

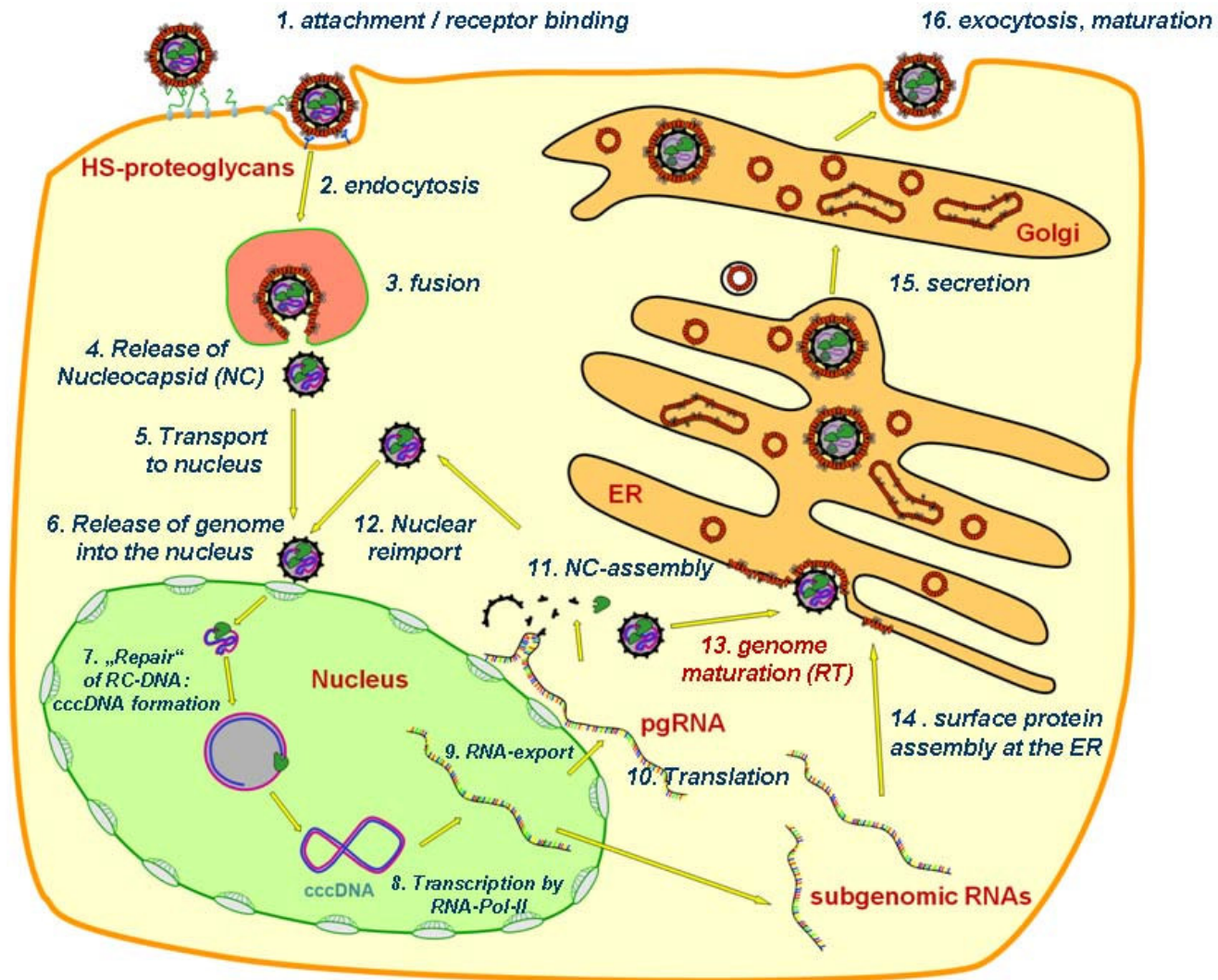
Virus-Hepatitis kompakt: Welche Änderungen bescheren uns die neuen Leitlinien? Hepatitis B

HAG, 24.02.2010

Prof. Dr. Jörg Petersen
Leberzentrum Hamburg im
IFI Institut für Interdisziplinäre Medizin
an der Asklepios Klinik St. Georg Hamburg

Email: petersen@ifi-medizin.de

The “true love” Prinzip - einmal HBV, immer HBV



Februar 2009



Journal of Hepatology 50 (2009) xxx–xxx

Journal of
Hepatology

www.elsevier.com/locate/jhep

EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B

European Association for the Study of the Liver*

Keywords: Hepatitis B virus; EASL guidelines; Treatment; Interferon alpha; Nucleoside/nucleotide analogues

P Marcellin, G Dusheiko, F Zoulim, R Esteban, S Hadziyannis, P Lampertico, M Manns, D Shouval, C Yurdaydin, A Craxi, X Forns, D Moradpour, JM Pawlotsky, H Wedemeyer, J Petersen

www.easl.eu – Leitlinie online frei erhältlich

**“Lebensqualität und Überleben verbessern durch
Verhinderung der Progression Lebererkrankung in
Richtung Zirrhose, HCC und Tod”**

Behandlungsindikation EASL guideline 2009:

Chronische Hepatitis B

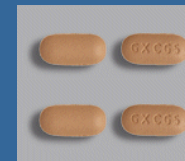
- **HBV DNA** level >2000 IU/mL (>10,000 Kopien/mL)
und
- **Serum ALT > ULN** (Deutschland 2007 >2fach ULN)
und/oder
- **Leberbiopsie (oder nichtinvasive Marker ?)** \geq A2F2
in Metavir

Therapie der chronischen Hepatitis B

Standard-Interferon alfa (-2a-2b)
oder
Peg-Interferon alfa-2a als
Fertigspritze 180µg 1x/Woche



