



Hepatitis B und C

Hartwig Klinker



Schwerpunkt Infektiologie

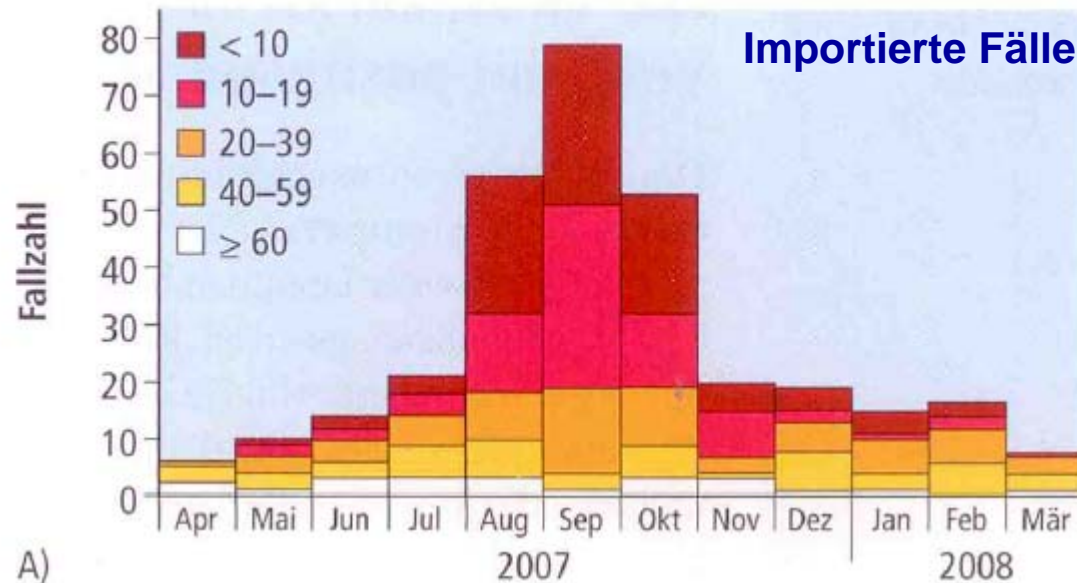
Medizinische Klinik und Poliklinik II der Universität Würzburg

1. Münchener Infektiologie Workshop

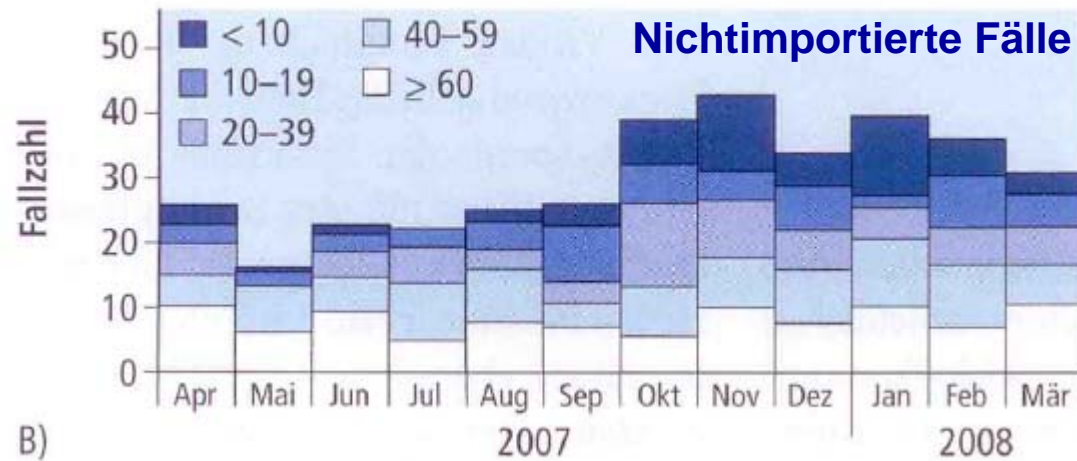
11.6.2010

STD für Fortgeschrittene

Hepatitis A-Fälle (n = 679) in Deutschland 2007 - 2008



A)



B)

Hepatitis A-Epidemie in Columbus/Ohio/USA 11.98-5.99

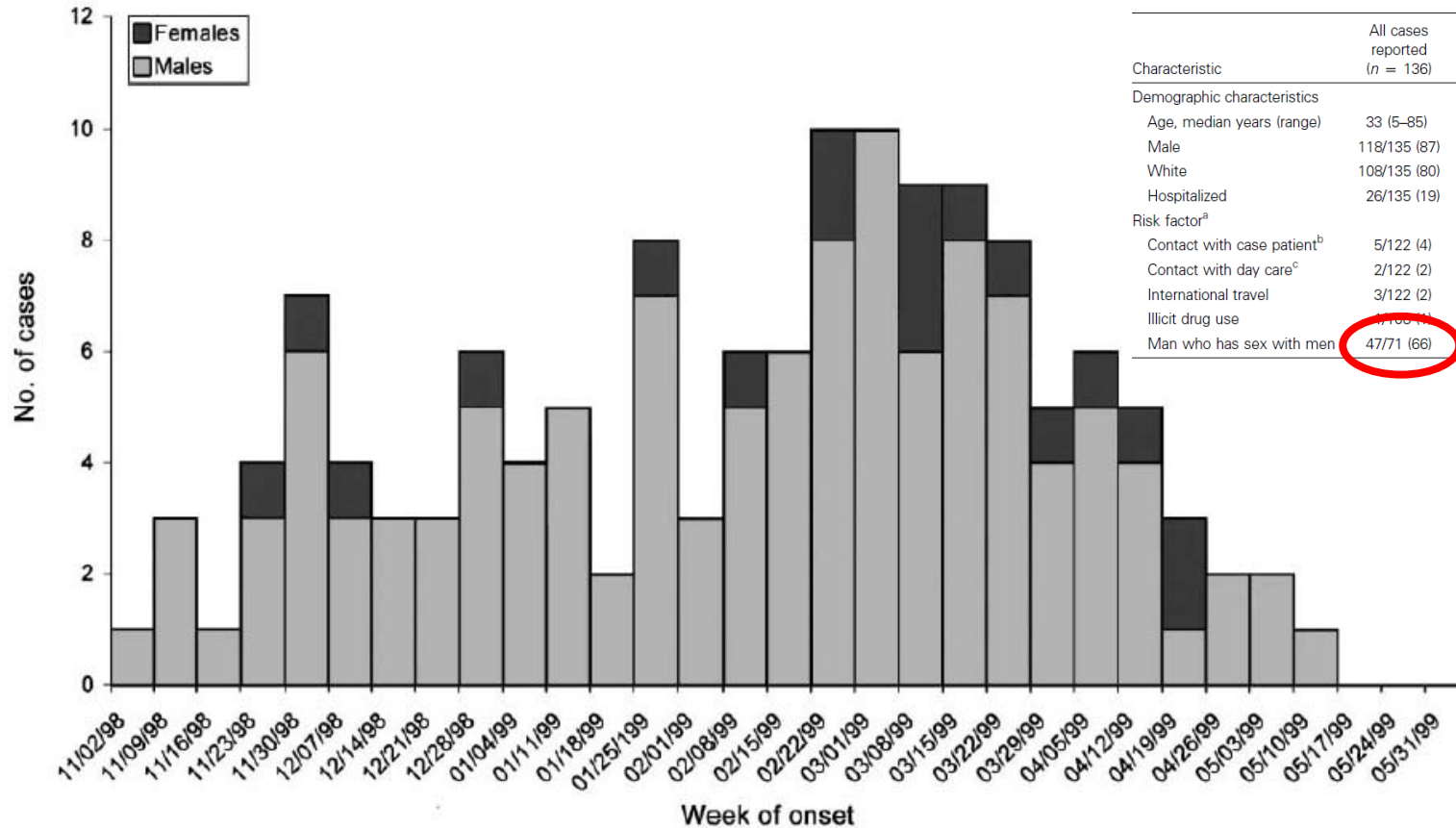
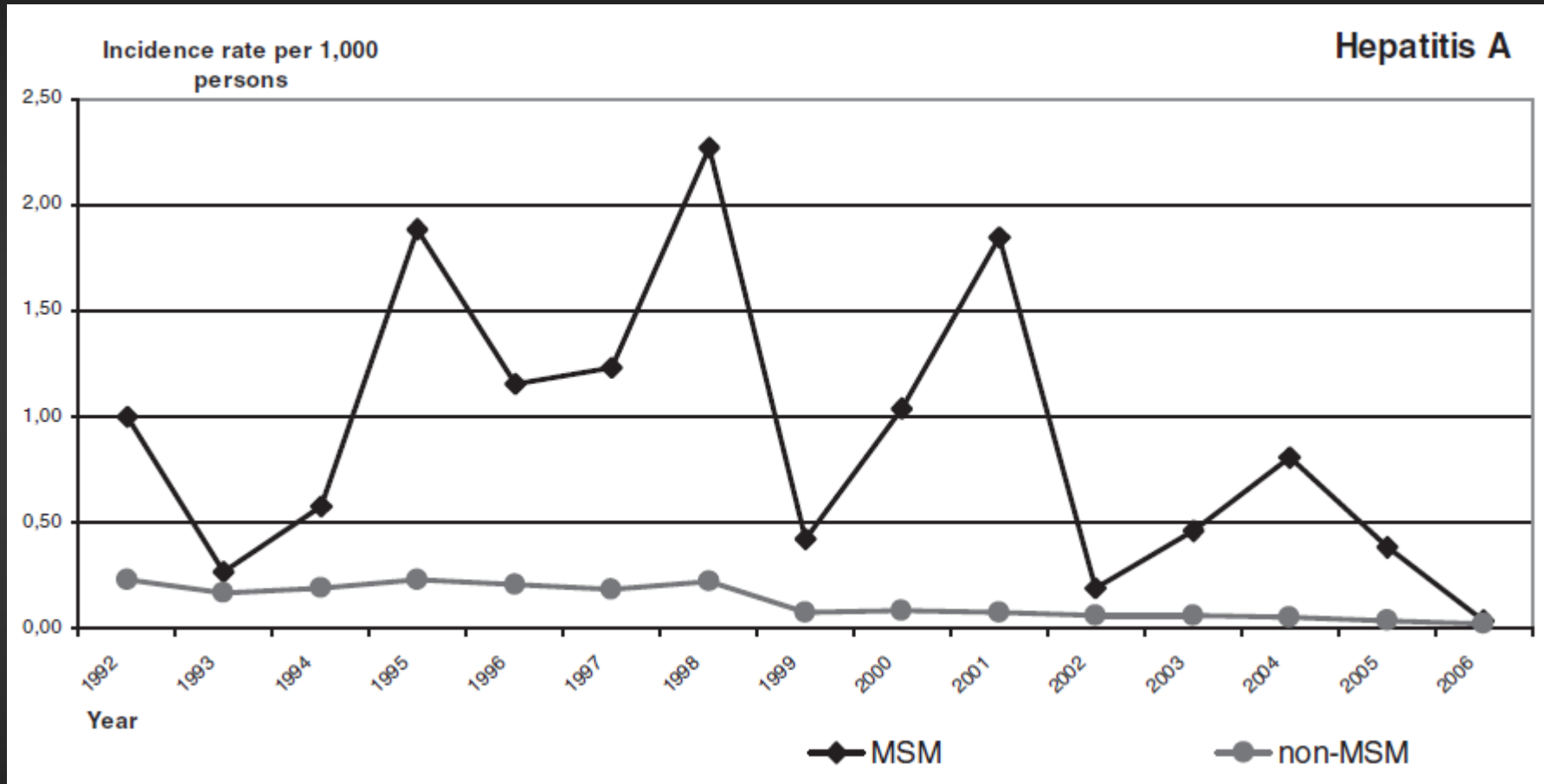


