

Hepatitis B

Prof. Dr. med. Patrick Gerner

www.kinder-gastroenterologie-essen.de

Jahrestagung DGPI, Mannheim 2012



Universitätsklinikum Essen

7-jähriger Junge, Sri Lanka, bei Routinekontrolle
Transaminasenerhöhung.

HBsAg+, anti-HBs-, anti-HBc+, HBeAg+, anti-HBe-,
HBV-DNA 115.000.000 Kopien/ml, GOT normal,
GPT 1,5-faches der Norm

Frage: Therapie?, wenn ja welche?

Umfeld hat Angst vor Ansteckung: Einschränkungen im Alltag?



Prävalenz und Bedeutung

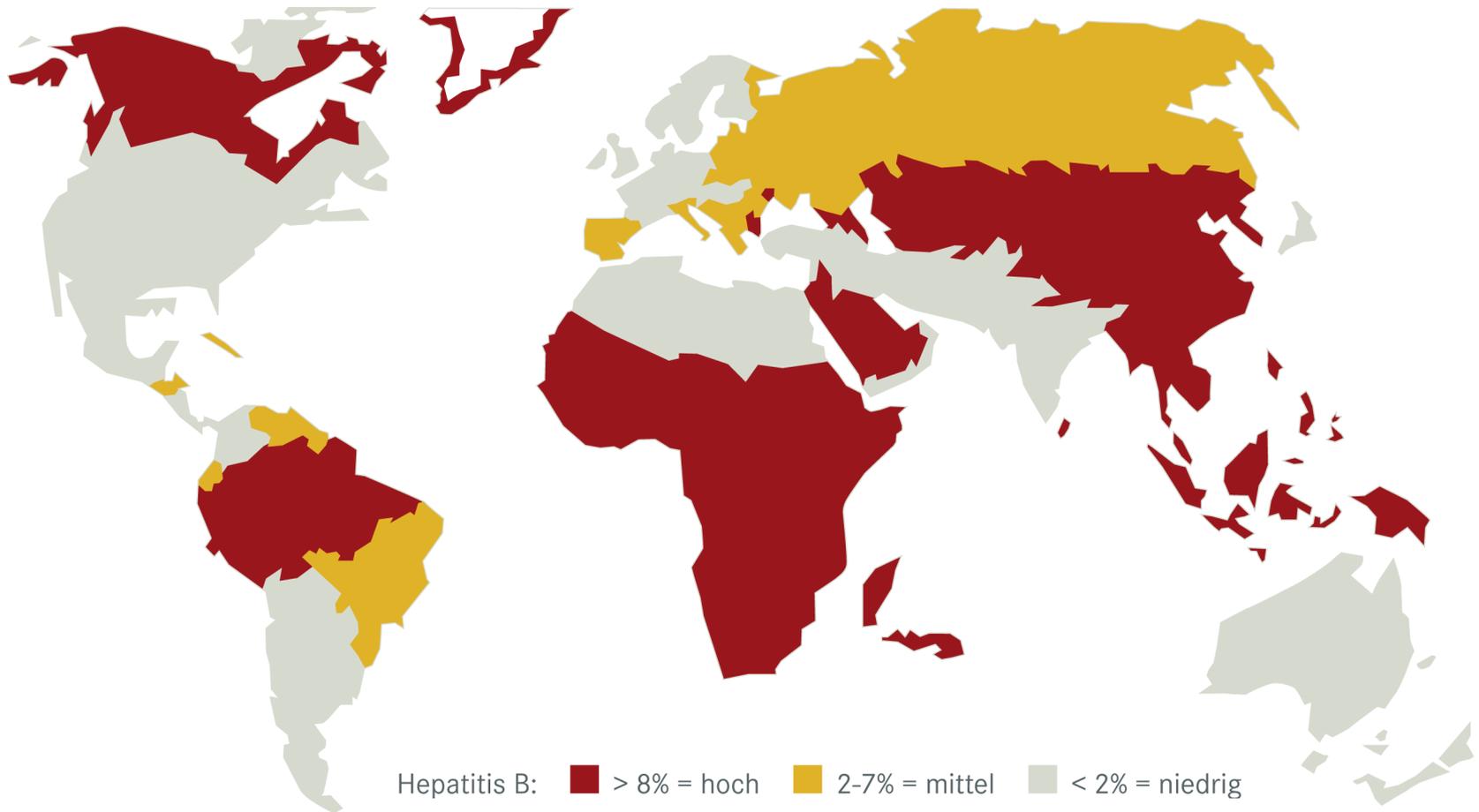
Verlauf

Diagnostik

Therapie



Prävalenz der chronischen Hepatitis B



Etwa die Hälfte der Weltbevölkerung war/ist mit Hepatitis B infiziert

250-350 Millionen Menschen weltweit chronisch infiziert
(Prävalenz steigend)

