



Virusinfektionen bei Immunsupprimierten - Hepatitis B und C

Christoph Werner

Hepatitis B und C bei Immunsupprimierten

Kasuistik

57 jähriger Mann

- Gewicht 63 kg, KG 178 cm

Akute myeloische Leukämie ED 12/2006

- Fremdallogene Stammzelltransplantation 02/2007

Begleiterkrankungen:

- Lungenemphysem bei Nikotinabusus

- Latente Hyperthyreose bei Struma nodosa

- Global mittelgradig eingeschränkte LV-Funktion

- Chronische Hepatitis C, ED vor >20 Jahren, Genotyp 3a

Hepatitis B und C bei Immunsupprimierten

Kasuistik

Chronische Hepatitis C, ED vor >20 Jahren, Genotyp 3a

Ausgangsbefund vor Stammzelltransplantation 02/2007:

- Leberbiopsie 02/2007: Fettleber mit mäßiger Siderose,
Grading 1-2/18, **Staging 0/6** n. Ishak
- Anti-HCV positiv, HCV-RNA-PCR 24 Mio. IE/mL
- Bisher keine Therapie der Hepatitis C

Sonstige virologische Befunde:

- anti-HAV positiv, anti-HAV IgM negativ
- HBsAg negativ, **anti-HBc positiv, anti-HBs 108 IU/l**, HBV-DNA-PCR negativ
- HIV Ag/Ak negativ

Hepatitis B und C bei Immunsupprimierten

Kasuistik

Verlauf nach fremdallogener Stammzell-Tx 02/2007:

Immunsuppression:

- Konditionierung: Cyclophosphamid und Ganzkörperbestrahlung
- GvHD-Prophylaxe: Ciclosporin A, Mycophenolatmofetil, Prednisolon

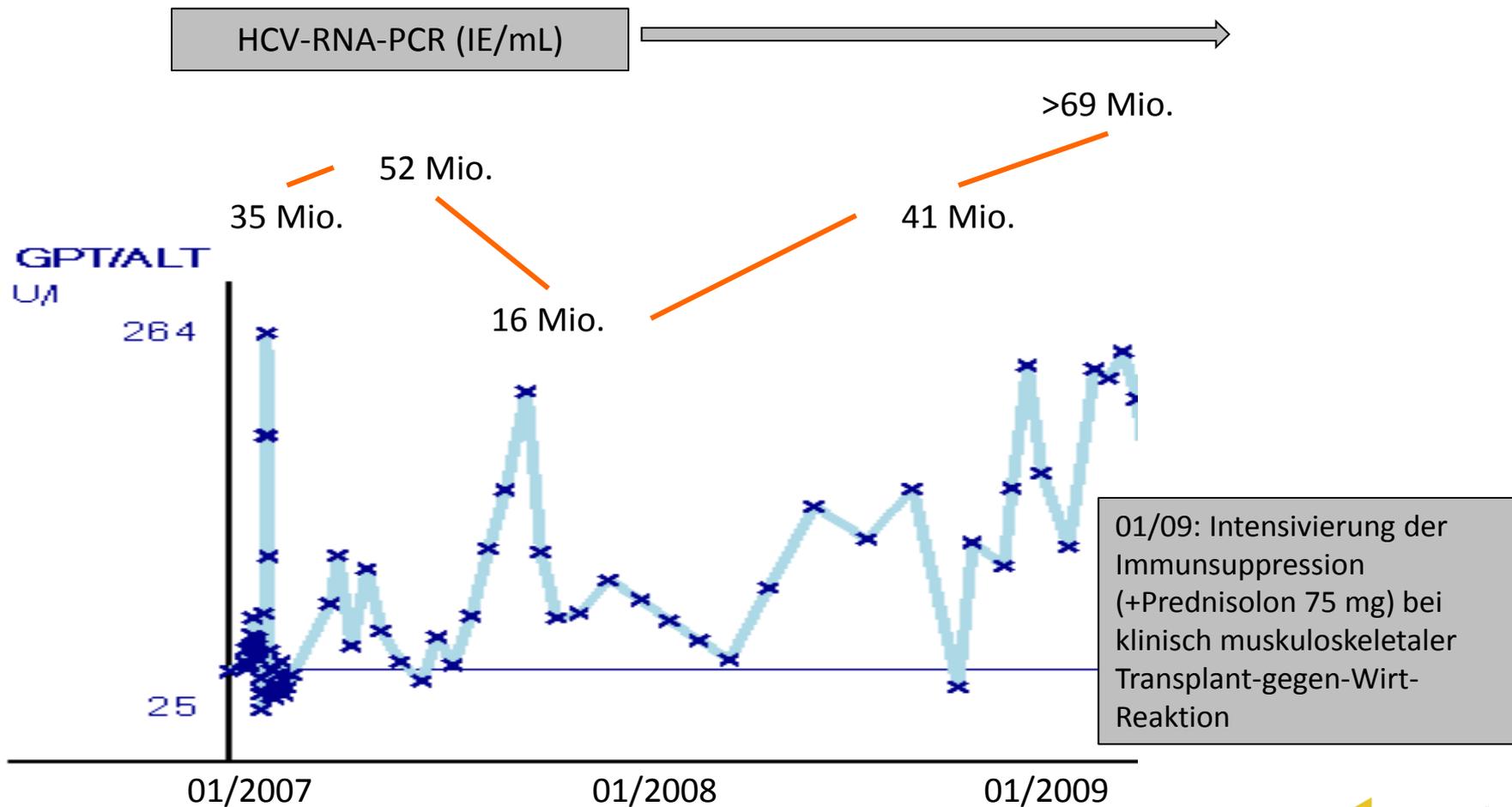
Früh-Komplikationen:

- Sepsis mit Intubationspflicht
- Kardiale Dekompensation
- Pneumonie bds.
- Akutes Nierenversagen

Rasche Regeneration,
Entlassung 6 Wo. nach Tx

Hepatitis B und C bei Immunsupprimierten Kasuistik

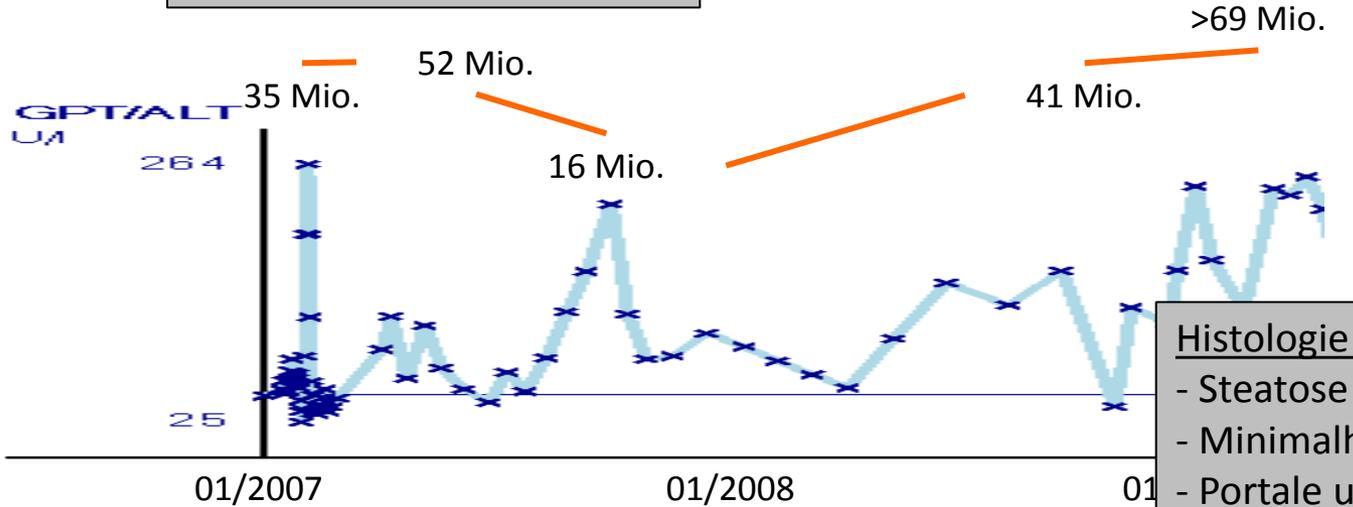
Spontan-Verlauf der Hepatitis C 01/2007 – 05/2009:



Hepatitis B und C bei Immunsupprimierten Kasuistik

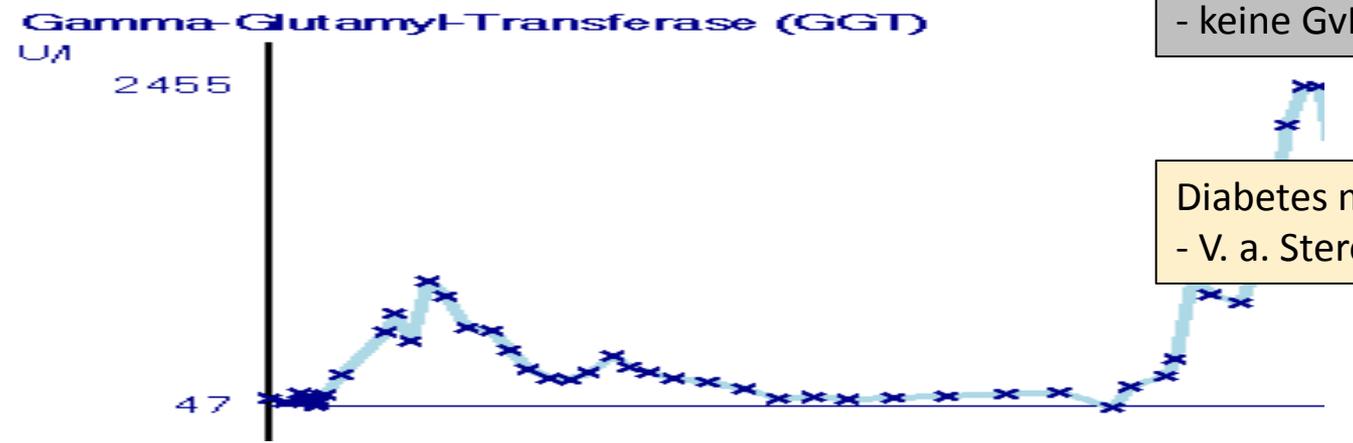
Spontan-Verlauf der Hepatitis C 01/2007 – 05/2009:

HCV-RNA-PCR (IE/mL) 



Histologie 05/2009:

- Steatose 80%
- Minimalhepatitis: 4/18
- Portale u. septale Fibrose: 4/6
- keine GvHD, kein Rezidiv AML