Table 1. Characteristics of case patients and risk factors for illness initially and at reinterview (n = 136).

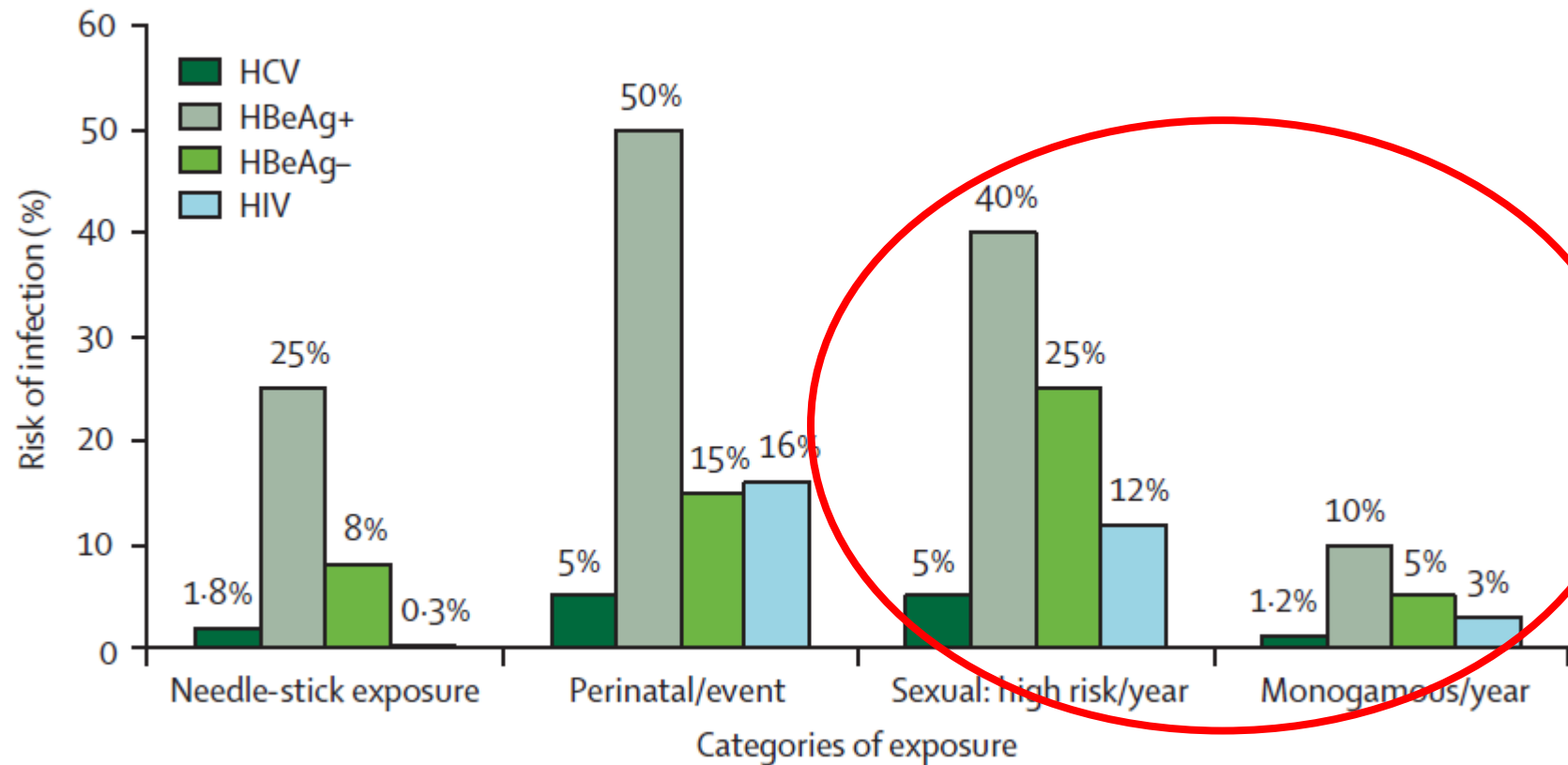
Characteristic	All cases reported (n = 136)	Case patients reinterviewed (n = 89)
Demographic characteristics		
Age, median years (range)	33 (5–85)	34 (5–85)
Male	118/135 (87)	74/89 (83)
White	108/135 (80)	77/89 (87)
Hospitalized	26/135 (19)	16/89 (18)
Risk factor ^a		
Contact with case patient ^b	5/122 (4)	18/89 (20)
Contact with day care ^c	2/122 (2)	11/89 (12)
International travel	3/122 (2)	2/89 (2)
Illicit drug use	7/136 (5)	7/83 (8)
Man who has sex with men	47/71 (66)	47/74 (64)

Figure 1. Hepatitis A disease, by week of onset and sex, Columbus, Franklin County, Ohio, November 1998–May 1999 (n = 136)

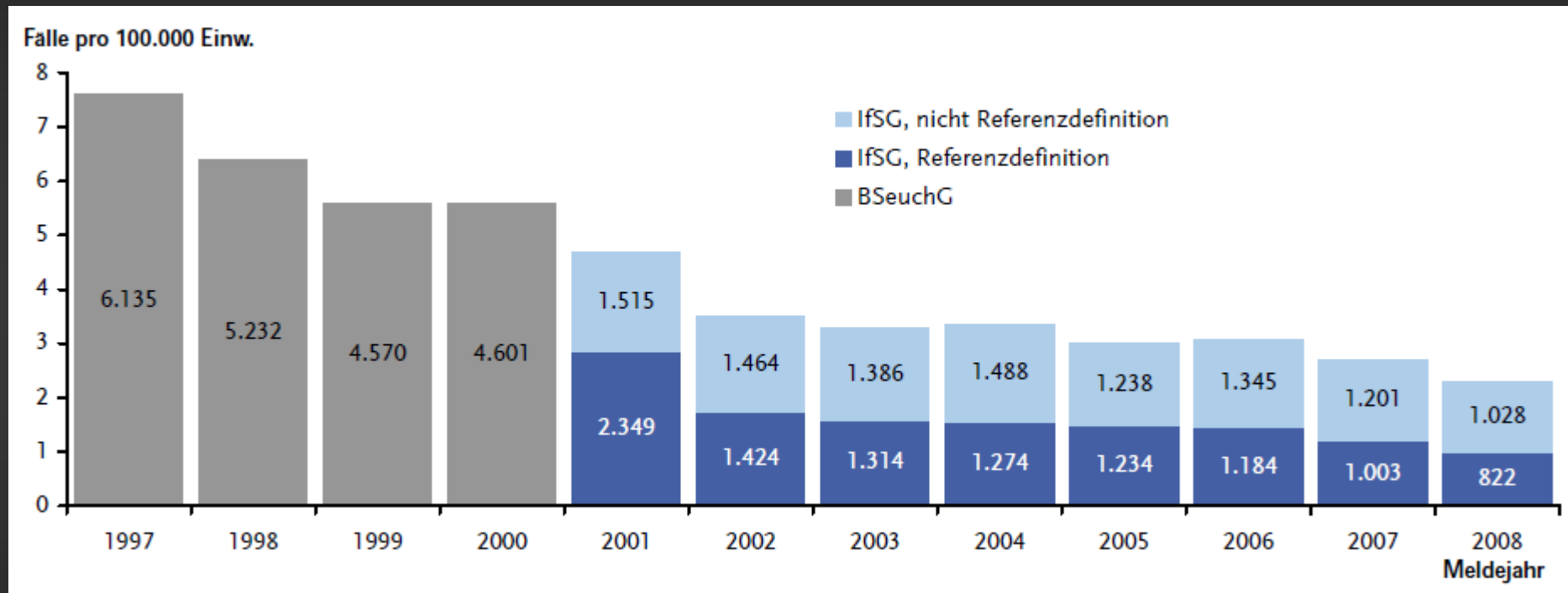
Hepatitis A-Inzidenz bei MSM in Amsterdam 1992 - 2006



