

Hepatitis und rheumatoide Arthritis

Reaktivierung der Hepatitis durch Immunsuppressiva?

Antirheumatische Behandlungen können sich sehr unterschiedlich auf eine Hepatitis auswirken. Das Spektrum reicht von keinerlei Reaktionen bis zu Reaktivierungen inaktiver Hepatitisformen – je nachdem, um welchen Wirkstoff und um welches Hepatitisvirus es sich handelt. Prof. Diego Kyburz und Prof. Beat Müllhaupt gaben am Webinar «Hepatitis und DMARD» einen Überblick zu möglichen Wechselwirkungen bei verschiedenen Hepatitisformen.

Die meisten Daten bezüglich Reaktivierungen von Hepatitis-B-Virus-(HBV-)Infektionen unter immunsuppressiver Therapie stammen von Patienten unter Chemotherapie, und hier vor allem von Patienten mit hämatologischen Erkrankungen. Hier liege das Risiko, dass es unter Immunsuppressiva ohne antivirale Prophylaxe zu einer HBV-Reaktivierung komme, bei bis zu 50 Prozent, berichtete Prof. Diego Kyburz vom Universitätsspital Basel. Bei konventionellen DMARD liege dieser Wert wahrscheinlich tiefer, so der Experte, eine Ausnahme seien jedoch hoch dosierte Glukokortikoide, die das Reaktivierungsrisiko wiederum erhöhten.

Reaktivierung von HBV

Die Empfehlungen der European League Against Rheumatism (EULAR) zur Behandlung von HBV-infizierten Rheumapatienten sind derzeit noch in Bearbeitung, aber in einem systematischen Review werden bereits sinnvolle therapeutische Strategien beschrieben (1). Zudem existiert eine Emp-

fehlung des American College of Rheumatology (ACR). Demnach sollten Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) und HBV-Infektion unter effektiver antiviraler HBV-Therapie die gleiche antirheumatische Behandlung bekommen wie Patienten ohne Infektion. Patienten mit unbehandelter chronischer Hepatitis B wird jedoch dringend geraten, vor einer immunsuppressiven Therapie einen Hepatologen aufzusuchen, um eine antivirale Behandlung zu erhalten.

Die Frage ist, inwieweit immunsuppressive Therapien bei Rheumatikern eine HBV-Reaktivierung auslösen können. In einer Metaanalyse respektive in einem systematischen Review mit 21 Studien wurde das Reaktivierungspotenzial von TNF- α -Inhibitoren bei Hepatitis B evaluiert (2). Es zeigte sich, dass das Reaktivierungsrisiko von Patienten mit okkulten (HBsAg negativ) oder mit chronischer offener Infektion (HBsAg positiv) sehr unterschiedlich ist: Während die Reaktivierungsrate bei Patienten mit okkulten Infektion bei 3 Prozent lag, erhöhte sich dieser Wert bei Patienten mit chronischer offener Infektion auf 15,4 Prozent. Deshalb, so die Empfehlung der Autoren der Metaanalyse, sei vor allem bei Betroffenen mit offener HBV-Infektion vor einer TNF-Hemmung eine antivirale Prophylaxe sehr ratsam.

Entsprechende Daten gibt es zu Abatacept (Orencia®). In einer kleineren italienischen Beobachtungsstudie wurden 21 HBsAg-negative und 47 HBsAg-positive RA-Patienten sowie 4 RA-Patienten mit aktiver HBV-Infektion mit Abatacept behandelt (3). «Solange eine antivirale Therapie durchgeführt wurde, kam es in dieser Kohorte in keinem Fall zu einer HBV-Aktivierung», berichtete Kyburz. In einer chinesischen Beobachtungsstudie wurden RA-Patienten mit einem anderen Biologikum, dem Interleukin-6-Rezeptor-Antagonisten Tocilizumab (Actemra®), behandelt (4). Bei 41 von 48 Teilnehmern war die HBV-Infektion abgeheilt (resolved HBV-infection), 7 litten unter chronischer Hepatitis B. Bei 3 der 7 Patienten mit chronischer Hepatitis B kam es zu einer HBV-Reaktivierung, alle Betroffenen hatten keine antivirale Therapie erhalten. Bei dem gegen das Oberflächenantigen CD20 gerichteten Antikörper Rituximab (MabThera® und Biosimilars) ist das Reaktivierungsrisiko höher (5). So weiss man aus Beobachtungen mit Lymphom-, aber auch mit RA-Patienten, dass unter Rituximab die HBV-Infektion nicht

