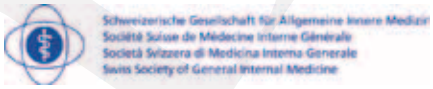
WISSEN AKTUELL

Chronische virale Hepatitis



Hepatitis B und C – ein Update zu Screening und Behandlung

Die Anzahl Infektionen mit Hepatitis C Virus (HCV) beträgt weltweit gemäss WHO 180 Mio., die Infektionen mit Hepatitis B (HBV) 350 Mio. und 38 Mio. sind mit HIV infiziert. Kombinierte Infektionen HCV-HBV kommen bei 15 Mio. vor, HCV-HIV bei 7 Mio., HIV-HBV bei 3 Mio. und die Trippelinfektion HCV-HBV-HIV bei 0.5 Mio. Die Todesfälle an viraler Hepatitis betrugen weltweit im Jahr 2012 1 444 554, die Todesfälle an HIV/AIDS 1 465 368, an Tuberkulose 1 195 990 und an Malaria 1 169 498.

Lebererkrankungen sind nach wie vor eine der Hauptursachen von Hospitalisierung und Tod bei HIV-Infizierten, stellte **Prof. Dr. med. Andreas Cerny**, Lugano fest. Wichtige Ursachen sind neben den Ko-Infektionen mit HBV und HCV die alkoholische Fettleber und die nicht-alkoholische Steatohepatitis. Während die nicht-alkoholische Fettleber immer mehr in dieser Population diagnostiziert wird, können die meisten Fälle von chronischer Hepatitis B mit Tenofovir-haltiger Therapie kontrolliert werden. Die Hepatitis C befindet sich in einer revolutionären Epoche. Die meisten Patienten können mit direkt wirkenden antiviralen Medikamenten geheilt werden. Dennoch bleiben erhebliche nicht gelöste Lücken.

Ein Drittel der Weltbevölkerung hat serologische Zeichen eines stattgefundenen Kontakts mit dem Virus. Die Mehrheit der chronisch infizierten (65%–75%) Personen sind sich über ihren infektiösen Status nicht bewusst bis die Symptome der fortgeschrittenen Lebererkrankung auftreten. Darüber hinaus ist der Peak der Anzahl von Patienten mit fortgeschrittenen Stadien der Krankheit, wie Leberzirrhose und hepatozellulärem Karzinom, noch nicht erreicht worden. Die rechtzeitige Erkennung von chronisch infizierten Personen mit Follow-up- und Fall-Management, ist zur Reduktion der Morbidität und Mortalität von entscheidender Bedeutung. Allerdings müssen die aktuellen Screening-Strategien zur Erfassung der chronisch infizierten Personen in Europa und der Schweiz als unzureichend angesehen werden. In der Schweiz wurde nur etwa ein Drittel der Bevölkerung erfasst. Eine durch Anbieter im Gesundheitswesen veranlasste Studie über chronische Hepatitis B und C Infektionen in der Schweiz (Swiss Med Wkly. 2013;143:w13793) ergab eine lange Liste von Personen mit erhöhtem Risiko für HBV- und HCV-Infektion. Entsprechend sollten sich Hauptanstrengungen auf die Überwindung von Barrieren gegen HCV-(HBV-)Tests vor allem bei „Long-stay travellers", bei Drogenkonsumenten sowie bei Migranten konzentrieren.

Das HB Virus richtet per se keinen Schaden an der Leber an, aber die Abwehr durch das Immunsystem wirkt schädlich (NEJM 2009;350:11). Der häufigste Übertragungsweg ist von der infizierten Mutter auf das neugeborene Kind. Bei uns ist die sexuelle Übertragung ebenfalls relevant.

Immigration aus Ländern mit hoher Prävalenz erhöhen die Prävalenz, während die Einführung der universellen Impfempfehlung zur Reduktion neuer Fälle beiträgt. Das Screening sollte durch den Hausarzt geschehen.

Das Verständnis der Entwicklung einer HBV-Infektion ist für die Bestimmung des Beginns einer Therapie entscheidend. Die chronische HBV-Infektion lässt sich in 4 Phasen einteilen:

Phase 1 (Immuntoleranz): Sie ist charakterisiert durch Präsenz des Hbe-Antigens, einem sehr hohen HBV DNA-Spiegel und mildem Leberschaden (normale ALT) und minimaler Inflammation bei histologischer Leber-Untersuchung.

Phase 2 (Immunclearance): Sie wird als HBeAg-positive Hepatitis bezeichnet. Sie ist durch die Präsenz des HBeAg, hoher oder fluktuierender HBV DNA-Serum-Spiegel und persistierenden

oder intermittierend erhöhten ALT-Werten und aktiver Inflammation in der Leberhistologie charakterisiert. Die ALT-Erhöhungen werden als Manifestation der immunvermittelten Clearance infizierte Hepatozyten angesehen.

Phase 3 (Inaktiver Trägerstatus): Nach HBeAg zu anti-HBe-Serokonversion weisen die meisten Träger normalisierte ALT-Werte und niedrige HBV DNA-Werte auf. Der inaktive Trägerstatus kann auf unbestimmte Zeit persistieren, wobei die Prognose günstig ist, vor allem wenn dieses Stadium früh erreicht wird. Es besteht aber eine 20 bis 30% Wahrscheinlichkeit einer Reaktivierung während des Langzeit Follow-up.

Phase 4 (Reaktivierung der HBV Replikation):Obschon bekannt als HBe-negativ umfasst diese Phase Patienten, die HBeAg-negativ und anti-HBe-positiv mit erhöhten ALT-Werten sind und hohes HBV DNA-Spiegel aufweisen. 30–50% der Patienten weisen in dieser Phase intermittierend normale ALT-Werte und unentdeckbare HBV DNA auf. Die meisten Patienten mit HBeAg-negativer chronischer Hepatitis haben HBV Varianten, die die HBeAg-Produktion zerstören oder vermindern.