Transmissionsrisiken einer HBV-, HCV, HIV-Infektion bei unterschiedlichen Expositionereignissen



Gemeldete Hepatitis B-Fälle in Deutschland 1997 - 2008



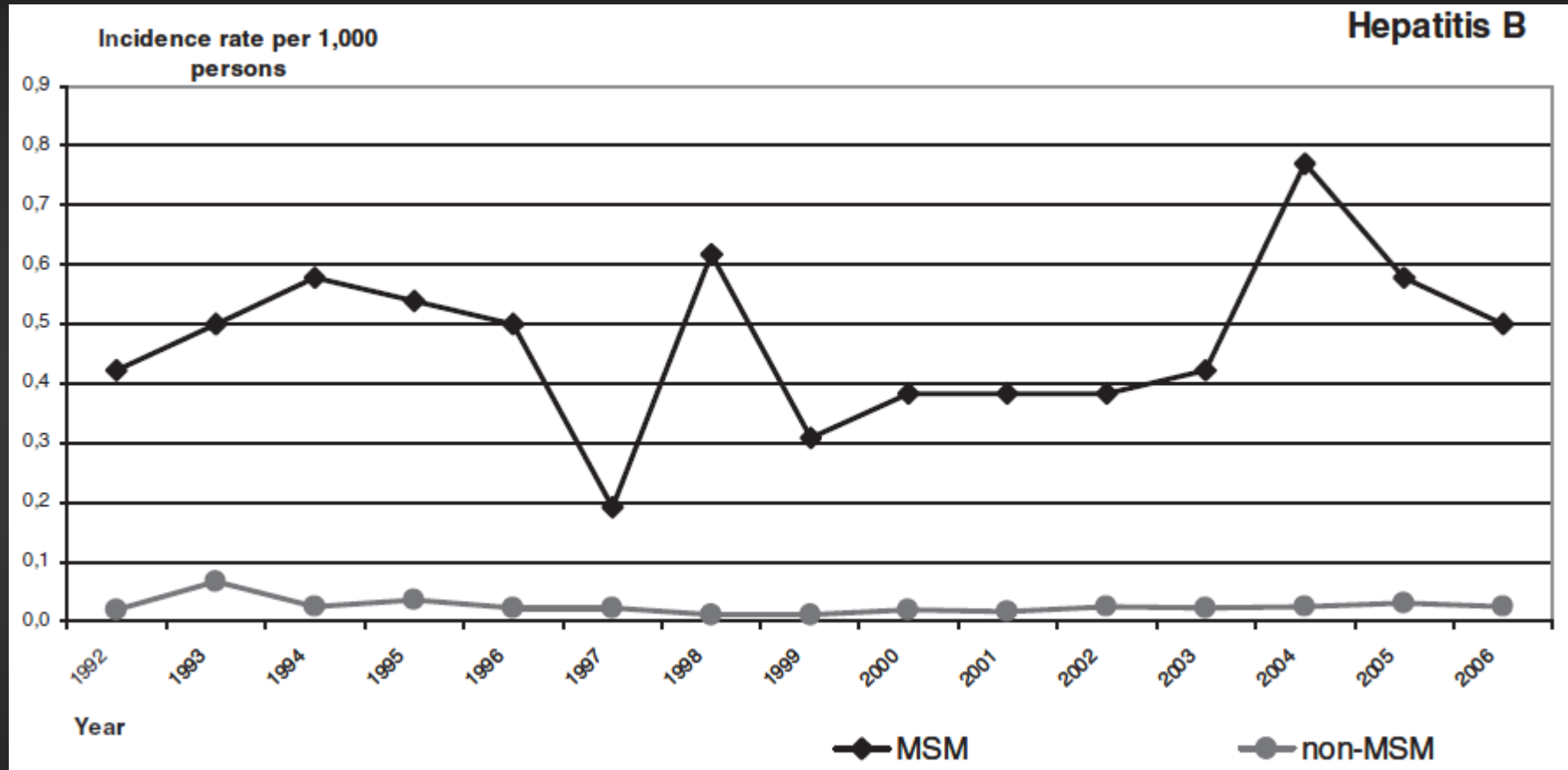
STD bei HIV positiven, homosexuellen Männern

Table 1 Comparison of prevalence rates of STIs in cohorts of HIV positive and HIV negative homosexual men

	HIV positive cohort (pH, n = 295)				HIV negative cohort (HIM, n = 1427)				Comparison after age adjustment	
	No tested	No positive	Prevalence (%)	95% CI	No tested	No positive	Prevalence (%)	95% CI	OR (95% CI)	p Value
Hepatitis A	221	165	74.7	68.4 to 80.3	1398	970	69.4	66.9 to 71.8	1.0 (0.7 to 1.5)	0.80
Hepatitis B										
Ever infected*	216	121	56.0	49.1 to 62.7	1397	260	18.6	16.6 to 20.8	3.4 (2.4 to 4.7)	<0.01
Currently infected†	216	8	3.7	1.6 to 7.2	1397	7	0.5	0.2 to 1.0	11.5 (2.2 to 61.2)	<0.01
Vaccinated‡	216	51	23.6	18.1 to 29.8	1397	737	52.8	50.1 to 55.4	0.3 (0.2 to 0.5)	<0.01
Syphilis baseline seropositivity	226	42	18.6	13.7 to 24.3	1396	42	3.0	2.2 to 4.0	3.7 (2.3 to 5.8)	<0.01
Gonorrhoea										
Urethral gonorrhoea	226	0	0.0	0.0 to 1.6	1193	4	0.3	0.1 to 0.9	NA	0.61
Anal gonorrhoea	222	7	3.2	1.3 to 6.4	1197	11	0.9	0.5 to 1.6	6.0 (2.0 to 17.4)	<0.01
Chlamydia										
Urethral chlamydia	225	5	2.2	0.7 to 5.1	1192	11	0.9	0.4 to 1.6	2.4 (0.8 to 7.2)	0.10
Anal chlamydia	222	13	5.9	3.1 to 9.8	1186	52	4.4	3.3 to 5.7	1.5 (0.8 to 2.8)	0.25

*Ever infected = hepatitis B virus core antibody positive; †currently infected = hepatitis B virus core antibody positive and hepatitis B virus surface antigen positive; ‡vaccinated = hepatitis B surface antibody positive only; OR, odds ratio; CI, confidence interval; NA, not applicable.

Hepatitis B-Inzidenz bei MSM in Amsterdam 1992 - 2006



Akute Hepatitis B

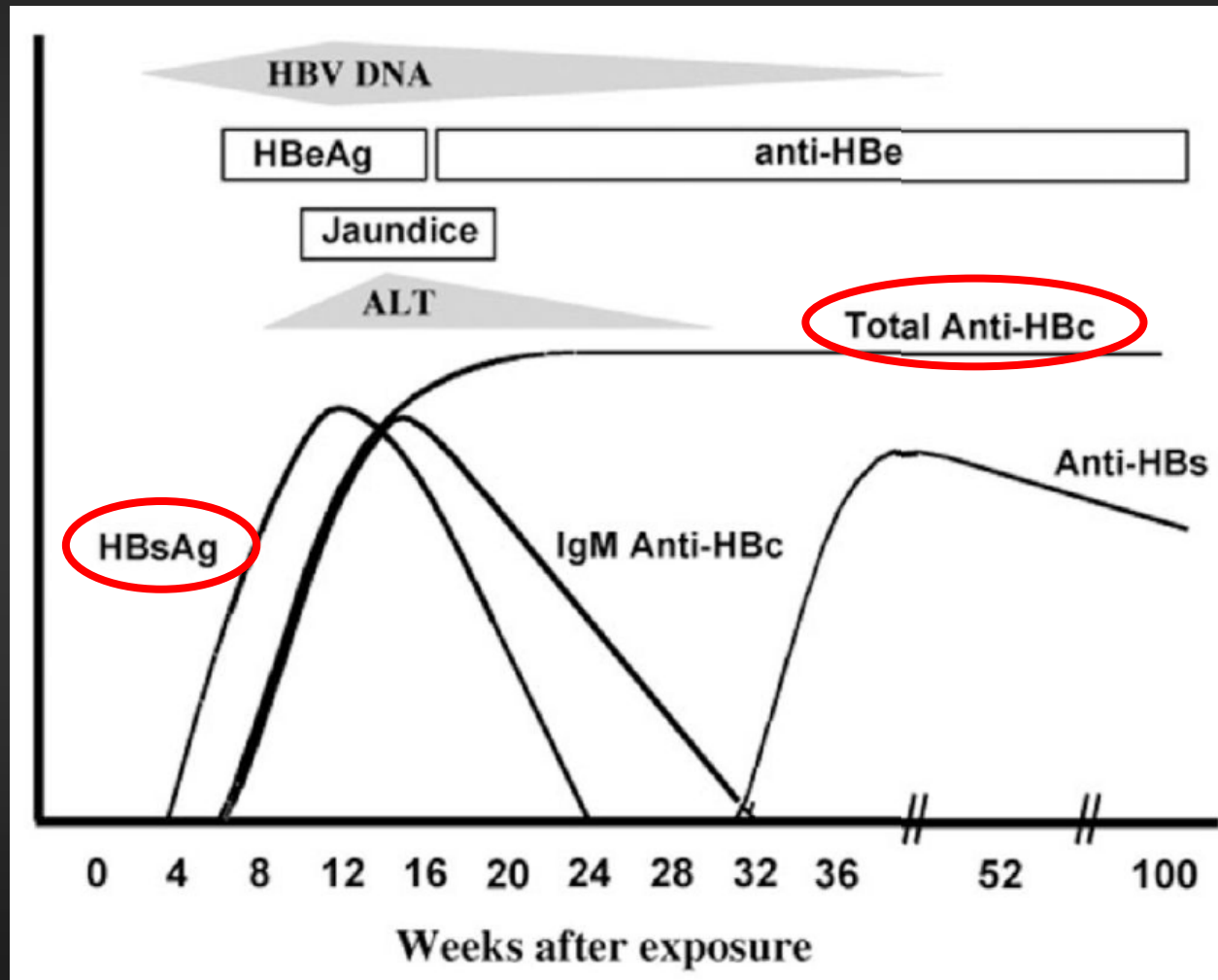
In 2/3 der Fälle asymptomatisch, subklinisch