Nordeuropa 0,5-2% chronische Träger

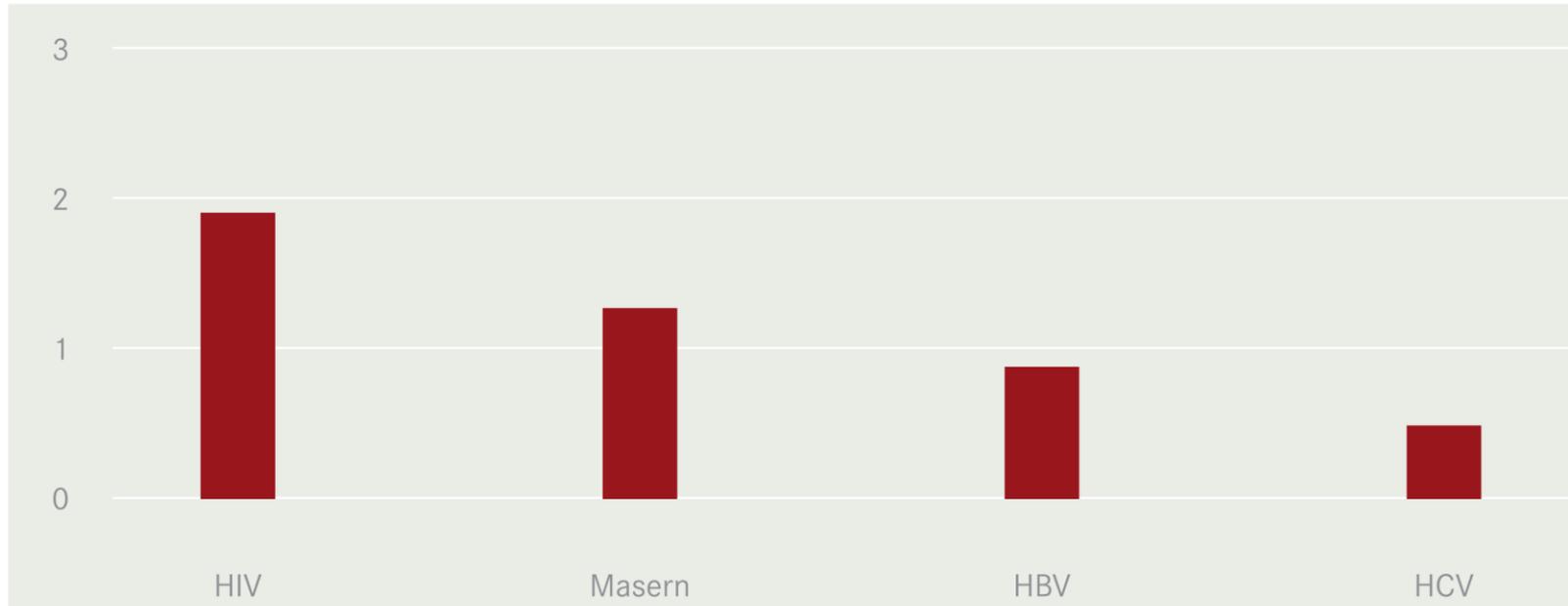
Südeuropa bis 5% chronische Träger

Geschätzte Prävalenz im Kindesalter in Dtl. 0,1-0,2%



Die tödlichsten Viruserkrankungen

Tote/a



Prävalenz und Bedeutung

Verlauf

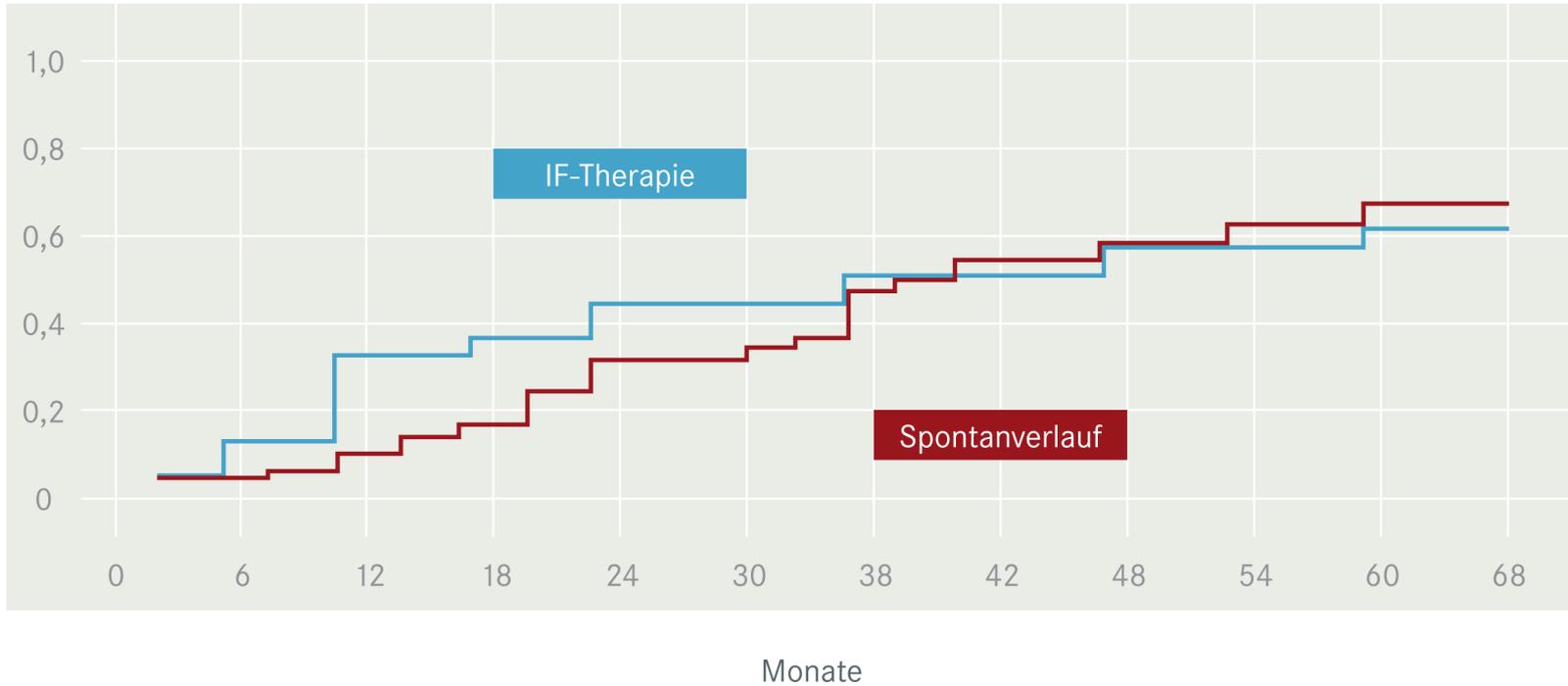
Diagnostik

Therapie



Anti-HBe-Serokonversion (Spontanverlauf und Behandlung)