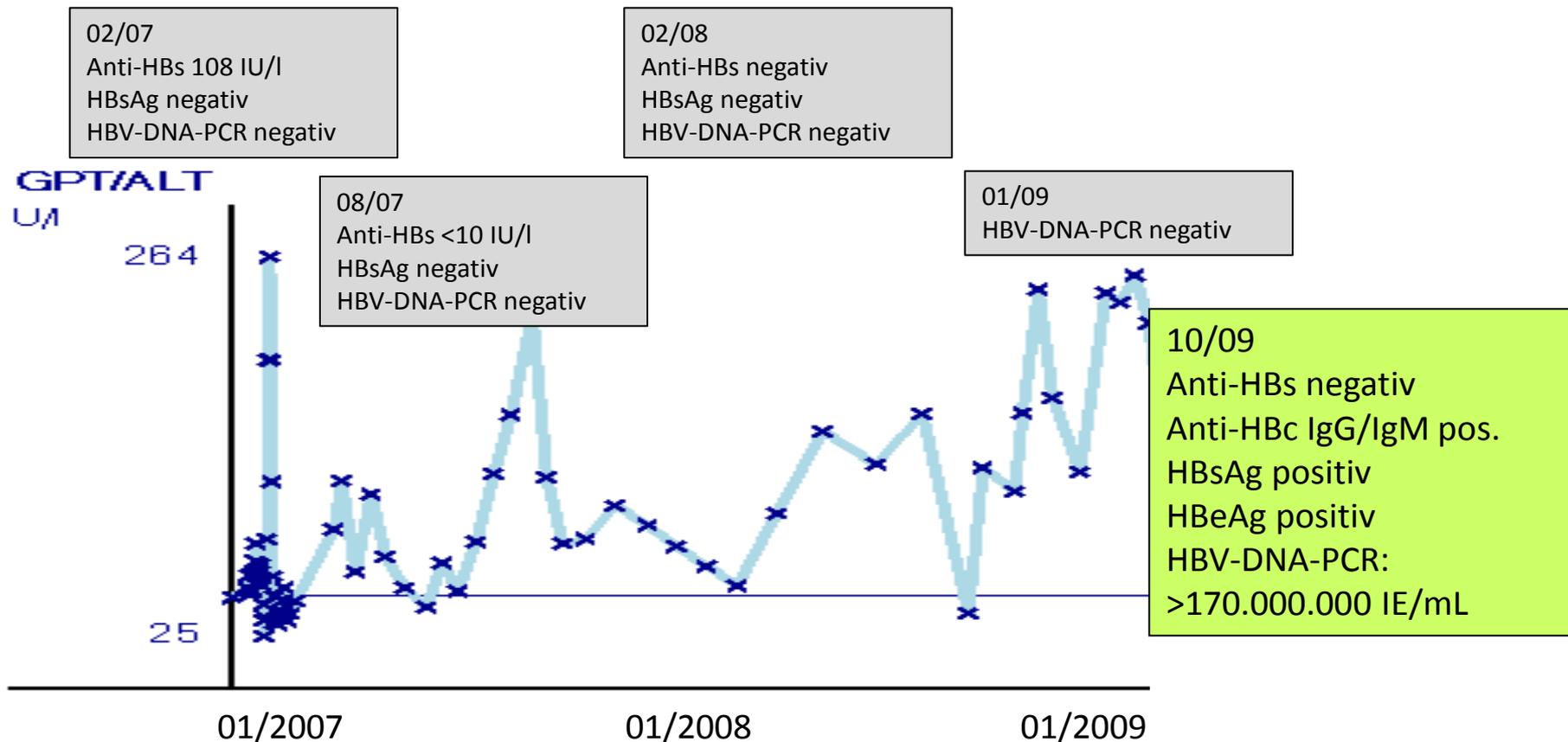


Diabetes mellitus ED 05/09

- V. a. Steroid-induziert

Hepatitis B und C bei Immunsupprimierten Kasuistik

Verlauf der Hepatitis B?



Hepatitis B und C bei Immunsupprimierten

Kasuistik

Zusammenfassung

1. Chronische Hepatitis C, Genotyp 3a, HVL
2. Reaktivierung einer Hepatitis B (HBeAg positiv), HVL
3. Steatosis Hepatis, Fibrose 4 v. 6, geringe Entzündung
4. Diabetes mellitus (Steroid-induziert?)
5. Immunsuppression bei Z.n. Stammzell-Tx mit
CSA 2x100mg, MMF 2x1000mg, Prednisolon 15mg

Antivirale Therapie!