Inkubationszeit bei symptomatischer Hepatitis ca. 2 - 3
(1 - 6) Monate

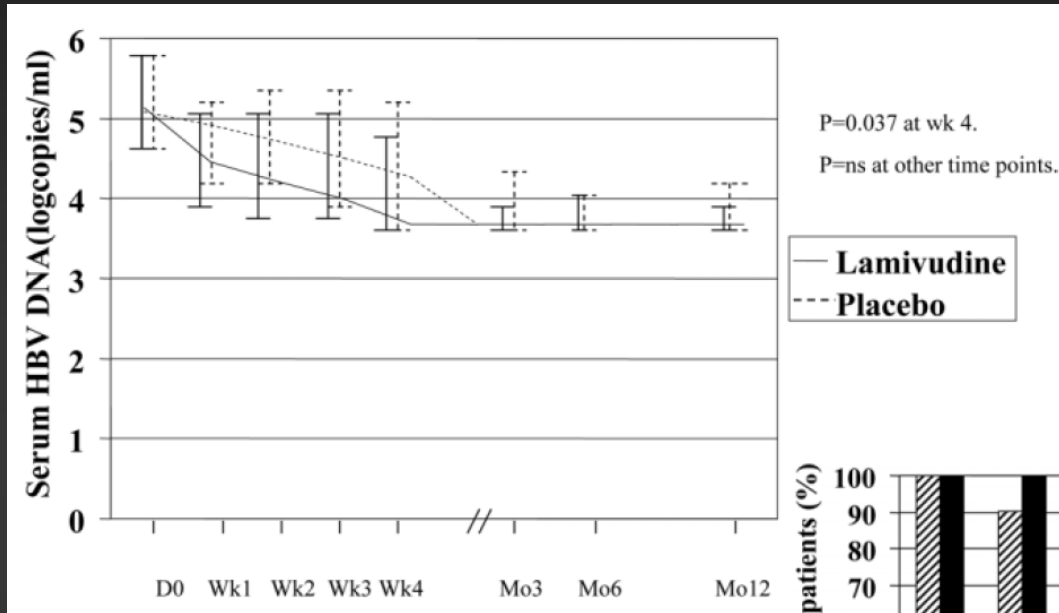
Fulminante Hepatitis B in ca. 1%

Spontanheilung bei Erwachsenen in 90-95%, bei HIV-Koinfektion 75-80%, bei Säuglingen < 5%

Serologische Befunde bei akuter Hepatitis B

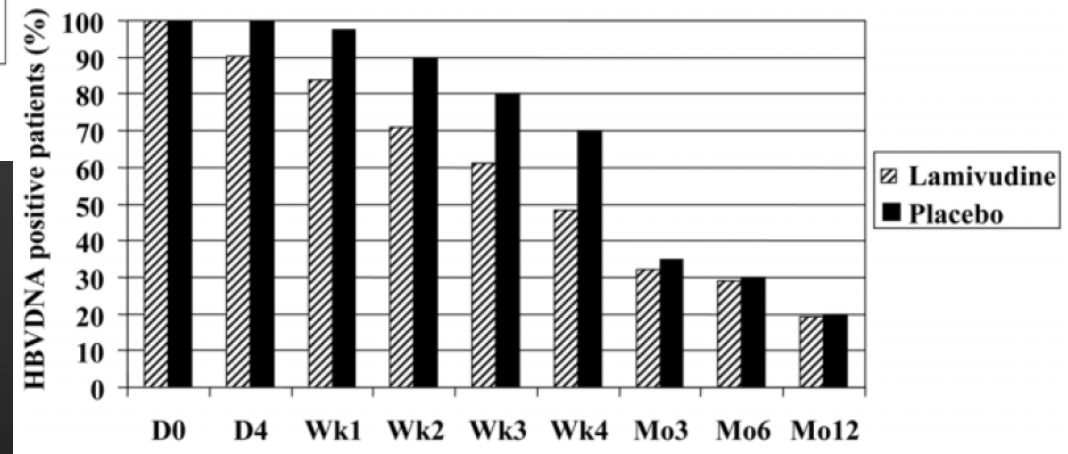


Therapie der akuten Hepatitis B mit mit Lamivudin - Virologische Befunde -



HBsAg-Verlust unter
Lamivudin nach 12 Monaten
94%, unter Placebo 97%

Anti-HBs-Titer > 10 IU/l unter
Lamivudin nach 12 Monaten
68%, unter Placebo 85%



M. Kumar et al., Hepatology 2007; 45: 97-101

Eine antivirale Therapie einer akuten Hepatitis B ist i. d. Regel nicht indiziert!

Therapie der fulminanten akuten Hepatitis B mit mit Lamivudin

Schwere akute Hepatitis B:
Enzephalopathie
Bilirubin > 10 mg/dl
INR > 1,6

15 Patienten

Outcome (n (%))	
Alive	14 (93.33)
Transplant	2 (13.33)
Died	1 (6.66)