KURZ & BÜNDIG

- ▶ Bei RA-Patienten mit chronischer Hepatitis B sollten immunsuppressive Basistherapeutika und/oder Biologika unter antiviraler Prophylaxe in Absprache mit dem Hepatologen eingesetzt werden.
- ▶ HCV-Infektionen sind für die Behandlung von RA-Patienten kein relevantes Problem. Für Patienten, die nicht antiviral behandelt werden (können), wird eine möglichst geringe Immunsupprimierung empfohlen.
- ▶ Die Zurückhaltung bei der Behandlung von HBV-infizierten RA-Patienten mit Rituximab gilt nicht für Hepatitis C. Im Gegenteil: Diese Substanz ist bei HCV-infizierten RA-Patienten besonders gut geeignet.
- ▶ Eine Hepatitis A ist für die RA-Therapie ohne Relevanz.
- ▶ Eine Erhöhung der Transaminasen sollte nicht immer nur auf die RA-Medikamente geschoben werden. Sie kann auch ein Hinweis auf eine HEV-Infektion sein.

nur bei HBsAg-positiv, sondern auch bei HBsAg-negativ Infizierten (also nicht chronischen HBV-Patienten) wieder aktiviert werden kann.

«Das Problem der Hepatitis B sollte letztlich über die Impfung angegangen werden. Man hofft, dass sich dadurch das Problem mit der Zeit von selbst erledigen wird», erklärte Kyburz. In der Schweiz wird die Impfung gegen Hepatitis B bevorzugt für Säuglinge mit einem hexavalenten Kombinationsimpfstoff im Alter von 2, 4 und 12 Monaten empfohlen. Ebenfalls empfohlen wird die Impfung im Alter von 11 bis 15 Jahren für bisher nicht gegen Hepatitis B geimpfte Jugendliche sowie für Risikogruppen (z. B. für Beschäftigte im Gesundheitswesen und Drogenabhängige) in jedem Alter.

HBV-DNA im Genom versteckt

Wie aber kommt es zur Reaktivierung des HBV? Das Virus platziert sozusagen ein «Mini-Chromosom» als episomale DNA im Zellkern der Leberzelle, die ccc-DNA (covalently closed circular DNA). Sie verbleibt in den Leberzellen, auch wenn keine Viren im Blut mehr nachweisbar sind (6). Bei einer Supprimierung des Immunsystems kann diese ccc-DNA wieder aktiv werden, und es kommt zur erneuten HBV-Replikation. «Dieses Reservoir ist letztlich verantwortlich dafür, dass eine HBV-Reaktivierung überhaupt möglich ist», erklärte der Gastroenterologe und Leberspezialist Prof. Beat Müllhaupt vom Universitätsspital Zürich. Gemäss einer virologischen Definition liegt eine Reaktivierung dann vor, wenn die Virus-DNA im Blut mindestens um 1 bis 2 Logarithmen (\log_{10} IU/ml) ansteigt; biochemisch sollten die Transaminasen mindestens dreifach über normal oder mindestens über 100 U/l liegen. Die beiden wichtigsten Risikofaktoren für eine HBV-Reaktivierung sind einerseits die Phase der HBV-Infektion (wichtigster Marker ist die HBV-DNA) und andererseits die immunsuppressive Potenz der Medikamente. Kommt es tatsächlich zu einer HBV-Reaktivierung, steigt die HBV-DNA im Serum an. Mit einer gewissen Verzögerung ist dann auch eine Zunahme der Transaminasen zu verzeichnen. Sie sind Ausdruck der Immunantwort respektive der Elimination der infizierten Hepatozyten durch die Körperabwehr. «Allerdings ist diese Immunabwehr unberechenbar», sagte Müllhaupt. Sie kann dazu führen, dass die Hepatitis B wieder kontrolliert wird. In seltenen Fällen kann es aber auch zu Leberversagen oder sogar zum Tod kommen. Schliesslich kann die Immunabwehr das Virus nicht mehr vollständig kontrollieren, sodass eine latent entzündliche Aktivität in der Leber bestehen bleibt. Um dieses Geschehen frühzeitig zu korrigieren, sei es wichtig, immer zuerst nach der HBV-DNA zu schauen, so Müllhaupt.

