

Hepatitis in der Praxis

HEPATITIS

Patrick Schmid
Fachbereich Infektiologie / Spitalhygiene
Kantonsspital St. Gallen

Kantonsspital
St.Gallen



Plan

- **Wann daran denken**
- **Das Kreuzchen am rechten Ort!**
- **Wann zum Spezialisten?**
- **Therapie: jetzt + Zukunft**



Akute Hepatitis

- < 6 Monate
- A – B – (C) – D – E
- kommt in die Praxis
- DD: Schub einer chron. Hepatitis

Chronische Hepatitis

- > 6 Monate
- B – C – D
- muss gesucht werden !
- TA können normal sein



Akute Hepatitis

- **Plötzlicher Anstieg der Transaminasen**
ALT > AST >> GGT
- **Nausea**
- **Müdigkeit**
- **Oberbauchschmerzen**
- **Ev. Ikterus**
- **Ev. entfärbter Stuhl / brauner Urin**



Akute Hepatitis – Was ankreuzen?

IKIVI

Immunität, Autoimmunität, Syndrome

Mikrobio
Frohbergstr. 3, 9001 St. Gallen, Tel
akkreditiert ISO/IEC17025 (STS 168)

Fragestellung, Bemerkungen

Hepatitis aktiv, Infektiosität

- HAV IgM + HBV HBs Ag + HCV Ig
- HBV HBe Ag + anti-HBe
- HBV DNA quant. ² → s. Form. Molekularbiol.
- HCV RNA quant. ² → s. Form. Molekularbiol.
- EBV VCA IgM + CMV IgM

Yersinia

Rheumatoide Arthritis

- Cycl. Citr. Peptid (CCP) + Rheumafaktor
- Waaler Rose Test

Diabetes

- Inselzellen
- Glutamat Decarb. (GAD)

Entero Virus (Coxs., ECHO, Polio) IgM

Influenza A + Influenza B Virus

Hepatitis aktiv, Infektiosität

- HAV IgM + HBV HBs Ag + HCV Ig
- HBV HBe Ag + anti-HBe
- HBV DNA quant. ² → s. Form. Molekularbiol.
- HCV RNA quant. ² → s. Form. Molekularbiol.
- EBV VCA IgM + CMV IgM

Hepatitis durchgemacht

Gliadin IgG, Ig

Glomeruläre B

Glutamat Dec.

Inselzellen

Insulin Antikö

Intrinsic factor

Kälteagglutini

Kryoglobuline

Liver Kidney M

St.Gallen



akute Hepatitis – was ankreuzen? ⁶

1. Anti-HAV IgM, HBsAg, Anti-HBc IgM
2. 1. + HCV RNA
3. 2. + HBeAg, Anti-HBe
4. 2. + EBV IgM, CMV IgM
5. 2. + Anti-HEV



DD akute Hepatitis

Infektiöse Ursachen

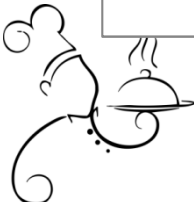
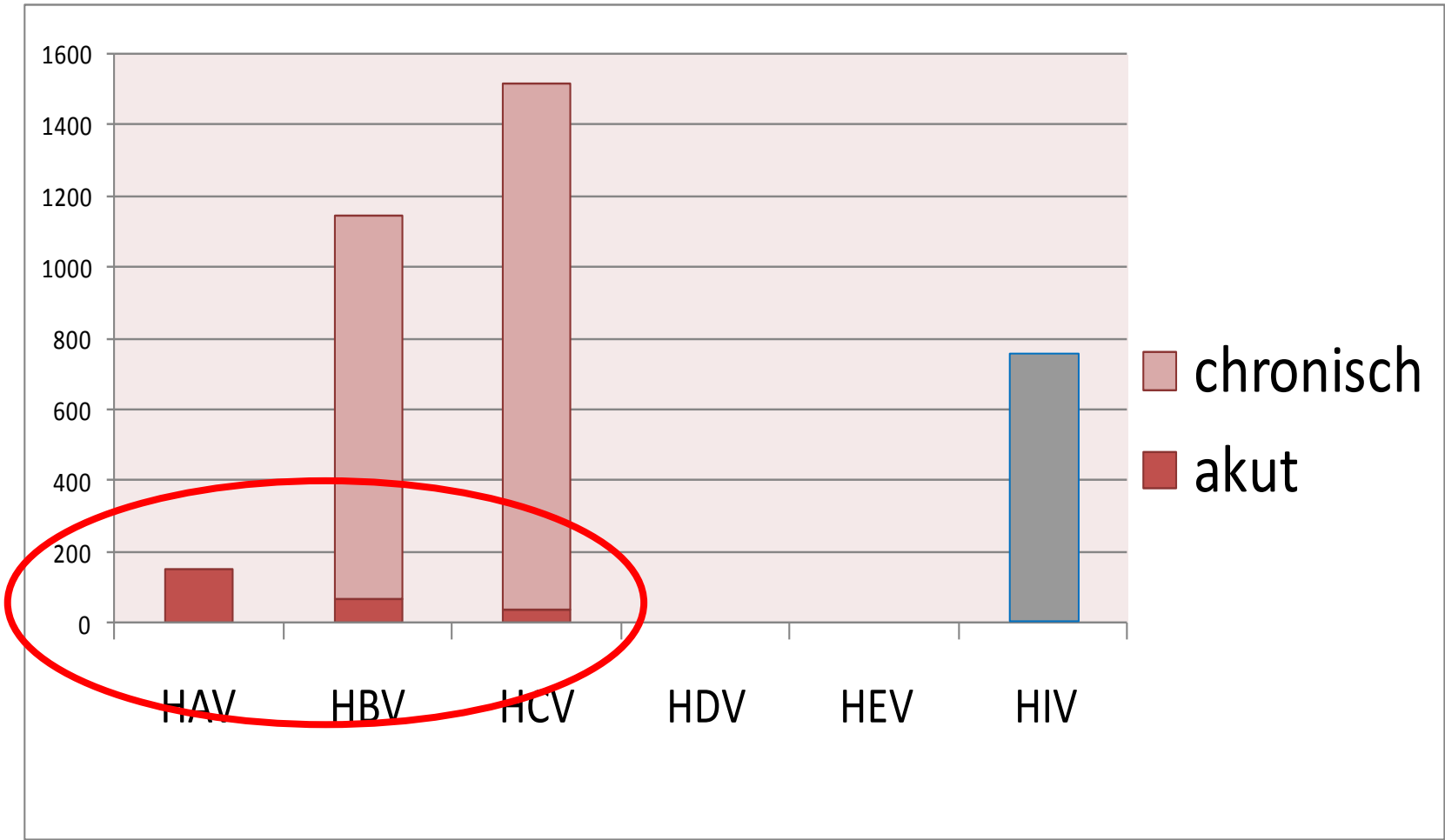
- **Hepatitisviren A-E**
ALT 10-100x ↑
- **EBV, CMV**
ALT 2-10x ↑
- **Begleithepatitis**
– V.a. Adeno-, Enteroviren...
ALT 2-5x ↑
- **selten: HSV, Coxiella, Brucellen, Leptospiren, HIV, Syphilis, Parasiten...**

Nicht infektiöse Ursachen

- **Alkohol** (AST: ALT > 2:1)
- **medikamentös**
- **toxisch**
- **Autoimmunhepatitis**
- ...



Hepatitis-Meldungen (CH 2009)