H. Schmilovitz-Weiss et al., Liver Int 2004; 24: 547-551

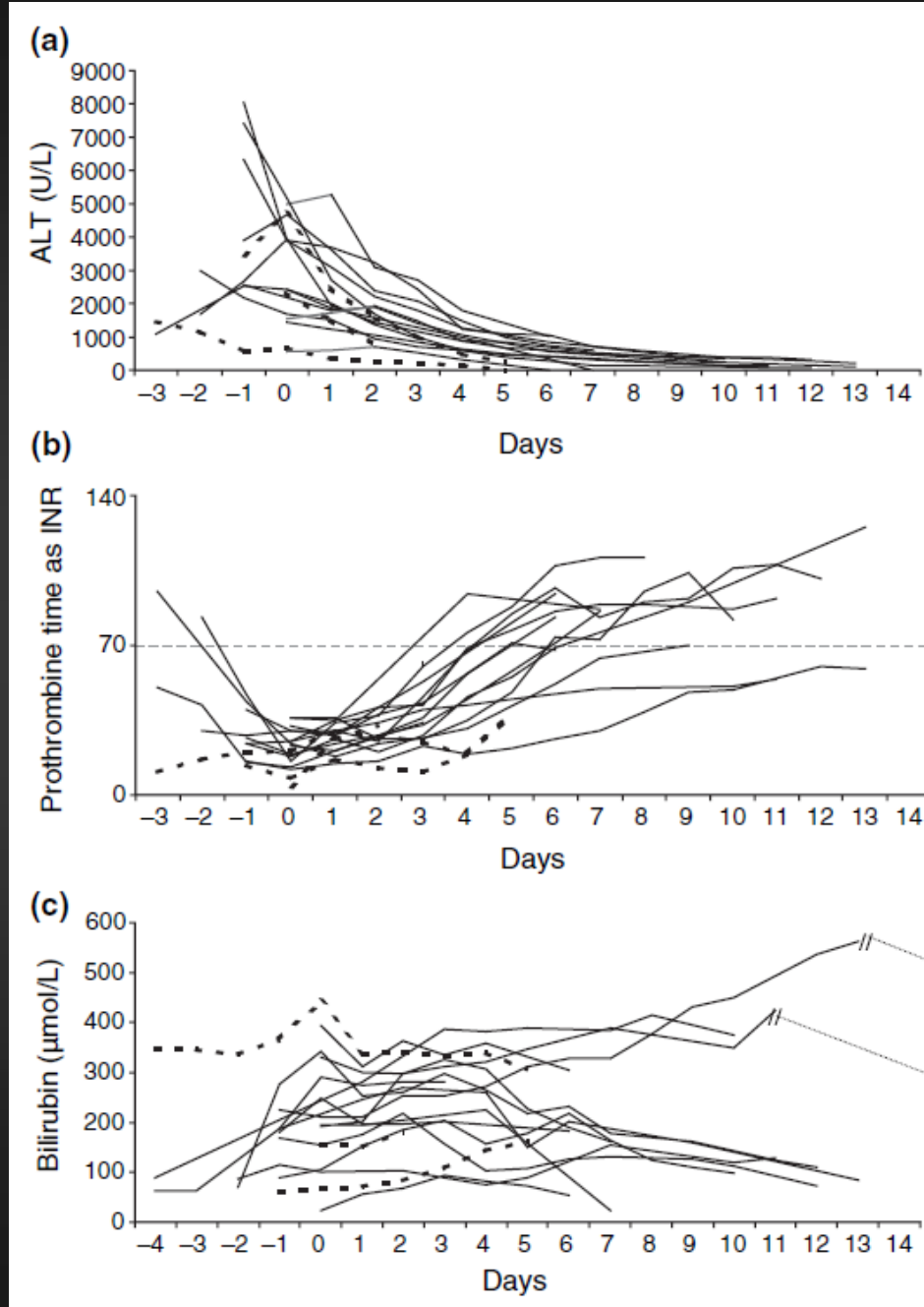
Schwere akute Hepatitis B:
INR > 2,0

Fulminante akute Hepatitis B:
Enzephalopathie

17 Patienten

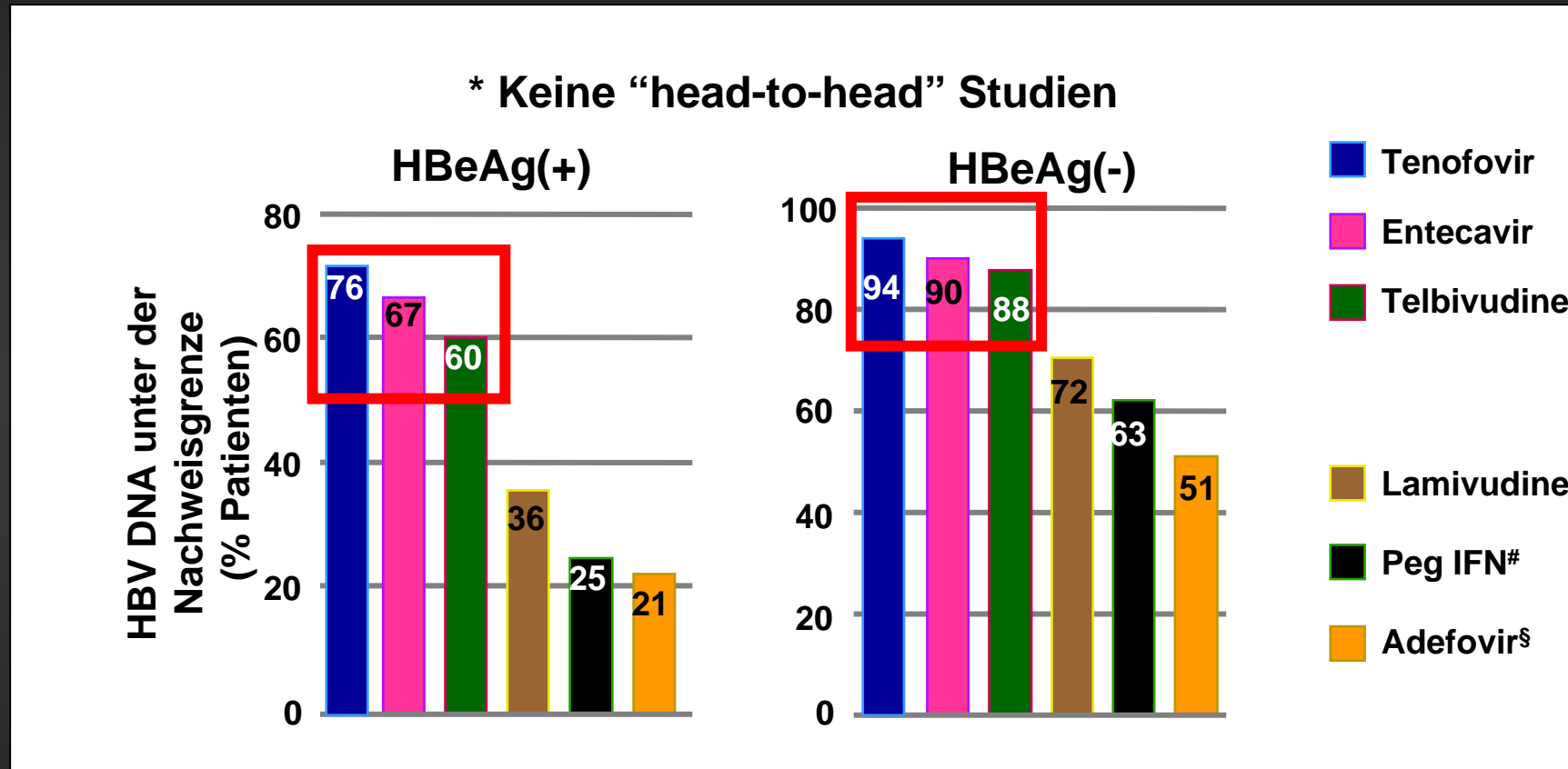
Outcome (n (%))	
Alive	16 (94,1)
Transplant	3 (17,6)
Died	1 (5,9)

H. L. Tillmann et al., J Viral Hep 2006; 13: 256-263



Notwendigkeit einer LTX bei unbehandelten Kontrollen 50-80%

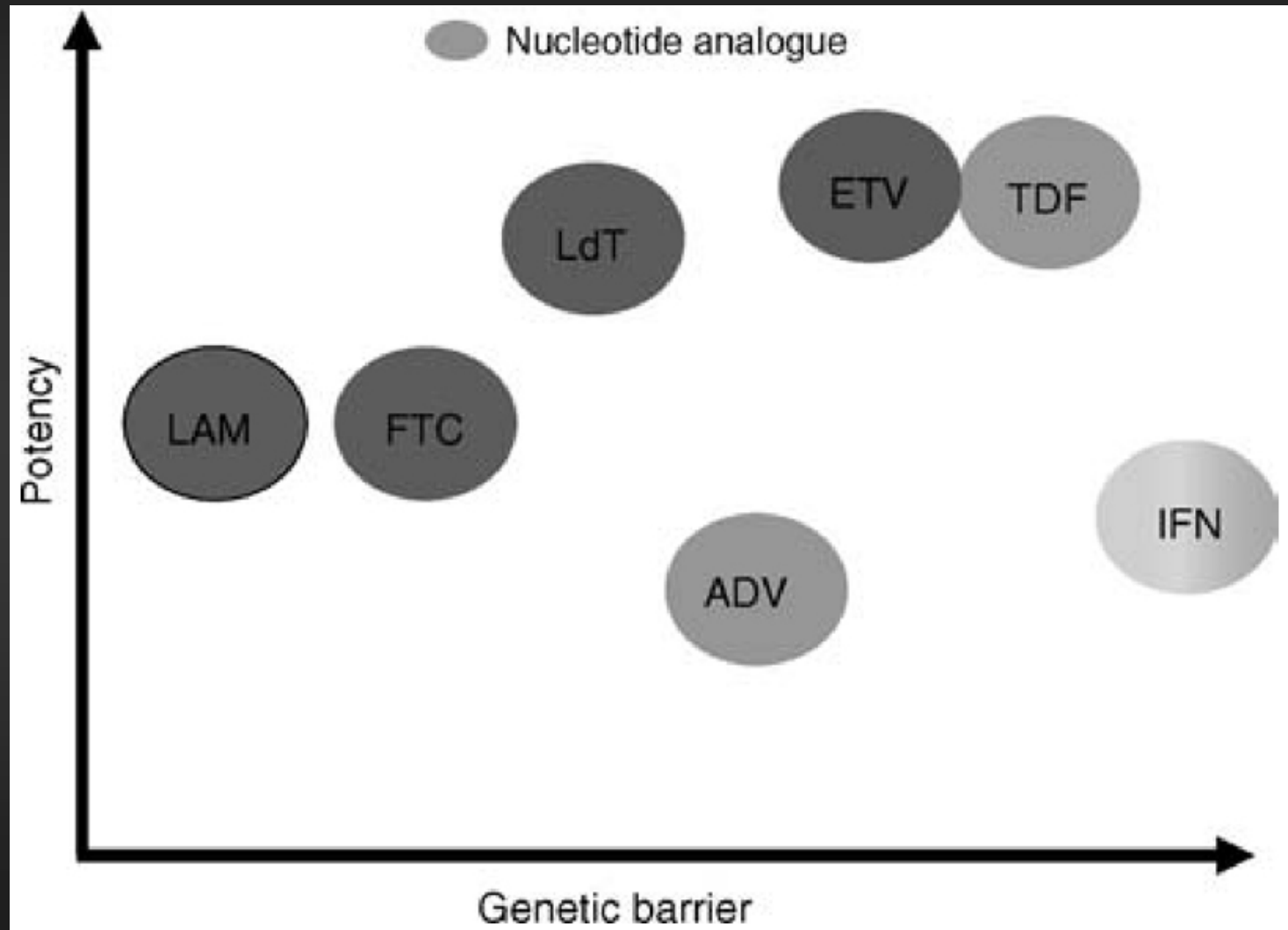
Überblick über die antivirale Effektivität der HBV-Medikamente (Daten nach 48-52 Wochen Therapie)



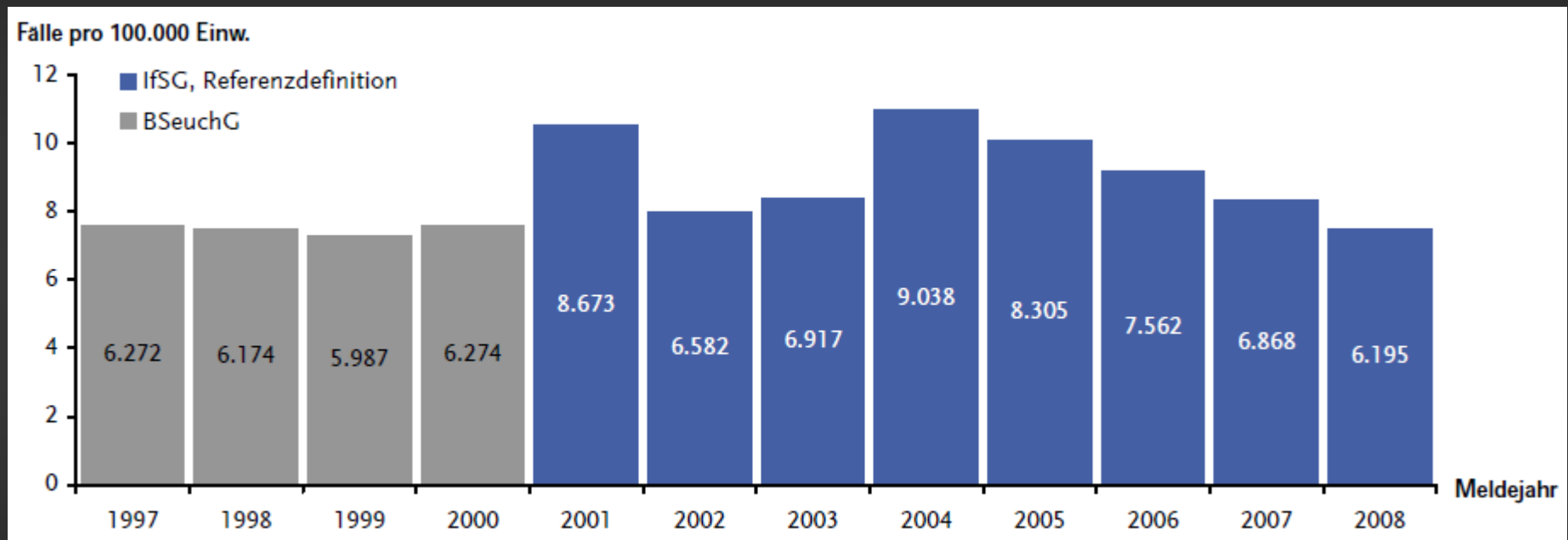
*Undetectable <300 copies/mL
#Undetectable <400 copies/mL
§Undetectable <1000 copies/mL