HBeAg negativ



Bortolotti F et al, Gut 1998; 46:715-718

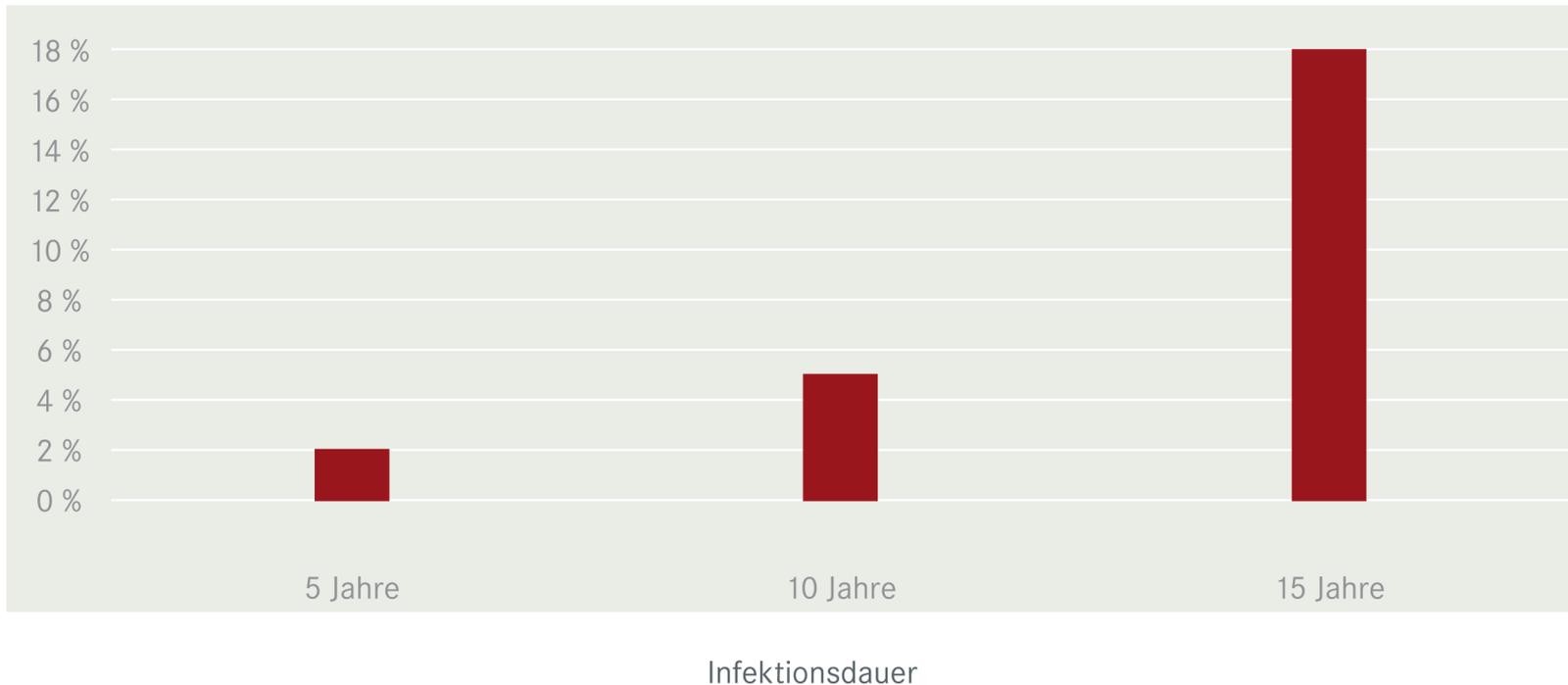


Komplikationen der chronischen Hepatitis B

