

Premptive Behandlung bei hohem Risiko empfohlen

Hepatitis B-Reaktivierung unter immunsuppressiver Therapie

Die Hepatitis B-Infektion stellt eine der häufigsten Infektionskrankheiten der Welt dar. Bei beinahe jedem Dritten findet man den Nachweis einer aktuellen oder stattgehabten Infektion, 250–350 Mio. Menschen sind chronische Träger des Virus (HBs-Antigen-Träger). Der grösste Risikofaktor für eine Infektion stellt das Herkunftsland dar. In der Schweiz liegt die Prävalenz einer Infektion bei 0,3% der Bevölkerung, dies entspricht etwa 20 000 chronisch Infizierten. Sehr wichtig ist das Thema Hepatitis B-Reaktivierung unter immunsuppressiver Therapie, da diese fulminant verlaufen kann.

Der natürliche Verlauf und die Überwindung der Krankheit hängen von der Wechselwirkung zwischen viraler Replikation und der Immunantwort des Wirtes ab. Auch nach einer überwundenen Infektion (also auch beim HBs-Antigen-Negativen) persistiert das Virus als sogenannte cccDNA («covalently closed circular DNA») im Hepatocyten. Es besteht also keine vollständige Viruselimination, sondern lediglich eine «Immunkontrolle» des Virus. Bei einer Schwächung des Immunsystems kann es somit zu einem Wiederaufflammen des HBV-Virus kommen. Dies ist beispielsweise bei Chemotherapien oder anderen immunsuppressiven Therapien der Fall. Je nach Serologie-Status und der Art der Immunsuppression kann es bei 10–50% zu einer Virus-Reaktivierung kommen. Man versteht hierunter den erstmaligen Nachweis von HBV-DNA oder den Anstieg der HBV-DNA um das Zehnfache im Vergleich zu Baseline, üblicherweise gefolgt von einem Transaminasen-Anstieg einige Wochen später (ALAT $\uparrow$ 2–3x im Vergleich zu Baseline). Der Hepatitis-«Flare» kann auch nach Rekonstitution des Immunsystems nach Ende der Chemotherapie auftreten. Manchmal kommt es auch zu einem erstmaligen Nachweis von HBe-Antigen, einem Zeichen für eine starke Replikation.

Neben asymptomatischen Verläufen mit reiner ALAT-Erhöhung sind ein ikterischer Verlauf, eine hepatische Dekompensation bis zur Notwendigkeit einer Leber-Transplantation oder Tod möglich. Zudem muss in solchen Fällen oft die immunsuppressive Therapie unterbrochen oder ganz gestoppt werden, was zu einer erhöhten Morbidität und auch Mortalität bezüglich der Grundkrankheit führen kann.

Das Risiko einer Reaktivierung hängt einerseits vom serologischen Status und der Viruslast des Patienten ab; so sind Patienten mit Nachweis von HBs-Antigen, HBe-Antigen oder gar hoher HBV-Viruslast (>2000 IU/ml) am meisten gefährdet. Bei isoliert Anti-HBc-positiven Patienten ohne HBs-Ag-Nachweis liegt das Risiko tiefer. Andererseits hängt das Risiko von der Art der Immunsuppression ab; bei Chemotherapien, welche Anti-CD-20-Antikörper (z.B. Rituximab) enthalten, oder hohen Dosierungen von Kortikosteroiden (>20 mg Prednison per os) über mehr als 4 Wochen ist das Risiko besonders hoch.



Dr. med. Matthias Sauter
Zürich



Prof. Dr. med. Stephan Vavricka
Zürich

Wir werden im Folgenden auf das empfohlene Vorgehen bei unterschiedlichen Risikokonstellationen eingehen.

Wie hoch ist das Risiko einer Reaktivierung?

Tabelle 1 fasst das Risiko abhängig vom serologischen Status des Patienten und der Art der Immunsuppression, angepasst aus den Guidelines der amerikanischen Gastroenterologie-Gesellschaft (AGA, American Gastroenterology Association) zusammen. Am höchsten liegt das Risiko bei B-Zell-unterdrückenden Medikamenten wie Rituximab (30–60% bei HBs-Ag-Positiven, $>10\%$ bei HBs-Ag-Negativen), bei Anthracyclin-Derivaten (z.B. Doxorubicin, 10–30% bei HBs-Ag-Positiven) und oraler Kortikosteroid-Therapie bei einem Dosis-Äquivalent von >20 mg Prednison für eine Dauer >4 Wochen ($>10\%$ bei HBs-Antigen-Positiven). Auch hoch ist das Risiko bei der Gabe von Anti-TNF α -Inhibitoren wie Infliximab oder Adalimumab (1–10% bei HBs-Ag-Positiven). HBV-Reaktivierungen bei HBs-Antigen-Negativen treten generell weniger häufig auf, bei Rituximab-Gabe jedoch immer noch bei über 10%. Interessant ist, dass bei HBs-Antigen-Negativen auch das Vorhandensein von Anti-HBs-Antikörpern nicht vor einer Reaktivierung schützt, und in der Beurteilung, wer eine präemptive Therapie erhalten soll, nur eine untergeordnete Rolle spielt.