Lamivudin (Zeffix ®) 100 mg als Tablette



Adefovir (Hepsra ®) 10 mg als Tablette



Entecavir (Baraclude ®) 0,5 mg oder 1 mg bei
Lamivudin-Resistenz als Tablette



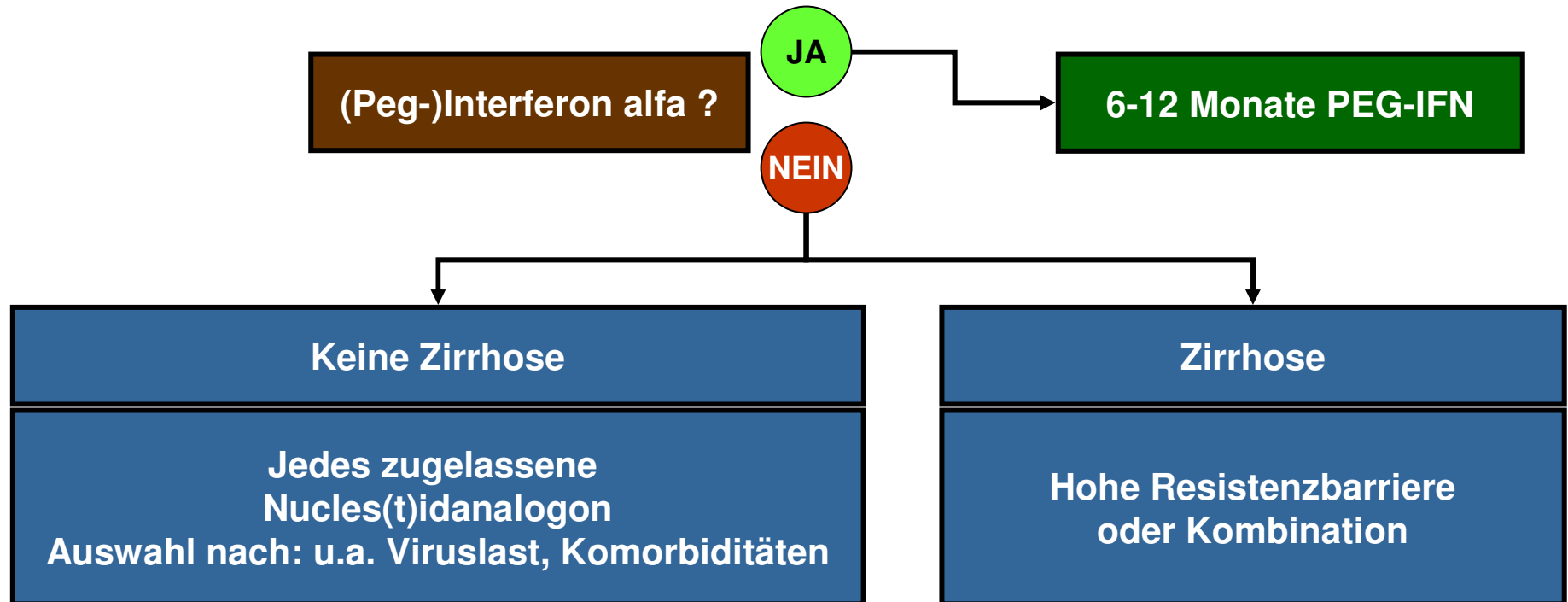
Telbivudine (Sebivo ®) 600 mg als Tablette



Tenofovir (Viread ®) 300 mg



Welche Therapie bei der chronischen Hepatitis B?



EASL 2009: Entecavir oder Tenofovir

DGVS 2010: weiterhin auch Lamivudin

DGVS Leitlinie 2007/2010

Therapieprinzipien PEG-IFN

- Fakt 2009: 2-3% der therapierten Patienten
- Begrenzte Therapiedauer
- Immunologische Kontrolle der Erkrankung
- Keine Resistenzproblematik
- Weniger NW als bei Hepatitis C Kombitherapie
- Besser definierte Endpunkte

Therapieprinzipien NUCs

- Schnelle Reduktion der Viruslast
- Dauerhaftes Ansprechen auf Primärtherapie
- Rasches Erkennen von Resistenzen und Therapieadaptation
- Hohe langfristige Therapieadhärenz notwendig

Nebenwirkungen NUCs

- Mitochondriale Toxizität, Hemmung der Polymerase γ
- Myopathien (Clevudine, Telbivudine, Lamivudin)
- Fanconi Syndrom (Lam, case report)
- Laktatazidose und Steatose: Lamivudin, Tenofovir (HIV, case report)
Entecavir, Adefovir (HBV, case report)

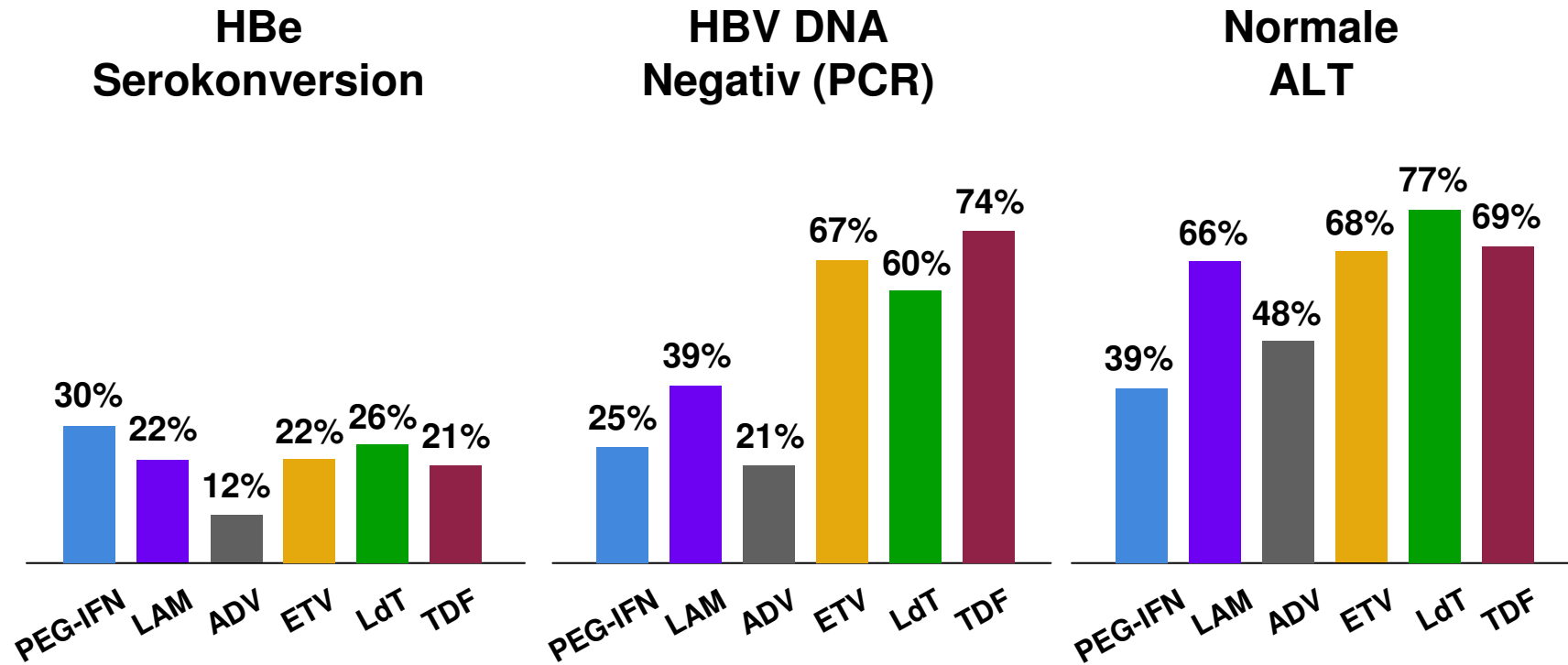
Brinkmann AIDS 1998;12:1735-44

Seoli Hepatology 2009;49:1080-86

Cohen J Clin Gastro 2009 epub

Lange Hepatology 2009; 50: 2001-6

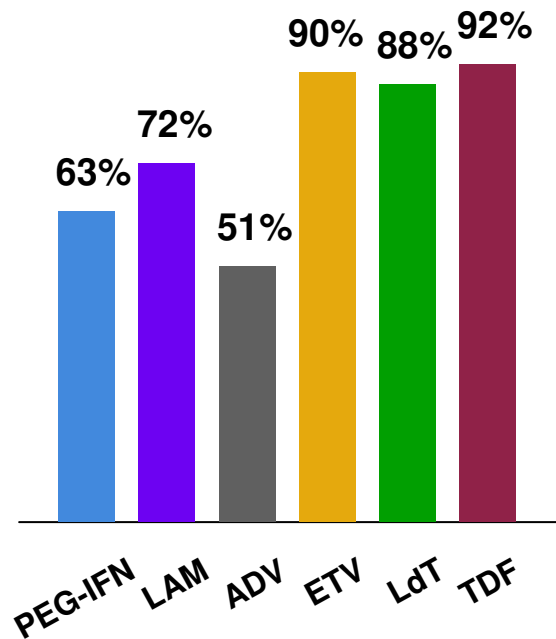
HBeAg-positive Patienten – 1 Jahr Therapie



