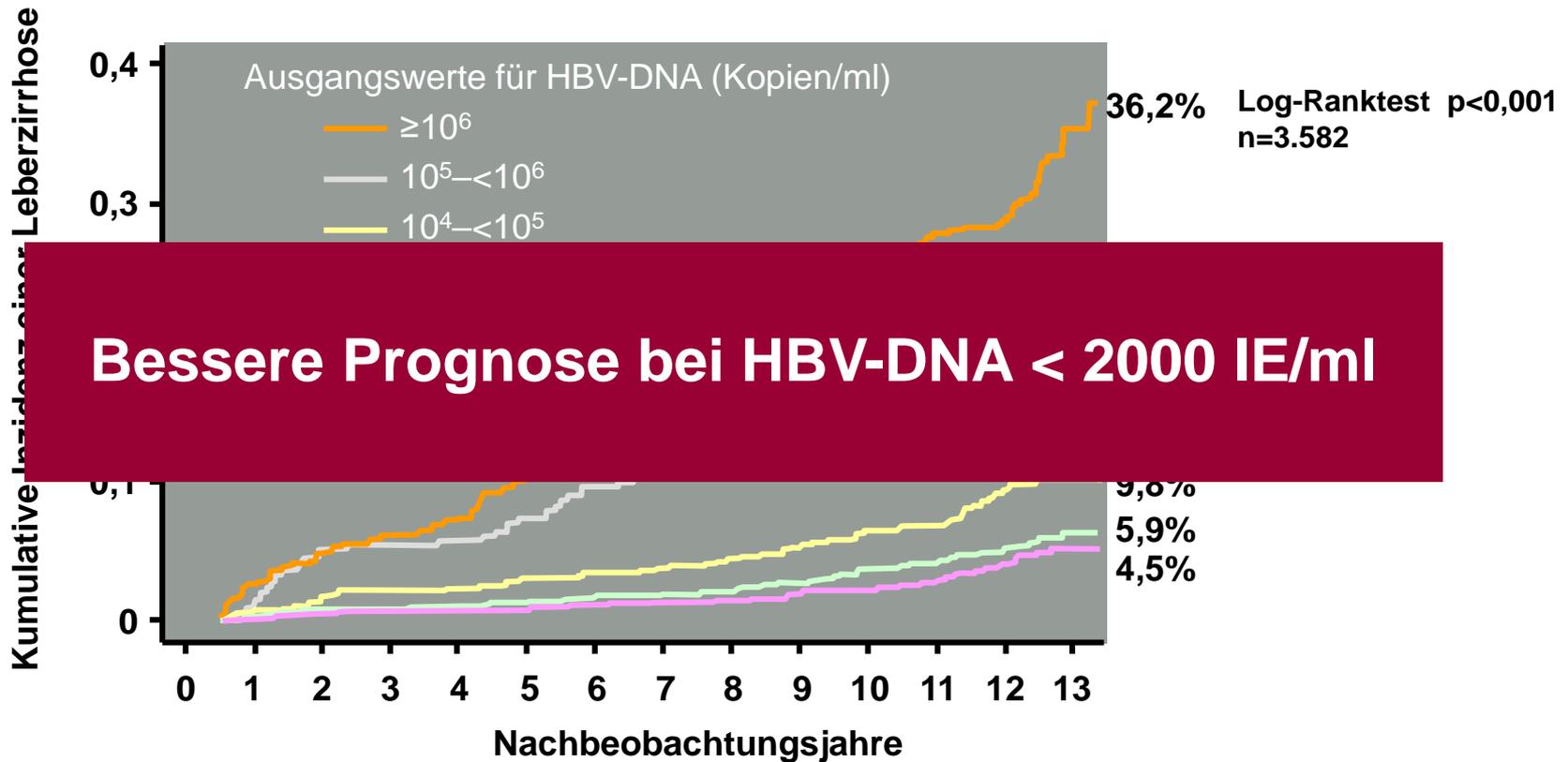
Ausschluss anderer Ursachen einer Hepatopathie

Insbes. alkoholische, medikamentös-toxische
Lebererkrankungen

Hepatitis B:

Die Viruslast ist ein Risikofaktor für eine Zirrhose

REVEAL-Studie



Medikamente, Therapieindikation und -ziele bei chronischer Hepatitis B

Empfohlene Medikamente:

PegIFN alpha 2a, Entecavir p.o., Tenofovir p.o. (auch andere NA´s zugelassen, aber mit geringerer Wirksamkeit oder vermehrter Resistenzbildung)

Therapieindikation abhängig von :

- **Serum HBV-DNA**
- **GPT-Wert**
- **Schweregrad der Parenchymschädigung**
- **Alter** (z.B. trotz normaler ALT bei > 30 J. und hoher HBV-DNA)

Therapieziele:

- **Kontrolle der HBV-Replikation (möglichst HBV-DNA < 2000 IU/ml)**
- **Immunologische Kontrolle** (HBe-Serokonversion, HBsAg-Verlust)
- **Besserung der Histologie (GPT-Normalisierung)**
- **Minimierung der Komplikationen (Zirrhose, HCC)**