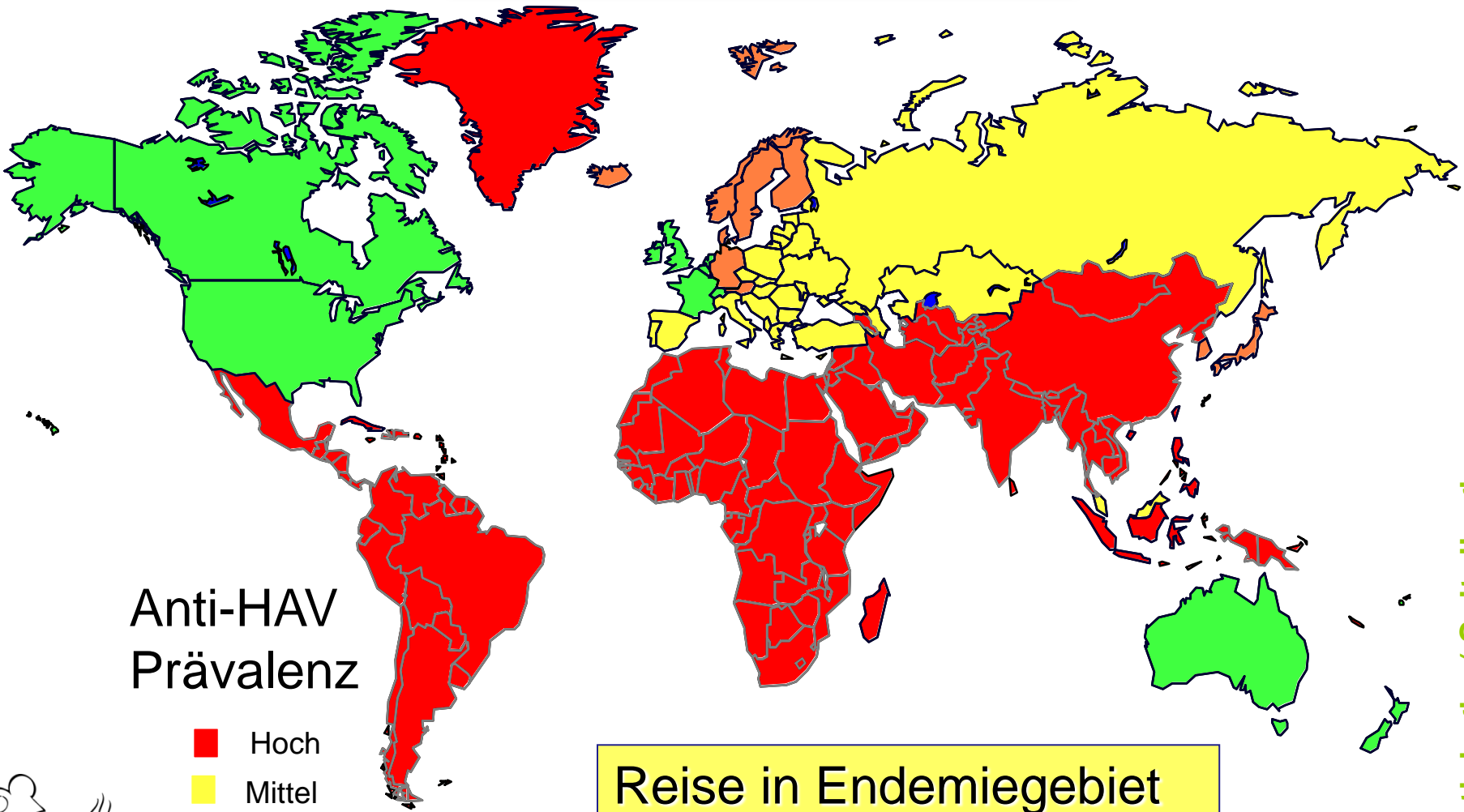


akute Hepatitis – was ankreuzen? ⁹

1. Anti-HAV IgM, HBsAg, Anti-HBc IgM
2. 1. + HCV RNA → Anti-HCV in 50% neg.
3. 2. + HBeAg, Anti-HBe → nur wenn HBsAg +
4. 2. + EBV IgM, CMV IgM → 2. Schritt
5. 2. + Anti-HEV → 2./3. Schritt od. Anamnese



Hepatitis A



Anti-HAV
Prävalenz

- Hoch
- Mittel
- Tief
- Sehr tief

Reise in Endemiegebiet

Risiko / Monat: 1 : 3000



Hepatitis A - das Wichtigste



- Fäkal-oral
- Inkubation: 30 Tage (10 - 50)
- beim Erw. meist symptomatisch !

Ikterus: >14 J → 75%

- Prognose gut / nie chronisch
 - Rez. Verlauf bis zu 1 Jahr möglich
 - Cholestatischer Verlauf ~2%



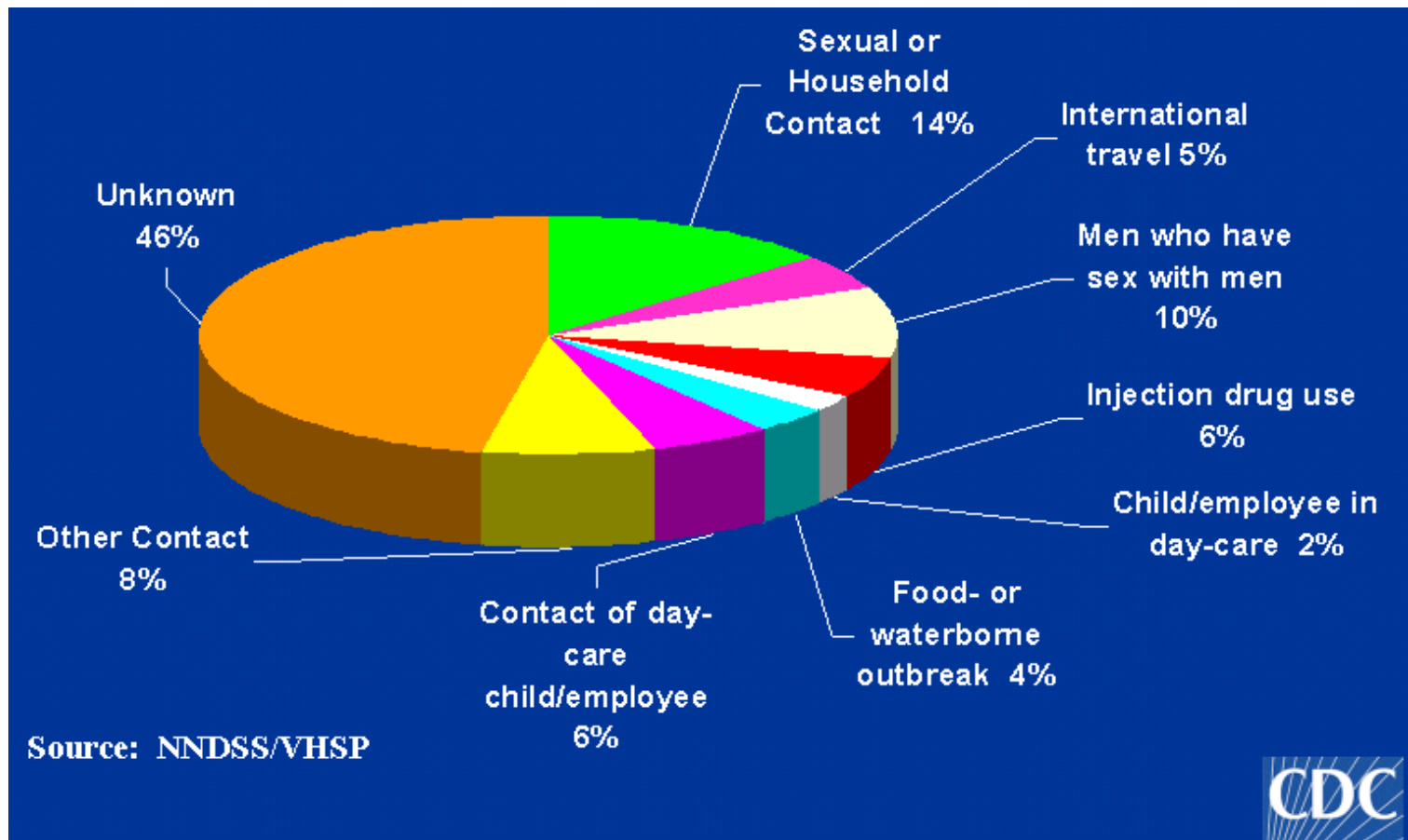
- **Komplikationen:**

- Fulminante Hepatitis ~0.01%

- v.a. ältere Personen, vorbestehender Leberschaden



Hepatitis A – Risikogruppen

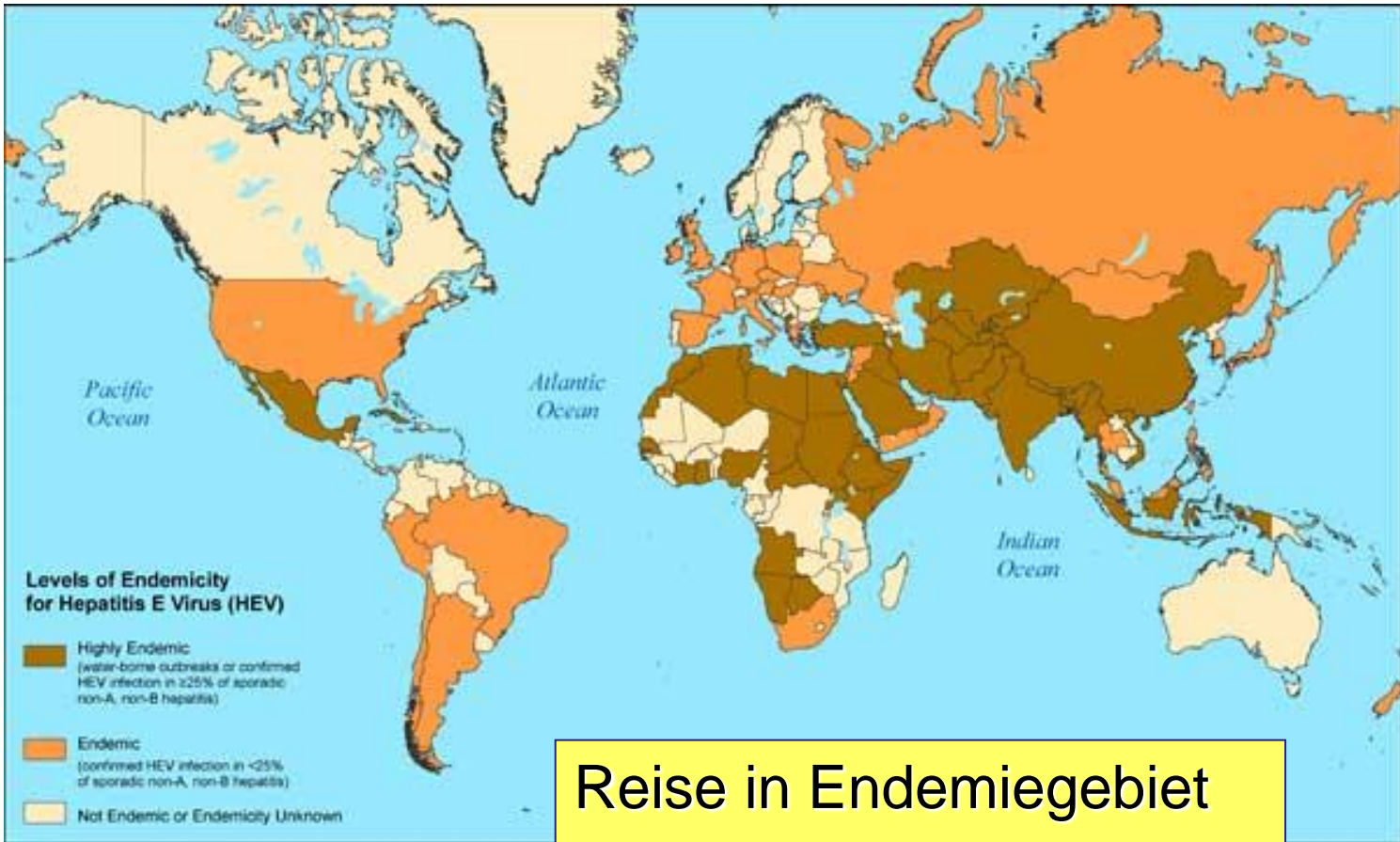


→ Prävention = Impfung !