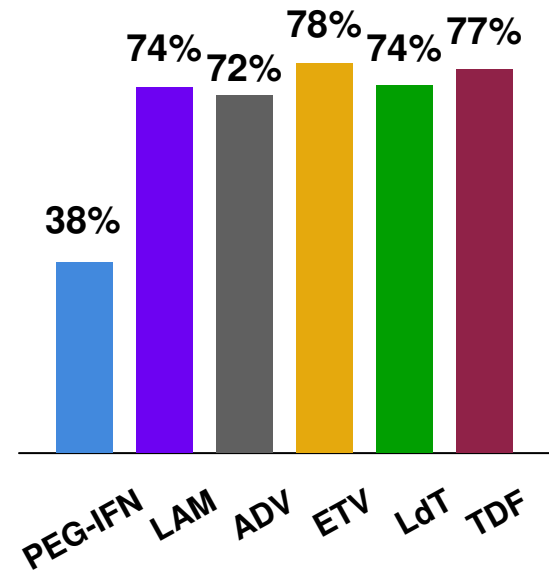
Keine head to head Daten

HBeAg-negative Patienten – 1 Jahr Therapie

HBV DNA negativ (PCR)

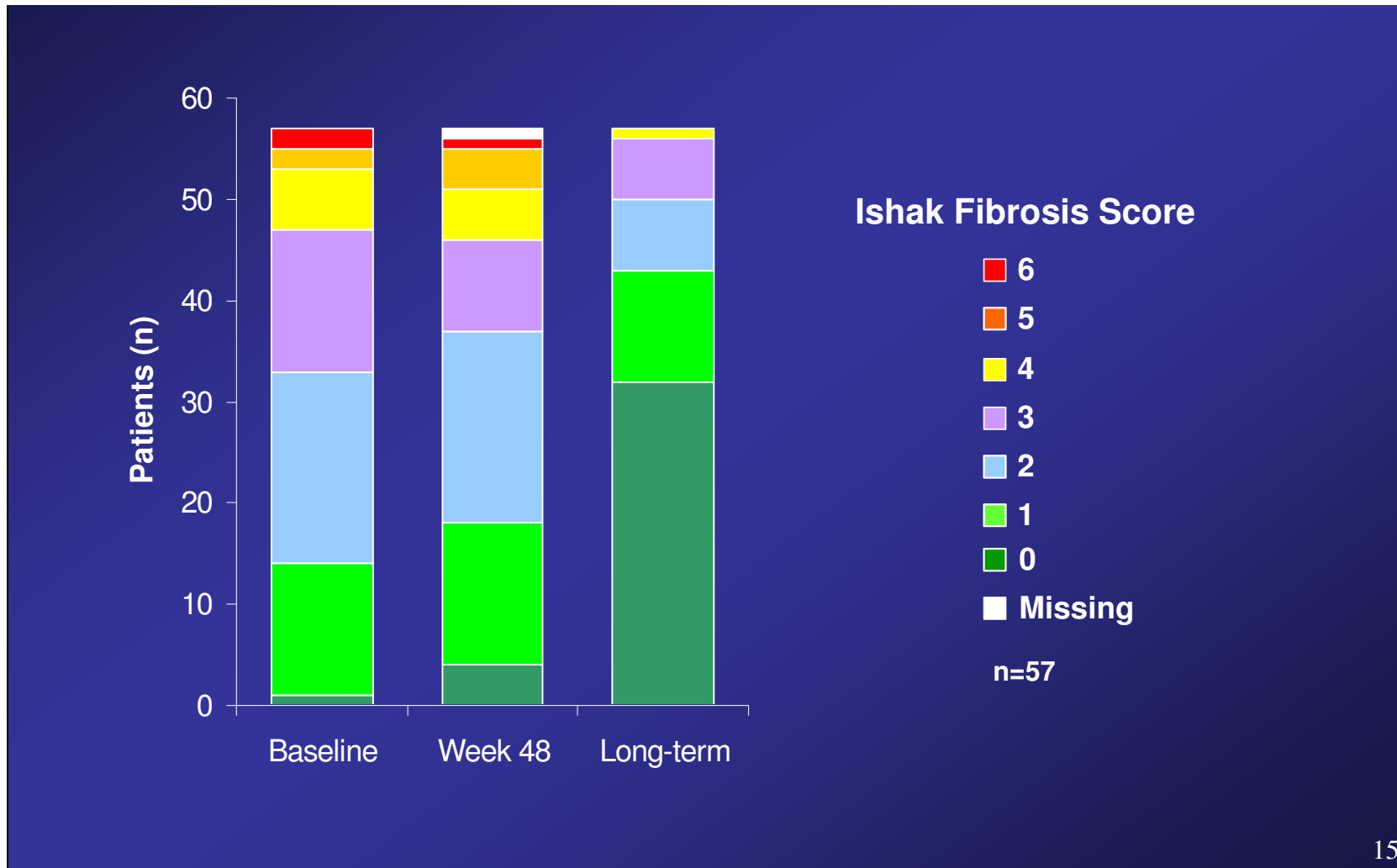


Normale ALT

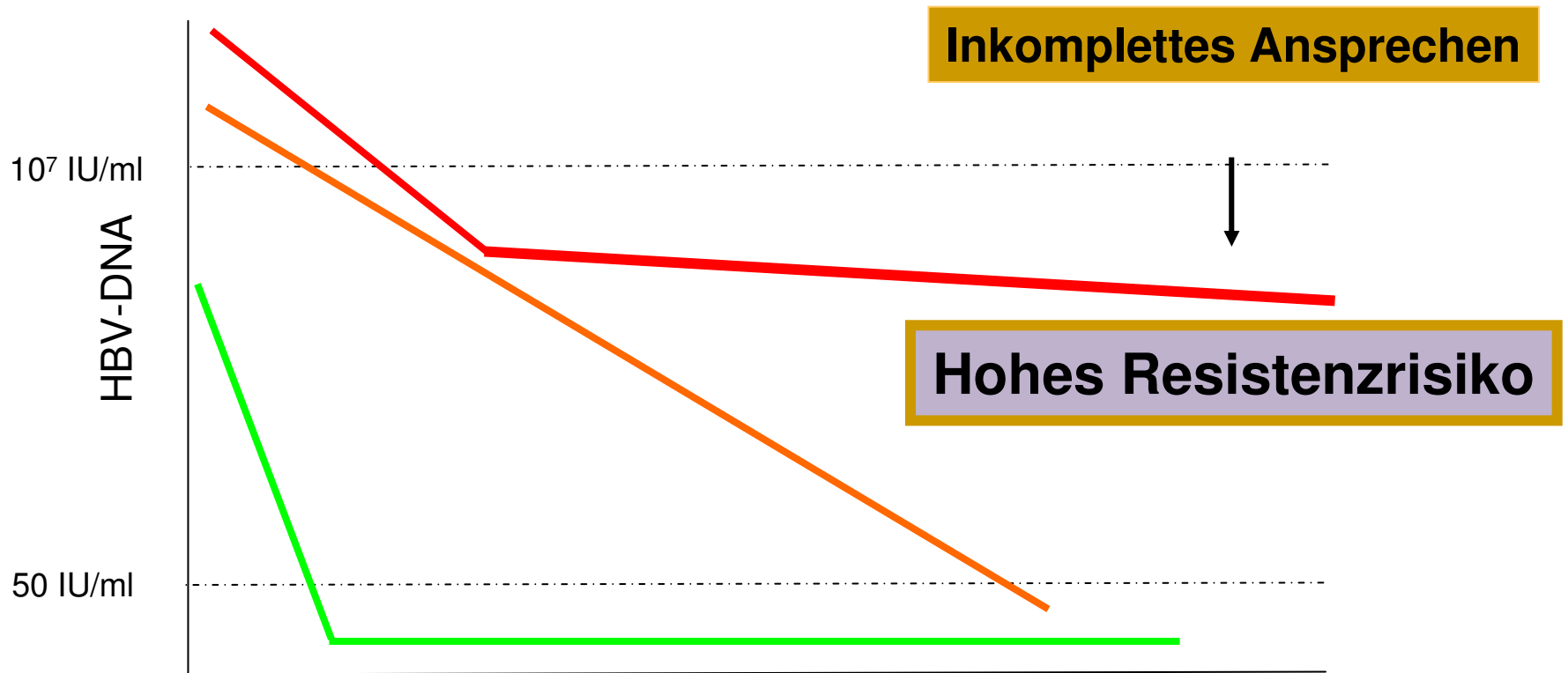


Keine head to head Daten

Entecavir Triplebiopsien und Reversibilität von Fibrose bei langjähriger HBV Negativität

