

Virushepatitis – das klinische Problem

Strategietreffen Virushepatitis 2022, 9. Februar, virtuell

Christoph Sarrazin
Medizinische Klinik II und Leberzentrum
St. Josefs-Hospital Wiesbaden



Interessenkonflikte

Honorare für Vorträge oder Beratung

- Abbvie, Abbott, Gilead, Intercept, MSD/Merck, Takeda

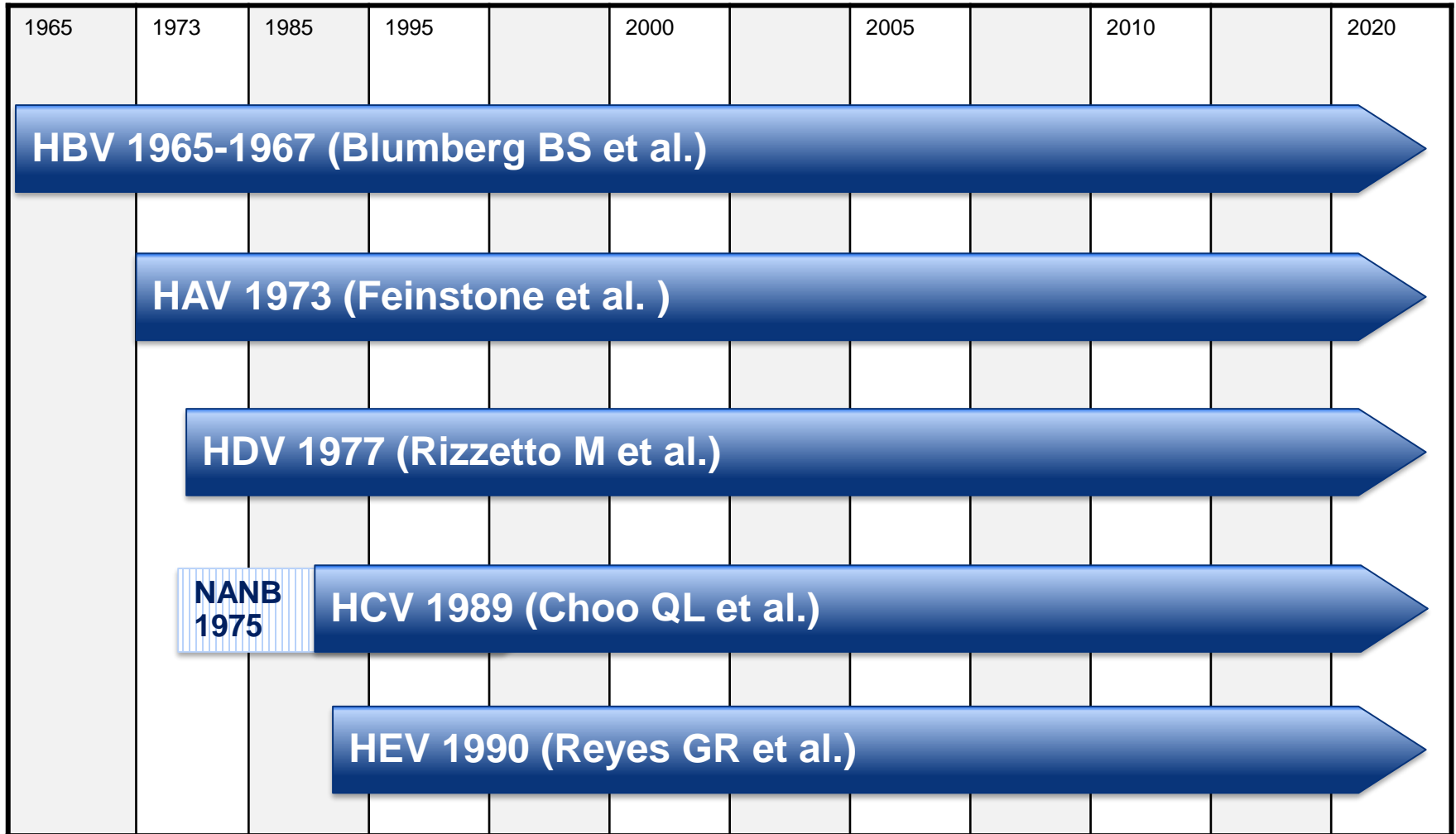
Studien, wissenschaftliche Tätigkeiten

- Abbvie, Gilead, MSD/Merck

Aktien, Anstellungsverhältnis, Gutachtertätigkeit etc.