Leitlinien

zur Hepatitis B Virus-Infektion

Clinical Practice Guidelines



EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection[☆]

European Association for the Study of the Liver*

Journal of Hepatology 2017; vol. 67: 370–398

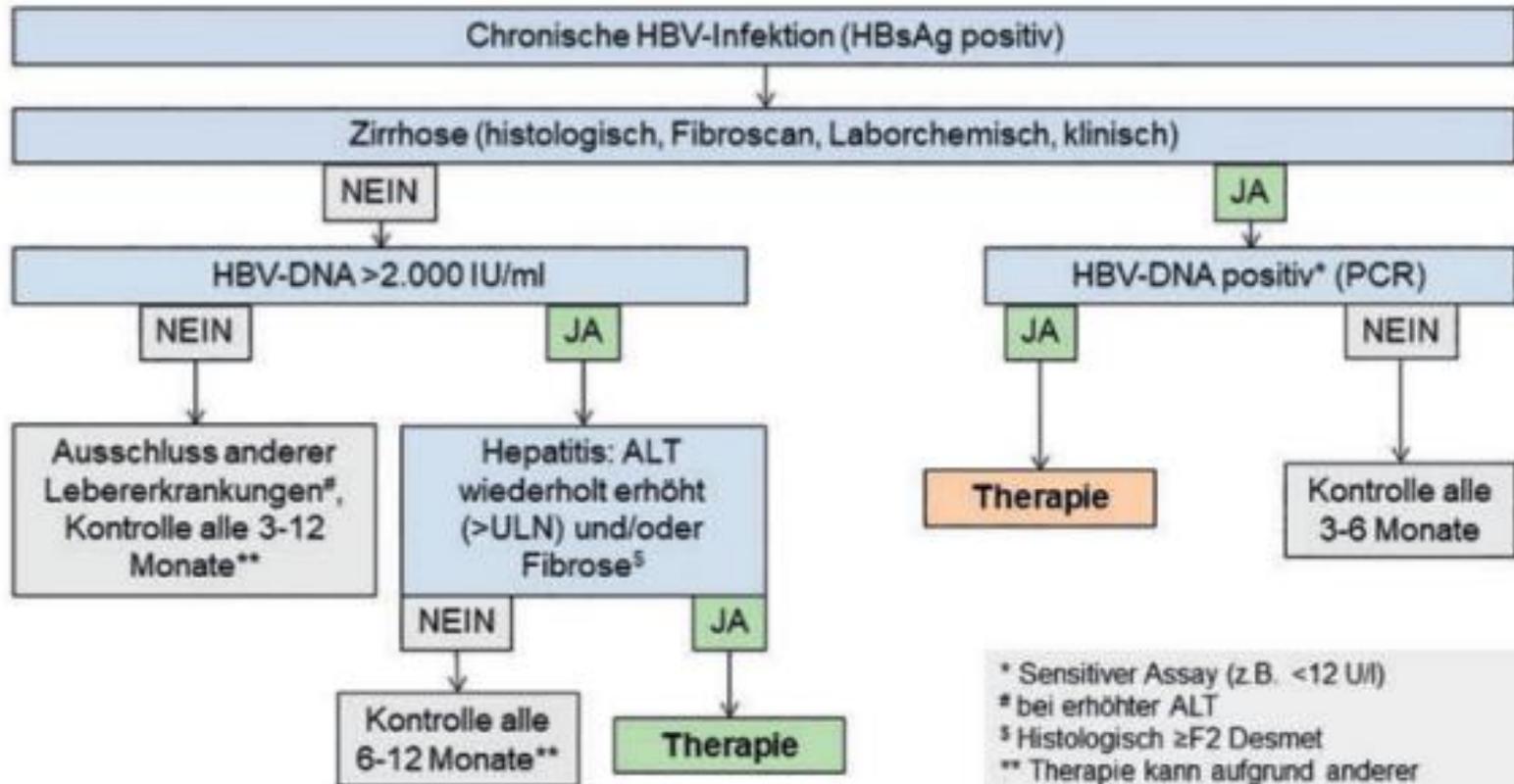
Leitlinie



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)