Lai CL, et al. *Hepatology* 2005; 42:748A (AASLD Abstract LB01); Lau G, et al. *NEJM* 2005; 352:2882–2695; Chang T-T, et al. *NEJM* 2006; 354:1000–1010; Marcellin P, et al. *NEJM* 2003;348:808–816; Marcellin et al., AASLD 2007, Heathcote et al., AASLD 2007

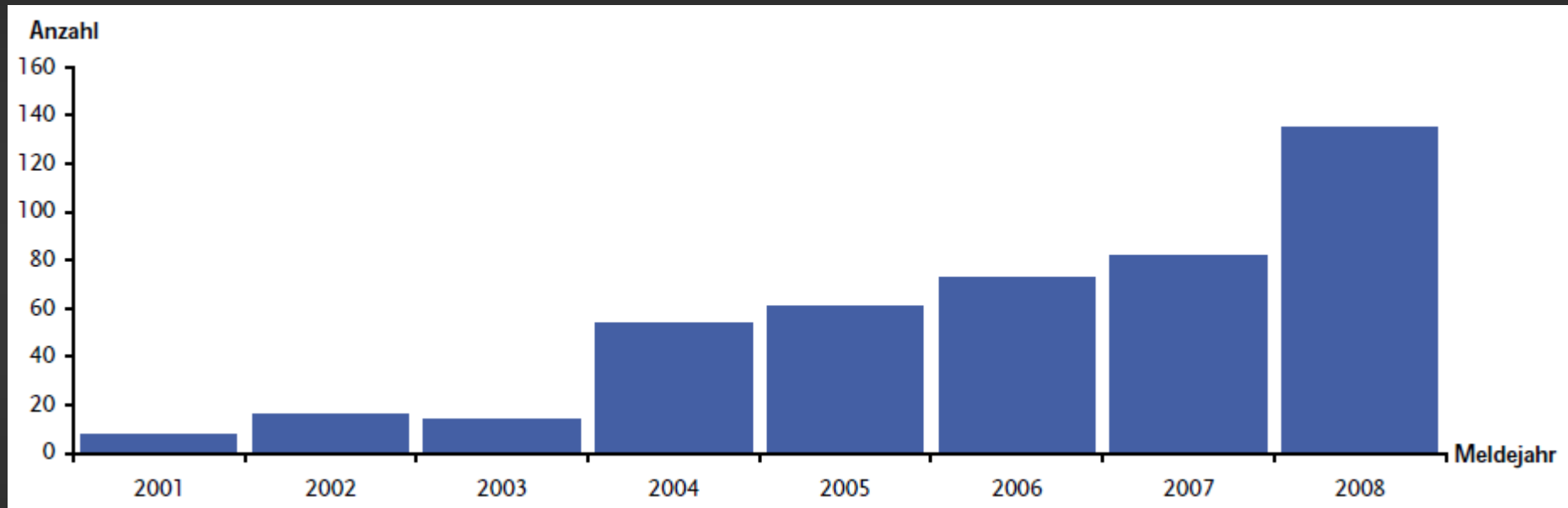
Potenz und genetische Resistenzbarriere HBV-wirksamer Virustatika



Gemeldete Hepatitis C-Fälle in Deutschland 1997 - 2008



Gemeldete Hepatitis C-Fälle in Deutschland mit der Angabe MSM 2001 - 2008



Evidence of a Large, International Network of HCV Transmission in HIV-Positive Men Who Have Sex With Men

	Number	Median age, y	Median CD4 cells/ μ L	HAART (%)	IDU (%)
United Kingdom	107	35 (IQR: 32–39)	510 (IQR: 341–703)	61/102 (60)	10/60 (17)
The Netherlands	58	40 (IQR: 35–46)	na	4/9 (44) ^a	2/58 (3)
Germany	25	38 (IQR: 30–41)	429 (IQR: 343–628)	15/25 (60)	1/25 (4)
France	12	40 (IQR: 34–44)	604 (IQR: 569–697)	9/12 (75)	0/12 (0)
Australia	24	40 (IQR: 34–46)	596 (IQR: 417–807)	18/24 (75)	12/24 (50)
Overall	226	38 (IQR: 33–42)	518 (IQR: 359–695)	107/172 (62)	25/179 (14)

	UK n (%)	NL n (%)	GE n (%)	FR n (%)	AUS n (%)	Total n (%)
Isolates	107	58	25	12	24	226
Untyped	20 (19)	1 (2)	3 (12)	2 (17)	0 (0)	26 ^a (12)
Genotyped	87 (81)	57 (98)	22 (88)	10 (83)	24 (100)	200 (88)
Genotype						
1a	53 (61)	31 (54)	17 (77)	1 (10)	16 (67)	118 (59)
1b	6 (7)	3 (5)	1 (5)	—	—	10 (5)
2b	2 (2)	1 (2)	—	—	—	3 (2)
2c	2 (2)	—	—	—	—	2 (1)
3a	9 (10)	3 (5)	—	1 (10)	8 (33)	21 (11)
4d	15 (17)	19 (33)	4 (18)	8 (80)	—	46 (23)

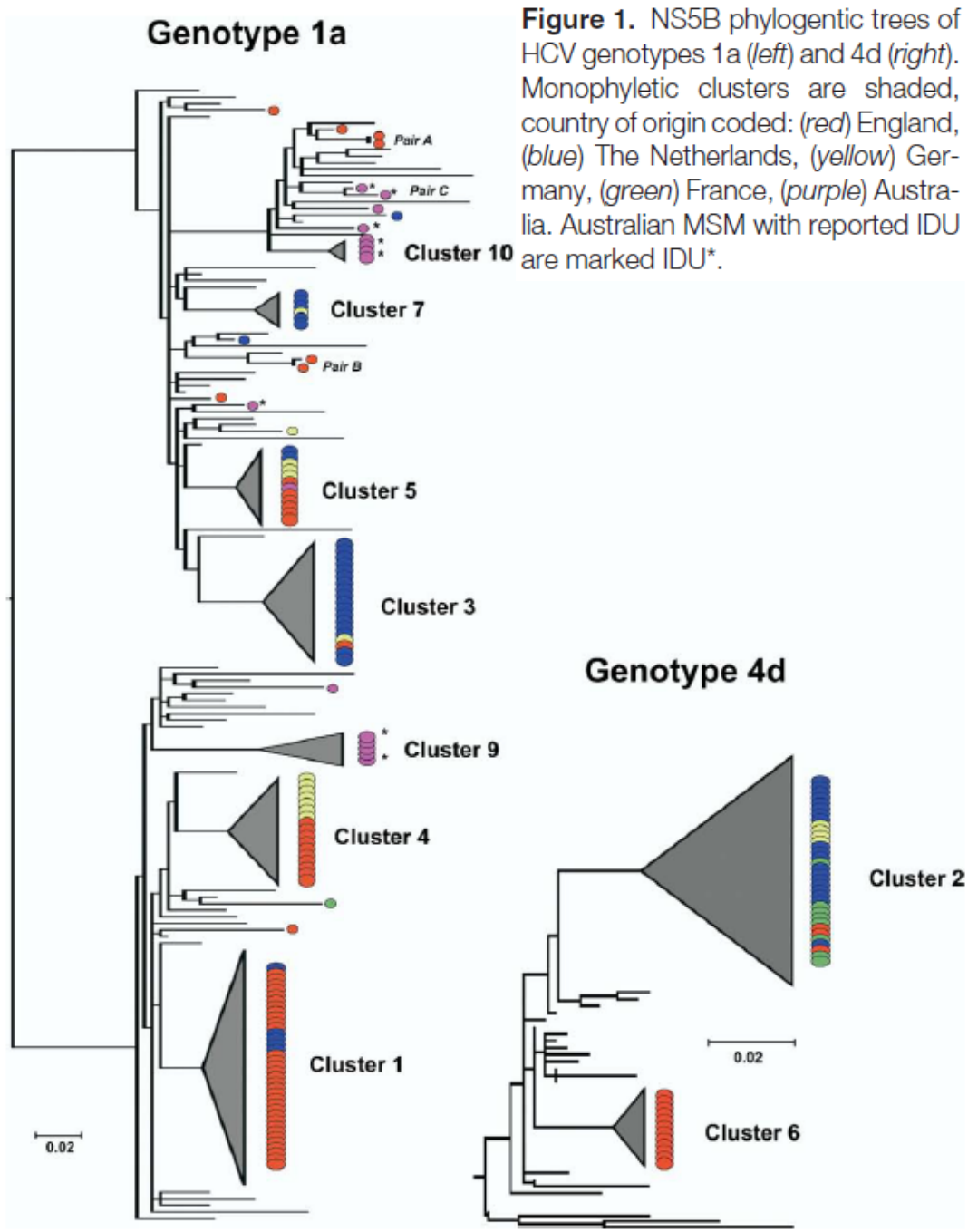


Figure 1. NS5B phylogenetic trees of HCV genotypes 1a (left) and 4d (right). Monophyletic clusters are shaded, country of origin coded: (red) England, (blue) The Netherlands, (yellow) Germany, (green) France, (purple) Australia. Australian MSM with reported IDU are marked IDU*.