- keine

Hepatitis-Viren



Hepatitis B und C - Zirrhose

Global Disease Burden Study nach ICD codes 2012 bis 2017

Zu- und Abnahme von Lebererkrankungen

- alle
- HBV
- HCV
- Alkohol
- NAFLD

	Cirrhosis Incidence					Cirrhosis Death				
	All	HBV	HCV	ALD	NAFLD	All	HBV	HCV	ALD	NAFLD
Global	0.10	-0.90	0.29	0.23	1.27	-0.70	-1.43	-0.50	-0.44	0.29
21 GBD Regions										
Australasia	1.02	1.29	1.13	0.99	1.31	1.63	1.07	1.43	1.27	1.61
S Asia	0.59	0.00	0.81	1.04	1.59	0.00	-0.95	0.00	0.48	1.29
Caribbean	1.19	0.80	1.26	1.18	1.56	0.74	0.00	0.63	0.81	1.23
E Asia	0.28	-0.76	1.58	1.50	2.71	-1.09	-2.37	0.00	0.00	1.12
S Latin Am	0.48	-0.85	0.55	0.74	1.14	-0.18	-1.51	0.00	0.00	0.64
C Sub-Sah Africa	-0.15	-1.39	0.40	0.62	1.03	-0.82	-1.95	-0.49	0.00	0.49
C Asia	-1.14	-2.49	-0.96	-0.78	0.00	-0.91	-1.79	-0.65	-0.78	0.21
HI N Am	1.30	0.94	1.14	1.31	1.86	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
MENA	0.27	-0.32	0.19	0.45	1.47	-1.27	-1.62	-1.31	-1.27	0.00
C Latin Am	0.69	0.26	0.51	0.86	1.01	-0.44	-0.99	-0.57	-0.39	0.00
Trop Latin Am	-0.21	-0.89	-0.53	-0.43	0.70	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
W Europe	0.05	-0.39	-0.51	0.00	0.52	-1.08	-1.39	-1.24	-0.96	0.00
E Europe	-1.02	-3.20	-0.88	-0.69	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
HI Asia Pac	-0.44	-0.53	-0.65	-0.49	-0.13	-1.51	0.00	-1.87	0.00	0.00
S Sub-Sah Africa	-1.61	-2.56	-1.72	-1.77	-1.12	-1.87	-2.43	-1.70	-1.63	0.00
Oceania	0.61	0.35	0.77	0.54	1.00	-0.60	-0.77	-0.46	-0.58	-0.10
S Asia	0.00	0.00	-0.51	0.33	0.67	-1.33	-1.68	-1.36	-1.08	-0.46
Andean Latin Am	0.00	-0.89	-0.25	-0.61	0.74	-1.74	-2.50	-1.91	-1.80	-0.87
C Europe	-0.99	-1.80	-1.02	-1.33	-0.59	-1.87	-2.15	-1.86	-1.60	-1.12
E Sub-Sah Africa	-0.11	-1.55	0.30	-0.07	0.52	-2.08	-3.10	-1.67	-1.86	-1.30
W Sub-Sah Africa	-0.28	-0.88	-0.08	-0.20	0.86	-2.83	-3.24	-2.32	-2.98	-1.76

Improving (APC < 0%)
 Worsening (APC > 0%)

All values were Annual Percentage Change (APC): APC set to 0 if (p > .05)
 * Region is ordered by APC for Liver Cancer Death due to NAFLD

Hepatitis A

Hepatitis A – Klinischer Verlauf

- Viele Einzelfälle aber auch Ketteninfektionen durch Ausbrüche
- In Deutschland bisher nur relativ kleine Ausbrüche / ca. 20% der Fälle; Gesamtmortalität <1% (Bäckerei, Tiefkühlerdbeeren, Datteln, MSM, Gemeinschaftseinrichtungen, Asylunterkunft)

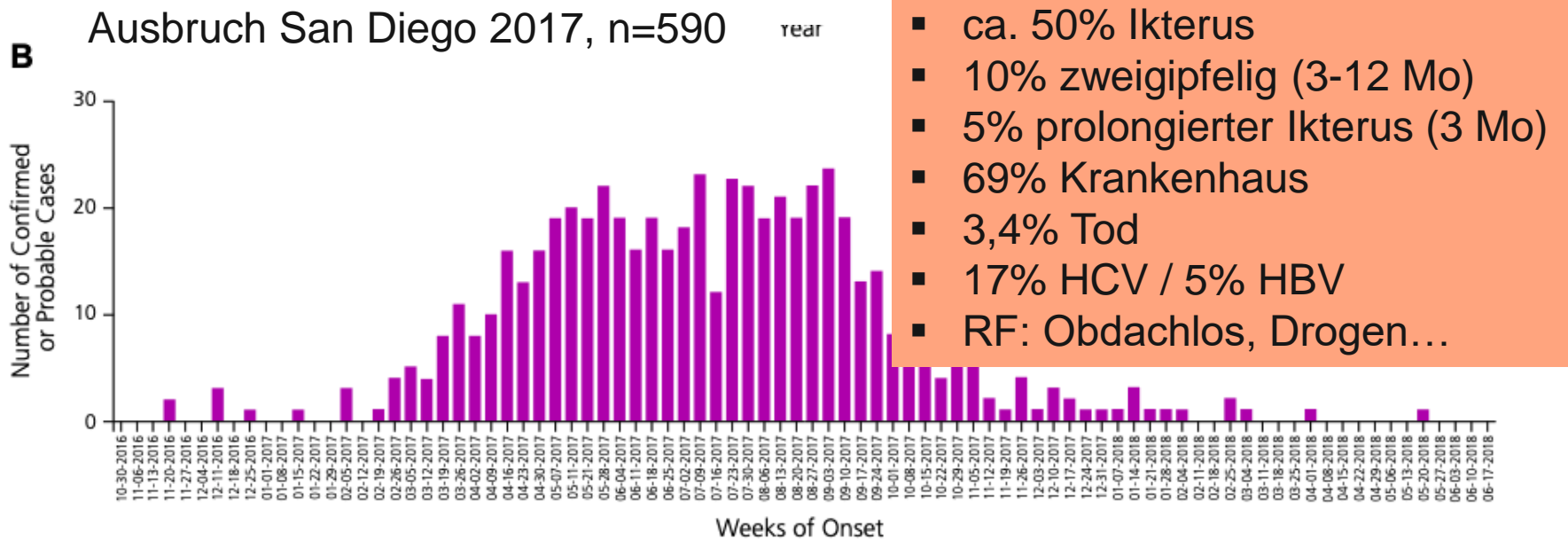
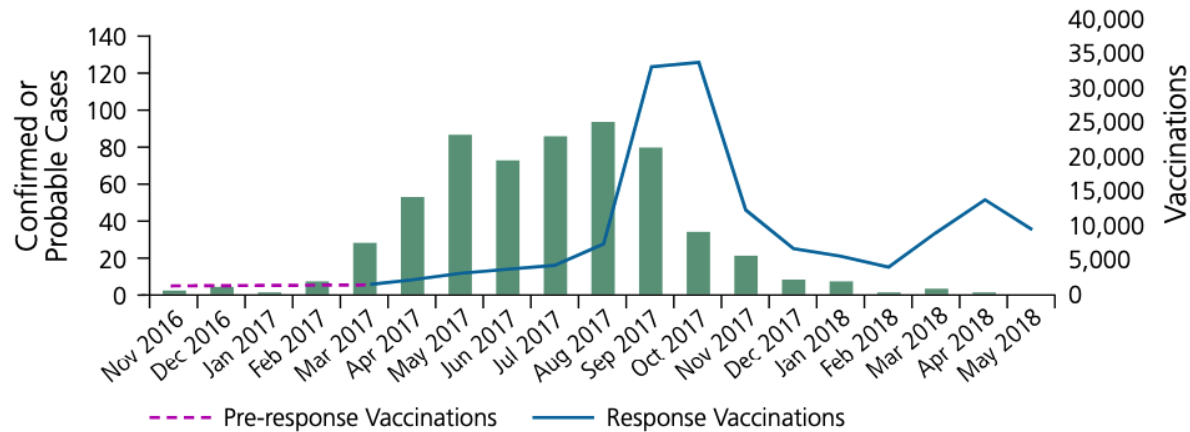