Reisen, Drogen, **MSM** , berufliche Expo, chron. Lebererkrankung



Hepatitis E



Reise in Endemiegebiet
Risiko gering (<HAV)



Hepatitis E – das Wichtigste

- **Fäkal-oral**
- **Epidemien (Genotyp 1 + 2)**
 - **V.a. Sub-/Tropen** (z.B. Monsunzeit)
- **Sporadische Infektionen (G 3 + 4)**
 - **Europa und USA (autochthon)**
 - **Zoonose: Schweine, ...**
- **Verlauf wie HAV**
 - **fulminant bei Schwangeren** (Mortalität >10%)
 - **Chronische Verläufe nach Organtranspl.**
- **Impfstoff in klinischer Erprobung**

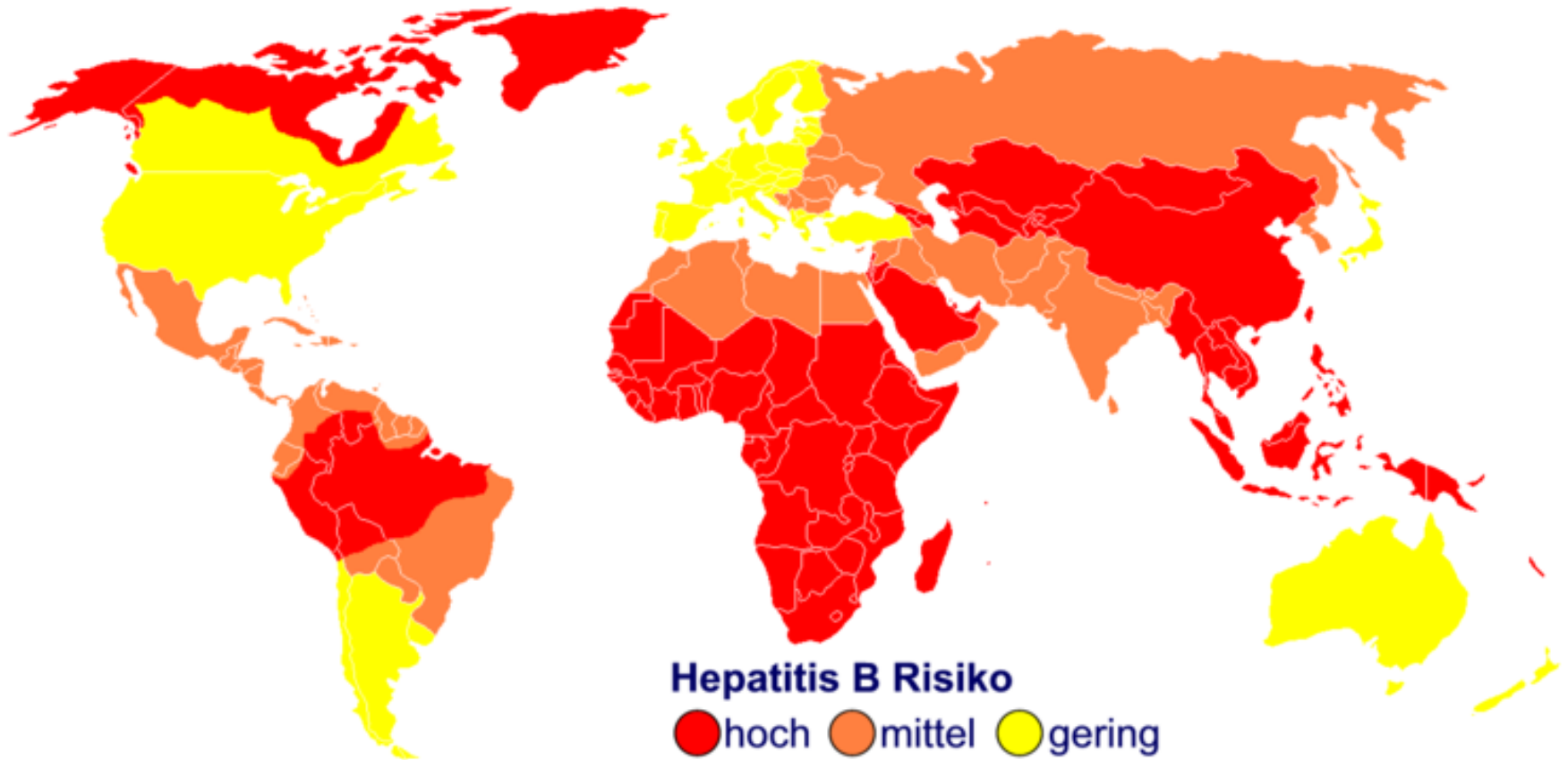


Akute Hepatitis - wie weiter?

- Meiden von Alkohol + Medikamenten
- Hospitalisation wenn:
 - INR > 1,7
 - Zeichen der hepatische Encephalopathie
 - Unmöglichkeit, sich zu ernähren (Erbrechen..)
- HAV
 - Keine antivirale Therapie
 - Antihistaminika oder Quantalan bei Pruritus
- HBV
 - antivirale Therapie idR nicht empfohlen
- HCV
 - Ev. Frühtherapie (nach 8-12 Wo)



Hepatitis B



350 Mio. CHB (75% Asiaten)
~1 Mio † / Jahr



Hepatitis B – das Wichtigste

- Übertragung: Geburt , Sex, Blut, (Speichel)
- Inkubation: 60-90 Tage (45-180)
- Infektionszeitpunkt:
 - Geburt → 98% chronisch
 - Erwachsenen → 5 % chronisch
- cccDNA
(*covalently closed circular DNA*)
 - bleibt im Zellkern der Hepatozyten auch bei “Ausheilung”
 - selten Reaktivierung möglich

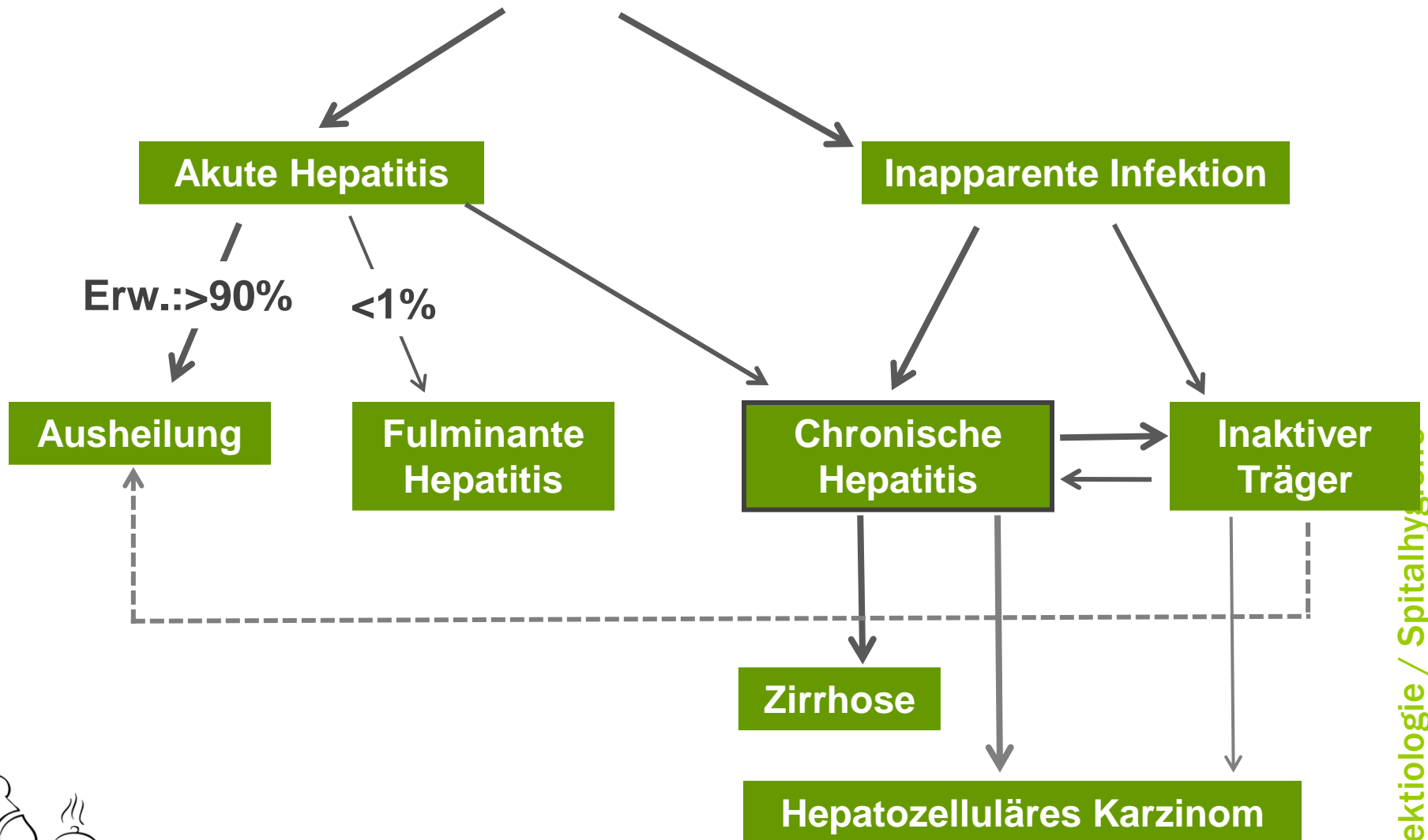


Hepatitis B – wann suchen?

