

Therapie der Virushepatitis

Prof. Dr. med. Stephan vom Dahl
Klinik für Innere Medizin
St. Franziskus-Hospital Köln
Akadem. Lehrkrankenhaus der Universität zu Köln

Gemeinsame Fortbildung für Ärzte und Apotheker,
St. Franziskus-Hospital Köln, 6.11.2006



Themen

- **Natürlicher Verlauf und Epidemiologie**
- **Wie kann die Prophylaxe aussehen ?**
- **Möglichkeiten und Grenzen der Impfung**
- **Was soll die medikamentöse Therapie eigentlich erreichen ?**
- **Medikamentöse Therapie – Standards**
- **Neue Substanzen**
- **Begleitende Maßnahmen**

Neue Fakten

- 6 % der Weltbevölkerung infiziert
- 20 Mio. Neuinfektionen pro Jahr
- 2.000 000 Neuinfektionen durch verunreinigte Kanülen
- 0,1 % UK, aber 8 % Südeuropa infiziert
- 0,5 % in Deutschland infiziert

Natürlicher Verlauf und Epidemiologie der Hepatitis B

Chronische Hepatitis B

- Zehnthäufigste Todesursache weltweit¹
- 400 Millionen Betroffene weltweit
 - 4 Millionen in West-Europa
 - 500 000 in Deutschland²
 - 1.25 Millionen in den USA^{3,4}
- 4000 - 5500 Todesfälle jährlich in den USA⁵
- ~30% der Patienten mit einer chronischen HBV- Infektion entwickeln eine Zirrhose oder ein HCC

1. World Health Organization. 2002.
2. RKI, *Epidemiologisches Bulletin* Nr.2 Jan. 2004
3. Lok AS. *Gastroenterology*. 2001;120:1828–1853
4. Lee W. *N Engl J Med*. 1997;337:1733–1745
5. Moyer LA and Mast EE. *Am J Prev Med*. 1994;10(suppl):45–55

Infektionswege

- Sexuelle Exposition
- IV-Drogenabusus
- Operativ-diagnostische Eingriffe
- Wohngemeinschaft mit Virusträgern
- Injektionen im Ausland

Prophylaxe =
Expositionsprophylaxe und
Impfprophylaxe

Impfung bei Hepatitis B

- Engerix B[®] Erwachsene
 - 0,1,6 Monate oder 0,1,2,12 Monate
 - Dialysepatienten: nur Monoimpfstoff, doppelte Dosis, Impfschema: 0,1,2,6 Monate
- Twinrix[®] Erwachsene
 - 0,1,6 Monate oder Tag 0, Tag 7, 21, Monat 6
- HBVaxPro[®] Erwachsene: idem zu Engerix B

Wer soll gegen Hepatitis B geimpft werden ?

- Kinder bis zum 18. LJ
- HB-gefährdetes Personal und Auszubildende
- Dialysepatienten, Patienten mit häufiger Übertragung von Blut oder –bestandteilen
- Personen mit chronischen Lebererkrankungen
- HIV-positive Patienten ohne HBV-Marker
- Durch Kontakt mit HBs-Ag-positiven Patienten gefährdete Personen in Familie oder Wohngemeinschaft, Sexualpartner

Epidemiol. Bulletin (2005) 30, 257-272

Wer soll gegen Hepatitis B geimpft werden ?

- Patienten in psychiatrischen Einrichtungen
- Besondere Risikogruppen
- Durch Kontakt mit HBs-Ag-Trägern gefährdete Personen in Gemeinschaftseinrichtungen
- Reisende in Regionen mit hoher HBs-Ag-Prävalenz bei längerfristigem Aufenthalt

Epidemiol. Bulletin (2005) 30, 257-272

Kontrollen des Impferfolgs

- Bei unter 40jährigen Personen und Kindern nicht erforderlich
- Kontrolle des Anti-HBs-Titers bei medizinischem Personal sinnvoll