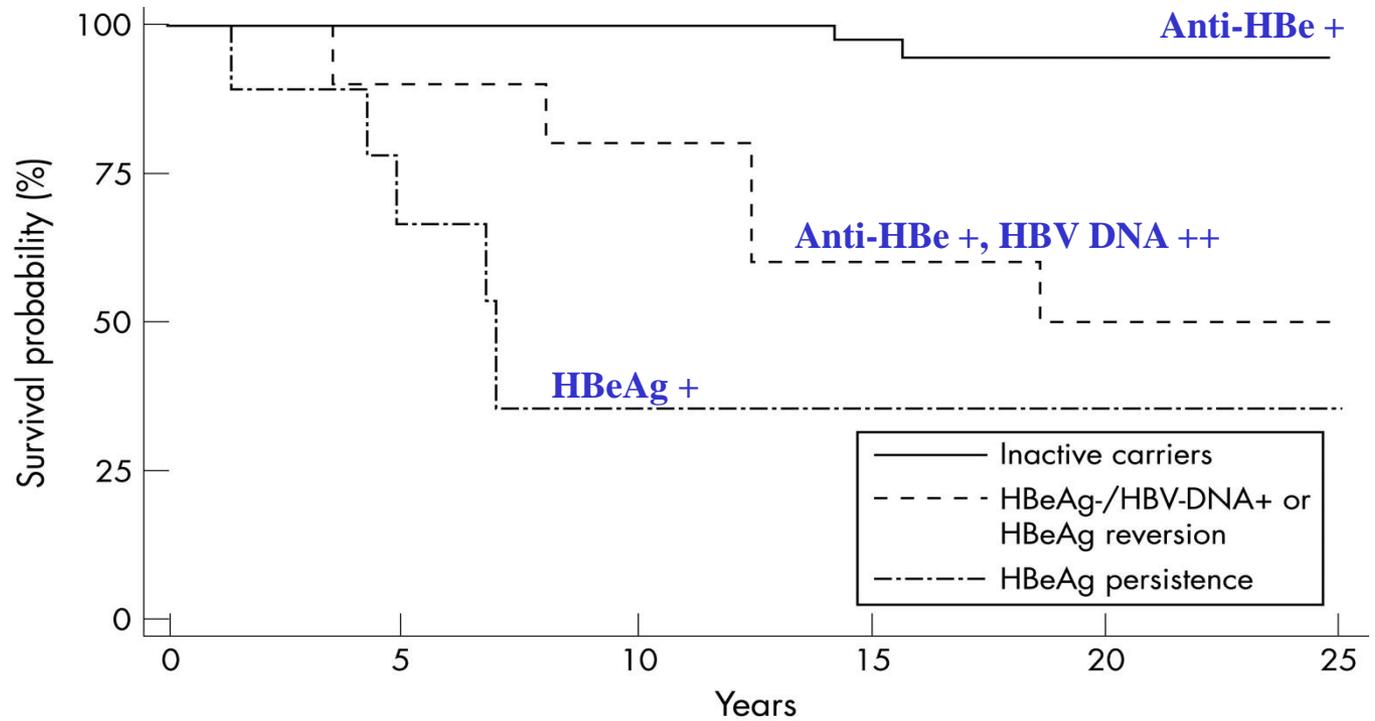
- Leberzirrhose
- Portale Hypertension (z.B. Ösophagusvarizen)
- Leberinsuffizienz
- HCC