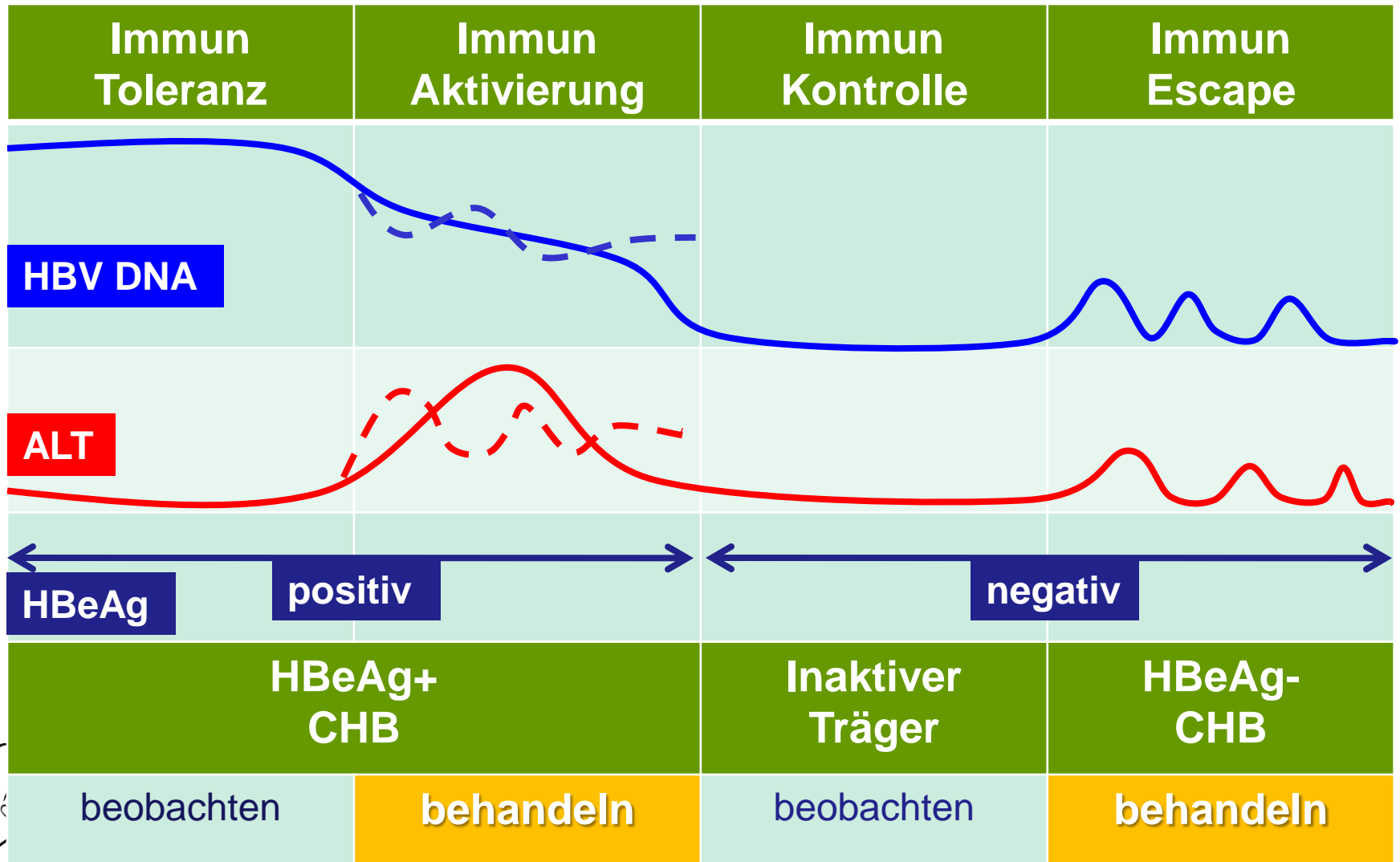
- **Geburt in Land mit hoher / mittlerer Prävalenz**
- **(Haushalts-) Partner von HBsAg+ Personen**
- **(St.n.) Drogenabusus**
- **Promiskuität, MSM, (St.n.) STD**
- **chronische ALT-Erhöhung**
- **Schwangerschaft**



Verlauf HBV-Infektion



4 Phasen der CHB



Abklärung bei CHB (HBsAg+)

- **HBV DNA quant. (PCR)**
- **HBeAg + Anti-HBe**
- **Biochemische Marker**
 - AST, ALT, GGT, AP, Bilirubin, INR, Albumin
 - AFP
- **Blutbild, inkl.Tc**
- **Komorbidity**
 - HDV, HCV, HAV, HIV
 - Fe-Status, Proteinelektrophorese...
- **Lebersonografie**
- **Ev. Fibroscan u/o Leberbiopsie**



Fall:

- **35-j. Mann, aus Türkei**
- **HBsAg pos > 6 Monate**
- **HBeAg neg, Anti-HBe +**
- **HBV-DNA: 3'500 IU/ml**
- **ALAT: 40, ASAT: 30**
- **INR + Albumin normal**

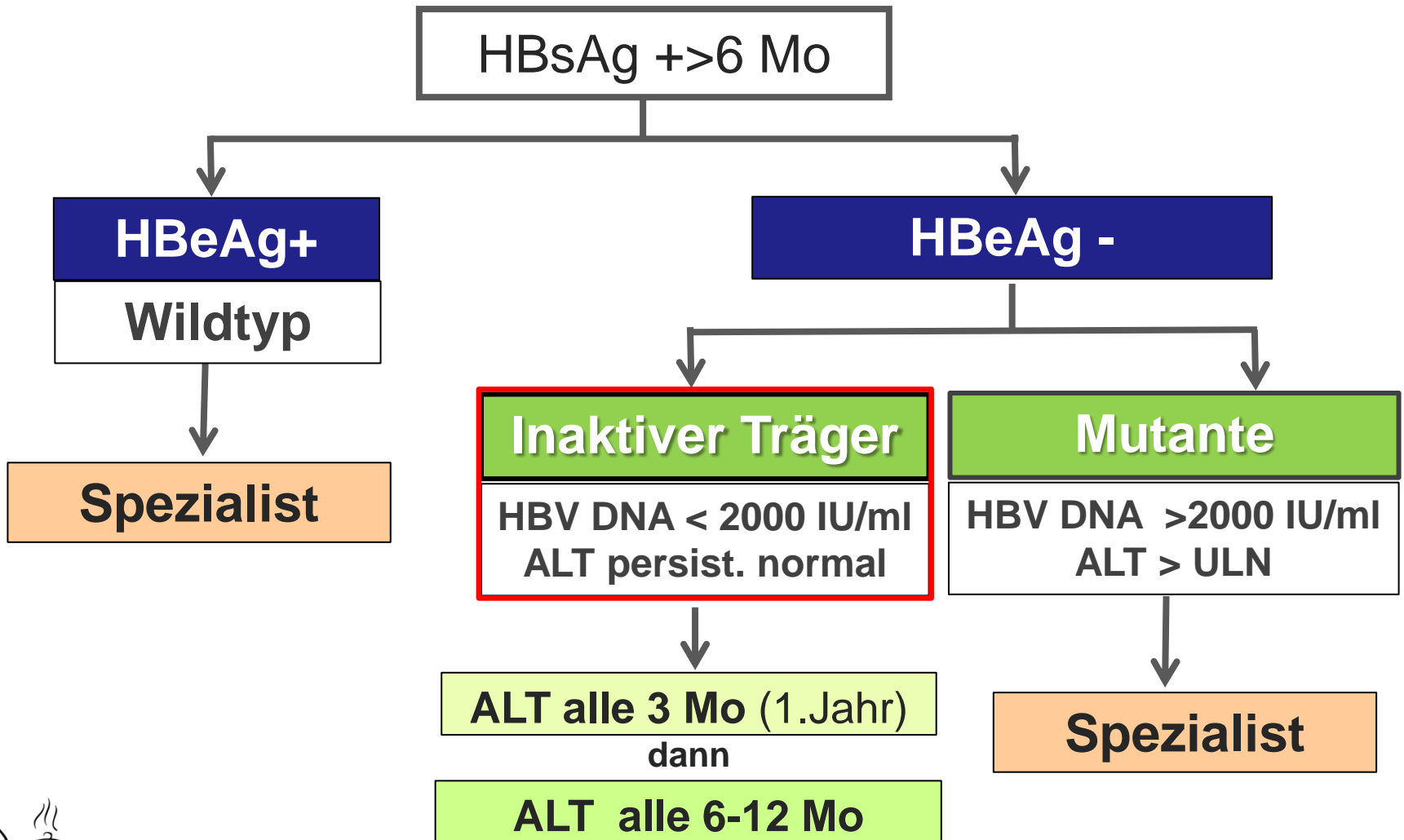


Wie weiter?

1. ALT jährlich
2. ALT + HBV-DNA 3-monatlich
3. Zum Spezialisten
4. Keine weiteren Kontrollen



Kontrollen bei CHB



Fall:

- HBeAg -
 - HBV-DNA > 2000 IU/ml → Def. Inaktiver Träger nicht erfüllt
 - ALT → grenzwertig
- Escape-Mutante möglich

1. ALT jährlich
2. ALT + HBV-DNA 3-monatlich
3. Zum Spezialisten
4. Keine weiteren Kontrollen



CHB: Wer soll behandelt werden?

- **Patienten mit aktiver CHB**

- HBsAg pos.
- HBV DNA $>2'000$ IU/ml
- ALT \uparrow ($>2x$ ULN) und/oder
- Histologie: \geq A2/F2

- **Kompensierte Zirrhose**

- bei nachweisbarer HBV-Replikation
- auch wenn ALT no u/o HBV-DNA < 2000 IU/ml



CHB: Therapie womit?