Bei ausbleibendem oder schwachem Impferfolg

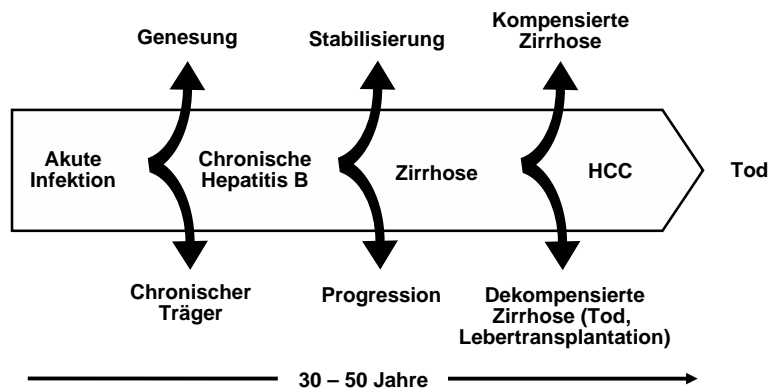
- Low-Responder (Anti-HBs 10-99 U/l 4-8 Wochen nach Grundimmunisierung): Booster-Impfung
- Non-Responder (Anti-HBs <10 U/l 4-8 Wochen nach Grundimmunisierung): sofortige Wiederimpfung

Eine Impfung ist bei der Hepatitis C derzeit nicht möglich

Empfehlungen zur Prophylaxe unter

<http://www.rki.de>

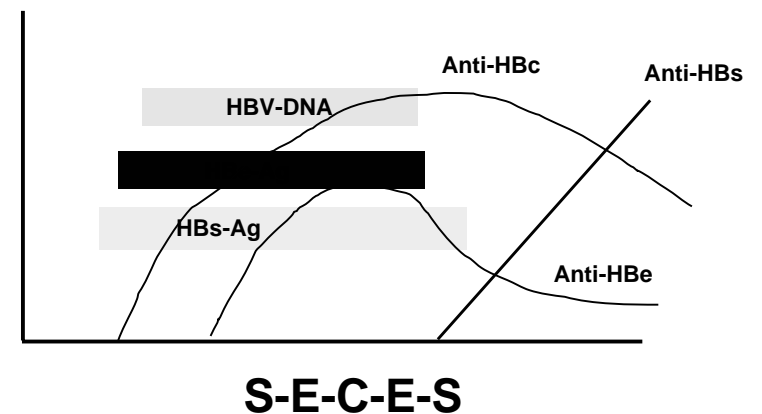
Natürlicher Verlauf der Hepatitis-B-Infektion



HCC = hepatozelluläres Karzinom

Feitelson *Lab Invest* 1994

Serologischer Verlauf



Ist eine akute Virushepatitis nach 6 Monaten noch nicht ausgeheilt, spricht man von einer chronischen Hepatitis.

Was soll die medikamentöse Therapie eigentlich erreichen ?

Klinische Therapieziele

- Symptomatik verbessern
- Progression zur Zirrhose aufhalten
- Lebenserwartung verbessern
- Entwicklung von Zirrhosekomplikationen aufhalten
- Hepatozelluläres Carcinom (HCC) verhindern
- Extrahepatische Komplikationen behandeln

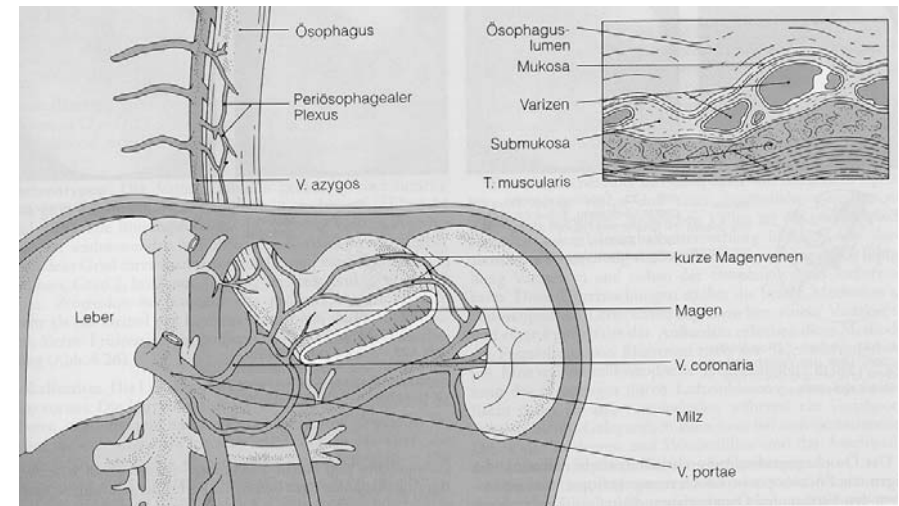
Beispiele für Komplikationen der Leberzirrhose