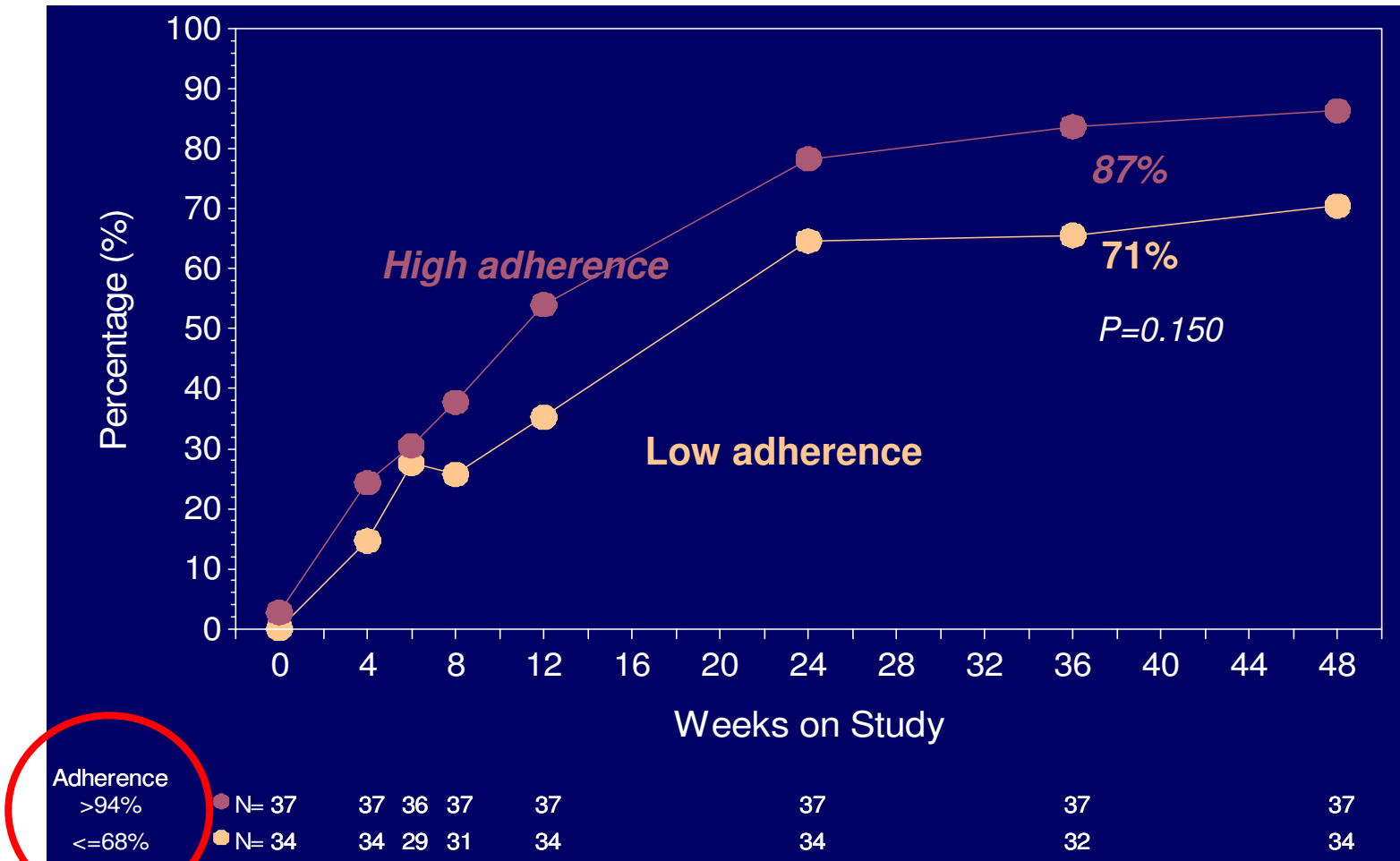


Ersttherapie und dauerhaftes Therapieansprechen



Adhärenz und Hepatitis B

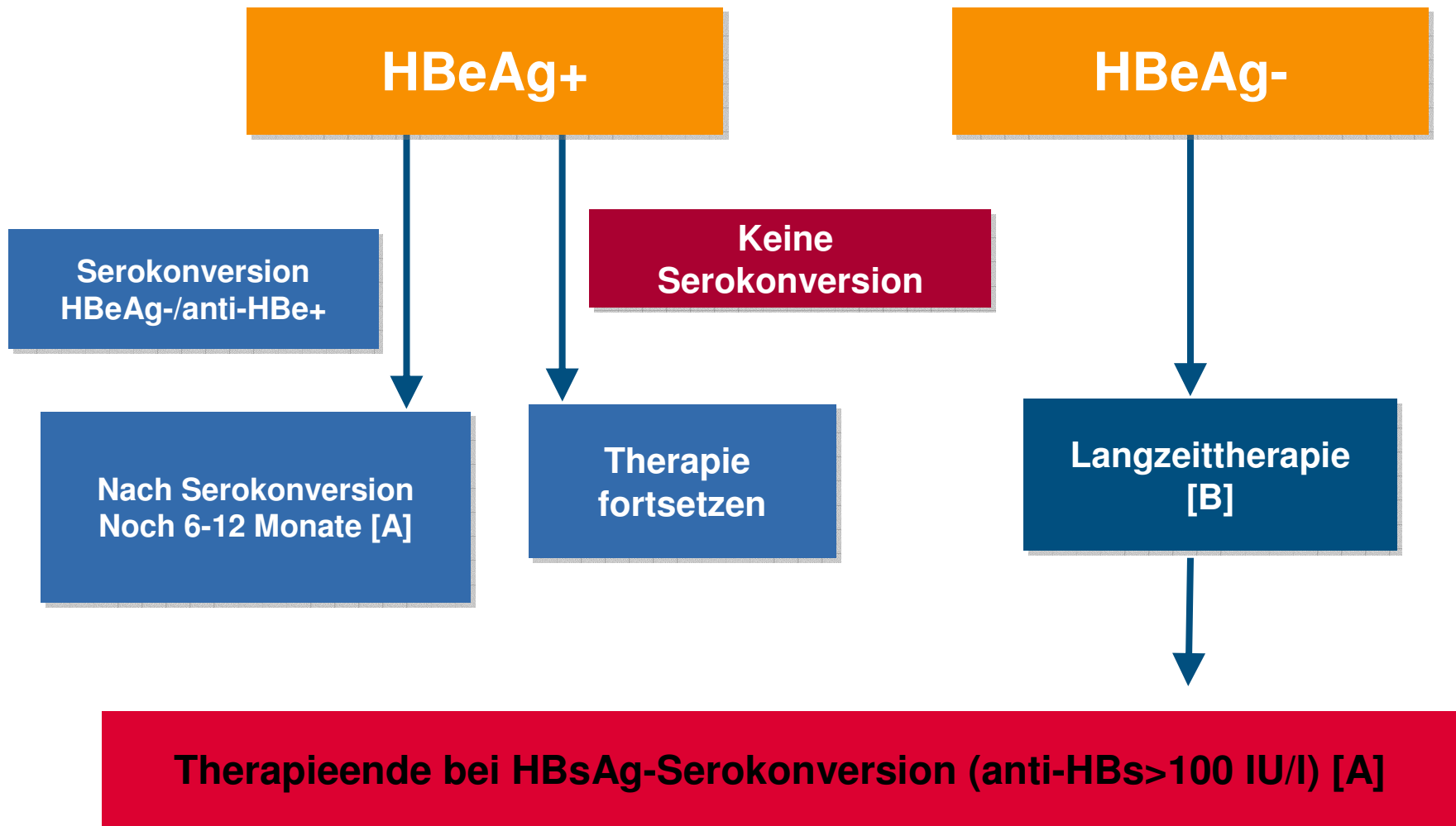
Study 106: HBV DNA <400 copies/mL (69 IU/mL) by adherence (both arms)



Berg T, et al., EASL 2008; # 1219.

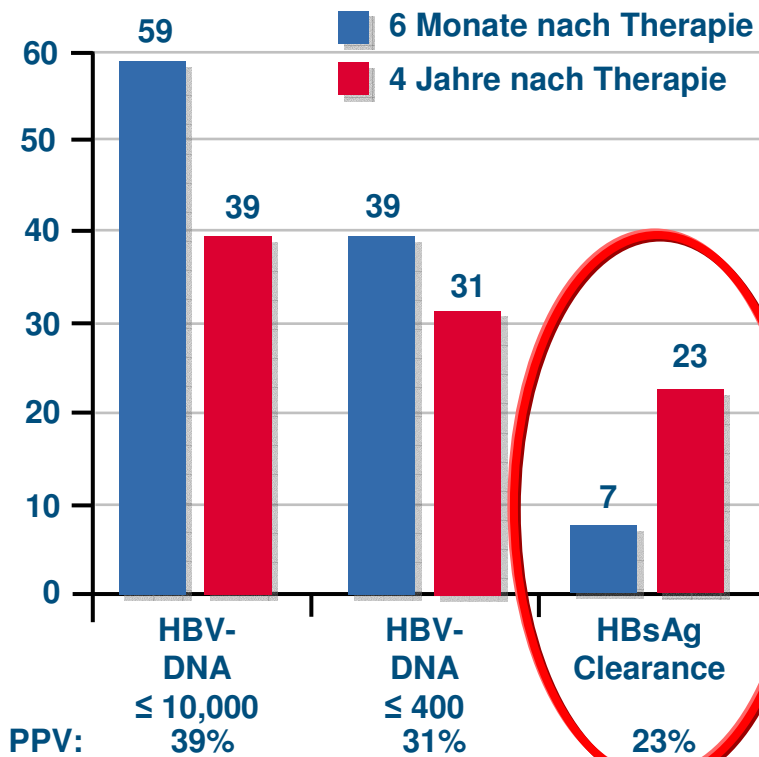
* # pills taken / # pills dispensed

Wann kann eine Therapie beendet werden?

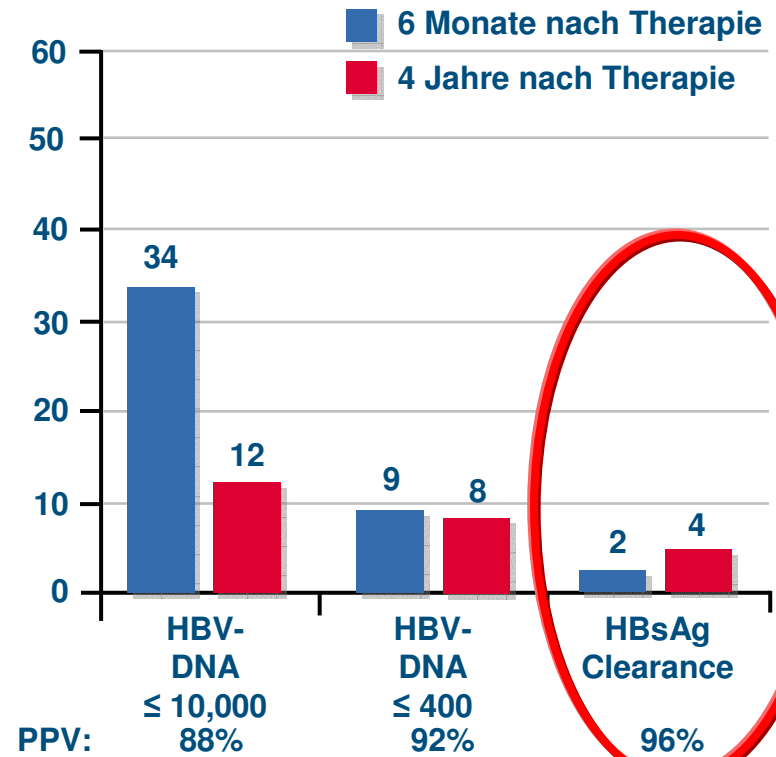


Ansprechraten nach HBsAg-Wert zu Woche 12 in der Langzeit-Nachbeobachtung (n=156)

**Patienten mit HBsAg \leq 1500 IU/ml
zu Woche 12 (n=61)**



**Patienten mit HBsAg $>$ 1500 IU/ml
zu Woche 12 (n=95)**



Fall 1

- 19 jährige türkische Patientin, Mutter und Bruder auch mit Hepatitis B
- HBeAg negative chronische Form
- Hepatitis D negativ
- Transaminasen normal, ebenso Lebersyntheseleistung
- Sonographie und ARFI unauffällig
- HBV DNA 2×10^9 IU/ml

- THERAPIE ???
- BIOPSIE ???

Fall 2

- 67 jähriger Maler mit Hepatitis B und C2 in der Vorgeschichte
- HBeAg negative chronische Form
- Hepatitis D negativ
- Transaminasen minimal erhöht, GGT stärker erhöht
- Child Pugh B Zirrhose
- HBV DNA 2×10^4 IU/ml

- THERAPIE ???
- Weitere Diagnostik zuvor ?