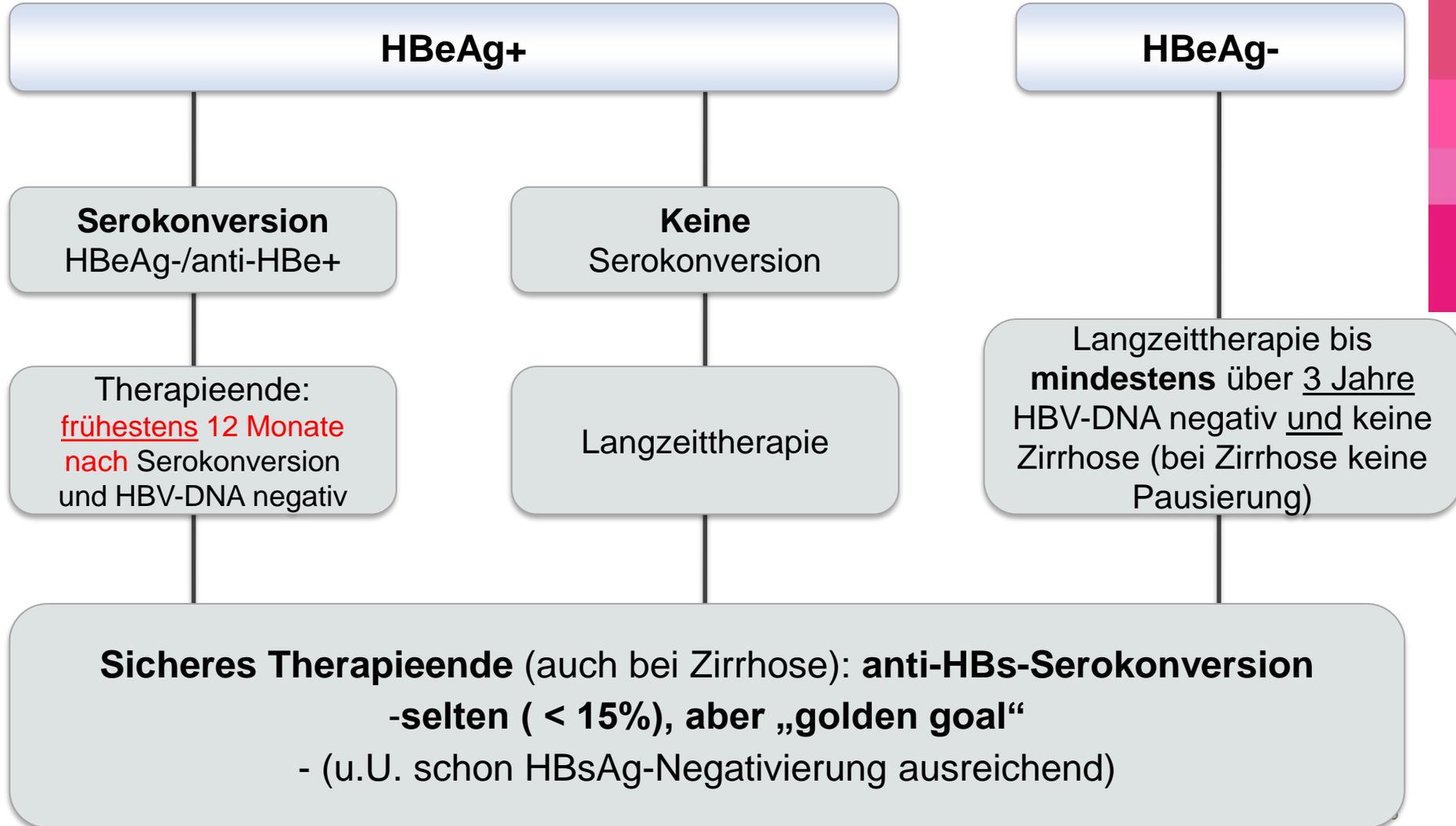
Therapie-Indikation bei CHB



* Sensitiver Assay (z.B. <12 U/l)
 * bei erhöhter ALT
 § Histologisch ≥F2 Desmet
 ** Therapie kann aufgrund anderer Indikationen erfolgen (Prophylaxe, extrahepatische Manifestationen, Verhinderung von Transmission, HCC Risiko)



Wann kann die Therapie mit Nukleosid- oder Nukleotid-Analoga beendet werden?



Antivirale HBV-Therapie: Grundregeln

- **Peg-IFN α 2a** sollte bei Patienten ohne Zirrhose und Genotyp A, B in Erwägung gezogen werden (**limitierte Therapiedauer**, nachhaltige **immunologische Kontrolle**).
- Bei **Zirrhose** mit nachweisbarer **HBV-DNA** ist **immer** eine antivirale Therapie notwendig (kein IFN !!).
- Bei HBe-negativer CHB Beendigung einer Nukleos(t)id-Analoga-Therapie nur in Absprache mit hepatologischem Zentrum („*flares*“ bei Reaktivierung).
- **Regelmäßige** Bestimmung der **Viruslast** und ggf. **HBsAg –Konz.** (bei Peg IFN) zur Beurteilung und **Steuerung** der antiviralen Therapie (z.B. alle 3-4 Monate)
- Bei Resistenzen „**switch**“ (Nukleosid- / Nukleotid-Analogon) möglich, wenn Entecavir bzw. Tenofovir als Alternative eingesetzt werden

Rolle des HBV-Status bei Immunsuppression

- ***Immer* screening von anti-HBc und HBsAg bei allen Patienten mit Immunsuppression**
- ***Immer* präemptive Therapie (NUC) bei HBs-Ag pos. Patienten (auch bei normalen TA´ s)**
- **Bei *Rituximab* - Gabe auch HBsAg neg. / anti-HBc pos. Patienten wegen Reaktivierungsrisiko therapieren**