- Hepatische Enzephalopathie
- Ösophagus- oder Fundusvarizenblutungen
- Hepatozelluläres Carcinom
- Infektionen
- Aszites

Ösophagusvarizen

Klinische Einteilung der manifesten HE

- Grad I: gestörter Schlaf-Wach-Rhythmus, Unruhe, Reizbarkeit, Apathie, Ziellosigkeit
- Grad II: offensichtliche Persönlichkeitsveränderungen, Müdigkeit, Desorientiertheit, Gähnen, Vergesslichkeit, Flapping tremor
- Grad III: Somnolenz, Stupor, Verwirrtheit, gestörte Artikulation
- Grad IV: Koma



Silverstein: Gastroenterologische Endoskopie

Therapieindikation bei Hep. B

Besonders behandlungsbedürftig sind Patienten mit

- Hoher Entzündungsaktivität
- Fibrose
- Zirrhose
- Dekompensierte Zirrhose

Quantitative Therapieziele

- Normalisierung der Transaminasen (GOT, GPT)
- HBe-Serokonversion, HBV-DNA negativieren, Abfall der HBV-DNA auf 10^5 Kopien/ml
- HBsAg-Verlust
- Verbesserung der Histologie

Keine Therapieindikation (anders als bei Hepatitis C !)

Patienten mit

- fehlender Replikation
- niedriger Replikation, Grenzwert ca. 10^5 Kopien/ml
- keiner relevanten entzündlichen Aktivität

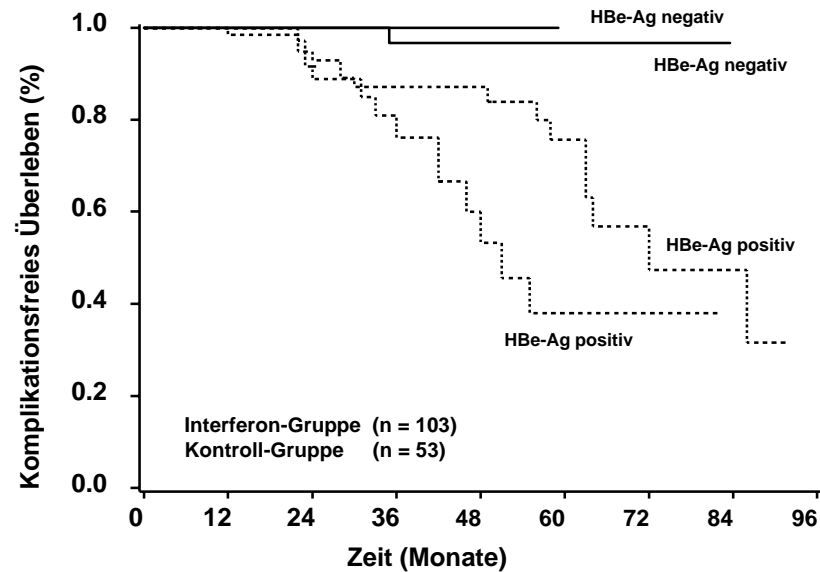
Günstige Parameter für die Therapie der Hepatitis B

- Geringe Virusreplikation, HBV-DNA niedrig
- Hohe Entzündungsaktivität d. h. gute Immunreaktion: hohe Transaminasen, hohe histologische Aktivität
ikterische Hepatitis anamnestisch,
kurze Krankheitsdauer,
Infektion als Erwachsener