Hepatitis B am besten prophylaktisch behandeln

Therapeutisch wird heute versucht, die Hepatitis B entweder prophylaktisch oder präemptiv (d. h., sobald es zu einem Anstieg der DNA kommt) anzugehen. Bei verzögerter Behandlung ist die Infektion bisweilen schwer in den Griff zu bekommen. Um prophylaktisch behandeln zu können, sollten alle Patienten, die für eine Chemotherapie oder für eine Immunsupprimierung infrage kommen, zuvor auf HBV-Marker getestet werden (7). Im Fokus stehen dabei die drei Marker HBsAg, Anti-HBc und Anti-HBs. Alle HBsAg-positiven Patienten sollten antiviral behandelt werden, und zwar mit

Entecavir (ETV; Baraclude® und Generika), Tenofovir (TDF; Viread® und Generika) oder Tenofoviralfenamid (TAF; Vemlidy®). HBsAg-negativen und Anti-HBs-positiven Patienten wird eine Anti-HBV-Prophylaxe empfohlen, wenn bei ihnen ein hohes Reaktivierungsrisiko besteht (z. B. bei einer Rituximabtherapie). Solche antiviralen Behandlungen müssen mindestens 12 Monate über die Beendigung der antirheumatischen Therapie hinausgehen (bei Rituximab 18 Monate). Zudem wird eine nachfolgende Überwachung der Patienten mit Testung des HBsAg- und/oder des HBV-DNA-Status alle 1 bis 3 Monate empfohlen. Sind alle drei Marker – HBsAg, Anti-HBc und Anti-HBs – negativ, wird eine Impfung gegen Hepatitis B empfohlen.

Hepatitis C: keine Verschlechterung durch TNF-Inhibitoren

Die Hepatitis-C-Virus-(HCV-)Infektion manifestiert sich zu meist chronisch. Sie kann heute in nur 8 bis 12 Wochen mit Heilungsraten von über 95 Prozent extrem effizient behandelt werden. Zu beachten sei, dass auch bei einer ausgeheilten HCV-Infektion – und zwar lebenslang – noch Anti-HCV-Antikörper nachweisbar blieben, was zu einer Verunsicherung der Patienten führen könne, berichtete Müllhaupt. Zwar existiere bis heute keine Impfung gegen das HCV, in der Schweiz gelinge es jedoch, mit einem intensiven Screening der Blutprodukte und einem möglichst sicheren i.v. Drogenkonsum das Infektionsrisiko recht tief zu halten: «Hepatitis C ist für die Therapie rheumatologischer Erkrankungen kein relevantes Problem», so die Einschätzung des Zürcher Spezialisten. So sei die antirheumatische Behandlung von RA-Patienten mit gleichzeitiger HCV-Infektion derjenigen von RA-Patienten ohne HCV-Infektion gleichgestellt, erklärte auch Kyburz. Allerdings wird bei Patienten, die nicht antiviral behandelt werden respektive nicht behandelt werden können, eine möglichst geringe Immunsupprimierung empfohlen. Gemäss einem systematischen Literaturreview trat bei der Behandlung von HCV-infizierten Rheumapatienten mit TNF-Inhibitoren (Adalimumab [Humira® und Biosimilars], Certolizumab pegol [Cimzia®], Etanercept [Enbrel® und Biosimilars], Golimumab [Simponiv], Infliximab [Remicade® und Biosimilars]) nur ein einziger bestätigter Fall einer Hepatitis-C-Verschlechterung auf (8). «Das ist eigentlich ein beruhigendes Resultat in Bezug auf HCV-Infektionen», sagte Kyburz. Die Zurückhaltung bei der Behandlung von HBV-infizierten RA-Patienten mit Rituximab gilt nicht für Hepatitis C. Im Gegenteil, so der Basler Rheumatologe, bei HCV-Patienten mit Kryoglobulinämie sei die Kombination der antiviralen Therapie mit Rituximab sogar die Standardbehandlung, da sie mit sehr hohen Raten an kompletten Remissionen verbunden sei.