Chronische Hepatitis B-Virusinfektion und HCC-Screening

Obligat: Zirrhose

Empfohlen: ausgeprägte Leberfibrose
 HBV-DNA > 2000 IE/ml
 erhöhte GPT
 Männer
 Alter \geq 40 J
 Genotyp C
 pos. FA für HCC
 zusätzliche hepatotox. Faktoren:
 u.a. DM Typ2, C2, Koinfektionen

Charakteristika der chronischen Hepatitis D

- **Ausschluss einer HDV-Infektion bei jedem Patienten mit CHB**
- **Diagnosestellung durch **anti-HDV**; falls positiv, HDV-RNA-Bestimmung**
- **Manifestation einer Zirrhose in bis zu 70%, hiervon 15% innerhalb von 2 J.**
- **hohes HCC-Risiko (> 4%/a)**
- **typische Hepatitis B–Serologie: anti-HBe pos., HBV-DNA niedrig (bei deutlich erhöhten Transaminasen)**
- **dzt. Therapieoption: PegIFNalfa über mindestens 12 Monate mit geringem dauerhaften Ansprechen (ca. 10 – 30 %);
neu: Bulevirtid s.c.(entry inhibitor); zugelassen, aber noch wenig Langzeitdaten**

Mod. n. Farci P. *J Hepatol* 2003; 39: 212-19.

Wedemeyer H. et al. *N Engl J Med* 2011;364:322-31.

Heidrich B et al; *Hepatology* 2014;60:87-97. 22

Wedemeyer H et al. *Hepatology* 2019;70:58 A

Hepatitis **C** - Virus -Infektion

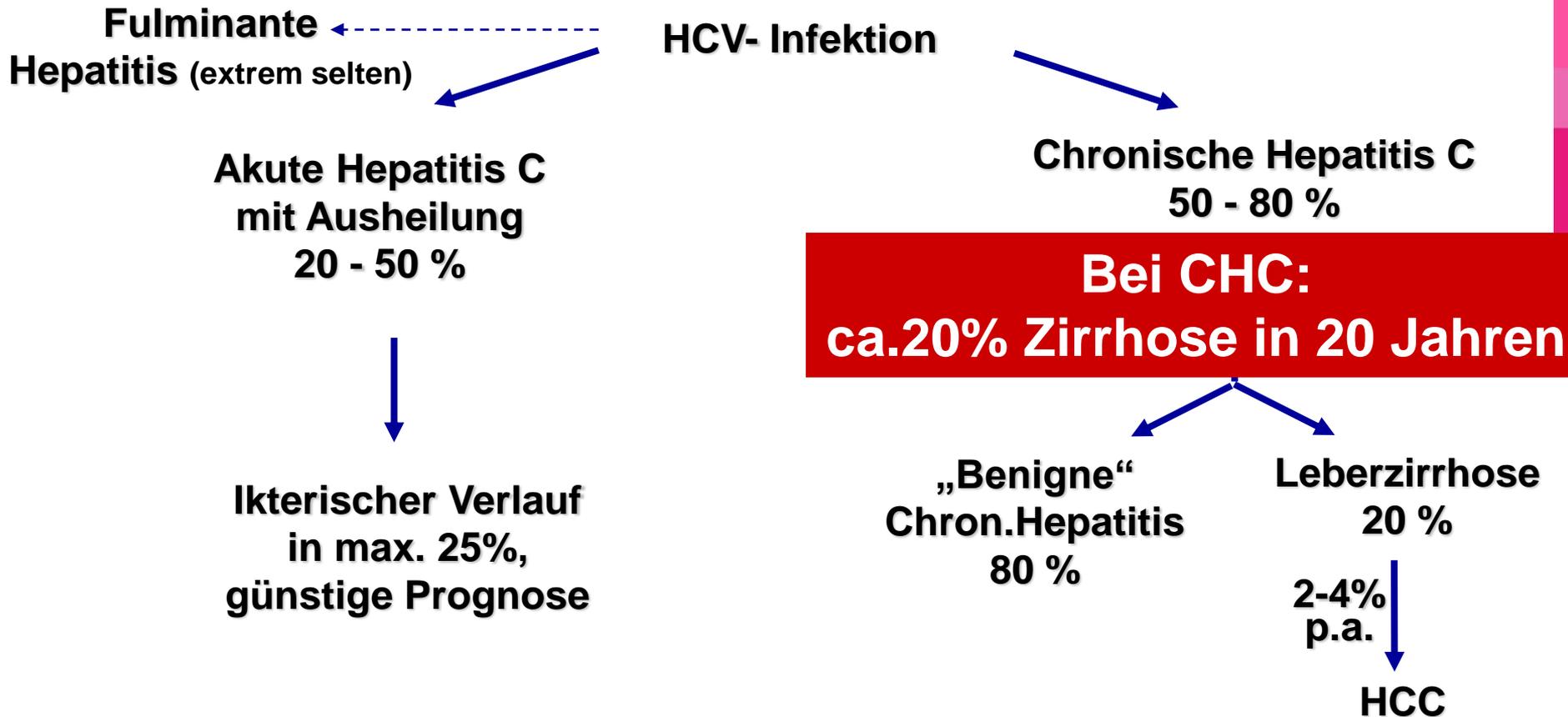
- Epidemiologische Bedeutung -

- **ca. 1% der Weltbevölkerung chronisch infiziert**
- **Prävalenz: Ägypten 22%, D ca. 0,5 %**
- **Inzidenz D (2019): 7,1**