Standards der medikamentösen Therapie

Medikamentöse Therapieoptionen

- Interferon α -2a, Roferon® oder
- Interferon α -2b Intron A®
beide ca. 5-10 Mio. I.E. 3x/Woche
- PEG-Interferon Pegasys®, 135-180 μ g
s.c./Woche
PegIntron®, 0,5-1,5 μ g/kg
KG s.c.
- Lamivudine Zeffix®, 100 mg/d
- Adefovir Hepsera®, 10 mg/d
- Entecavir Baraclude®, 0.5-1.0 mg/d



Niederau, Heintges, Lange et al. New Engl J Med 1996; 334:1422-1427.

Unerwünschte Interferon-Wirkungen

- Neutropenie
- Anämie
- Thrombozytopenie
- Thyreopathie wird schlechter
- Psych. Nebenwirkungen
- Herz-Kreislaufwirkungen
- Flare up der Transaminasen
- Überempfindlichkeitsreaktionen
- Aggravation von Autoimmunerkrankungen
- Fieber, grippeähnliche Symptome
- Okuläre Veränderungen

Kontraindikationen der Interferon-Therapie

- Child-B-Zirrhose
- Autoimmunhepatitis
- Psychose, labil
- Neugeborene und Kleinkinder
- Schwangerschaft, Stillzeit
- Überempfindlichkeit
- Schwere vorbestehende Herzerkrankung

Perspektiven neuerer Substanzen

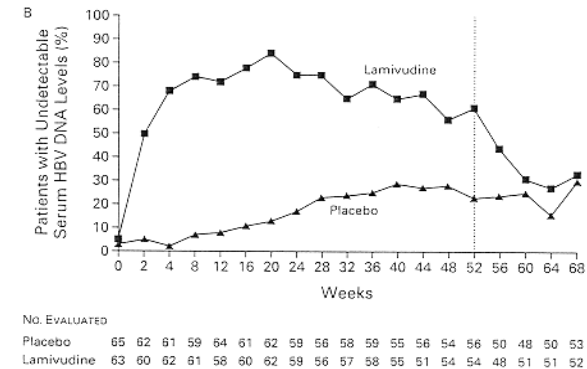
- Lamivudine
- Adefovir
- Entecavir

Lamivudin bei Hepatitis B

→ Lamivudin (Zeffix®)

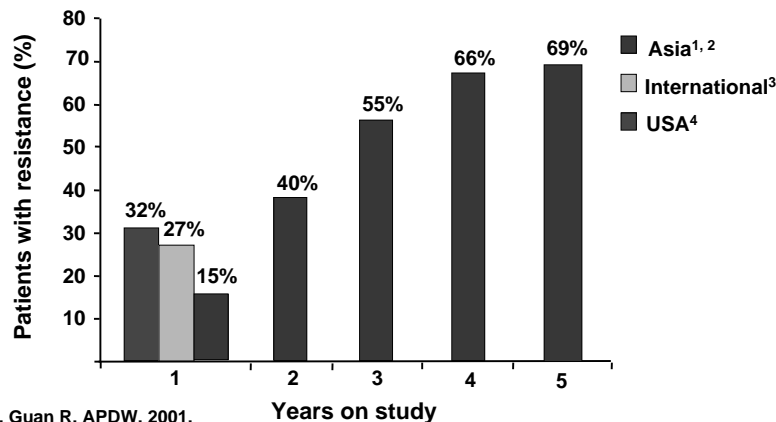
- Tablettentherapie: 100 mg/d
- Kaum Nebenwirkungen
- Hemmt die Virusreplikation
- Führt nur bei wenigen Patienten zu dauerhaftem Erfolg nach Absetzen
- Unter Therapie kann eine Mutantenentwicklung auftreten

Lamivudin bei Hepatitis B



Dienstag et al. NEJM 1999

Lamivudin-resistente YMDD-Mutationen



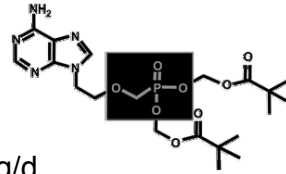
1. Guan R. APDW. 2001.
2. Leung N. EASL. 2002.
3. Tassopoulos NC. *Hepatology*. 1999.
4. Dienstag JL. *N Engl J Med*. 1999.