Fall 3

- 26 jährige RTA
- HBeAg positive chronische Form
- Hepatitis D negativ
- Transaminasen 2 x ULN, GPT führt, GGT normal
- Sono mit Hinweisen für Leberparenchymschaden
- ARFI mit Hinweisen für Fibrose
- HBV DNA 2×10^5 IU/ml
- **BIOPSIE ?**
- **THERAPIE ??? Und womit?**

Fall 4

- Anruf des Nephrologen aus der Dialysepraxis:
- Herr W., 67 Jahre alt, seit 7 Jahren dialysepflichtig, soll demnächst eine neue Niere bekommen. Er hat seit vielen Jahren eine chronische Hepatitis B ohne jegliche Aktivität.
- Die Transaminasen sind seit Jahren normal
- Virus DNA lässt sich wiederholt nicht nachweisen
- Als einziger Marker ist lediglich das HBs Ag positiv
- Und nun ?

Schutz vor HBV Reaktivierung

Vor Immunsuppression sollte ein Patient auf HBsAg und Anti HBc (KM-Tx!) getestet werden !

- Chemotherapien (z.B. Steroide +Anthrazykline)
- Lymphome
- TNF alpha Antikörpertherapie
- Transplantation
- TACE

Die Datenlage zur Steroidmonotherapie ist unzureichend

Lamivudin schützt präventiv (Adefovir) und kann verzögert nach Ende der Immunsuppression abgesetzt werden (ETV?TDF?).

Hepatitis B - Impfen nicht vergessen !!!



- sicher
- effektiv
- Umgebungsimpfung Haushalt kostenlos
- alle Kinder unter 18 Jahre

Zusammenfassung

- Leitlinien empfehlen frühere Therapie und erweiterte Therapieindikation, Viruspersistenz plus Hepatitis als Indikation zur antiviralen Therapie
- HBsAg Quantifizierung und Studien zur Negativierung werden uns die nächsten Jahre begleiten
- Langfristig vermutlich zwei gleichrangig potente Medikamente mit Entecavir und Tenofovir in der HBV Therapie, aber IFN nicht vergessen
- Bei Adhärenz werden die meisten Patienten mit NUC HBV DNA negativ Fibrose erscheint (zum Teil) reversibel
- Ein „Z.n. Hepatitis B“ sollte nie als Diagnose vom Arztbrief verschwindenden Schutz vor Reaktivierung nicht vergessen
- Impfungen gegen Hepatitis B sind weiterhin verbesserungswürdig

Virus-Hepatitis kompakt: Welche Änderungen bescheren uns die neuen Leitlinien? Hepatitis B

HAG, 24.02.2010

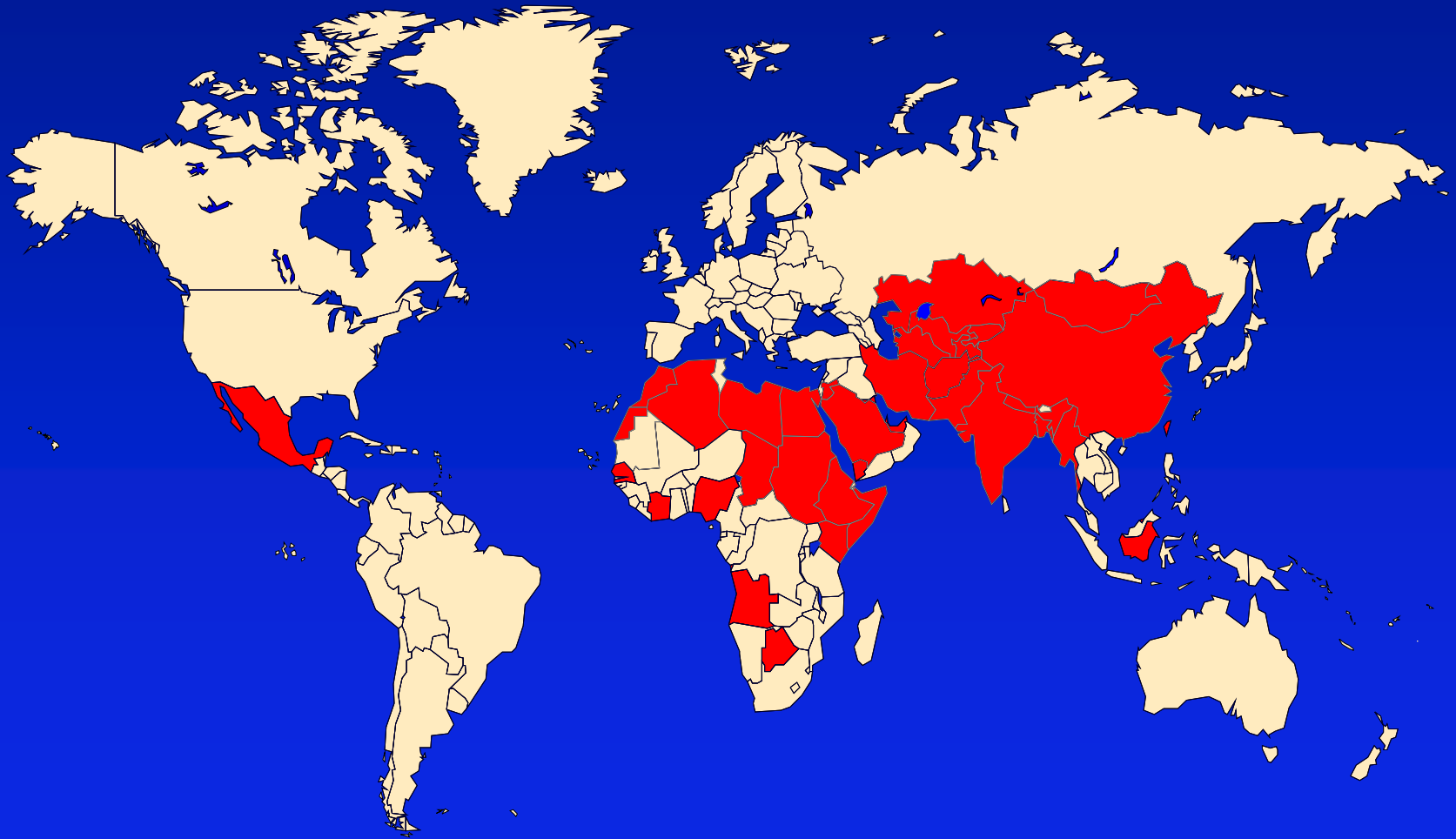
Prof. Dr. Jörg Petersen
Leberzentrum Hamburg im
IFI Institut für Interdisziplinäre Medizin
an der Asklepios Klinik St. Georg Hamburg