Hepatitis A: RA-Therapie ohne Relevanz

Im Gegensatz zu allen anderen Hepatitiden nimmt die Hepatitis A keinen chronischen Verlauf, zudem ist sie in den allermeisten Fällen selbstlimitierend. Zur Prävention steht eine sehr effiziente Impfung zur Verfügung. Da eine rheumatologische Therapie keinen Einfluss auf den Verlauf der Hepatitis-A-Virus-(HAV-)Infektion nehme, so Müllhaupt, sei diese Erkrankung für die Rheumatologie nicht besonders relevant. Zudem seien die HAV-Inzidenzen in der Schweiz mit bis zu

60 Fällen pro Jahr (v. a. durch Reiserückkehrer) seit Längerem auf relativ niedrigem Niveau (9). Die Kehrseite der Medaille: Weil das Virus in der Schweiz kaum noch präsent ist, entwickeln nur noch sehr wenige Menschen einen Schutz. Dies mache die Bevölkerung vulnerabel, so der Gastroenterologe: «Es ist jederzeit möglich, dass es zu einem Hepatitis-A-Ausbruch in der Schweiz kommt.»

Hepatitis E: Übertragung durch Tiere

Die weltweit häufigste Infektion, die zu einer akuten Hepatitis führt, wird durch das Hepatitis-E-Virus (HEV) verursacht. Je nach HEV-Genotyp erfolgt die Übertragung auf den Menschen entweder über Wasser respektive kontaminierte Nahrungsmittel oder über Tiere. Grössere Säugetiere wie Haus- und Wildschweine, Rotwild oder Hasen können mit dem Erreger infiziert sein, wodurch eine Übertragung auf den Menschen möglich ist. Die HEV-Seroprävalenz bei Menschen beträgt in Entwicklungsländern 50 bis 100 Prozent, in Industrieländern, je nach Region, 0,6 bis 86 Prozent. Bei Blutspendern innerhalb der Schweiz wurden Seroprävalenzen zwischen 4 und 22 Prozent gemessen. Hausschweine haben mit 58 Prozent eine hohe Seroprävalenz, rund 1 Prozent ist PCR-positiv (10).

Hepatitis E präsentiert sich weltweit vor allem in zwei Formen. Einerseits handelt es sich um die in den Entwicklungsländern verbreiteten Genotypen 1 und 2. Sie werden durch Fäkalien und Wasser übertragen und betreffen vor allem junge Erwachsene. Bei Schwangeren führen sie zu einer hohen Mortalität. Die Genotypen 1 und 2 rufen nur wenige extrahepatische Symptome hervor. Andererseits wird in Europa und in der Schweiz eine stetige Zunahme von Fällen beobachtet, die auf die HEV-Genotypen 3 und 4 zurückzuführen sind (11). Das vermutlich wichtigste tierische Reservoir ist das Hausschwein. In den Industrieländern, inklusive der Schweiz, erfolgt die Übertragung hauptsächlich über den Verzehr von unzureichend gegartem Schweine- und Wildfleisch sowie daraus hergestellten Produkten.