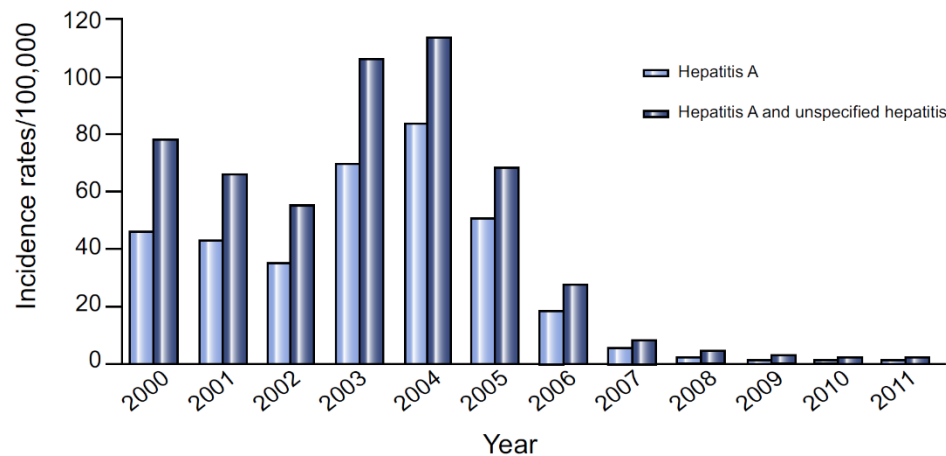
Figure 3. A: Hepatitis A virus infection cases in San Diego, California, 1994 to 2018. B: Number of cases per week in 2017 outbreak. Courtesy of the County of San Diego, Health and Human Services Agency, Public Health Services, Epidemiology & Immunization Services.

Hepatitis A – Impfung



➤ Kontrolle eine längeren Ausbruchsgeschehens durch Impfkampagne

Wooten DA; Top Antivir Med 2019; 26: 117-121



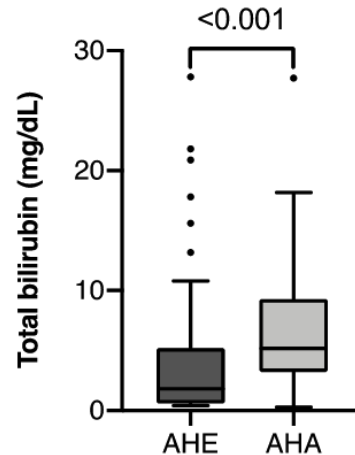
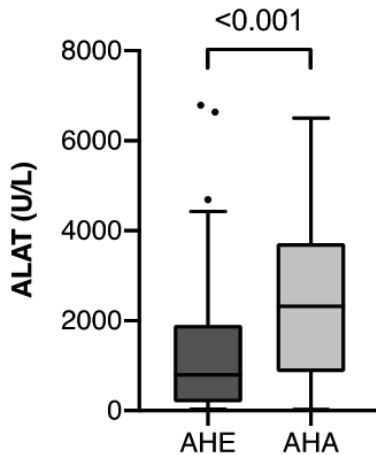
➤ Senkung der HAV Inzidenz durch Einführung der allg. Impfung in Argentinien

Fig. 8. Impact of the single-dose immunisation strategy against hepatitis A in Argentina.