Klinischer Effekt von Lamivudine

- Placebokontrollierte Studie (436 Verum, 215 Placebo)
- Mittlere Behandlungsdauer 32 Monate
- Child-Pugh-Score ↑ (8.8 % Placebo, 3.4 % Lami)
- HCC (7.4 % Placebo, 3.9 % Lami)
- Nebenwirkungen in der Placebo-Gruppe doppelt so hoch (18 %)

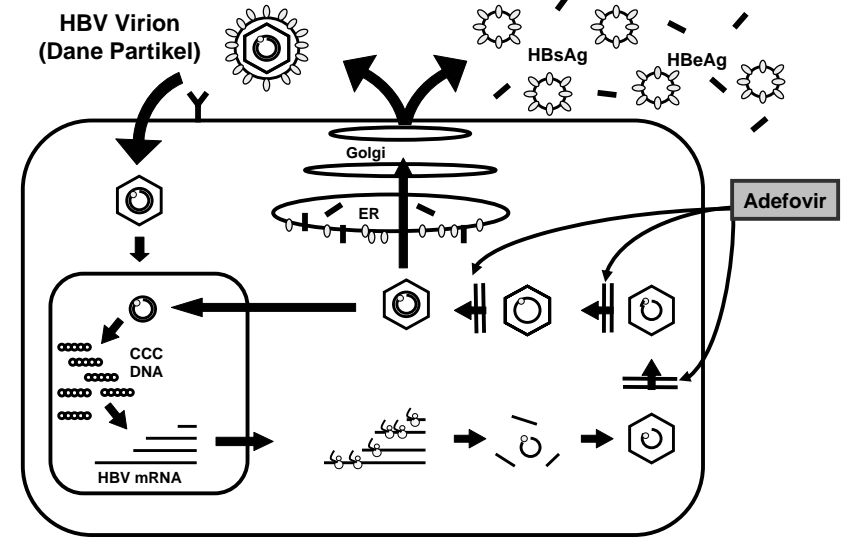
Liaw et al., *New Engl J Med* (2004)

Adefovir



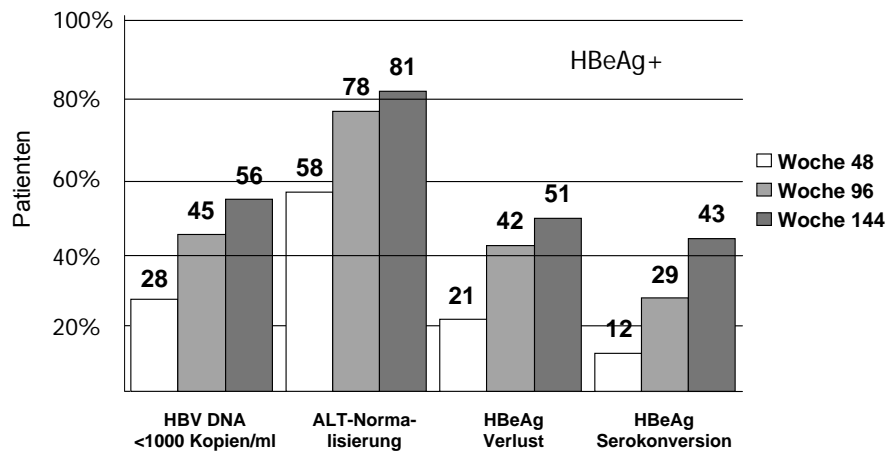
- Orales Nukleotidanalogen, 10 mg/d
- Gute Verträglichkeit
- Bei höherer Dosierung gelegentlich reversible Nierenschäden
- Seit 2003 als Hepsera™ zugelassen
- Wirksam auch bei Lamivudine-Virusmutanten
- Kaum Mutanten nach bis zu 3 Jahren Therapiedauer