Evidence of a Large, International Network of HCV Transmission in HIV-Positive Men Who Have Sex With Men

Akute Hepatitis C

In der Regel asymptomatisch

Inkubationszeit bei symptomatischer Hepatitis ca. 2 – 12 Wochen

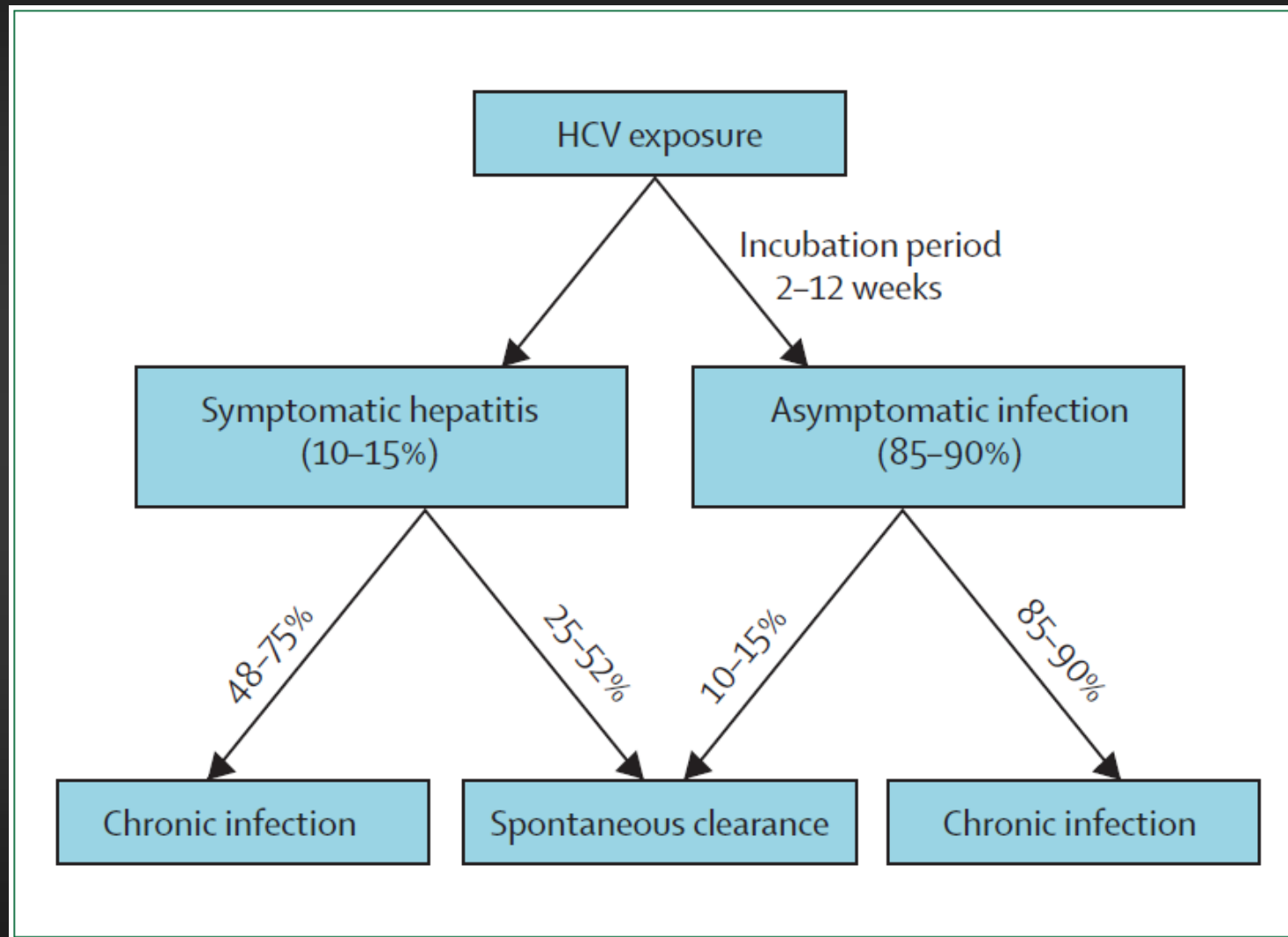
GPT-Erhöhung nach ca. 4-12 Wochen, fulminante Hepatitis C extrem selten

HCV-RNA pos. Nach ca. 1 - 3 Wochen, Anti-HCV-Serokonversion nach ca. 4 - 10 Wochen

Spontane Virusklärung in ca. 26 (20-67)%, bei HIV-Koinfektion seltener. In der Regel in den ersten 3 Monaten. Häufiger bei symptomatischem Verlauf

Nach initialer HCV-RNA-Klärung Relapse möglich → HCV-RNA-Kontrollen über mindestens 6 Monate!

Verlauf einer Hepatitis C Virus Infektion



Akute Hepatitis C

Diagnostik

Hepatitisches Krankheitsbild, GPT-Erhöhung

Selten bei akuter Hepatitis C, zahlreiche andere Ursachen möglich

HCV-Exposition

Nach 2-4 Wochen HCV-PCR, Transaminasen-Kontrollen

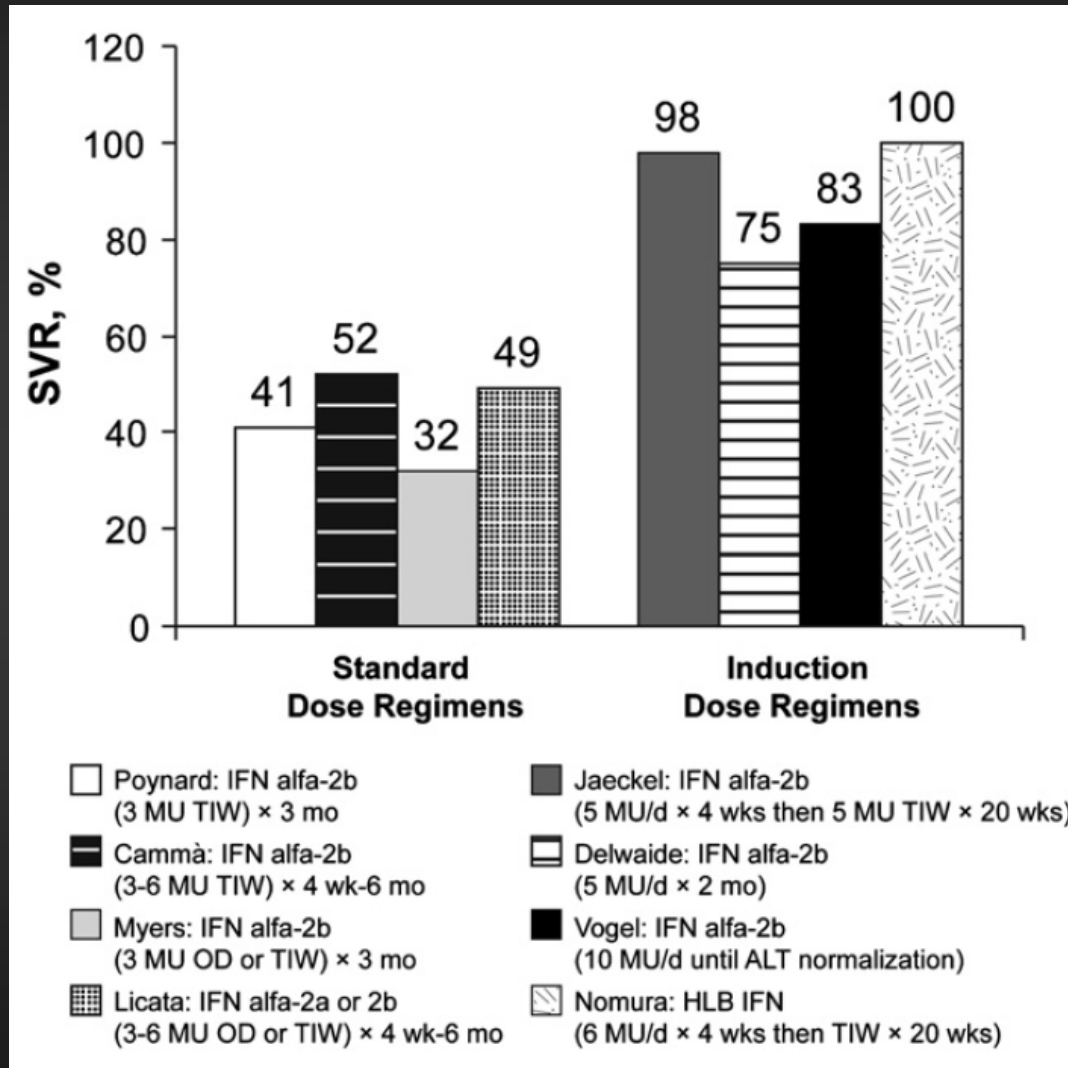
Anti-HCV-Serokonversion

Zur Diagnose einer akuten HCV-Infektion ungeeignet, in ca. 30% neg., v. a. bei Immunsuppression, in ca. 10% nur vorübergehend pos., IgM-Nachweis ebenfalls ungeeignet