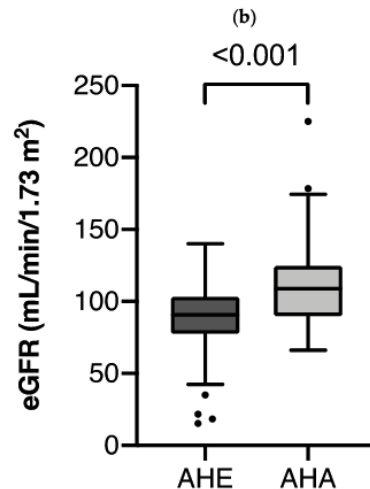
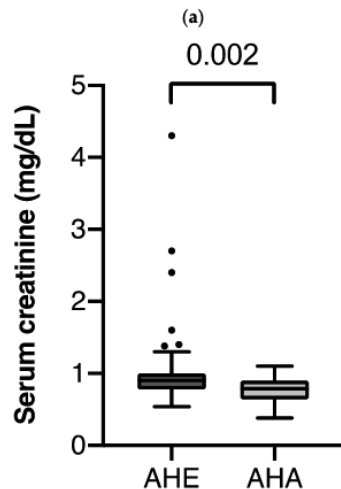
Hepatitis E

Hepatitis E – Klinischer Verlauf

- In Deutschland überwiegend endemische Infektion mit Genotyp 3 (4)
- ca. 25% mit ikterischem Verlauf – selbstlimitierend – Gesamtmortalität <1%



n=69 akute Hepatitis E (mittl. Alter 51 Jahre) versus
n=46 akute Hepatitis A (mittl. Alter 40 Jahre)



akute Hepatitis E versus A

- niedrigere Transaminasen
- niedrigeres Bilirubin
- höheres Kreatinin

Hepatitis E – extrahepatische Manifestationen

Table 1. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis E virus infection

System	Manifestations
Neurological system	Guillain-Barré syndrome Neuralgic amyotrophy Encephalitis Myelitis Myositis Vestibular neuritis Peripheral neuropathy Bell's palsy Mononeuritis multiplex Seizure Pseudotumor cerebri Oculomotor palsy Polyradiculoneuropathy
Hematological system	Thrombocytopenia Monoclonal gammopathy of uncertain significance (MGUS) Hemolytic anemia Aplastic anemia Hemophagocytic syndrome CD30 (+) cutaneous T cell lymphoproliferative disorder Thrombotic thrombocytopenic purpura
Kidney	Relapse of IgA nephropathy Cryoglobulinemia Membranoproliferative glomerulonephritis
Heart	Myocarditis
Pancreas	Acute pancreatitis
Thyroid	Autoimmune thyroiditis Subacute thyroiditis
Skeletal system	Polyarthritits
Vasculitis	Henoch-Schönlein purpura

Extrahepatische Manifestationen durch Kreuzreaktivität der Immunantwort / mögliche extrahepatische Replikation

- **Neurologische Manifestationen** (Guillain-Barré-Syndrom, Amyotrophy, Enzephalitis, Myelitis, Myositis...)
- **Nierenerkrankungen** (IgA Nephropathie, MPGN, Kryoglobulinämie)
- **Hämatologische Erkrankungen** (Thrombozytopenie, Anämie...)
- **Einzelfallbeschreibungen** (akute Pankreatitis, Polyarthritits, Vaskulitis...)

Hepatitis E – chronische Infektion

chronische Infektion bei Immundefizienz (Transplantation, hämatolog. Erkrankungen, HIV-Infektion) mit Risiko für Zirrhose

TABLE 2 Pooled results from the treatment efficacy

Meta-Analyse - Gorris et al., J Viral Hepatitis 2021

	RVR n (%)	SVR n (%)	Relapse n (%)	Non-response n (%)
Reduction of immunosuppressive medication (21 studies, 174 patients)	N/A	55 (32)	N/A	119 (68)
Ribavirin (34 studies, 395 patients)	99 (25)	301 (76)	73 (18)	22 (6)
Pegylated interferon- α (8 studies, 13 patients)	4 (31)	11 (84)	1 (8)	1 (8)

Abbreviations: RVR; rapid virological response (undetectable HEV RNA within one month after start of treatment); SVR, sustained virological response (undetectable HEV RNA for at least 3 months after cessation of therapy); Relapse, relapse of HEV RNA in serum and/or stool within 3 months after cessation of therapy; Non-responder, serum HEV RNA remains positive during and after cessation of treatment.

Hepatitis B/D

Update Deutsche Leitlinie

S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion

(AWMF-Register-Nr. 021-11)

Markus Cornberg^{1,2}, Lisa Sandmann², Ulrike Protzer³, Claus Niederau⁴, Frank Tacke⁵, Thomas Berg⁶, Dieter Glebe⁷, Wolfgang Jilg⁸, Heiner Wedemeyer², Stefan Wirth⁹, Christoph Höner zu Siederdissen², Petra Lynen-Jansen¹⁰, Pia van Leeuwen¹⁰, Jörg Petersen¹¹