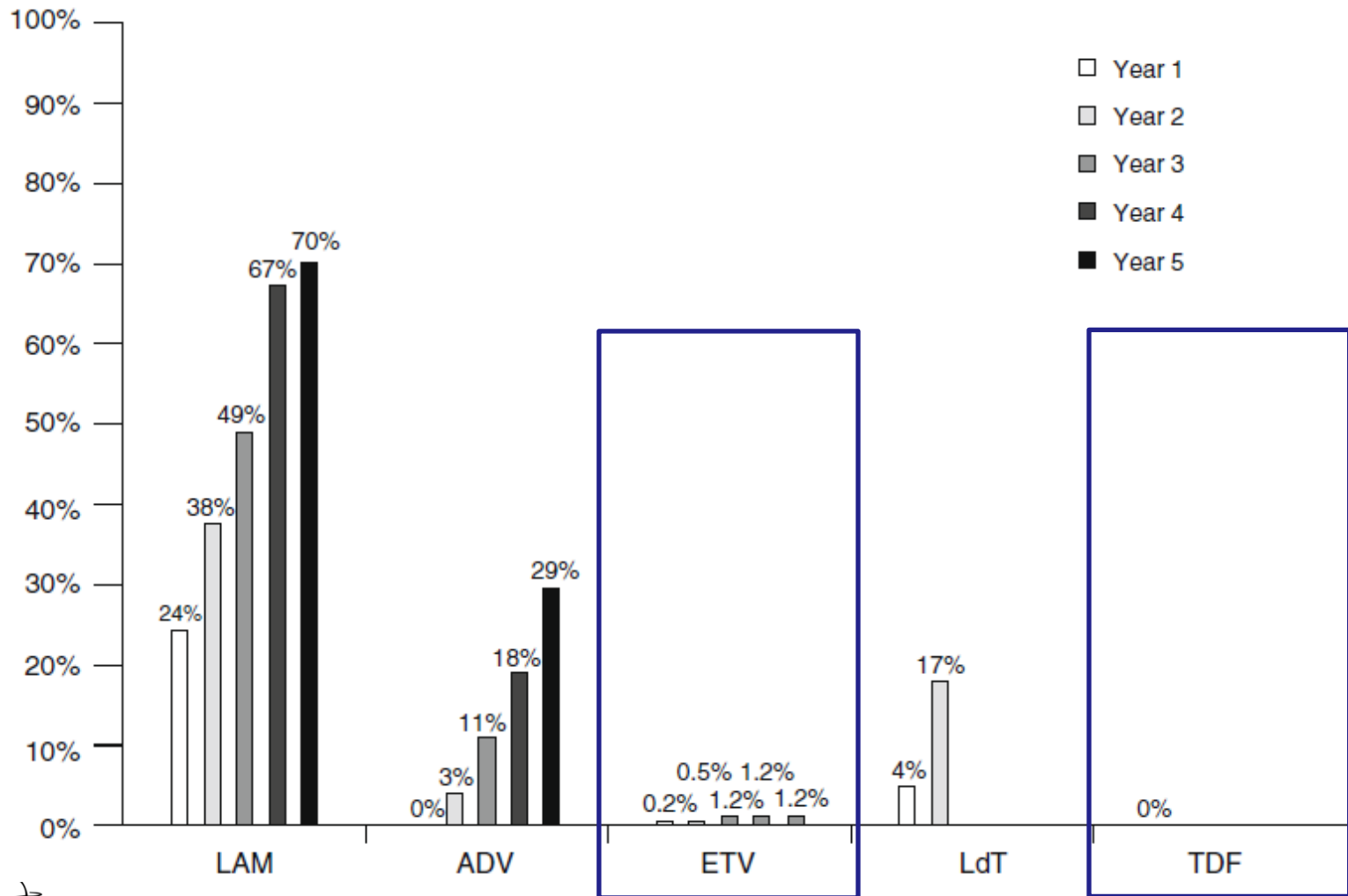
| PegInterferon |
|-------------------------|
| Interferon- α |
| PegInterferon- α |

| Nucleos(t)id Analoga | |
|----------------------|--------------|
| Lamivudin | (Zeffix®) |
| Adefovir | (Hepsera®) |
| Entecavir | (Baraclude®) |
| Telbivudin | (Sebivo®) |
| Tenofovir | (Viread®) |

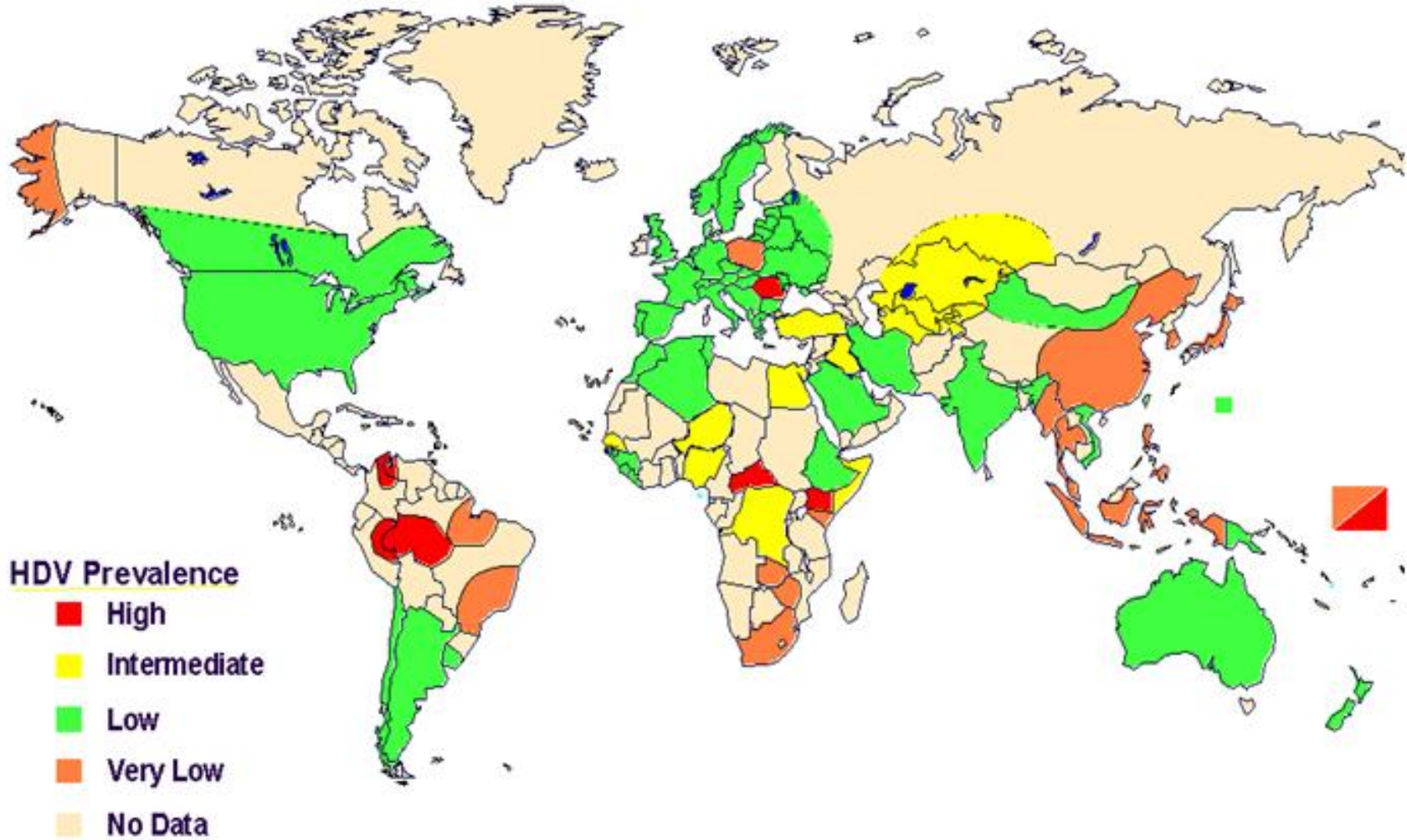
- **PegINF x12 Mo** → 10-30% anhaltende Remission
- **NUCs** → Gute VL-Suppression, aber meist relapse nach Absetzen



Nuc's: Resistenzraten

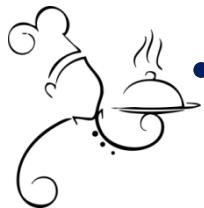
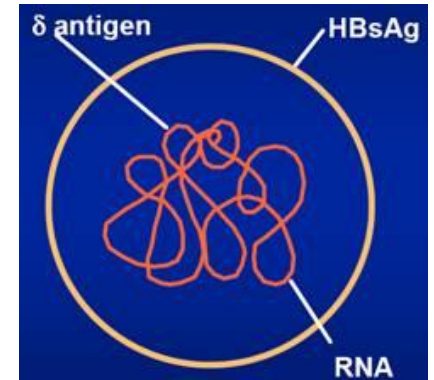


