

Hepatitis B: Resistenzen als aktuelle Herausforderung

Immunsuppression kann chronische Infektion reaktivieren

In der Schweiz sind gemäss Schätzungen gegenwärtig 25 000 bis 30 000 Personen mit dem Hepatitis-B-Virus infiziert, allerdings wissen das weniger als 50 Prozent der Betroffenen. Dies gab am SGIM in Basel Prof. Andreas Cerny aus Lugano zu bedenken. Durch eine adäquate Behandlung können Resistenzen vermieden und mögliche Zirrhosen zurückgedrängt werden.

Gegenwärtig sind weltweit 350 Millionen Menschen mit dem Hepatitis-B-Virus, 180 Millionen mit dem Hepatitis-C-Virus und 35 Millionen mit HIV infiziert (1). Dazu kommen aufgrund ähnlicher Übertragungswege nicht selten Koinfektionen. So sind rund 15 Millionen Menschen sowohl mit dem HB- als auch dem HC-Virus infiziert. Jedes Jahr versterben auf der Welt rund 1,4 Millionen Menschen an Hepatitis und ebenfalls 1,4 Millionen an HIV-Infektionen (zum Vergleich: 1,2 Millionen an TB, 1,17 Millionen an Malaria). In Europa ist die Zahl der durch Hepatitisviren verursachten Todesfälle (Jahr 2012: 123 000) mittlerweile deutlich höher als jene der durch HIV verursachten (82 000).

14 Millionen HBsAg-Träger in Europa

Für die Schweiz wurde im Jahr 2013 eine lange Liste mit Personengruppen publiziert, die durch sehr unterschiedliche Gründe einem mehr oder weniger grossen Risiko ausgesetzt sind, sich mit HBV oder HCV zu infizieren (2). Aufpassen sollte man vor allem bei Menschen aus Ländern mit hoher Virusprävalenz ($\geq 2\%$), sowie bei Personen, die in solchen Gegenden einen längeren Aufenthalt hatten, so Cerny. In Europa sind gegenwärtig 14 Millionen Einwohner Träger des Hepatitis-B-Virus-Oberflächenproteins (HBsAg), das als wichtigster Marker für eine Infektion mit HBV gilt. Jedes Jahr kommen 7000 bis 8000 neue HBV-Diagnosen hinzu, gleichzeitig versterben 36 000 Menschen an den Folgen einer Hepatitis-B-Infektion (3). In der Schweiz, für die keine sicheren Zahlen vorliegen, wurde vor über 20 Jahren eine HBsAg-Positivität von 0,35 Prozent geschätzt.

Persistenz als latentes Mikrochromosom

Hepatitis-B-Viren selbst fügen der Leberzelle keinen Schaden zu. Allerdings beginnt das eigene Immunsystem, nachdem es Teile des Virusproteins an der Zelloberfläche erkannt hat, die Leberzellen zu schädigen. Zudem persistiert das Virus in der infizierten Zelle als winziges Mikrochromosom. Wird dann die immunologische Kontrolle geringer (z.B. durch Immunsuppression oder durch Wegfall von Virusblockern), kann es zu einem erneuten Krankheitsausbruch kommen. Die Behandlung erfolgt, wenn die HBV-DNA 2000 IE/ml übersteigt, wenn ein Leberzellschaden vorliegt, das heisst wenn die Alanin-Aminotransferase (ALT) erhöht ist, und wenn die Biopsie eine moderate bis schwere Entzündung oder eine moderate Fibrose zeigt. HBsAg- oder anti-HBe-positive Patienten, die gleichzeitig eine HBV-DNA von $> 20\,000$ IE/ml und ALT $> 2 \times$ ULN (upper limit of normal) vorweisen, können auch ohne Biopsie behandelt werden. Patienten mit Zirrhosen sollten in jedem Fall behandelt werden, also auch, wenn das Transaminasenlevel normal und die Viruslast tief sind (4).

Neue Medikamente, neue Resistenzen

Als registrierte Medikamente mit Indikation HBV werden PEG-IFN- $\alpha 2a$ (Pegasys[®]), Lamivudin 100 mg (Zeffix[®]), Telbivudin (Sebivo[®]), Tenofovir (Viread[®]) oder Entecavir 0,5 mg (Baraclude[®]) eingesetzt. Ist eine Resistenz festzustellen, kommen Adefovir (Hepsera[®]) oder Entecavir 1,0 mg (Baraclude[®]) infrage. Bei Koinfektionen mit HIV wird eine Kombination aus Tenofovir/Emtricitabin (Truvada[®]) empfohlen.