Z Gastroenterol 2021

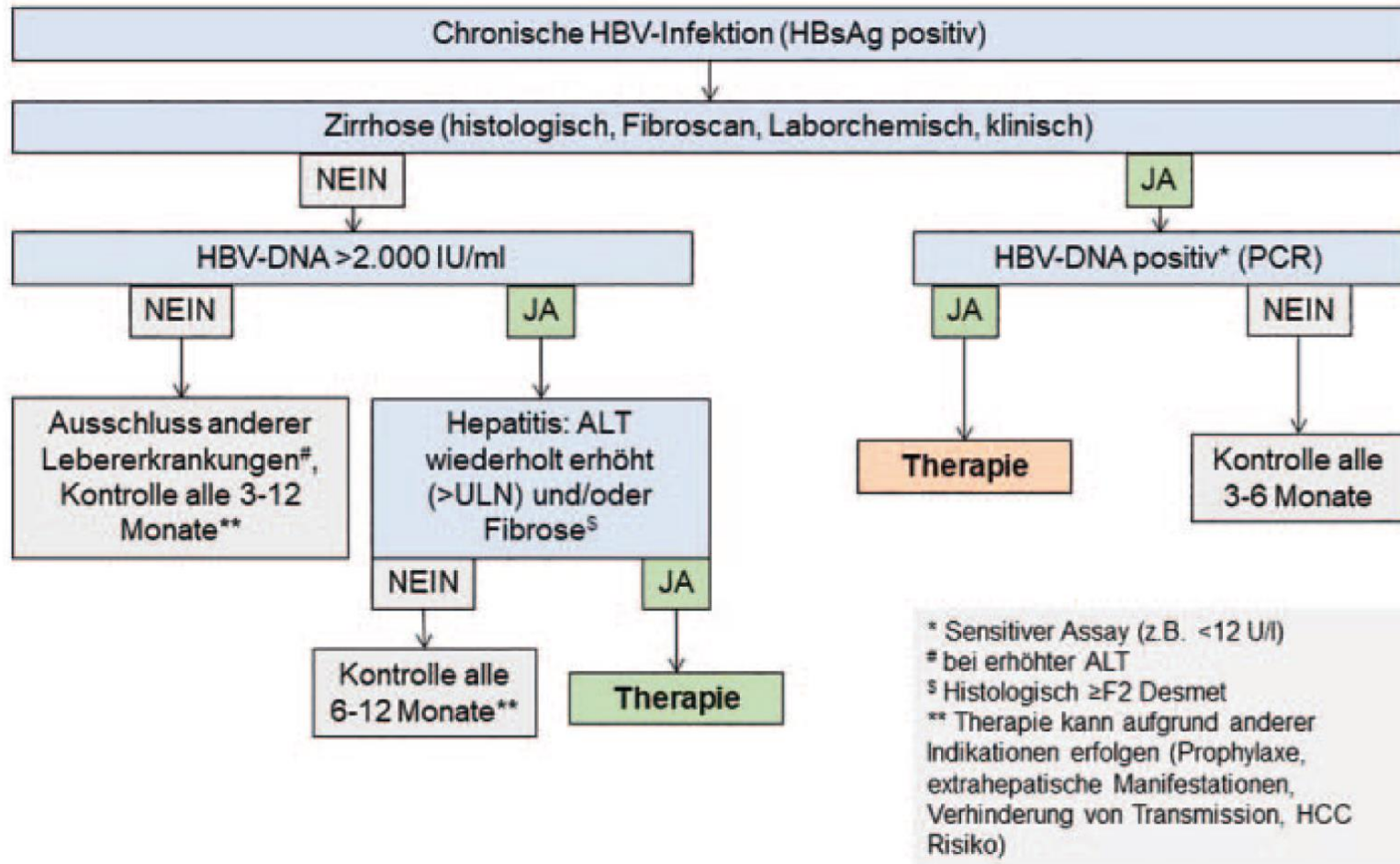
Natürlicher Verlauf der chronischen Hepatitis B

Phaseneinteilung

Phasen der Hepatitis B nach HBeAg, HBV-DNA, ALT und Leber-Inflammation

Phase 1 <i>(früher immuntolerant)</i>	Phase 2 <i>(früher aktive Phase)</i>	Phase 3 <i>(früher inaktiver Carrier)</i>	Phase 4 <i>(früher Reaktivierung)</i>	Phase 5 <i>(früher occulte / ausgeheilte HBV)</i>
HBeAg positiv	HBeAg positiv	HBeAg neg. antiHBe pos.	HBeAg neg. antiHBe pos.	HBsAg neg. antiHBc (pos.)
sehr hohe HBV DNA	sehr hohe HBV DNA	HBV DNA < 2.000	HBV DNA flukt. > 2.000	HBV DNA negativ
normale ALT	erhöhte ALT	normale ALT	ALT (flukt.) erhöht	ALT normal
keine Inflammation	mäßig-starke Inflammation	minimale Inflammation	mäßige Inflammation	keine Inflammation
<i>Vorkommen und lang anhaltend bei Infektion perinatal</i>	<i>Jahre nach Phase 1 Bei Infektion im Erwachsenenalter</i>	<i>niedriges Progressions- und HCC-Risiko</i>	<i>meist HBV Varianten (precore/basal core promotor) mit neg. HBeAg</i>	<i>ausgeheilte Hepatitis B mit Persistenz in der Leber</i>
<i>kein HBeAg Verlust</i>	<i>Ausheilung oder Übergang chr. HBV</i>	<i>HBsAg Verlust 1-3%</i>	<i>selten spontane Remission</i>	<i>Reaktivierung unter Immunsuppression möglich</i>
<i>Aktivierung der HBV</i>		<i>Risiko Reaktivierung</i>		