Die ersten Hepatitis-E-Symptome sind dunkler Urin, lehmfarbiger Stuhl und Ikterus. Vor allem bei transplantierten, HIV-positiven oder immunsupprimierten Patienten kann sich die Infektion chronifizieren, recht schnell einen progredienten Verlauf nehmen und dann zu einer Leberzirrhose führen. Dabei sind eher ältere Männer betroffen. Bei akuter Hepatitis E sind aus rheumatologischer Sicht Gelenksbeschwerden möglich (12). Beschrieben wurden überdies Fälle von Schönleichen-Henoch- und Kleingefässvaskulitiden. Obwohl HEV-Infektionen bei RA-Patienten relativ selten seien,

solle eine Erhöhung der Transaminasen nicht immer nur auf die RA-Medikamente geschoben werden, so Müllhaupt. Sie kann auch ein Hinweis auf eine HEV-Infektion sein. Gemäss einer Studie mit Hepatitis-E-Patienten unter DMARD-Behandlung (inkl. Biologika) kam es bei rund einem Drittel der Patienten zur spontanen Abheilung der Viruserkrankung (13). Bei jeweils einem weiteren Drittel führte die Reduzierung der immunsupprimierenden Medikamente respektive die Behandlung mit Ribavirin (Copegus®) zur Eliminierung der Infektion. ▲

Klaus Duffner

Quelle:

Webinar von rheuma.schweiz: «Hepatitis und DMARD: Screening und Therapie» mit Prof. Beat Müllhaupt und Prof. Diego Kyburz, 4. Februar 2021.

Referenzen:

- Roodenrys NMT et al.: Pharmacological and non-pharmacological therapeutic strategies in difficult-to-treat rheumatoid arthritis: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *RMD Open* 2021;7: e001512.
- Cantini F et al.: HBV Reactivation in Patients Treated with Antitumor Necrosis Factor-Alpha (TNF- α) Agents for Rheumatic and Dermatologic Conditions: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Rheumatol*. 2014;2014:926836.
- Padovan M et al.: Safety of Abatacept in Rheumatoid Arthritis With Serologic Evidence of Past or Present Hepatitis B Virus Infection. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(6):738-743.
- Chen LF et al.: Short-course tocilizumab increases risk of hepatitis B virus reactivation in patients with rheumatoid arthritis: a prospective clinical observation. *Int J Rheum Dis*. 2017;20(7):859-869.
- Tsai YF et al.: Rituximab increases the risk of hepatitis B virus reactivation in non-Hodgkin lymphoma patients who are hepatitis B surface antigen-positive or have resolved hepatitis B virus infection in a real-world setting: a retrospective study. *Peer J*. 2019;7:e7481.
- Testoni B et al.: Novel targets for hepatitis B virus therapy. *Liver Intern* 2017;37:33-39.
- EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017;67:370-398.
- Brunasso AM et al.: Safety of anti-tumour necrosis factor agents in patients with chronic hepatitis C infection: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(9):1700-1711.
- BAG: <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/krankheiten/krankheiten-im-ueberblick/hepatitis-a.html>
- Müller A et al.: Assessment of the risk of foodborne transmission and burden of hepatitis E in Switzerland. *Int J Food Microbiol*. 2017;242:107-115.
- EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. *J Hepatol*. 2018; 68(6):1256-1271.
- Di Bartolomeo S et al.: Hepatitis E Virus and rheumatic diseases: what do rheumatologists need to know? *BMC Rheumatol*. 2020;4:51.
- Pischke S et al.: Chronic Hepatitis E in Rheumatology and Internal Medicine Patients: A Retrospective Multicenter European Cohort Study. *Viruses*. 2019;11:186.