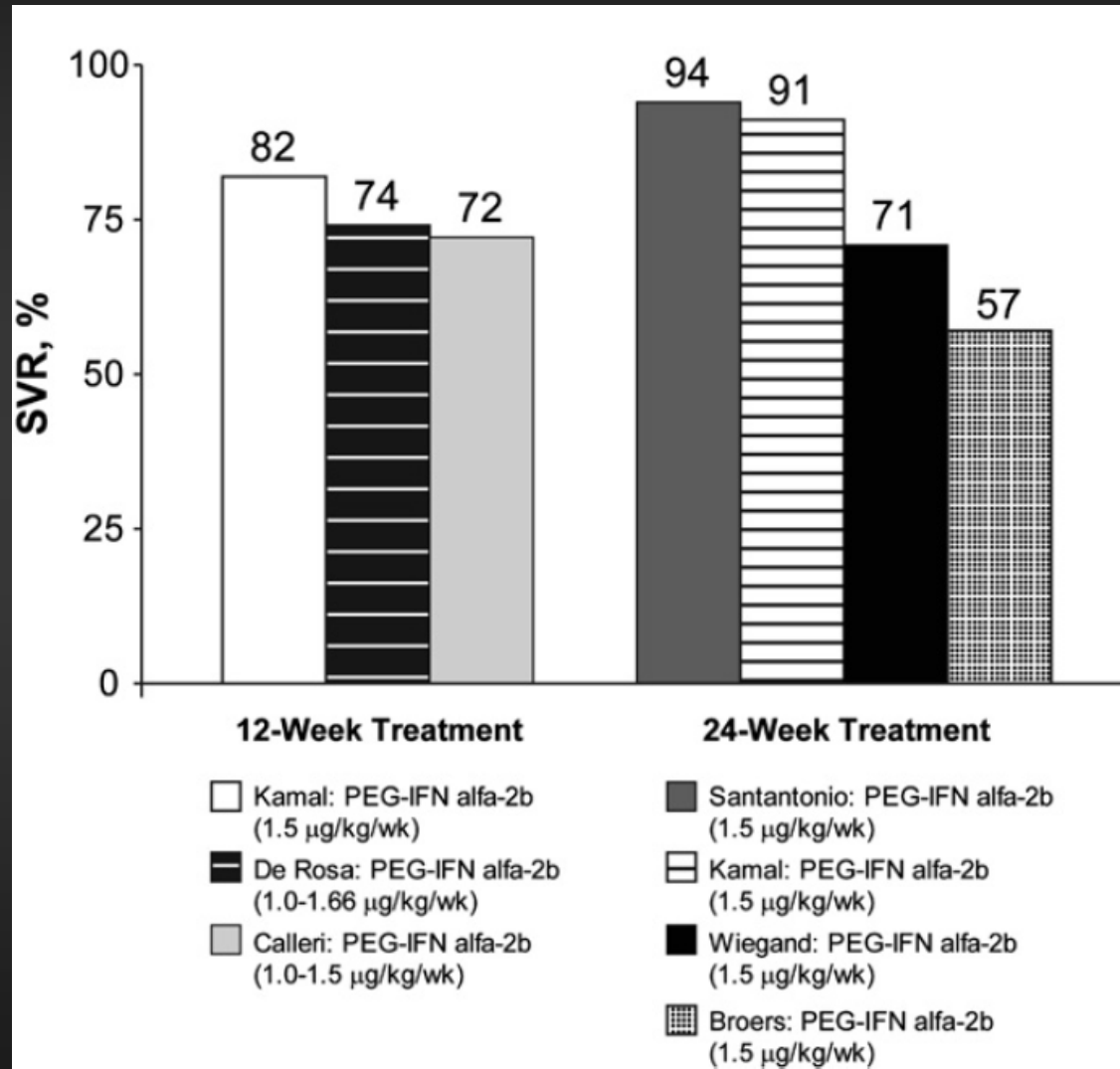
HCV-PCR-Nachweis

Sensitivster Test zum Nachweis einer HC-Virämie → Einsatz bei V. a. akute HCV-Infektion, ggf. auch wiederholt. Kein Screening-Test!

SVR-Raten bei Patienten mit akuter Hepatitis C und Therapie mit konventionellem Interferon-alfa



SVR-Raten bei Patienten mit akuter Hepatitis C und Therapie mit pegyliertem Interferon-alfa



Akute Hepatitis C

Therapie-Rationale

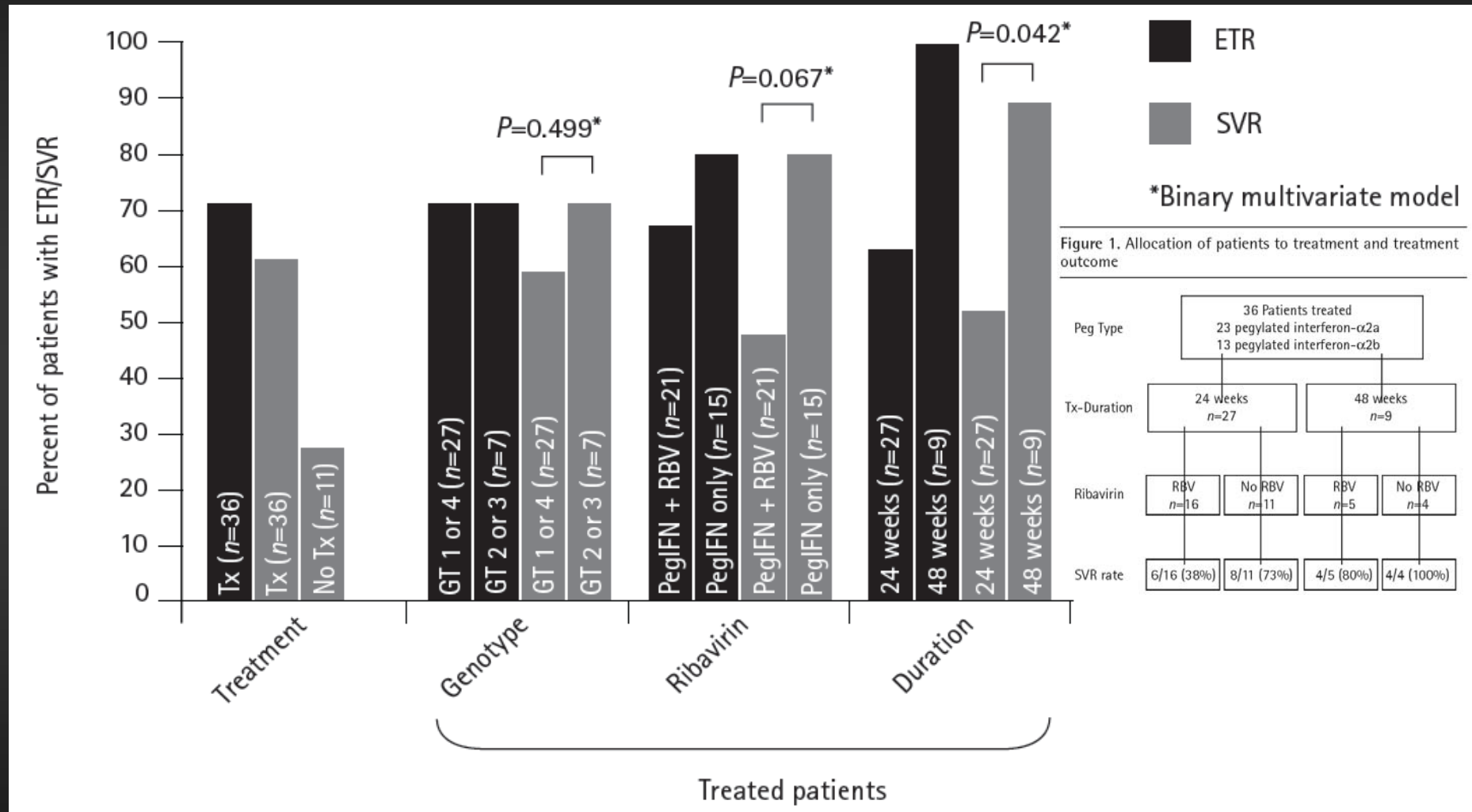
Hohe SVR-Raten bei Interferon-alfa-Monotherapie zwischen 85 und 98%, somit deutlich höher als die Spontanheilungsrate

Oft liegen bei akuter HCV-Infektion viele Voraussetzungen vor, die bei chronischer Infektion als positive prädiktive Faktoren für einen Therapieerfolg gelten

Patienten, die später als 4-6 Monate nach Beginn der akuten Hepatitis behandelt werden, zeigen ein signifikant schlechteres Ansprechen

Eine Verschiebung des Behandlungsbeginns um 3-4 Monate und Behandlung nur der anhaltend virämischen Patienten scheint zu einer ähnlichen Ausheilungsrate zu führen wie die sofortige Therapie aller Patienten

ETR- und SVR-Raten bei Patienten mit akuter Hepatitis C und HIV-Koinfektion



Therapie der akuten Hepatitis C

- offene Fragen -

Optimaler Therapiebeginn? → HEP-NET-Studie

Welches Interferon?

Optimale Dosierung? > 1,2 – 1,33 µg/kg/Woche?

Optimale Therapie-Dauer? 24 Wochen? 12 Wochen bei HCV-RNA neg. nach Woche 4? 48 Wochen bei HIV-Koinfektion?

Gibt es prädiktive Parameter für den Therapieerfolg?

Ist eine Interferon/Ribavirin-Therapie effektiver als eine Interferon-Monotherapie? Ggf. bei welchen Patienten?