Therapieindikation



- erhöhte Leberwerte oder Fibrose und Viruslast über 2.000 U/ml
- immer bei Zirrhose/HCC und Virämie
- Kann-Indikation bei "immuntoleranter" Form und Alter >30 Jahre bzw. hochnormalen TA
- Kann-Indikation in der Schwangerschaft

Standardtherapie der chronischen Hepatitis B

Entecavir (ETV) und Tenofovir (TDF)

Therapieeffektivität nach 5 Jahren (keine head-to-head Studien)

	ETV (5 Jahre)	TDF (5 Jahre)
Dosis*	0,5/1,0 mg	245 mg
HBV-DNA < 300 (ETV) bzw. < 69 (TDF) IU/ml	93 %	98,3 %
ALT normal#	80 %*	81,3 %
HBsAg Verlust	5%**	9,8 %
HBeAg Verlust	31%**	49,7 %

TDF: cirrhosis and no cirrhosis [142]; ETV: [143, 144] *HBeAg-positive **HBeAg-positive; 5 % after 2 years.

Resistenzen

	LAM	TBV	ETV	ADV	TDF	TAF
Jahr 1	24 %	4 %	0,2 %	0 %	0 %	0 %
Jahr 2	38 %	17 %	0,5 %	3 %	0 %	0 %
Jahr 3	49 %		1,2 %	11 %	0 %	
Jahr 4	67 %		1,2 %	18 %	0 %	
Jahr 5	70 %		1,2 %	29 %	0 %	

HBV-Therapiebeendigung Polymerase-Inhibitoren

Welche Patienten, welcher Verlauf?

EMPFEHLUNG 3.8.4

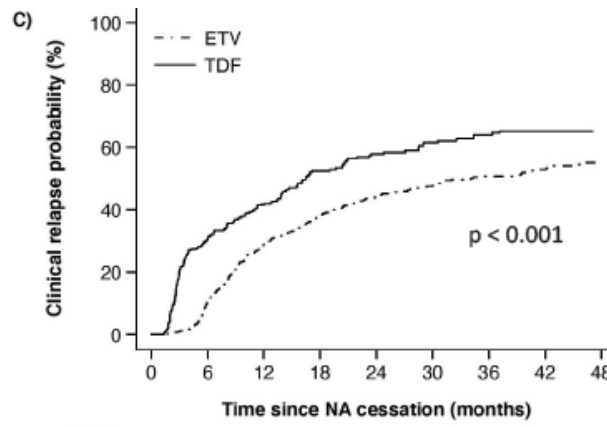
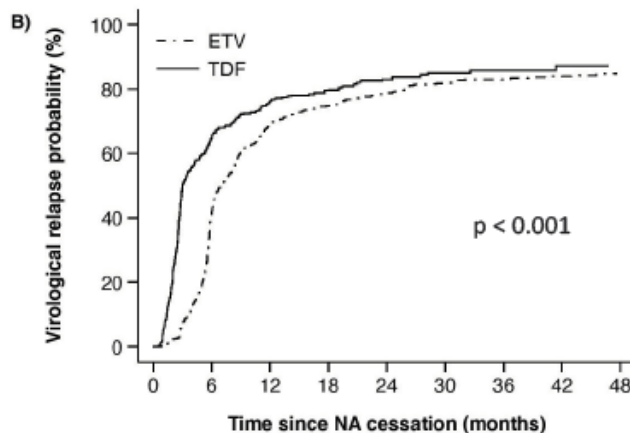
Bei **HBeAg-negativen Patienten ohne fortgeschrittene Leberfibrose** kann eine Therapie mit Nukleosid- oder Nukleotidanaloga vor HBsAg-Verlust beendet werden, wenn die **HBV-DNA mindestens 3 Jahre negativ** bzw. nicht quantifizierbar war und eine **engmaschige Kontrolle** nach Therapiestopp gewährleistet ist [3, 0].

Konsens: 90,3% (Konsensuskonferenz)

Neu 2020

Leitlinienadaption EASL Clinical Practice Guideline HBV 2017

➤ **Patienten heilen aus (HBsAg Verlust, 10%) bzw. brauchen keine weitere antivirale Therapie (HBV-DNA niedrig, 60%)**



At risk

ETV	870.5	644.8	439.1	339.3	262.0	203.5	165.6	137.4	103.9
TDF	357.0	237.8	182.1	120.8	85.3	68.4	46.8	35.0	23.3

n=1.420
 (n=981 Entecavir / ETV,
 n=481 Tenofovir / TDF)
Früherer virologischer & klinischer Relapse nach TDF

Hepatitis Delta

- Chronische Hepatitis Delta ist selten aber ist die schwerste Form der chronischen Virushepatitis
- Bei jeder chronischen Hepatitis B soll auf Hepatitis Delta getestet werden
- Erstmals spezifische Therapie für Hepatitis Delta: Bulevirtid (Hepatitis B/D Entry-Inhibitor)