Hepatitis D

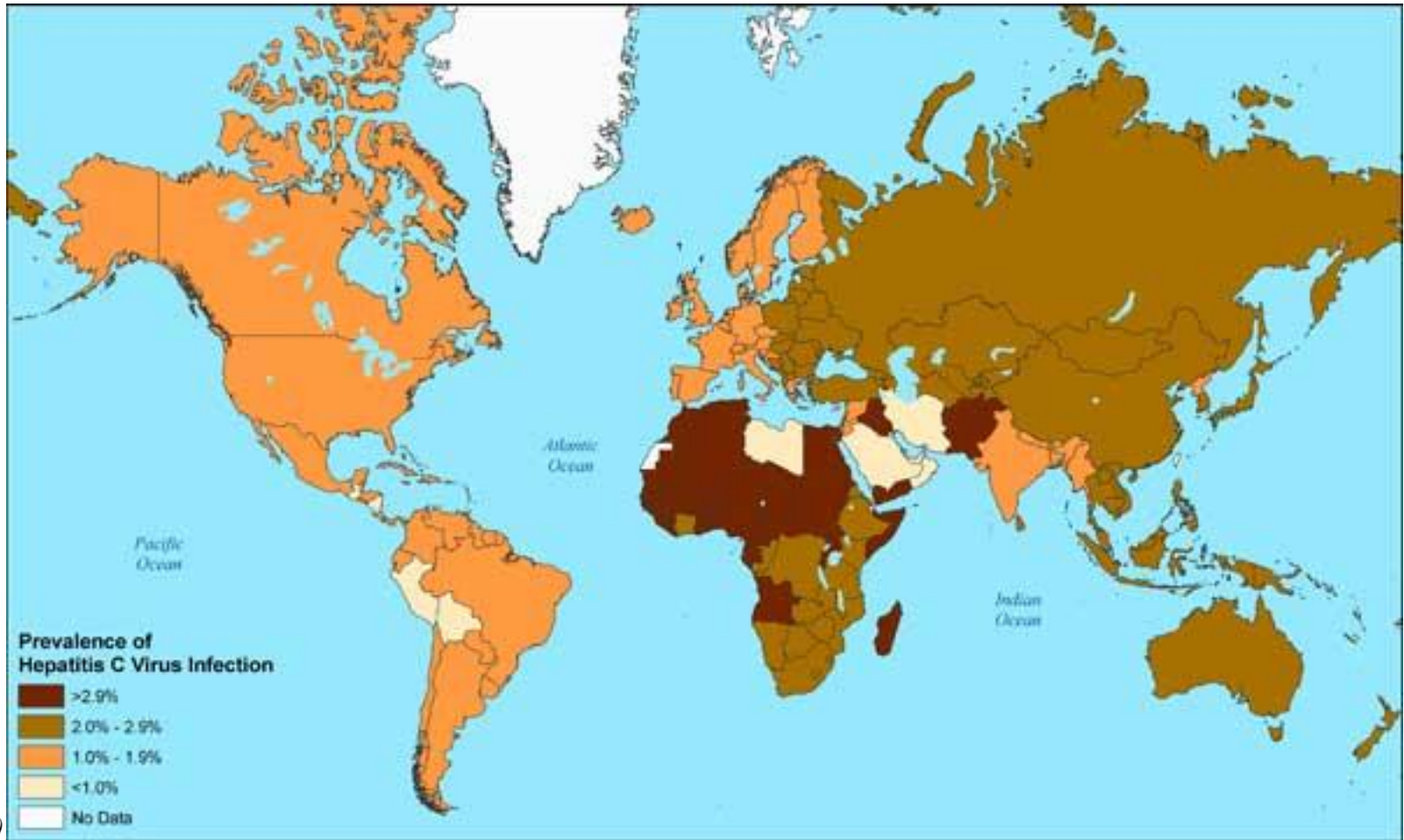


Hepatitis D – das Wichtigste

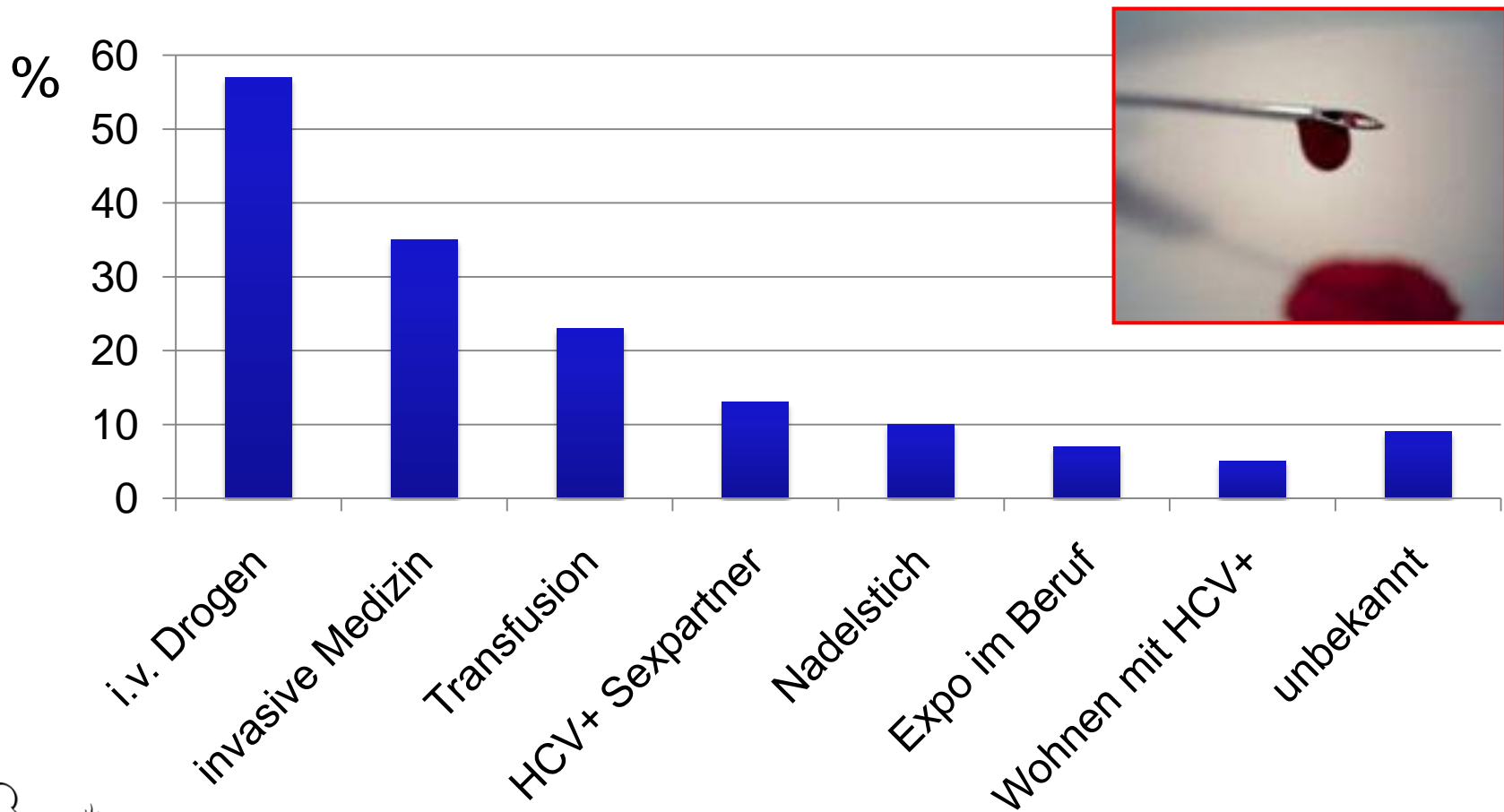
- Defektes Virus (keine eigene Hülle)
- Übertragung wie HBV
- Vorkommen
 - Rumänien, Mittelmeerraum
 - Einige Länder in Afrika, Mittel- und Südamerika
 - **CH: ~ 6% der HBsAg+**
- Raschere Progression zu Zirrhose / HCC
 - Superinfektion ungünstiger als Koinfektion
- HBV-Impfung schützt
- Therapie schwierig (PegINF)



Hepatitis C



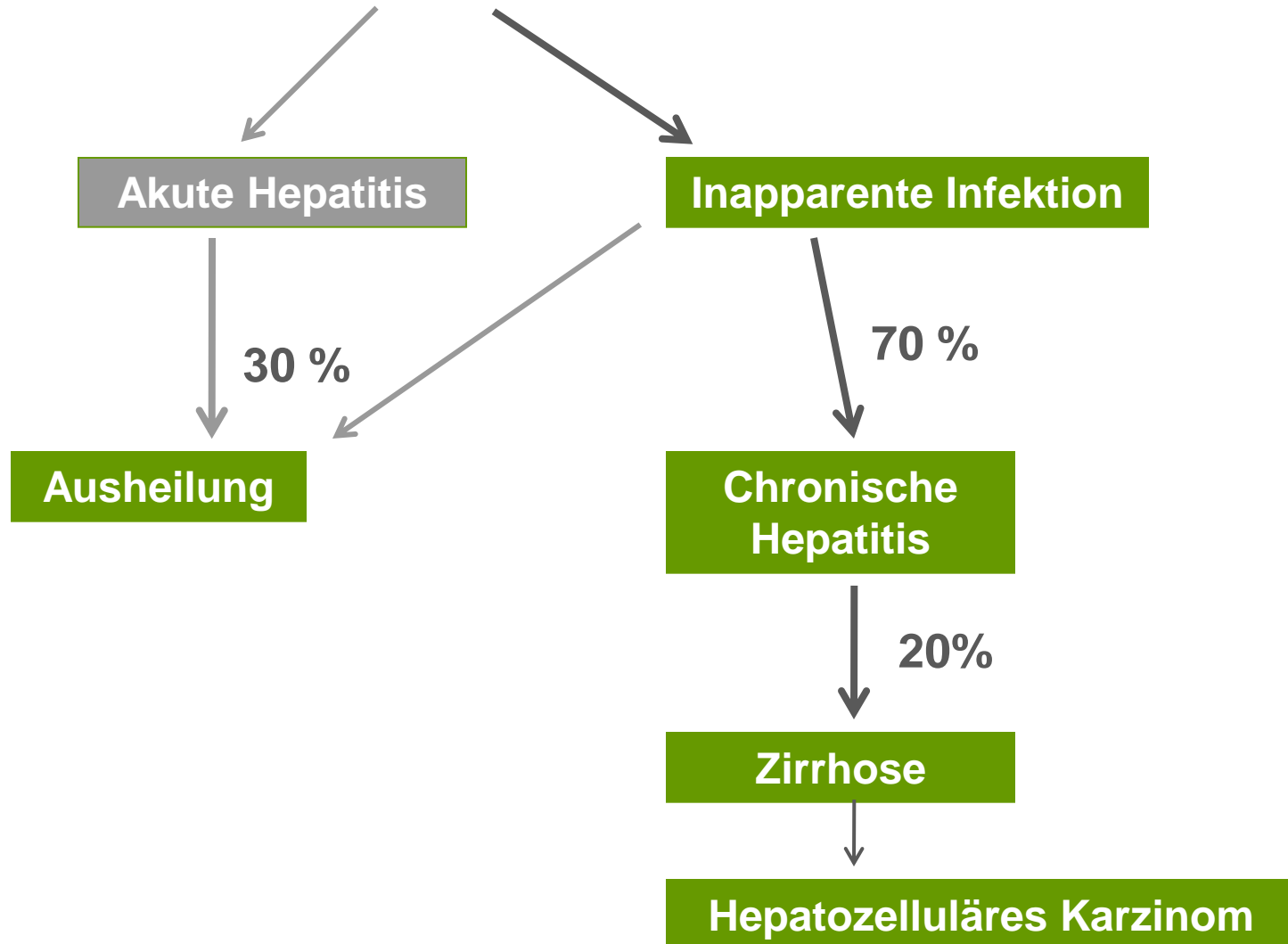
Hepatitis C- wann suchen?