HCC

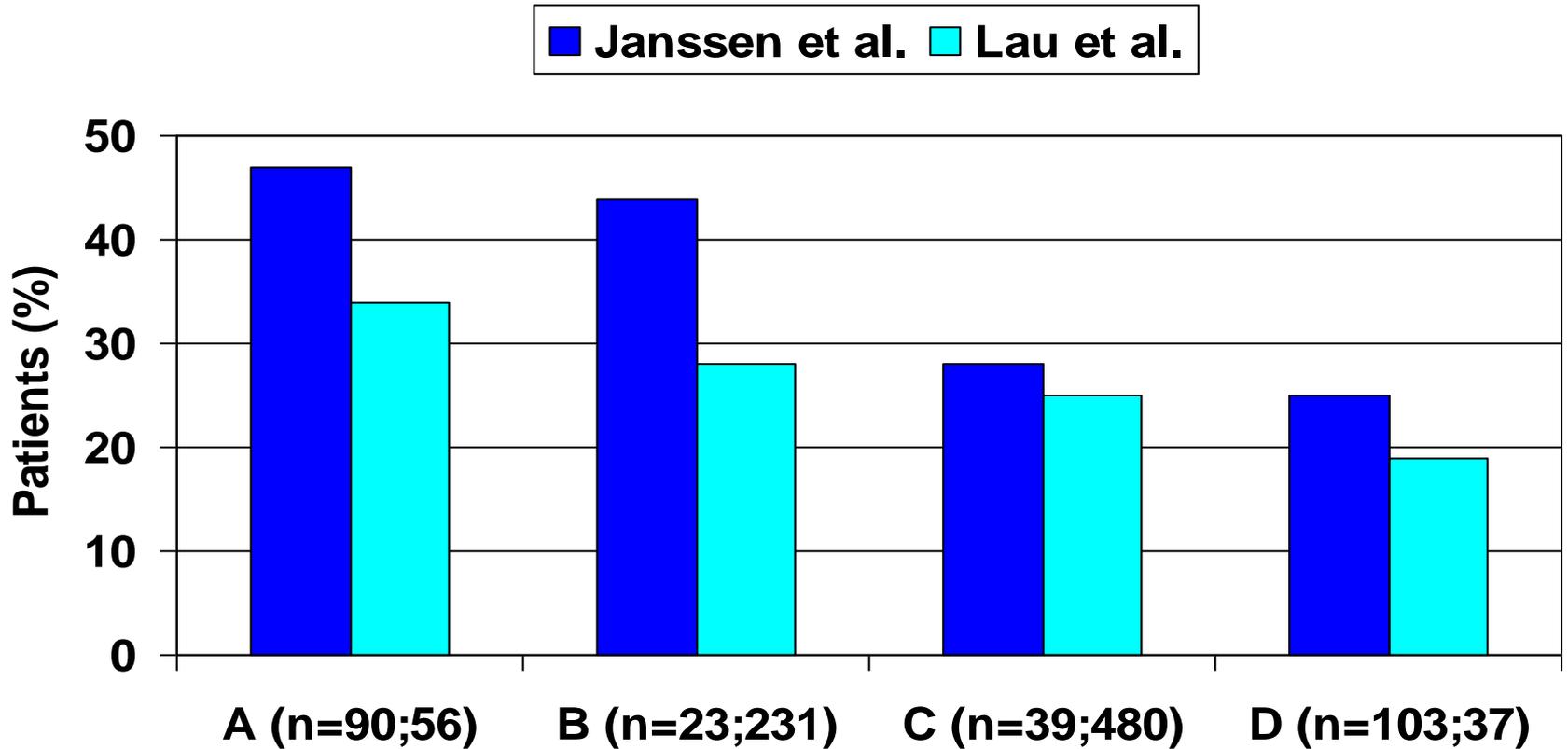


Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit bei verschiedenen HBsAg-positiven Patientengruppen



Patients at risk	0	5	10	15	20	25
Inactive carriers	40	40	39	37	34	28
HBeAg-/HBV-DNA+ or HBeAg reversion	10	9	8	6	5	3
HBeAg persistence	9	6	6	6	2	1





HBV Genotypen in Relation zum HBV-Titer (n=249)

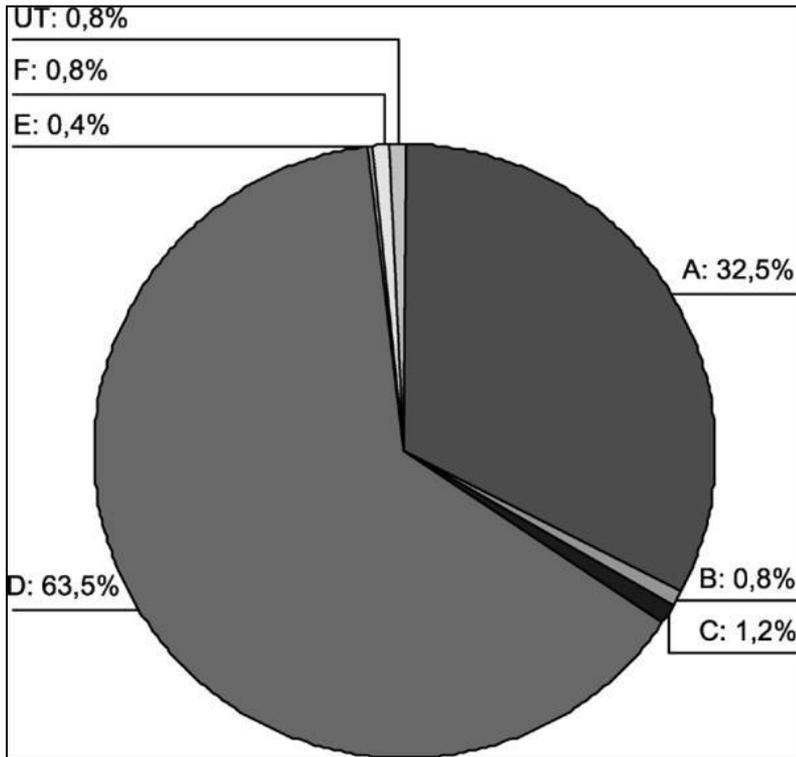


FIG. 1 . Distribution of genotypes. Ninety-six percent of the patients could be attributed to HBV genotypes A and D. The remaining were classified as genotypes B, C, E and F. Two patients were untypeable by means of RFLP (0.8%). UT = untypeable.