Die derzeitigen Guidelines empfehlen die Behandlung von Patienten während der immuntoleranten Phase nicht (Wahrscheinlichkeit von behandlungsbedingter HBeAg-Serokonversion unterscheidet sich nicht von dem, was ohne Therapie geschieht) und ebenso nicht für Patienten im inaktiven Trägerstatus, für welche die Behandlung keine Besserung bewirken wird.

Chronische Hepatitis B behandeln, wenn HBV DNA > 2000 UI/ml, ALT erhöht, Biopsie moderate bis schwere Entzündung und/oder zumindest moderate Fibrose zeigt. Spezialfälle sind HBeAg-positive oder anti-HBe-positive Patienten mit HBV DNA > 20 000 und ALT > 2 x ULN, die auch ohne Biopsie behandelt werden können. Zirrhose/dekompensierte Zirrhose soll behandelt werden, auch wenn die Transaminasen normal sind und die Viruslast tief ist.

Therapie der Hepatitis B

Eine ganze Reihe antiviraler Medikamente mit guter Wirksamkeit und Sicherheit sind verfügbar. Sie müssen meist lebenslang bzw. bis zur HBsAG Serokonversion eingenommen werden. Dies erfordert eine gute Zusammenarbeit zwischen Generalist und Spezialist. Die Medikamente sind auch bezüglich klinischen Endpunkten hocheffizient.

Medikamente der ersten Linie

- PEG-IFN-α2a (PegasysTM)
- Lamivudine 100 mg (ZeffixTM)
- Telbivudine (SebivoTM)
- Tenofovir (VireadTM)
- Entecavir 0.5 mg (BaracludeTM)

Bei Resistenz

- Adefovir (HepseraTM)
- Entecavir (BaracludeTM)

Bei Ko-Infektion mit HIV

- Tenofovir/Emtricitabine (TruvadaTM)

Die Behandlung der Hepatitis B ist eigentlich komplizierter als diejenige der Hepatitis C. Die Achillesferse der Medikamente der 1. Generation ist die Resistenz. Diese nimmt mit den Jahren zu.

TAB. 1 Epidemiologie von HCV (nach Wandeler G et al. Swiss Med Wkly 2015;145:w14093)

HCV Epidemiologie Schweiz	Klassische Epidemiologie	Neue Epidemiologie
Gruppen	IV Drogen Gebrauch (60%)	MSM (>60%)
Rolle von HIV	Klein (<10%)	Gross (>90%)
Zeitraum der Übertragung	1980er	Ab 2005
Anzahl Infizierte CH	80 000	200
% Behandelte	10%	75%
Reinfektionsrate	Tief (0.8-4.7/100PJ)	Hoch (8-15.2 pro 100 PJ)
Präventivmassnahmen	Spritzenabgabe, Substitutionsprogramme	Info-Kampagne, Kondome
Lebermortalität	Sehr hoch (ca. 1000Todesfälle)	klein

Hepatitis C

Verlauf der Hepatitis C: akute Infektion → 85% chronische Hepatitis → 25% Zirrhosen nach ca. 20 Jahren → Leberinsuffizienz: 2-5%/Jahr, HC-Karzinom: 3–5%/Jahr. Eine beschleunigte Progression tritt ein bei Alkohol, Ko-Infektion HIV/HBV, Fettleber, Diabetes, Immundefizienz, Rauchen, genetischen Markern.

Die Anzahl der neuen Fälle in der Schweiz ist abnehmend, mehr als 2/3 der Infizierten sind zwischen 1955-1975 geboren.

Das Problem der Hepatitis C sind die Folgekrankheiten. Bis zum Jahr 2030 wird eine Zunahme der dekompensierten Zirrhose von +57%, des HCC von +84% und der HCV bedingten Lebertoten von +72% erwartet (Müllhaupt et al. eingereicht). Die Behandlungsraten betragen in der Schweiz etwas mehr als 1%, in Frankreich über 5%, in Deutschland nahe bei 5%.

Therapie der Hepatitis C

Die HCV-Behandlung ist eine Erfolgs-Story. Die neuen direkt wirkenden Medikamente sind Proteaseinhibitoren (…previr), NSSA Inhibitoren (…asvir) und Polymerase Inhibitoren (…buvir). Sie werden je nach Genotyp untereinander, z.T. mit Ribavirin, z.T. mit Ribavirin plus pegyliertem Interferon kombiniert. Die Dauer der Behandlung variiert von 8–24 Wochen, je nach Genotyp, Viruslast, Vorliegen einer Zirrhose und erfolgter Vorbehandlung. Die Heilungsrate, definiert als negative Viruslast 12 Wochen nach Therapieende, liegt zwischen 85% und praktisch 100%. Die Kosten der Behandlung variieren zwischen 40 000 bis 120 000 CHF. Neue Medikamente werden in den nächsten Monaten registriert: die aktuellen Richtlinien finden sich unter www.sasl.ch. Die Verträglichkeit der Interferon-freien Therapien ist sehr gut.

Die neuen direkt wirkenden antiviralen Medikamente sind ein historischer Durchbruch. Sie werden es erlauben, zumindest einen Teil der Patienten vor Langzeitschäden zu schützen und mittelfristig HCV praktisch zu eliminieren. Ihr Einsatz erfordert eine gute Zusammenarbeit zwischen Hausarzt und Spezialist.

In der Schweiz sind die Fachgesellschaften mit dem BAG und weiteren Stakeholdern daran, eine verbesserte Screening- und Behandlungsstrategie zu entwickeln.

Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

Quelle SGIM Jahrestagung 2015