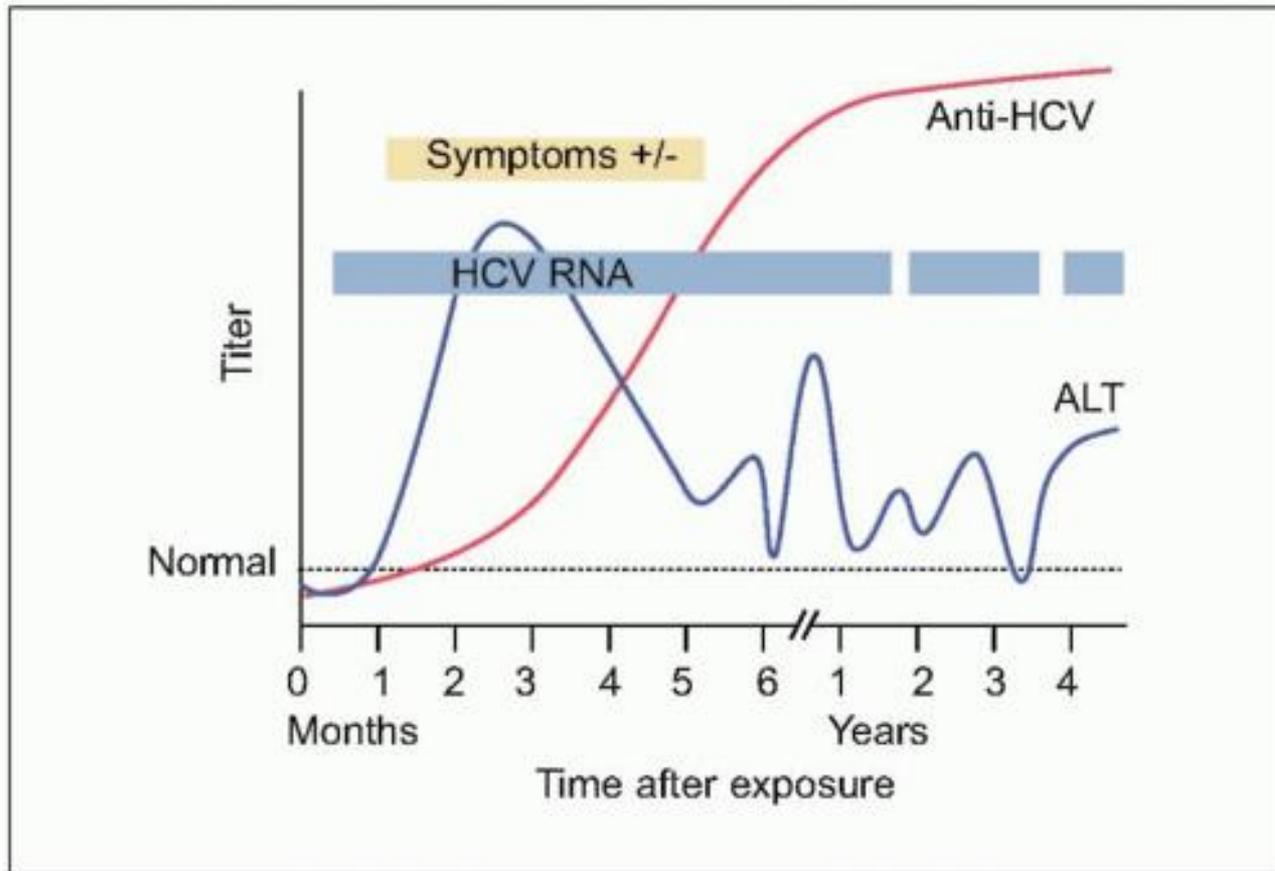
Brandenburg:	3,1
Berlin:	7,6
Bayern:	8,0