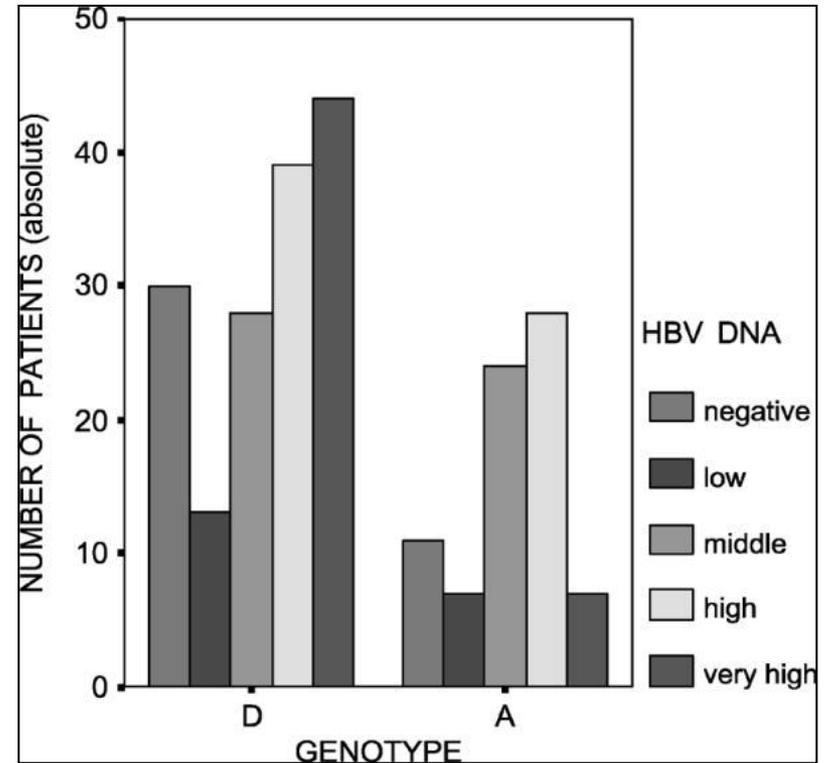


FIG. 2 . Genotype and HBV DNA levels in 231 children with chronic hepatitis B and genotypes A and D.