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/312782/2020
EMA/H/C/004854

Bulevirtid

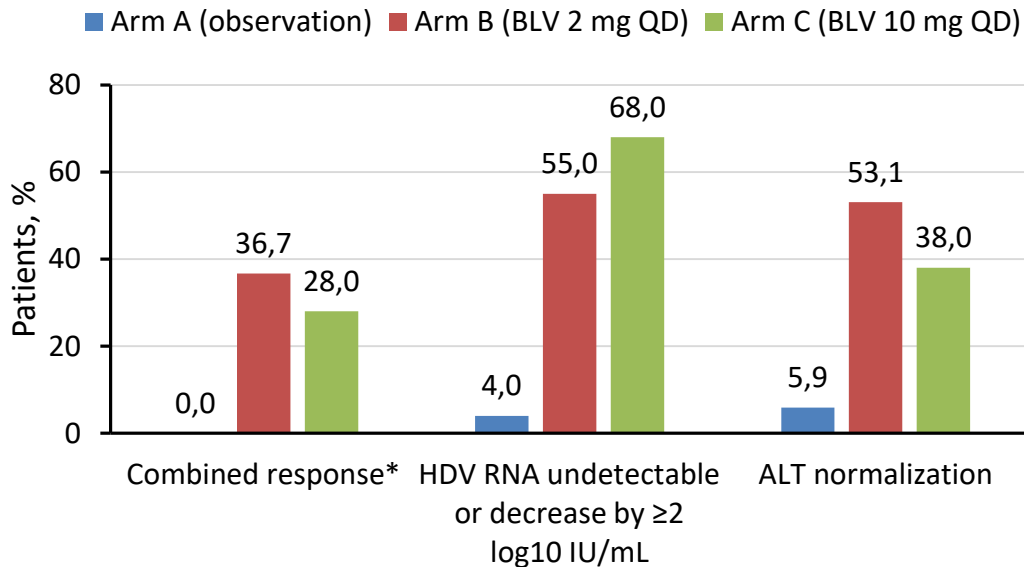
Übersicht über Bulevirtid und warum es in der EZ zugelassen ist

- Patienten mit kompensierter Lebererkrankung.
- Die empfohlene Dosis Bulevirtid beträgt täglich eine 2-mg-Injektion unter die Haut. Bulevirtid kann allein oder in Kombination mit einem „Nukleosid-/Nukleotid-Analogen“ zur Behandlung der Hepatitis-B- Grundinfektion angewendet werden. Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie der Patient daraus einen Nutzen zieht.
- Das Arzneimittel ... darf nur von einem Arzt eingeleitet werden, der in der Behandlung von Patienten mit HDV-Infektionen erfahren ist.

Therapie der Hepatitis Delta mit Bulevirtid (BLV)

Interim-Analyse Phase 3 Studie und Real-World

Efficacy endpoints



- n=150 patients
- 57.3% of patients were male, 82.7% white, and the mean age was 41.8 years
- HDV RNA levels were 5.05 log₁₀ IU/mL and ALT mean levels were 110.9 U/L
- 47.3% of patients had compensated liver cirrhosis

Erste Erfahrungen in der klinischen Praxis:

- gute Verträglichkeit
- Besserung Viruslast & Leberwerte, teilweise auch Endpunkte
- einzelne Patienten sprechen nicht an

Patient	Baseline HDV-RNA (cop/mL)	Week 4 HDV-RNA (cop/mL)	Week 8 HDV-RNA (cop/mL)	Week 12 HDV-RNA (cop/mL)	Week 16 HDV-RNA (cop/mL)
1	13,200	non detectable	non detectable	<3,000	<3,000
2	541,000	non detectable	non detectable	<3,000	5,380
3	>24,50,000	6,240,000	>24,500,000	>24,500,000	>24,500,000
4	>24,500,000	5,030,000	1,150,000	255,000	665,000*
5	>24,500,000	>24,500,000	1,980,000	1,060,000	980,000
6	2,260,000	249,000	118,000	29,500	27,600
7	<3,000	5,230	<3,000	n.a.	<3,000

Hepatitis C

Update Deutsche Leitlinie 2018 und 2020

S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV) -Infektion“

AWMF-Register-Nr.: 021/012

Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis-C-virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection

AWMF-Register-No.: 021/012

Autoren

Christoph Sarrazin^{1*}, Tim Zimmermann^{2*}, Thomas Berg³, Ulf Peter Neumann⁴, Peter Schirmacher⁵, Hartmut Schmidt⁶, Ulrich Spengler⁷, Jörg Timm⁸, Heiner Wedemeyer⁹, Stefan Wirth¹⁰, Stefan Zeuzem¹¹

Leitlinie

 Thieme

Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion

AWMF-Register-Nr.: 021/012

Autoren (Steuergruppe)

C. Sarrazin^{1,8}, T. Zimmermann^{2,3}, T. Berg⁴, H. Hinrichsen⁵, S. Mauss⁶, H. Wedemeyer⁷, S. Zeuzem⁸

Hepatitis C - Therapieindikation

Empfehlung 2.1	EG	LoE
❖ Alle Patienten mit replikativer HCV-Infektion (HCV-RNA nachweisbar) sollen antiviral behandelt werden	A	1a
❖ Bei einer Erstdiagnose einer HCV-Infektion mit typischer Konstellation einer chronischen Infektion kann die antivirale Therapie umgehend begonnen werden. ❖ ...	0	
<i>Starker Konsens 100%</i>		