RKI Epidemiologisches Bulletin 23. Juli 2020/ Nr.30/31

Hepatitis C - Virus – Infektion: Verlauf



Labordiagnostik der Hepatitis C





Bedeutung der HCV - Genotypen

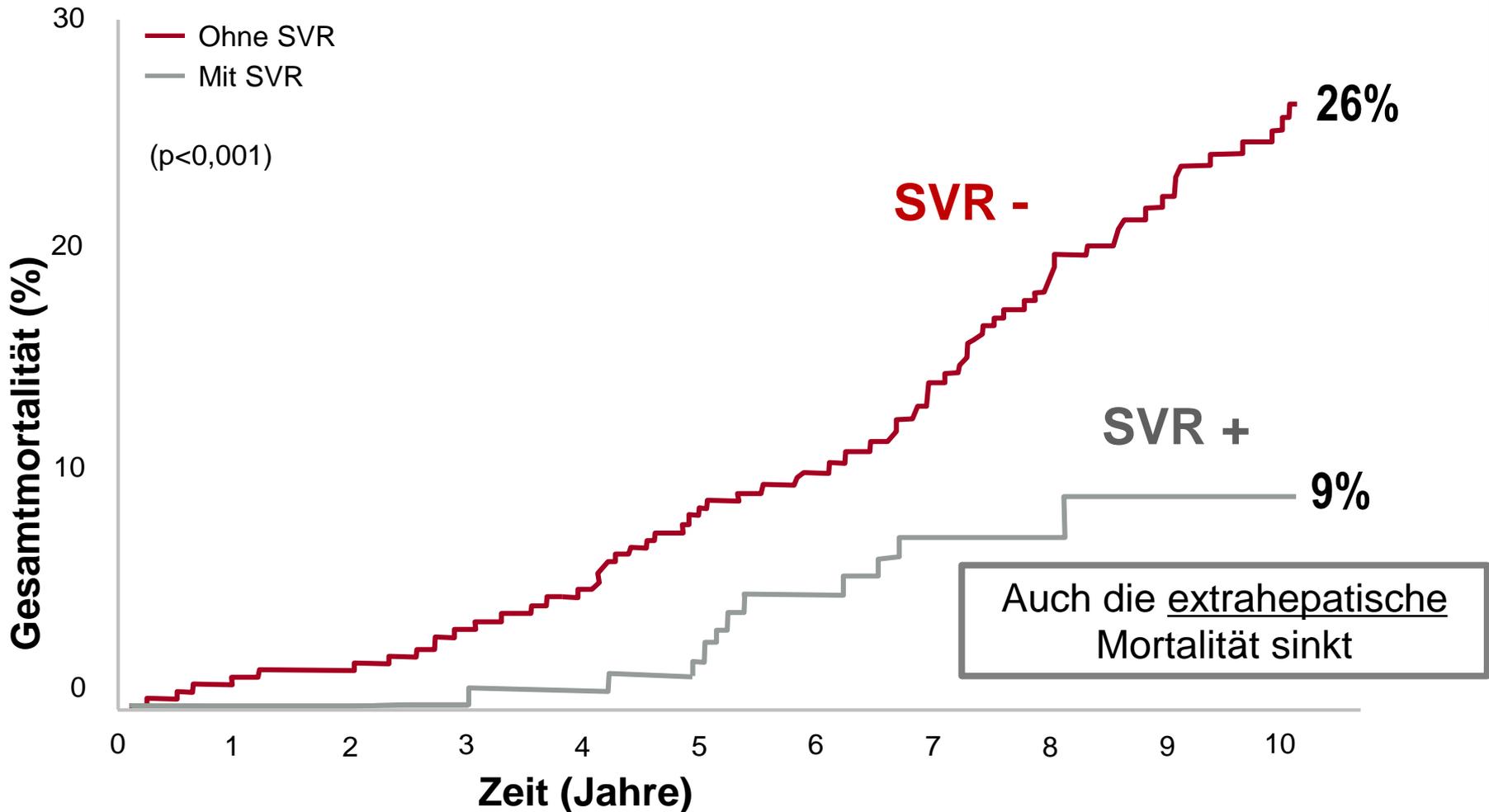
- **Unterschiedliche HCV-Genotypen (1-6)**
- **Am häufigsten HCV-GT 1 (in D)**
- **Klinische Relevanz der Genotypen für die antivirale Therapie (noch)**
- **Krankheitsverlauf bei HCV-GT 3 unterschiedlich (Steatosis hepatis, HCC-Risiko, Therapieansprechen etc.)**

Indikation zur Therapie bei chronischer Hepatitis C

Grundsätzlich stellt **jede (chronische) HCV-Infektion eine Therapieindikation dar.**