Adefovir hemmt mehrere Schritte der HBV-Replikation



Adefovir

Wirksamkeit bei HBeAg+Patienten bis Woche 144



Marcellin et al. 2004 AASLD
*Kaplan-Meier Analyse

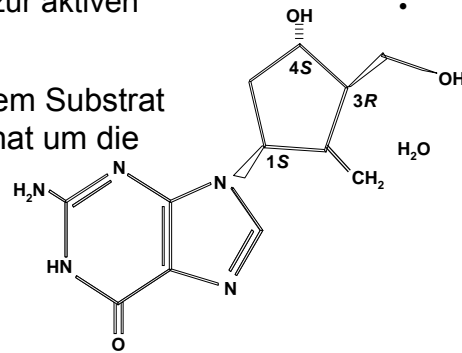
Behandlungsbezogene * Nebenwirkungen

	ADV (n=294)	Placebo (n=228)
Asthenie	13%	14%
Kopfschmerzen	9%	10%
Abdominalschmerzen	9%	11%
Übelkeit	5%	8%
Flatulenz	4%	4%
Diarrhoe	3%	4%
Dyspepsie	3%	2%

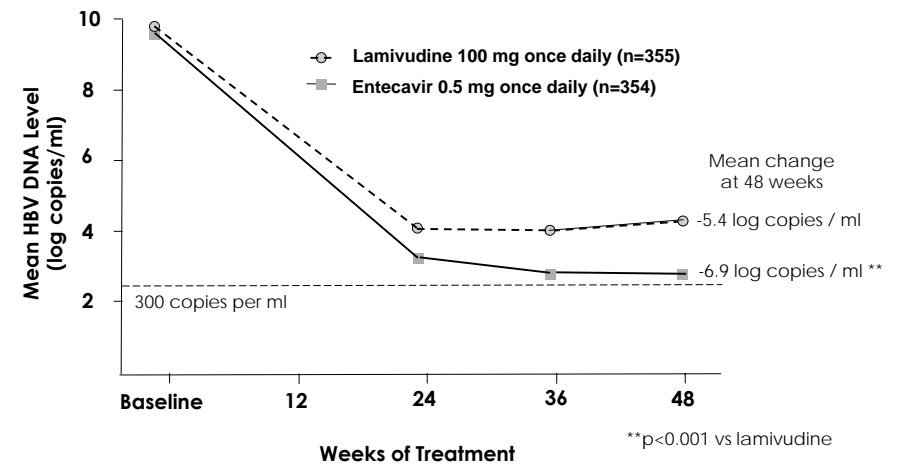
(Integrierte Phase-III Daten; Gepoolt aus Studie 437 und 438: 0-48 Wochen)
* Beobachtet bei ≥ 3% der mit ADV behandelten Patienten

Entecavir (ETV)

- Guanosin-Nucleosidanalogen
- Selektiver Hemmstoff der HBV-Replikation
- ETV wird phosphoryliert zur aktiven Triphosphat-Form
- Kompetiert mit natürlichem Substrat Deoxyguanosintriphosphat um die virale HBV Polymerase