Ungeachtet des HBs-Ag-Status tritt eine Reaktivierung selten ($<1\%$) auf beim Einsatz von Antimetaboliten wie Methotrexat oder 6-Mercaptopurin/Azathioprin, bei intraartikulärer Steroid-Injektion und auch bei kurzdauernder (<4 Wochen) oraler Steroidtherapie in hoher Dosis oder längerer oraler Steroid-Therapie in tiefer Dosis (<10 mg).

Wer soll gescreent werden?

Wir empfehlen ein Screening mittels HBs-Ag und Anti-HBc bei allen Patienten vor Beginn einer immunsuppressiven Therapie

TAB. 1 Risiko einer HBV-Reaktivierung abhängig von der Immunsuppression und dem serologischen Status

Risikogruppe	Medikamente/Serologie	Risiko der Reaktivierung	Evidenzgrad
Hohes Risiko: >10%	B cell-depletierende Medikamente: <i>Rituximab/Ofatumumab</i> HBsAg pos/anti-HBc pos HBsAg neg/anti-HBc pos	30%–60% >10%	A A
	Anthrazykline z.B. <i>Doxorubicin</i> HBsAg pos/anti-HBc pos		B
	Steroide >4 Wo >20 mg HBsAg pos/anti-HBc pos	15–30% >10%	B
Moderates Risiko: 1–10%	TNF-α-Inhibitoren: <i>Infliximab, Adalimumab, Etanercept</i> Andere Cytokin-Inhibitoren Tyrosinkinase-Inhibitoren HBsAg pos & anti-HBc pos HBsAg neg & anti-HBc pos	1%–10% 1%	B/C C
Moderates Risiko: 1–10%	Steroide >4 Wo 10–20 mg HBsAg neg & anti-HBc pos	1%–10%	C
	Steroide >4 Wo <10 mg HBsAg pos & anti-HBc pos	1%–10%	C
	Anthratzykline z.B. <i>Doxorubicin</i> HBsAg neg/anti-HBc pos	1%–10%	C
Low risk: <1%	Azathioprin, Methotrexat <i>6-Mercaptopurin</i> HBsAg pos & anti-HBc pos HBsAg neg & anti-HBc pos Intrartikuläre Steroide oder Steroide <1 Wo per os in jeder Dosierung Steroide >4 Wochen <10 mg per os HBsAg pos & anti-HBc pos HBsAg neg & anti-HBc pos	<1% <<1% <1% <<1%	A A A/B A/B
angepasst aus den Guidelines der amerikanischen Gastroenterologie-Gesellschaft (AGA, American Gastroenterology Association), nach Perillo et al, Gastroenterology 2015)			

mit mindestens mässigem Risiko (Tab. 1). Es gibt nur wenige Studien zum HBV-Screening vor Immunsuppression, Kosten-Effizienz-Analysen haben allerdings einen Benefit bereits bei einer tiefen Prävalenz von nur 0.3% gezeigt.

Ungeimpfte Hepatitis-B-negative Patienten sollten falls möglich vor Beginn der Immunsuppression geimpft werden. Bei HBs-Ag-positiven Patienten empfehlen wir die Bestimmung von HBe-Antigen/Anti-HBe-Antikörpern sowie einer HBV-PCR.

Wer soll behandelt werden und wie lange?

Aufgrund des hohen Reaktivierungs-Risikos soll bei HBs-Antigen-positiven Patienten mit mindestens moderatem Risiko (Tab. 1) bei Einsatz von immunsuppressiven Medikamenten eine präemptive Hepatitis-B-Therapie erfolgen. Dies empfehlen sowohl die europäischen (EASL; *European Association for the Study of the Liver*) als auch den amerikanischen Guidelines (AGA/AASLD, *American Association for the Study of Liver Diseases*) mit hohem Evidenzgrad. Die Therapiedauer sollte die Immunsuppression um 6–12 Monate hinaus überschreiten. Bei hohen HBV-DNA-Spiegeln muss nach denselben Massstäben und Endpunkten behandelt werden wie bei immunokompetenten Patienten (d.h. länger).