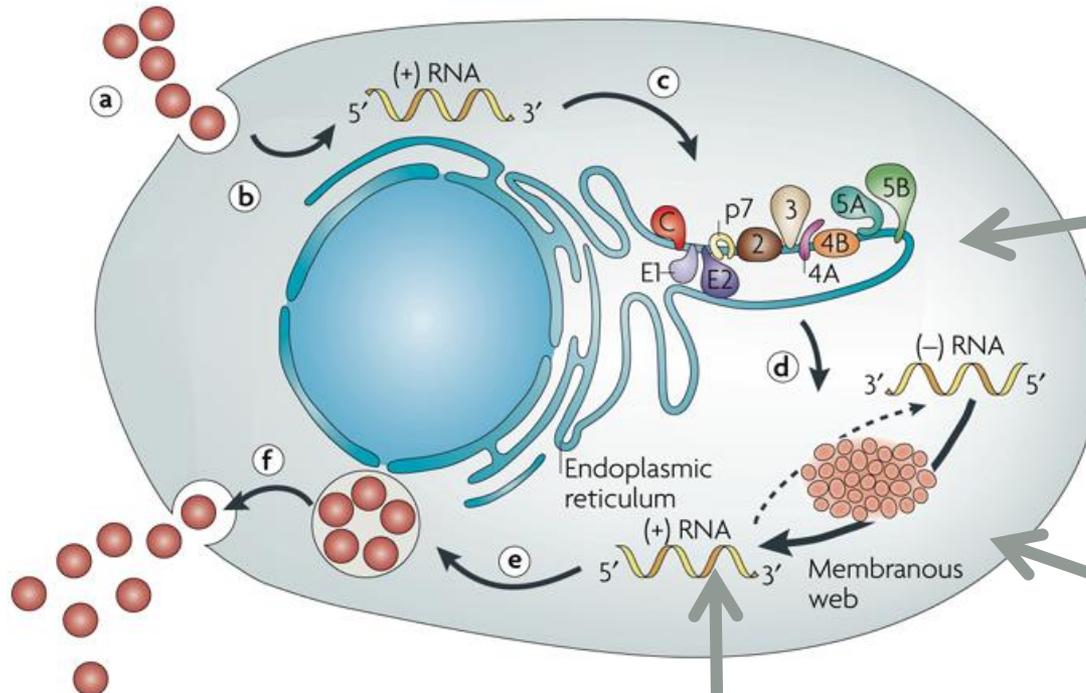
Erzielte SVR* reduziert die **Gesamt**sterblichkeit bei HCV-assoz. fortgeschrittener Leberfibrose¹



* SVR = Sustained Virological Response = **Ausheilung**

1: Modifiziert nach: van der Meer AJ, et al. JAMA 2012; 308 (24): 2584 – 2593

Ansatzpunkte direkt antiviral wirkender Substanzen (DAA) in der HCV-Therapie



NS3/4a-Protease-Inhibitoren

„...previr“

- Paritaprevir/r (PTV/r)
- Simeprevir (SMV)
- Grazoprevir (GZR)
- Glecaprevir (GLE)
- Voxilaprevir (VOX)

NS5B-Polymerase-inhibitoren

„...buvir“

- NUC (NI): Sofosbuvir (SOF)
- Non-NUC (NNI): Dasabuvir (DSV)

NS5A-Replikationskomplex-Inhibitoren

„...asvir“

- Ombitasvir (OBV)
- Daclatasvir (DCV)
- Ledipasvir (LDV)
- Elbasvir (EBR)
- Velpatasvir (VEL)
- Pibrentasvir (PIB)

Charakteristika üblicher dualer antiviraler Kombinationen

DAA	Genotypische Wirksamkeit	CKD-4,5	Dekomp. Leberzirrhose	Laborwertveränderungen
Sofosbuvir (400mg) + Ledipasvir (90mg)	nicht GT2 / GT3	nein	ja	Amylase, CK
Sofosbuvir (400mg) + Velpatasvir (100mg)	pangenotypisch	nein	ja	Amylase, CK
Grazoprevir (100mg) + Elbasvir (50mg)	nur GT1 / GT4	ja	nein	Bilirubin, GPT
Glecaprevir (100mg) + Pibrentasvir (40mg)	pangenotypisch	ja	nein	Bilirubin, GPT

Mod. n. S. Zeuzem, Postgraduiertenkurs der DGVS-Jahrestagung 2018

Eckpfeiler der antiviralen Therapie der chronischen Hepatitis C

- In fast allen klinischen Situationen wird durch direkte antivirale Agentien eine Ausheilung der HCV-Infektion erreicht (90-100%).
- **PEG-Interferon alfa (PEG-IFN): nicht mehr empfohlen**
- Die Therapiedauer beträgt meist 8-12 Wochen
- Bei negativer HCV-RNA 12 Wochen nach Therapieende ist von einer Ausheilung auszugehen (sustained virological response = SVR) .
- Medikamentenwahl und Therapiedauer werden beeinflusst durch: **HCV-Genotyp, Vortherapie, Zirrhose und Nierenfunktion.**
- Richtig eingesetzt erreichen verschiedene Kombinationstherapien vergleichbare Ergebnisse, so dass die **Wirtschaftlichkeit ein wesentliches Kriterium** bei der Wahl des Therapieregimes darstellt.
- Eine Vereinfachung der Therapie erfolgt durch zunehmend verfügbare Medikamentenkombinationen mit **hoher pangentypischer Wirksamkeit**, z.B. *Glecaprevir/Pibrentasvir* oder *Sofosbuvir/Velpatasvir*



Aktuelle antivirale Therapie bei chronischer Hepatitis C im Überblick

- **Deutsche Leitlinie 2018** unter <http://www.dgvs.de/leitlinien>
- „Heilung“ (Sustained Virological Response) wenn HCV-RNA 12 Wochen nach Therapieende negativ (Nachweisgrenze < 15 IU/ml);
- **Nebenwirkungen:**
Ribavirin: u.a. Anämie
DAA's: u.a. Cephalgie, Müdigkeit. Keine Proteaseinhibitoren bei dekompensierter Leberzirrhose; Cave gleichzeitiger Transaminasen- und Bilirubinanstieg
- **CAVE Med.-Interaktionen** (insbes. Cyp 3A4); www.hep-druginteractions.org
- Mögliche Wirkungseinbuße durch simultane hochdosierte PPI-Gabe (Ledipasvir/Velpatasvir)
- **Behandlungskosten** (derzeit): mind. 26.000 €