Email: petersen@ifi-medizin.de

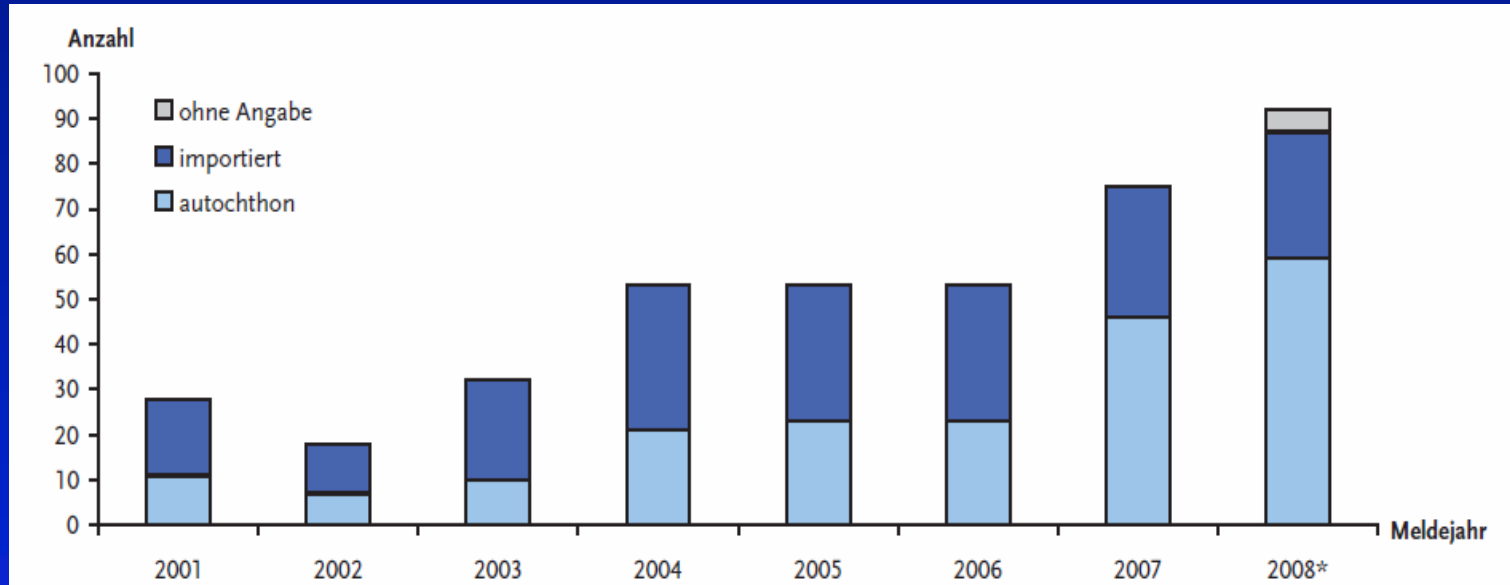
Klinischer Fall

- Ärztlicher Kollege, Internist, 52 Jahre
- Vorstellung mit Vollbild einer Hepatitis:
- Bilirubin 5,2 mg/dl, GPT 358 U/l, GOT 257 U/l, GGT 367
- Syntheseleistung ok (Albumin, Quick, Cholesterin, Thrombozyten)
- Sonographie und MRT ohne wegweisenden Befund
- HAV, HBV, HCV neg., Fe, Cu oB
- Keine Antikörper
- Reiseanamnese leer

Prävalenz der Hepatitis E



Hepatitis E - Situation in Deutschland

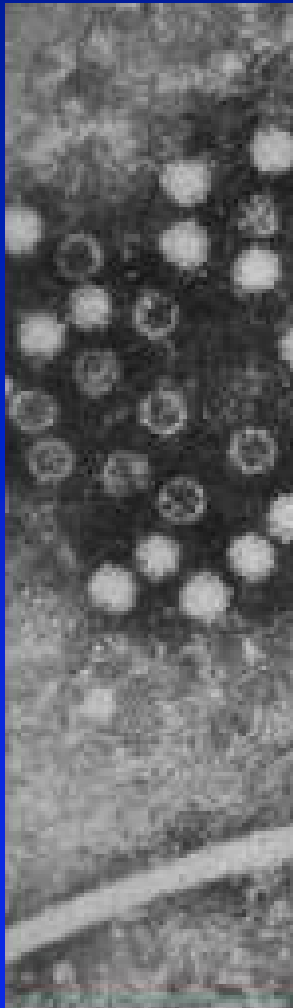


Reservoir in Deutschland:

53% Konsum von Innereien und Wildschwein

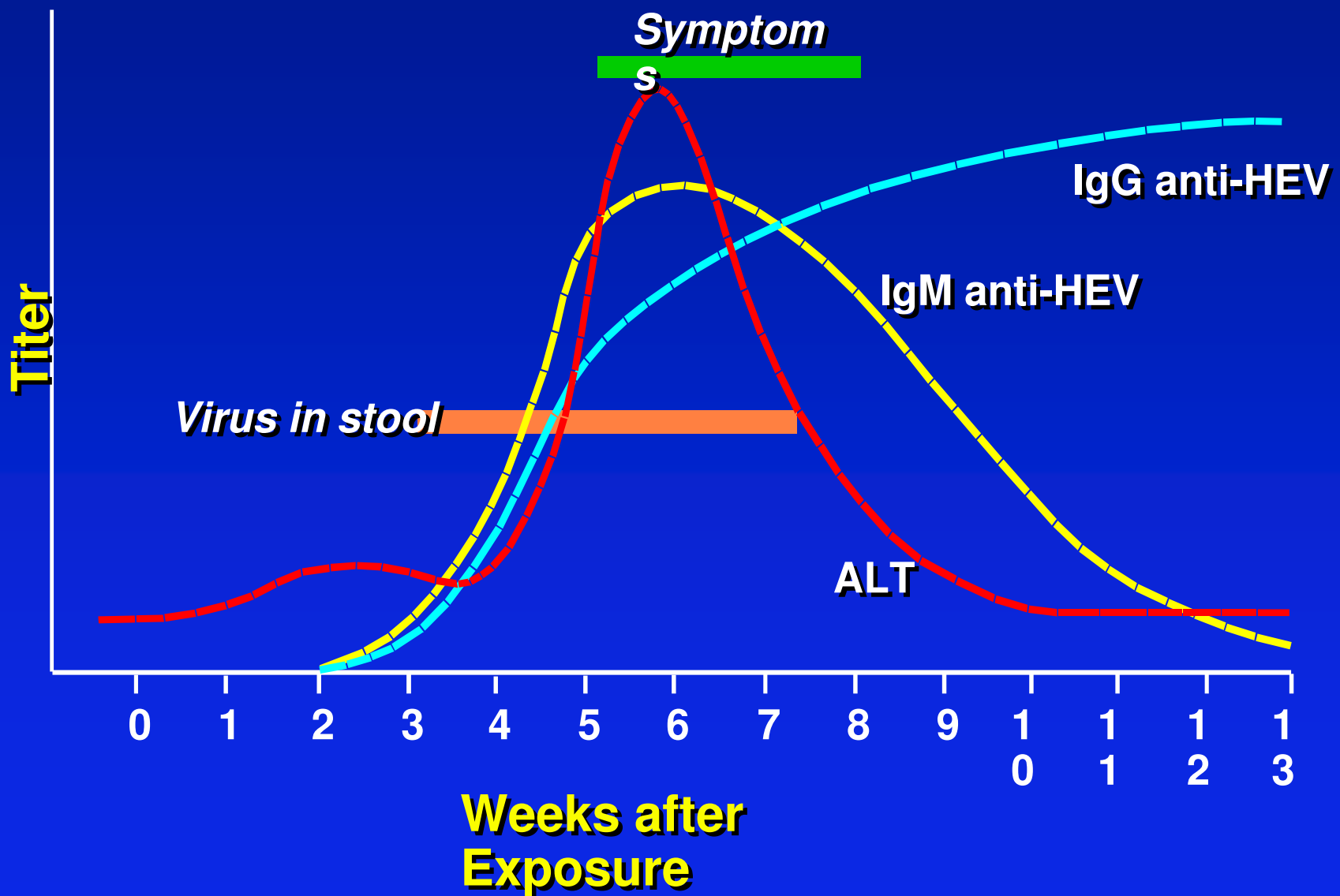
Weitere mögliche Infektionsquellen: nicht gegartes Schweinefleisch und kontaminiertes Oberflächenwasser

Akute Hepatitis E



Vorkommen: Mittelamerika	Afrika, Asien,
Prävalenz:	4.4 - 34%
Inkubationszeit:	19 - 75 Tage
Fulminante Hepatitis:	
Normalbevölkerung:	1%
Schwangere Frauen:	10 - 20%
Chronischer Verlauf:	???