Bei HBs-Antigen-Negativen empfehlen die europäischen Guidelines eine präemptive Therapie bei Patienten mit HBV-DNA-Nach-

weis, bei denen ohne DNA-Nachweis die engmaschige Kontrolle von ALAT/HBV-PCR alle 1–2 Monate. Die AGA hat gemäss Tabelle 1 die verschiedenen Konstellationen in Risiko-Kategorien eingeteilt (>10% hohes Risiko, 1–10% moderates Risiko, <1% niedriges Risiko), und empfiehlt die Therapie ab moderatem Risiko (somit auch bei gewissen HBs-Antigen-Negativen).

Bei längerwährender Immunsuppression (z.B. TNF- α -Inhibitoren bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen) ist ebenfalls eine dauerhafte präemptive Therapie indiziert. Dies muss individuell mit dem Patienten besprochen und ebenfalls vom Risiko und den potentiellen Nebenwirkungen abhängig gemacht werden.

Ist eine präemptive Therapie besser als ein HBV-DNA-Monitoring mit «on demand»-Therapie?

Die Datenlage zu dieser Frage ist sehr mangelhaft. Die Studien zeigen wie zu erwarten eine tiefere Rate an HBV-Reaktivierungen bei der präemptiven Therapie im Vergleich zur Monitoring-Strategie, der Unterschied in Morbidität und Mortalität kann jedoch nur ungenau quantifiziert werden. Auch ist aufgrund starker Unterschiede des Monitorings in diesen Studien unklar, wie häufig die Leberwerte/HBV-DNA bestimmt werden müssten. Somit empfehlen die Guidelines bei mindestens moderater Risikolage kein Monitoring, sondern eine präemptive Therapie.

Mit welcher Substanz soll behandelt werden?

Die meisten Studien zur HBV-Reaktivierung gibt es zum Erstgenerationen-Medikament Lamivudine. Allerdings kommt es bei einem Einsatz von mehr als einem Jahr zu einer Resistenzrate von über 20%. Somit wird der Einsatz von Lamivudin, obwohl es deutlich günstiger ist als die neuen Medikamente, nur bei kurzer Immunsuppression empfohlen. Vergleichende Studien mit neueren Medikamenten gibt es nur sehr wenige. Wenn jedoch Studien von Immunokompetenten extrapoliert werden, sind neuere Medikamente wie Tenofovir und Entecavir aufgrund der deutlich tieferen Resistenzrate auch bei längerer Therapiedauer klar zu bevorzugen.

Wie effizient ist eine präemptive Therapie?

Das Risiko, eine HBV-Reaktivierung zu verhindern, kann mit dem Einsatz einer präemptiven antiviralen Therapie um 80–100% reduziert werden. Dies zeigt beispielsweise eine Metaanalyse zu Lamivudin, wobei hier die Resistenz-Entwicklung nach 1–2 Jahren zu berücksichtigen ist. Die Datenlage zu Tenofovir und Entecavir in der HBV-Reaktivierung ist spärlich; wenn man die Datenlage von nicht-Immunsupprimierten extrapoliert, ist von einer >90–95% relativen Risikoreduktion auszugehen. Bei Patienten mit einer hohen Wahrscheinlichkeit zur Reaktivierung wie z.B. bei HBs-Antigen-Positiven und Einsatz von Rituximab, liegt die Number needed to treat (NNT), um eine Reaktivierung zu verhindern, somit bei 3; beim HBs-Antigen-Negativen liegt sie immer noch bei 9–10.

Take-Home Message

- ◆ Die Hepatitis-B-Infektion stellt eine der häufigsten Infektionskrankheiten der Welt dar
- ◆ Aufgrund des lange asymptomatischen Verlaufs bleibt die Infektion oft unbemerkt. Jedoch kann es bei supprimiertem Immunsystem wie einer Chemotherapie zu einer Reaktivierung der Infektion kommen
- ◆ Je nach Art der Immunsuppression und serologischem Status des Patienten ist entweder eine präemptive Hepatitis-B-Therapie indiziert oder aber eine engmaschige Überwachung von Leberwerten und HBV-DNA-Spiegeln

Dr. med. Matthias Sauter

Prof. Dr. med. Stephan Vavricka

Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie
Department für Innere Medizin und Spezialdisziplinen
Stadtspital Triemli, Birmensdorferstrasse 497, 8063 Zürich
matthias.sauter@triemli.zuerich.ch

Interessenkonflikt: Die Autoren haben keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur:

- Perrillo, AGA Guidelines HBV-Reactivation Technical Review, Gastroenterology 2015;148:221–244
- EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection, Journal of Hepatology 2012 vol. 57 j 167–185
- Lok AS, McMahon BJ, Chronic Hepatitis B: Update 2009 AASLD, Hepatology. 2009 Sep;50(3):661–2