SCCS: Prasad et al., Int J Epidem , 2007

15. St. Galler Infekttag 2010

Verlauf HCV-Infektion

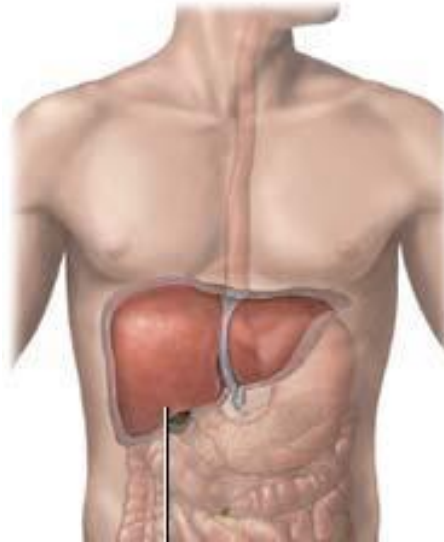


CHC: Klinik

asymptomatisch



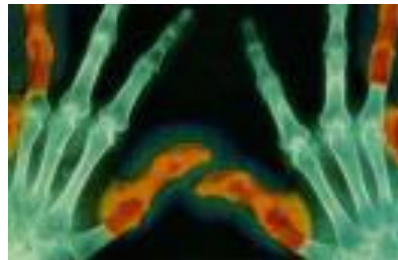
Pruritus



Müdigkeit / Depression



Hautprobleme



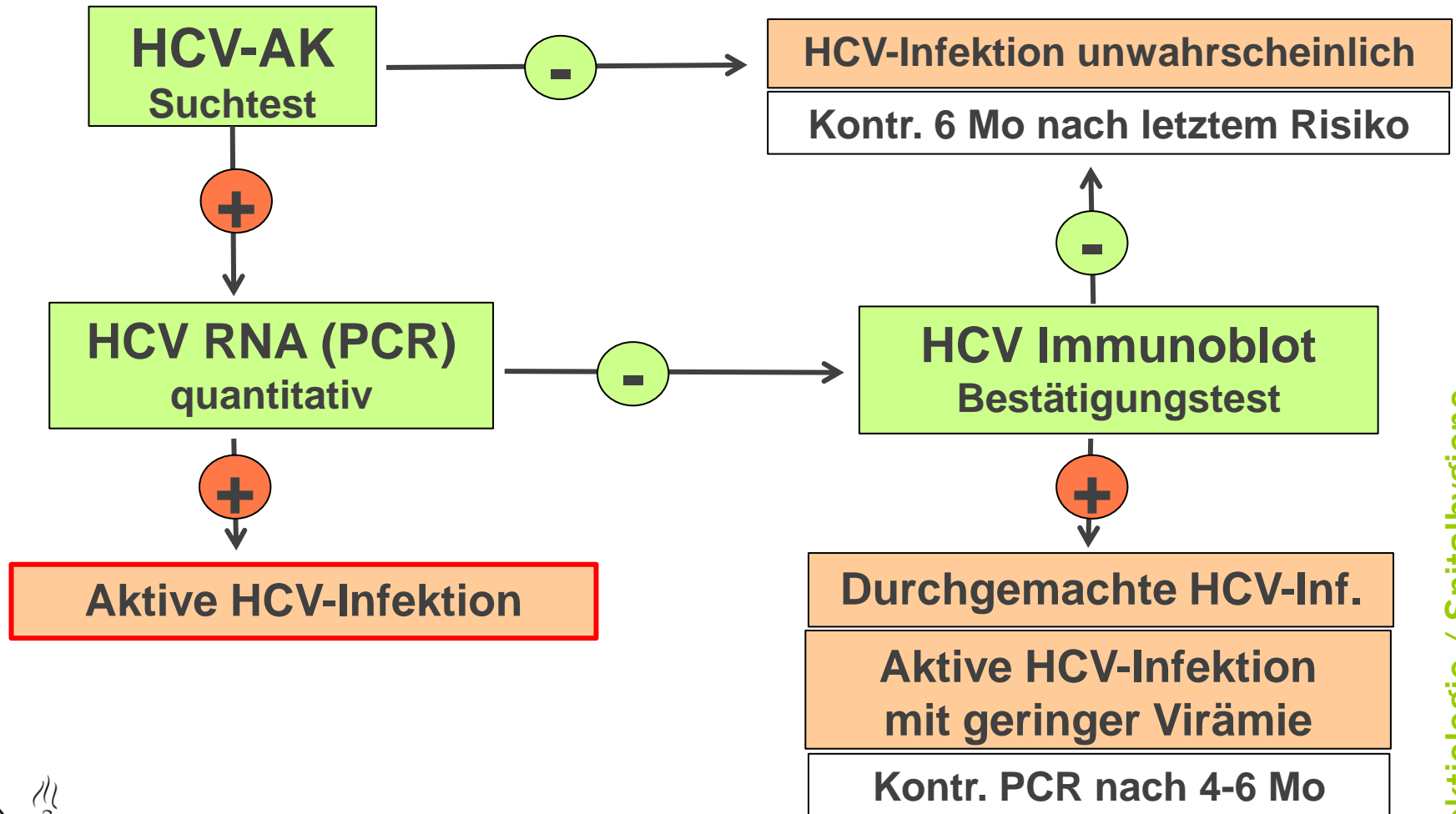
Polyarthralgien



Glomerulonephritis



Abklärung bei V.a. Hepatitis C



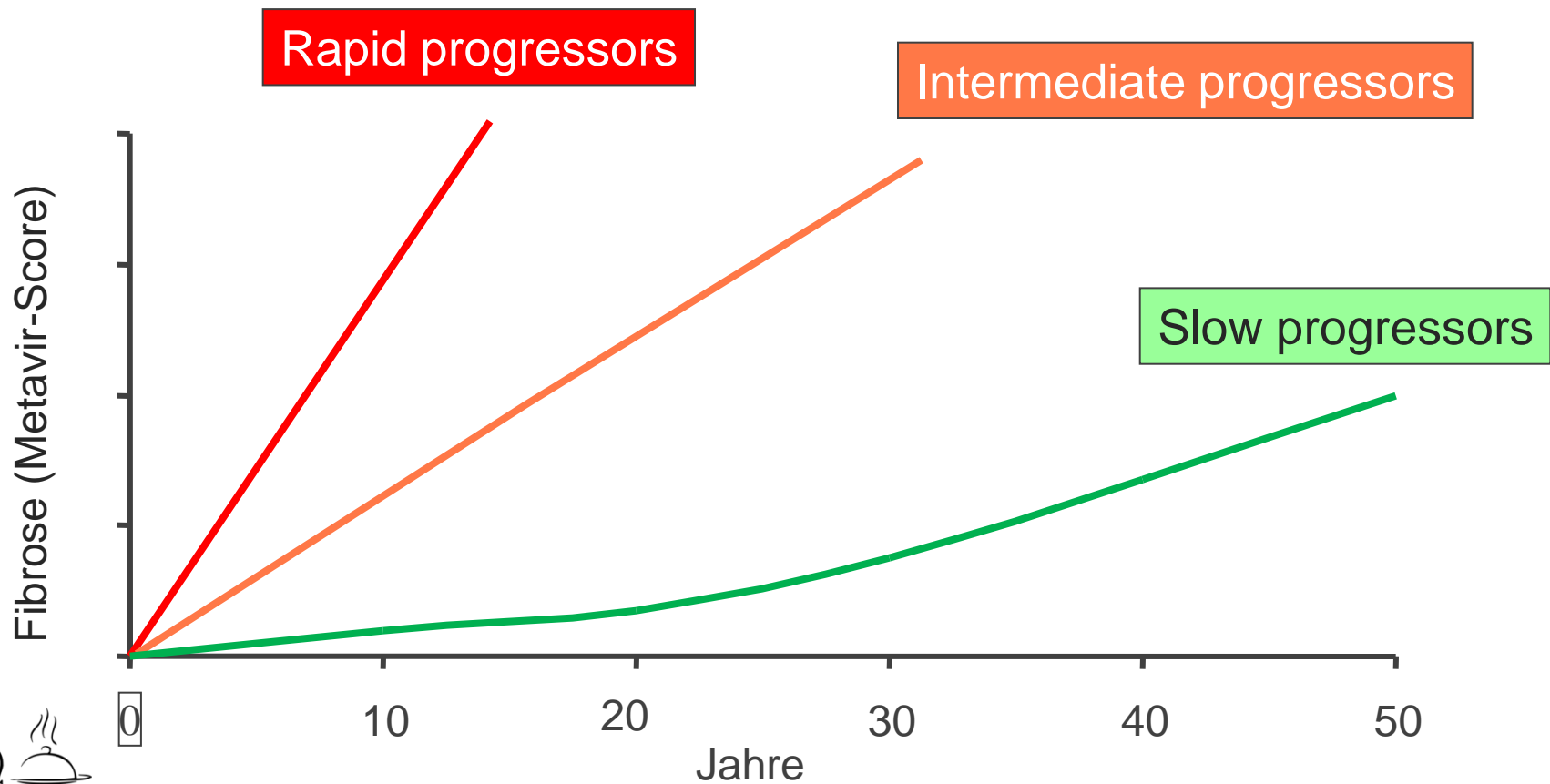
Abklärung bei CHC

- **HCV-RNA (PCR), Genotyp**
- **Biochemische Marker**
 - AST, ALT, GGT, AP, Bilirubin, INR, Albumin
 - Glucose, (Insulin), AFP
- **Blutbild, inkl.Tc**
- **Komorbidität**
 - HAV, HBV, HIV
 - Fe-Status, Proteinelektrophorese...
- **Lebersonografie**
- **Fibroscan u/o Leberbiopsie**