Neue Definition Chronische Hepatitis C

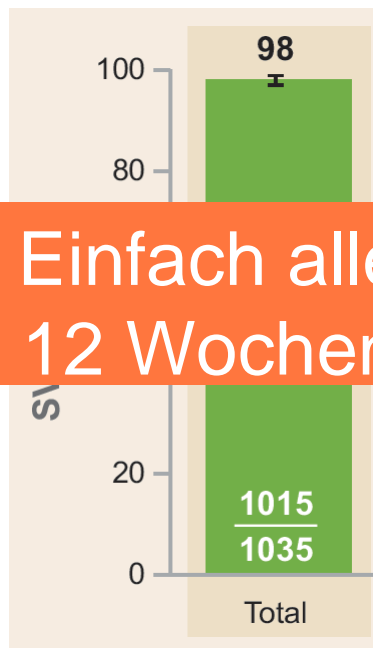
- **positive HCV RNA und**
 - **Fehlende Hinweise für eine akute / kürzlich erworbene HCV Infektion**

Hepatitis C - Therapie

Velpatasvir/Sofosbuvir

Genotyp 1-6

(alle Pat. mit virolog. Outcome, mITT)



Einfach alle
12 Wochen

Glecaprevir/Pibrentasvir

Genotyp 1-6

(alle Pat (ITT), nicht GT3 TE)

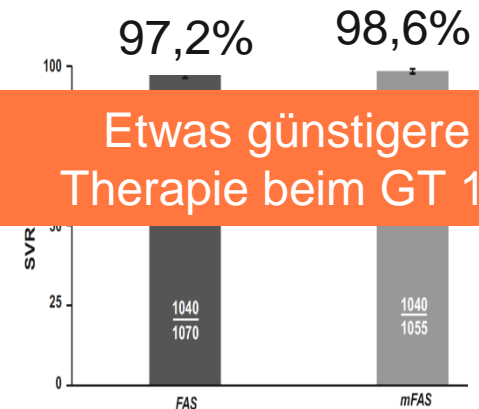


Bei vielen 8
Wo möglich

Grazoprevir/Elbasvir

Genotyp 1b, 12 Wo.

(alle Pat (FAS) & ohne Abbruch unabhängig der Therapie (mFAS))



Etwas günstigere
Therapie beim GT 1b

SVR mit und ohne NS5A
RAS 28, 30, 31, 93:
94,7% vs. 99,6%

pangenotypisch

cave Genotyp 3 Zirrhose/Vortherapie

HCV-Screening in der Allgemeinbevölkerung

n=4.323 (Stadt n=29 Praxen) und n=9.321 (Land n=46)

	Hamburg	Schleswig-Holstein
	4.291	9.259
HCV-Ak pos.	23 (0,54%)	46 (0,50%)
HCV-RNA pos.	4 (0,09%)	7 (0,08%)
unknown RNA pos.	3 (0,07%)	5 (0,05%)



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Über den G-BA Themen Richtlinien

Startseite // Presse // Pressemitteilungen und Meldungen // Screening auf Hepatitis B und C neu

Pressemitteilung | Methodenbewertung

Screening auf Hepatitis B und C neuer Bestandteil des Gesundheits-Check-ups

**Einmaliger Hepatitistest im
Check-up 35
seit Oktober 2021
(Teilnahme ca. 40-50%)**

so schwer geschädigt, dass eine Lebertransplantation nötig sein kann. Dieser schwere Verlauf kann durch die frühzeitige Gabe von antiviralen Medikamenten sehr wirksam verhindert werden.

- Rate an HCV-RNA pos. Patienten (16% der Ak-pos.)
- HCV-Risikofaktor bei 75% der RNA pos. (erhöhte Leberwerte, Bluttransfusionen, Tätowierung, i.v.-Drogen, Migration)
- HCV-Ak+HBsAg im Check-up 35 neben Lipide, Gluc, Urin-Stix

Check-up 35 – erste Daten



Statistik 01.10.21-30.11.21

Gesamte Anforderungen HBV und HCV im Rahmen der GESU: **4718**

Positive HBsAg: 23

Davon positiv im HBSAG-Bestätigungstest: 22

Davon positive HBV-DNA: 20 → 19 wurden als Erstbefund nach §7 des IfSG an das zuständige Gesundheitsamt gemeldet

Davon negative HBV-DNA: 2

Positive HCV-Antikörper: 56

Davon positive HCV-RNA: 10 → 8 wurden als Erstbefund nach §7 des IfSG an das zuständige Gesundheitsamt gemeldet

Davon negative HCV-RNA: 46

Bei Erstbefunden folgte zum Ausschluss einer unspezifischen Reaktion ein HCV-Immunoblot als Bestätigungstest.

Positiv: 16

Fraglich: 16

Negativ: 14

n=4.718 Anforderungen

➤ n=19 neue HBV Infektionen (0,4%)

➤ n=8 neue HCV-Infektionen (0,1%)

Zusammenfassung

➤ Hepatitis A und E

- Erwerb in D & auf Reisen, selbst-limitierend, selten chronisch / Therapie, extrahepatisch (Hepatitis E)

➤ Hepatitis B

- Standardtherapie mit Nukleos(t)iden etabliert
- Beendigung der Therapie im Einzelfall
- neue Therapieoptionen in Entwicklung

➤ Hepatitis D (delta)

- selten, schwer im Verlauf – Bulevirtid als neue Therapie

➤ Hepatitis C

- hocheffektive, einfache, nebenwirkungsfreie DAAs
- cave HCC Entwicklung nach SVR
- Herausforderung Diagnose stellen!