Eine Achillesferse der ersten Medikamentengeneration sei jedoch die starke Tendenz zu Resistenzen, so der Tessiner Hepatologe. So sei die Resistenzentwicklung bei Lamivudin nach 5 Jahren mit 70 Prozent sehr hoch, und auch bei Adefovir und Telbivudin bestehe die Gefahr von frühen Resistenzen (5). Daher seien heute Entecavir und Tenofovir die Mittel der Wahl. Beide zeigen nur geringe Tendenzen zur Resistenz. Die Effektivität solcher – zumeist lebenslanger – Therapien ist nicht schlecht: In einer Studie aus dem Jahr 2013 wurden mit Tenofovir behandelte Zirrhosepatienten nach 5 Jahren evaluiert (5). Dabei zeigte sich, dass bei 71 von 96 Patienten (74%) die Zirrhose verschwunden war. Auf der anderen Seite war bei HBV-Betroffenen ohne Zirrhose eine Progression zur Zirrhose nur bei 3 von 252 Patienten unter Behandlung festzustellen. Auch das Risiko für ein Leberkarzinom nimmt durch die Therapie deutlich ab: Nach 5-jähriger Entecavirtherapie betrug die kumulative HCC-Entwick-



Take Home Messages

- HBV: DNA-Virus, das als Mikrochromosom für immer in Hepatozyten persistiert und jederzeit reaktiviert werden kann.
- Ein Drittel der Weltbevölkerung weist serologische Zeichen eines Kontaktes mit dem Virus auf.
- Weltweit sind 350 Millionen Menschen chronisch infiziert.
- Schweiz: 25 000 bis 30 000 Infizierte, aber weniger als der Hälfte ist ihre Infektion bekannt.
- Übertragungswege: von infizierter Mutter auf Kind, Sexualkontakte, Koinfektion mit Hepatitis-D-Viren.
- Bei Menschen aus Ländern mit hoher HBV-Prävalenz wird ein Screening durch den Hausarzt empfohlen.
- Es sind heute wirksame Medikamente verfügbar.

lung in der Verumgruppe 3,7 Prozent, aber in der Kontrollgruppe 13,7 Prozent (6).

Da immer mit Resistenzentwicklungen gerechnet werden und auch die Sicherheit solcher Behandlungen gewährleistet sein müsse, sollten die Patienten alle 3 bis 4 Monate kontrolliert werden, so Cerny. Dabei werden Hämatologie, Nierenfunktion, Leberwerte und nicht zuletzt die Compliance der Betroffenen überprüft. Zudem sollte je nach Fibrosegrad 1- bis 2-mal pro Jahr die Leber per Ultraschall auf ein mögliches Leberkarzinom untersucht werden. Nicht unterschätzt werden sollten immunsuppressive Behandlungen. Spitzenreiter, hinsichtlich einer Reaktivierung der HBV, so Cerny, sei ganz klar der Anti-CD20-Antikörper Rituximab, vor TNF- α -Inhibitoren und anderen Biologika beziehungsweise DMARD mit mittlerem Risiko. Deshalb sei vor Beginn einer solchen immunsuppressiven Therapie ein HBV-Screening zu empfehlen.

Klaus Duffner

Referenzen:

1. Soriano V et al.: The Changing Epidemiology of Liver Disease in HIV Patients. *AIDS Rev* 2013; 15: 25–31.
2. Fretz R et al.: Hepatitis B and C in Switzerland – healthcare provider initiated testing for chronic hepatitis B and C infection *Swiss Med Wkly* 2013; 143: w13793.
3. ECDC Technical Report: Hepatitis B and C in the EU neighborhood 2010.
4. European Association for the Study of the Liver: EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology* 2012; 57: 167–185.
5. Marcellin P et al.: Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet* 2013; 381: 468–475.
6. Hosaka T et al.: Long-term entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2013; 58 (1): 98–107.

Quelle: «Update: Chronische virale Hepatitis» beim Jahreskongress der Schweizerischen Gesellschaft für Innere Medizin (SGIM), 21. Mai 2015 in Basel.