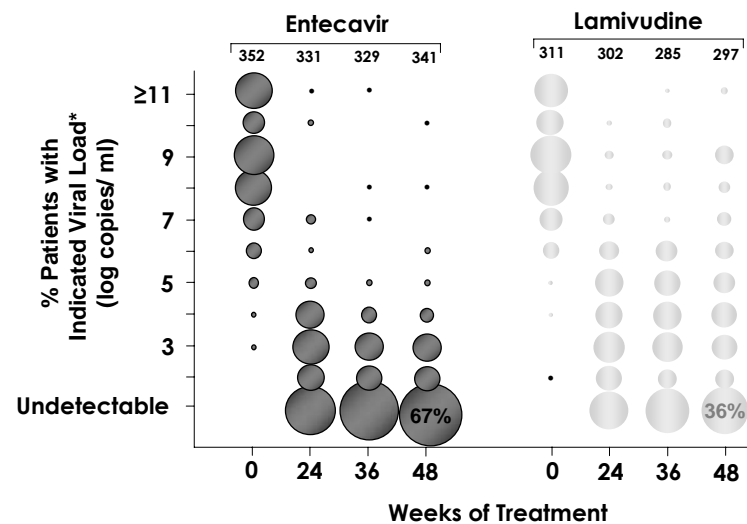


Mittlere HBV-DNA-Konzentration



Chang TT et al, NEJM 2006 ;354:1001-10

Patientenverteilung nach HBV-DNA-Konzentration



*Diameter of bubble is proportional to percentage of patients.

Chang TT et al, NEJM 2006 ;354:1001-10

Entecavir - unerwünschte Wirkungen

- Kopfschmerz
- Fieber
- Atemwegsinfekt
- Bauchschmerz
- Nasopharyngitis
- Müdigkeit
- Husten
- Diarrhoe

Ausprägung meist mild-moderat

Lai CL et al, NEJM 2006 ;354:1011-20

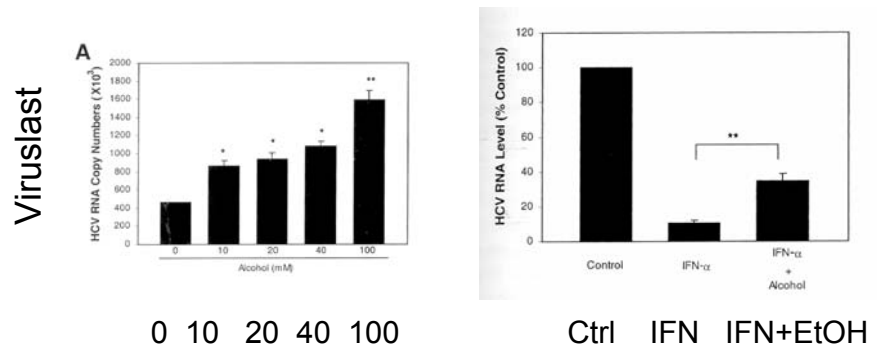
Begleitende Therapie

Natürlicher Verlauf der Hepatitis bei Alkoholkonsum

- Verstärkung der Leberschädigung
- Ausgeprägtere histolog. Veränderungen
- Zirrhose: bereits nach 15 Jahren
- HCC-Entwicklung beschleunigt
- Dosisabhängigkeit, Schwellenwert bereits bei 10 g Alkohol/d

Befrits, Scand J Gastroenterol (1995)
 Corrao, Hepatology (1998)
 Pessione, Hepatology (1998)
 Wiley, Hepatology (1998)
 Hezode, Aliment Pharmacol Ther (2003)

Alkohol potenziert in vitro die Virusreplikation und verringert die IFN-Ansprechrare



Zhang, Hepatology, 2003

Virushepatitis-Therapie

	akut	chronisch
Hepatitis A	supportiv	—
Hepatitis B	supportiv	PEG-IFN o. Nukleosid-analoga
Hepatitis C	ggf. PEG-IFN	PEG-IFN + Ribavirin

Monatliche Kosten der Therapie (lt. Rote Liste)

- Interferon 1000-2000 €
- PEG-IFN 1000-2000 €
- Lamivudine 115 €
- Adefovir 665 €
- Entecavir ca. 800 €

Fazit

- Keine Neuigkeiten bei der Impfung
- IFN-Therapie ist Standard, HBe-Ag+ spricht schlechter darauf an
- Lamivudine mit meßbarem klinischen Effekt, Number-needed-to-treat (NNT) bei 30 (HCC)
- Neuere Therapieoptionen Entecavir und Adefovir
- Wichtig: Alkoholkarenz
- Hepatitistherapie-Spezialisten aufsuchen, Umgebungsdiagnostik sehr wichtig
- Behandlungskosten

Aktuelle Leitlinien unter

<http://www.dgvs.de>