Fibroseprogression bei CHC

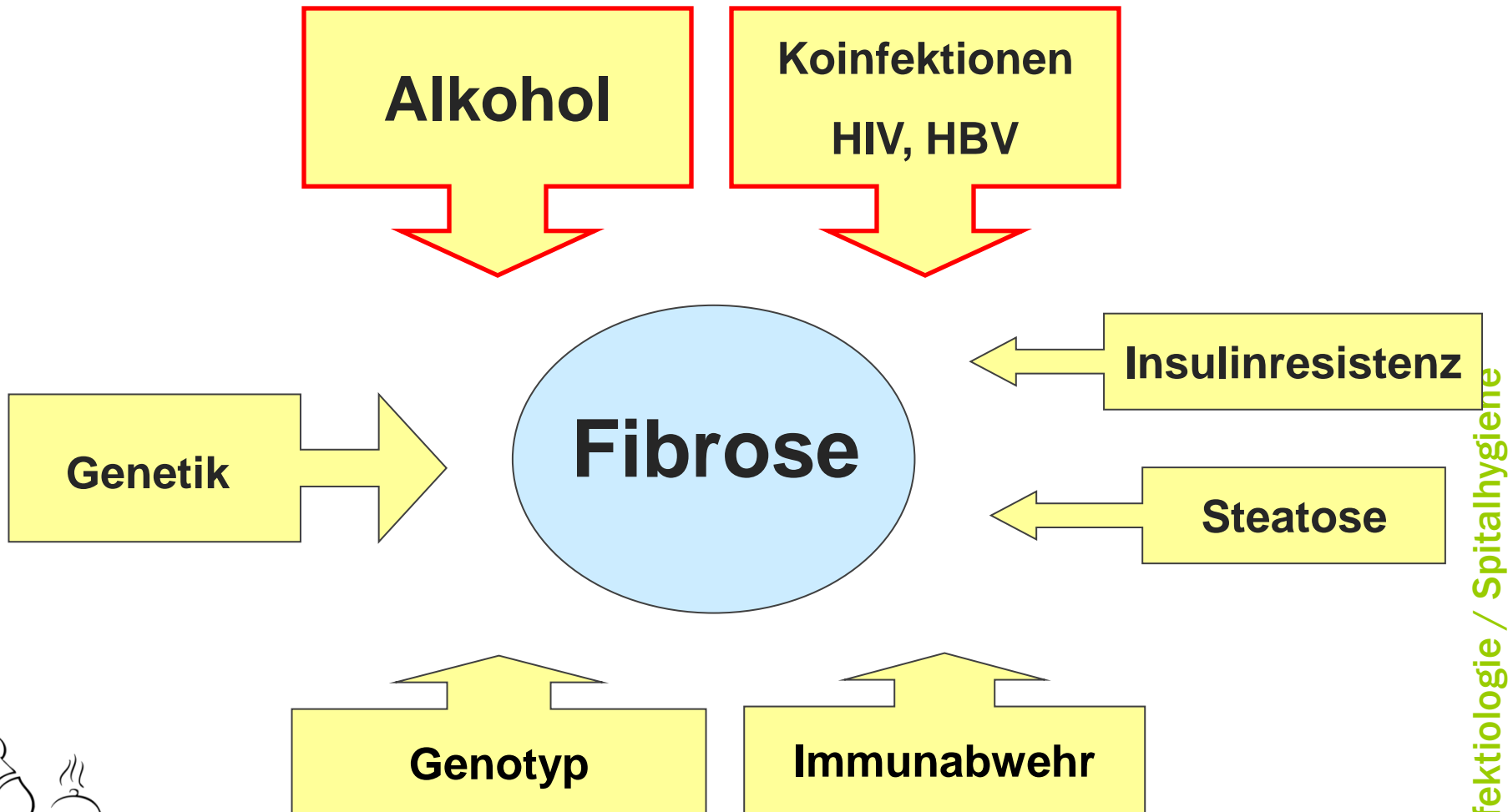
n = 2235



Poynard, Lancet, 1997



Risikofaktoren für Progression



CHC: Therapie wann?

- **HCV-RNA +**
- **Signifikante Fibrose: \geq F2/4 (Metavir)**
- **ev. bei milder Fibrose (F1/4), wenn**
 - Therapiewunsch und
 - günstiger Genotyp (G2/3)
- **Symptomatische Kryoglobulinämie**



CHC: Therapie wie?

- **PegInterferon $-\alpha$ 2 (s.c., 1x /Wo) und Ribavirin (800 -1200mg /Tag p.o.)**
- **Genotyp 1 und 4: 48 Wo**
– 12 Wo Stopp-Regel
- **Genotyp 2 und 3: 24 Wo**



Therapie-Erfolg CHC

SVR = Sustained Virological Response

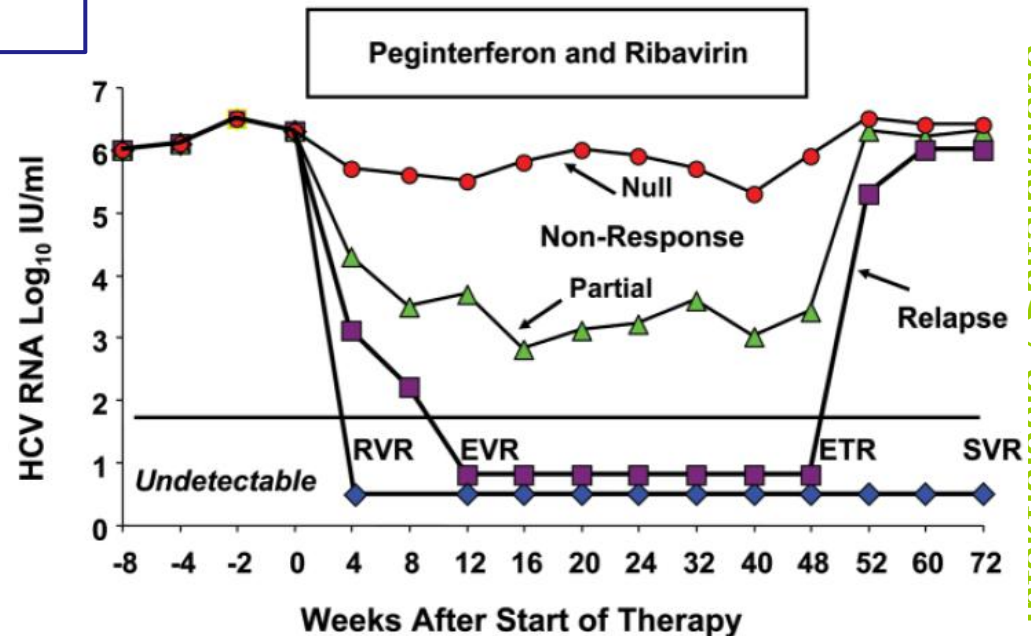
• Genotyp

- | | | |
|--------|---|----------|
| – G 1 | ≈ | 40 - 50% |
| – G2/3 | ≈ | 80 - 90% |
| – G 4 | ≈ | 60 - 70% |

• Viruslast

- <600'000 günstig

• VL unter Tx



CHC: Neue Therapieoptionen



- **Protease Inhibitoren**

- Telaprevir: **SVR: 67%**

12 Wo 3er-Th → 36 Wo PegINF + RBV

- Boceprevir: **SVR: 75%**

4 Wo PegINF + RBV → 44 Wo 3er-Th

- ...

- **Polymerase Inhibitoren**

- ...



Proteaseinhibitoren! – aber...

- **wirksam nur bei G1**
- **Einnahme 8-stündl.**
 - Telaprevir: 12-stündl. ws gleich gut
- **Rasche Resistenzentwicklung**
 - PegINF und Ribavirin weiterhin nötig
- **Nebenwirkungen**
 - Telaprevir: Hautausschlag
 - Boceprevir: Anämie
- **Medi-Interaktionen**

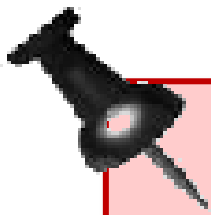


Phytotherapie

- Häufig eingenommen
- **Silymarin (Mariendistel)**
 - **Antitoxisch**
Knollenblätterpilzintox.
 - **Antifibrotisch**
 - **Antiviral?** hochdosiert
- **Nutzen derzeit unklar**
 - Review von RCTs: TA tiefer, aber kein klarer Benefit
 - NIH-Studie läuft



Liu J, et al., Am J Gastroenterol 2003



Zusammenfassung (1)

- **HAV**
 - nimmt ab, Impfung: Reise, MSM
- **HBV**
 - Impfung
 - **CHB suchen !** Geburtsort, Risikoverhalten
 - **CHB:**
 - eAg + → aktiv replizierend
 - Anti-HBe + → Inaktiver Träger od. Mutante





Zusammenfassung (2)

- **HCV**
 - Häufiger als man denkt → suchen
Drogen, Transfusion/invasive Medizin, Herkunft
 - HCV-RNA + → Therapie evaluieren
- **HDV**
 - Selten, bei CHB (HBsAg+) suchen
- **HEV**
 - Bei uns selten (unterschätzt?)
 - Zoonose