Oommen et al., JPGN 2006



Prävalenz und Bedeutung

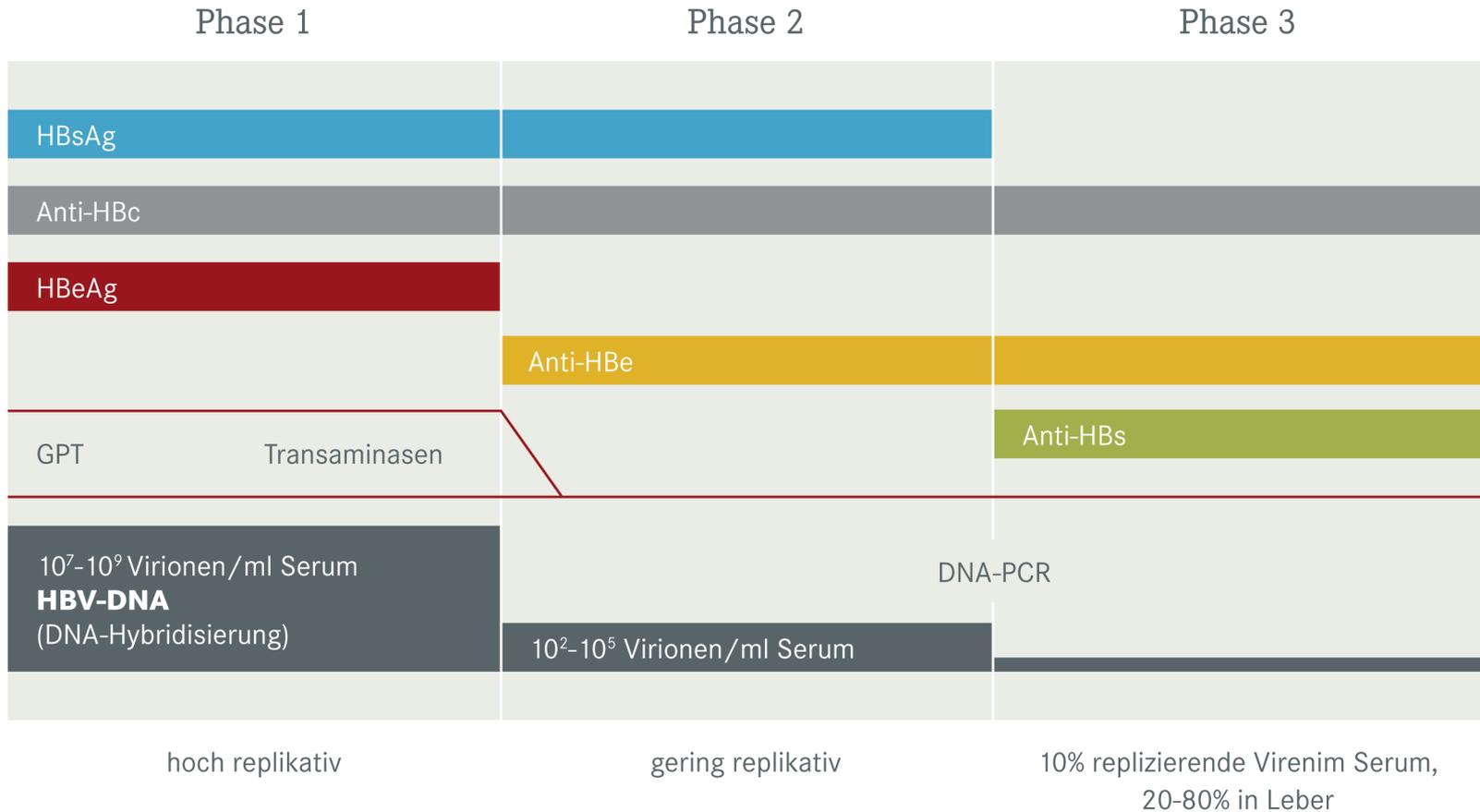
Verlauf

Diagnostik

Therapie



Drei Phasen der Hepatitis B



Cornberg et al. 2011. Z. Gastroenterologie. Aktualisierung der S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion.

Freier Download: http://www.dgvs.de/media/Hepatitis_B_Leitlinien_06.2007.pdf



Prävalenz und Bedeutung

Verlauf

Diagnostik

Therapie



- erhöhte Transaminasen (>2-fach der Norm)
- und > 10.000 Kopien/ml (= 2.000 IE)
- oder Fibrose Grad 2 (Grad 4=Zirrhose)
- oder soziale Indikation
- ab dem 4. Lebensjahr



Therapie	Therapie	Ziel
Alpha-Interferone (Peg-Interferon)	Nukleosid / Nukleotidanaloga Lamivudin* Adefovir* Telbivudin Entecavir Tenofovir	→ Serokonversion zu anti-HBe → Verminderung Entzündung

**Für Kinder ab 12 Jahren in USA zugelassen*



- Pegyliertes Alpha-Interferon (z.B. PegIntron 1,5 µg/kg 1x/Woche s.c.)
Dauer: 6 Monate. Laborkontrollen nach 2, 4, 8, 12 Wochen...
- Nukleos(t)idanaloga (z.B. Lamivudin 3mg/kg/d oder Entecavir 0,015mg/kg/d) als Dauertherapie bis mind. 6 Monate über Anti-HBe-Serokonversion hinaus



Vorteil Alpha-Interferon:

Anti-HBs-Serokonversion ~5%

Anti-Hbe-Serokonversion ~35%

Vorteil Nukleos(t)idanaloga:

Gute Verträglichkeit

Orale Gabe

Nachteil Alpha-Interferon:

Häufig Nebenwirkungen (grippal, 15%
Autoimmunthyreoiditis,
Wachstumshemmung etc.)

Subcutane Applikation

Nachteil Nukleos(t)idanaloga:

Anti-HBs-Serokonversion ~0%

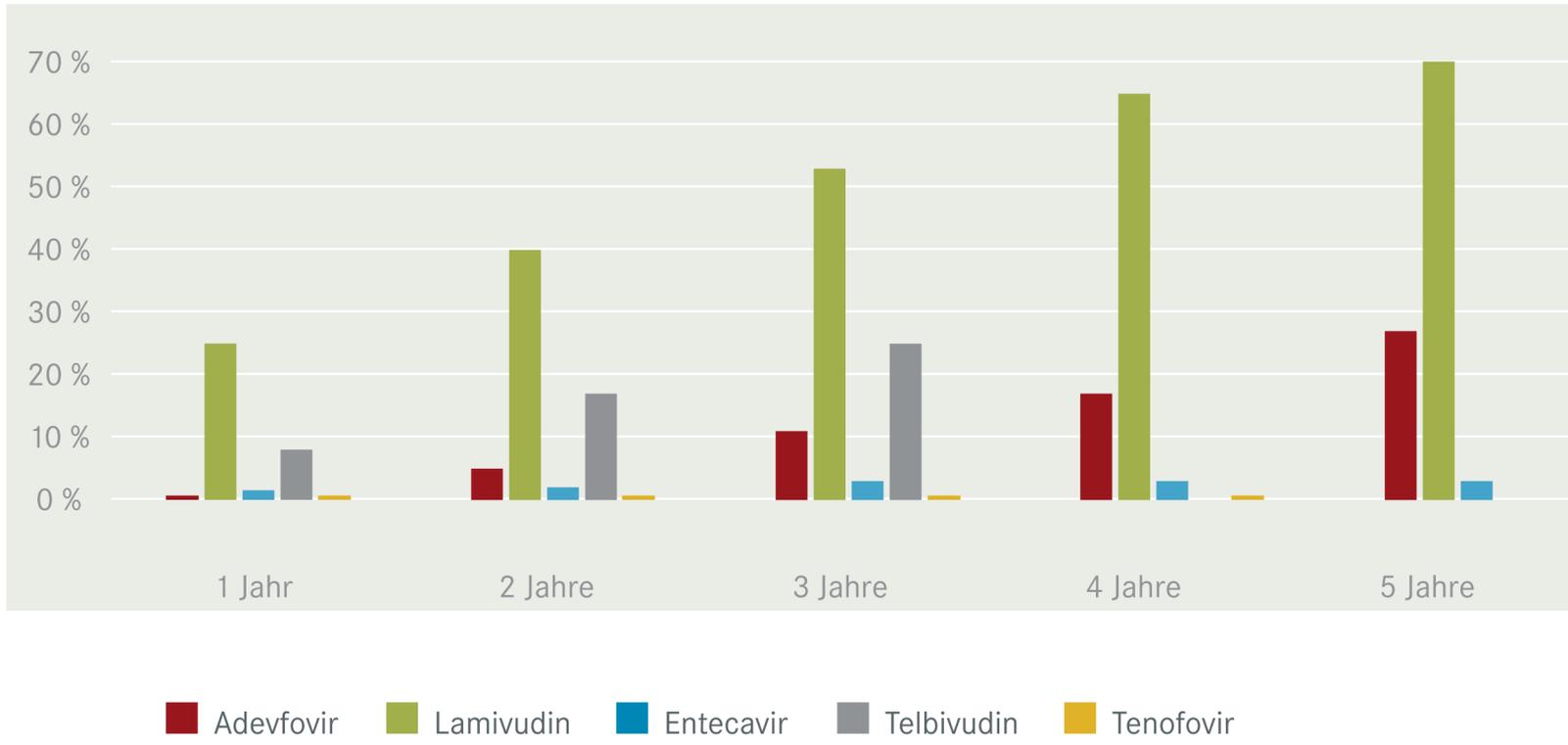
Anti-Hbe-Serokonversion ~25%/a

Resistenzen

Langzeitbehandlung nötig



Kumulative Resistenzentwicklung unter Behandlung mit Nukleos(t)idanaloga



Eigenschaften der Nukleos(t)id Analoga

Potenz



Genetische Barriere



Vorgehen bei Resistenzen (Erwachsene)

Lamivudin: plus Tenofovir (oder Adefovir)

Adefovir: Wechsel zu Tenofovir
plus Lamivudin/Entecavir/Telbivudin)

Telbivudin: plus Tenofovir (oder Adefovir)

Entecavir: plus Tenofovir



Kreuzresistenzen für häufige therapieresistente HBV-Varianten

HBV-Variante	Lamivudin	Telbivudin	Entecavir	Adefovir	Tenofovir
Wildtyp	S	S	S	S	S
M204I	R	R	I	S	S
L180M+M204V	R	R	I	S	S
A181T/V	I	S	S	R	S
N236T	S	S	S	R	I
L180M+M204V/I _± I169T ±V173L _± M250V	R	R	R	S	S
L180M+M204V/I _± T184G ±S202I/G	R	R	R	S	S



- in Zukunft auch Behandlung von Patienten mit normalen Transaminasen?
- längere Alpha-Interferontherapie?
- weitere Nukleos(t)idanaloga



7-jähriger Junge, türkisch, bei Routinekontrolle
Transaminasenerhöhung.

HBsAg+, anti-HBs-, anti-HBc+, HBeAg+, anti-HBe-,
HBV-DNA 115.000.000 Kopien/ml, GOT normal,
GPT 1,5-faches der Norm

Frage: Therapie?, **nein**

Umfeld hat Angst vor Ansteckung: Einschränkungen im Alltag?,
**Impfung aller Familienmitglieder, Vorsicht mit Zahnbürsten,
Rasiermittel, Nasenbluten, Schürfwunden. Keine
Einschränkung im sozialen Leben!**



Therapie der Hepatitis B bei Kindern mit erhöhten Transaminasen, in Ausnahmen auch bei anderen Indikationen wie höhergradiger Leberfibrose oder soz. Indikation

Therapie mit pegyliertem Alpha-Interferon über 6 Monate, nur ein Drittel erreicht darunter Anti-HBe-Serokonversion

Therapie mit Nukleos(t)idanaloga heutzutage Langzeittherapie, Cave Resistenzen und Compliance



Vielen Dank