Verlauf der akuten Hepatitis E



Hepatitis E: Chronifizierung?

14 Pat. mit akuter HEV Infektion

3 LTx,

9 NTx,

2 NTx+ Pankreas

positive Serum HEV RNA

8 Pat. entwickeln chronische Hepatitis:

Persistent erhöhte TA

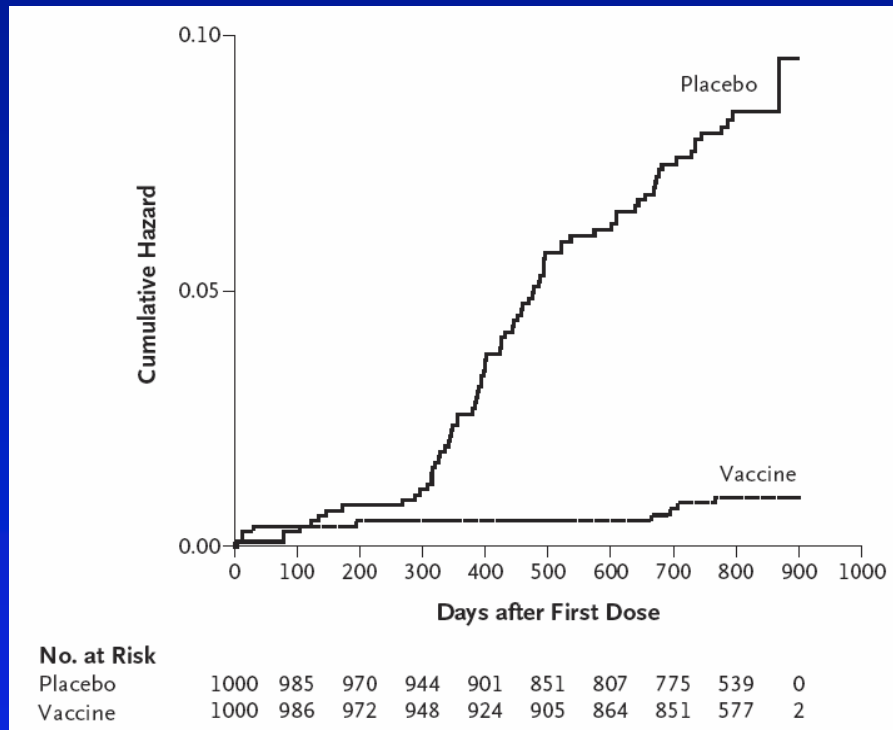
Serum HEV RNA

**Histologische Zeichen einer chronischen
Hepatitis**

**CD2, CD3, und CD4 T Zellen waren signifikant
niedriger in**

Patienten, die chronifizierten

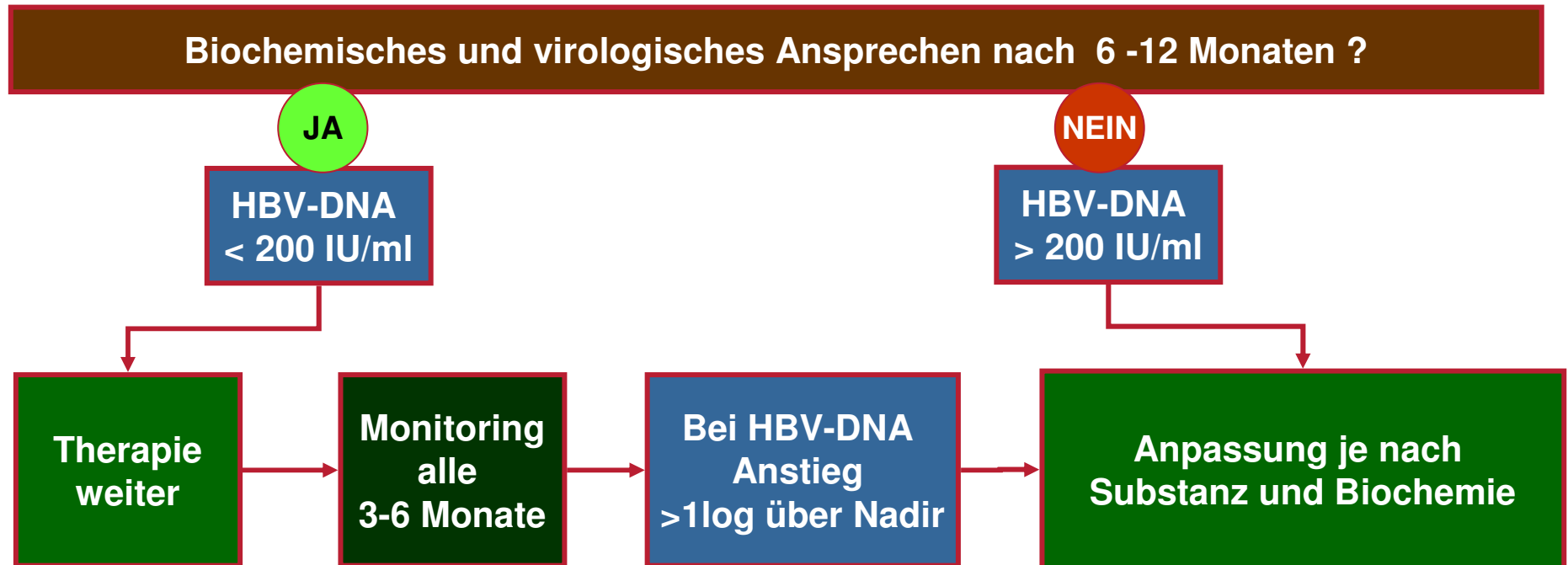
Akute Hepatitis E: Vakzinierung



In high-risk Populationen, rHEV Vakzine ist effektiv in der Prävention von HEV

Shrestha et al. NEJM 2007;
356:895

Therapiemonitoring NUCs



Laktazidose bei Patienten mit Leberzirrhose und MELD >20 unter ETV Therapie Zeuzem et al, #217 oral †

- Erwachsene Patienten n=16 mit Leberzirrhose erhielten Entecavir, 13 mit 0.5, 3 mit 1.0 mg täglich.
- Alle Patienten hatten MELD scores zwischen 6 und 38.
- Studie in Hepatology 2009 publiziert

Ausblick: Klinische Studien 2010 Hep B am IFI

- **Pegyliertes Interferon alpha 2a**: S-Collate: die Rolle von HBsAg Quantifizierung für das Therapieansprechen
- **Entecavir und Tenofovir** bei Therapieversagern
- **PEG-Interferon alpha und Entecavir** – können wir die klinische Heilungsrate verbessern und HBsAg häufiger zum Verschwinden bringen ?

▪ Kontakt: Leberzentrum im IFI Institut:

Tel: 040-181885-3780

email: petersen@ifi-medizin.de