Behandlung der akuten Hepatitis C

- **Keine prophylaktische Therapie nach Exposition**
- **Bei nachgewiesener Infektion Therapie mit DAA (*direct acting antivirals*) empfohlen, da hohe Ausheilungsrate**
- **Kontrolle der HCV-RNA 6 Monate nach Therapieabschluss wegen späten Rezidiven notwendig**

Fallpräsentation (1)

Pat. w, 59 J.;

04/16 bei HA Thromb. 120.000/mcl, GPT 41, GOT 36/U/L

01/18 Vorstellung bei HA wegen Hämatomneigung
Thrombozyten wiederholt < 30.000/mcl

03/18 Vorstellung bei Hämatologen
GOT 35, GPT 39 U/L, Thrombopenie bis 18.000/mcl
AP, g-GT, Bili, INR unauff.
Virolog. Diagnostik: u.a. anti-HCV pos., HCV-RNA 14 Mio IE/ml,
HCV Genotyp 1a
Sonogr. Splenomegalie

05/18 Hepatolog. Vorstellung
Ergänzende Anamnese: u.a. Z.n.IVDU 1978, kein Ikterus Erinnerung;
Abdomen-Sonographie: Hepatosplenomegalie, vergrößerte hiläre
Lymphknoten; Leberparenchym und Oberfläche unauff.;
ARFI =1,12 m/s, kein Hinweis auf fortgeschrittene Leberfibrose



HCV-Infektion

Extrahepatische Manifestationen -

Hematologic

Mixed cryoglobulinemia
Aplastic anemia
Thrombocytopenia
Non-Hodgkin's β -cell lymphoma

Dermatologic

Porphyria cutanea tarda
Lichen planus
Cutaneous necrotizing
vasculitis

Renal

Glomerulonephritis
Nephrotic syndrome

Endocrine

Anti-thyroid antibodies
Diabetes mellitus

Salivary

Sialadenitis

Ocular

Corneal ulcer
Scleritis

Vascular

Necrotizing vasculitis
Polyarteritis nodosa

Neuromuscular

Weakness/myalgia
Peripheral neuropathy
Arthritis/arthralgia

Autoimmune Phenomena

CREST syndrome



**Häufig Besserung
nach erfolgreicher antiviraler Therapie**

Fallpräsentation (2)

Indikation zur antiviralen Therapie gegeben

Welche antivirale Therapie ?

Wesentliche zu berücksichtigende Entscheidungsparameter:
Keine fortgeschrittene Fibrose, HCV-GT 1a, keine Vorbehandlung,
hohe Viruslast, keine NI, Thrombozytopenie

Mögliche Therapien:

~~Cleoprevir/Pibrentasvir (8 Wo)~~

~~Grazoprevir/Elbasvir (12 Wo)~~

Sofosbuvir/Ledipasvir (8 Wo)

~~Sofosbuvir/Velpatasvir (12 Wo)~~

Einschränkung durch Komedikation mit Eltrombopag

Fallpräsentation (3)

Medikamentöse Therapie und Laborverlauf

16.04.18: Beginn mit Eltrombopag 50 mg

23.05: GPT 36, GOT 36 U/L, AP 144 U/L, Thr. 109.000/mcl

04.06: Therapiestart Sofosbuvir 400mg / Ledipasvir 90 mg / d, p.o. (12 Wo)

18.06: GPT 19, GOT 24 U/L, AP 118 U/L, Thr. 101.000/mcl, HCV-RNA 52 U/L

02.07: GPT 24, GOT 26 U/l, AP 118 U/l, Thr. 41.000/mcl, HCV-RNA negativ

06.07: Thr. 81.000/mcl

20.07: Reduktion von Eltrombopag auf 25 mg/d

30.07: Thr. 150.000/mcl; GPT 20, GOT 22 U/l, AP 111 U/l; HVC-RNA negativ

12/18: Thrombozyten 153.000/mcl. HCV-RNA negativ, keine Splenomegalie.

Praxistipps *nach* erfolgreicher Hepatitis –C-Therapie (SVR)

- Nach Erreichen einer SVR sind Sekrete des Patienten **nicht** mehr als **infektiös** zu betrachten; (cave ausreichend sensitiver RNA-Nachweis bei Festlegung der SVR notwendig);
Anti-HCV bleibt weiterhin als „Serumnarbe“ nachweisbar.
Bei unverändertem Lebensstil sind regelhafte Kontrollen der HCV-RNA **nicht notwendig**.
- Bei fortgeschrittener Leberfibrose/-zirrhose **weiterhin HCC-Risiko**.
Bei fortgeschrittener Leberfibrose + SVR ist daher ein **lebenslanges HCC-Screening** notwendig.



Fragen ?