Hepatitis B und C bei Immunsupprimierten

Kasuistik

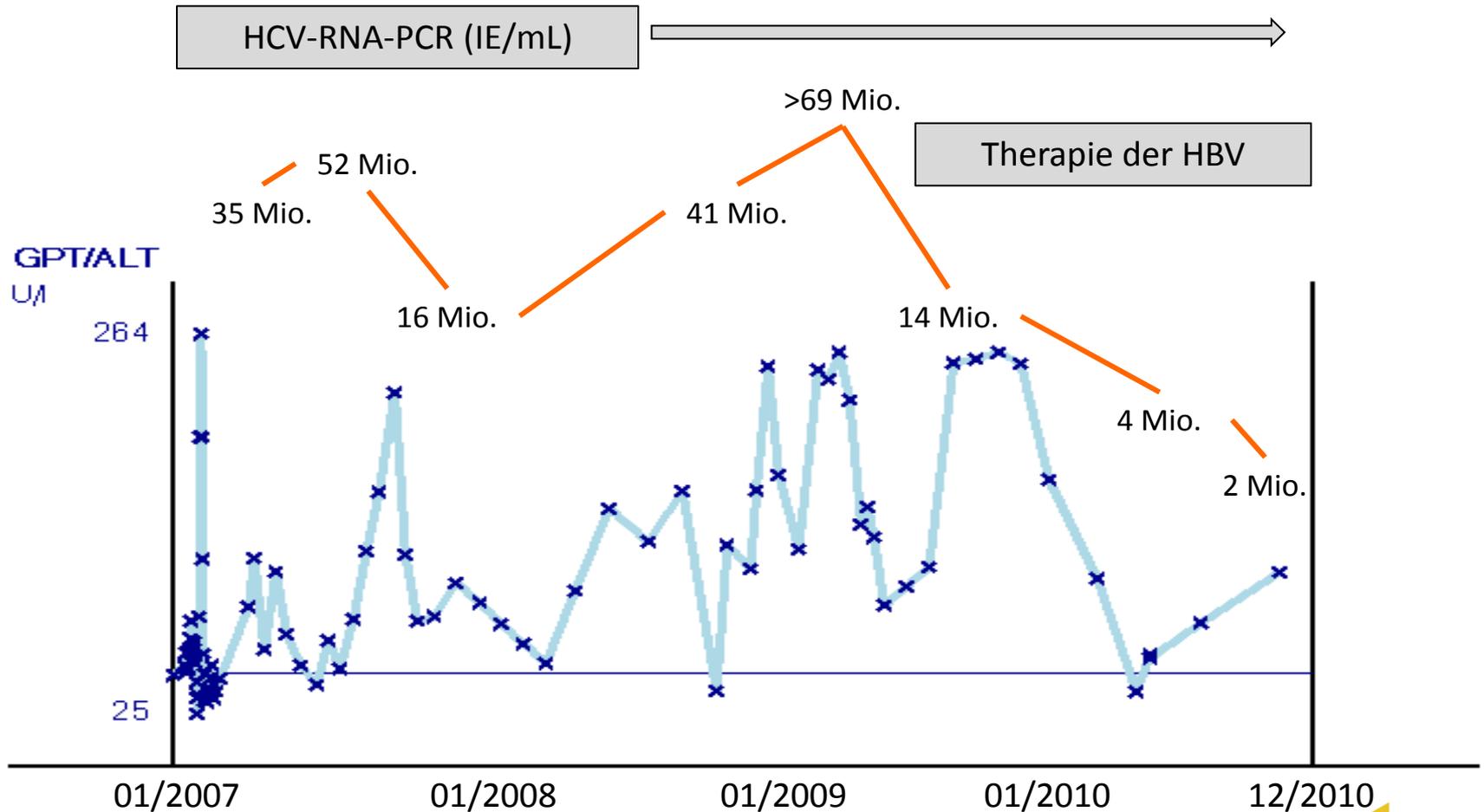
Verlauf der Hepatitis B unter Entecavir 0,5 mg seit 10/09:

HBV-DNA-PCR

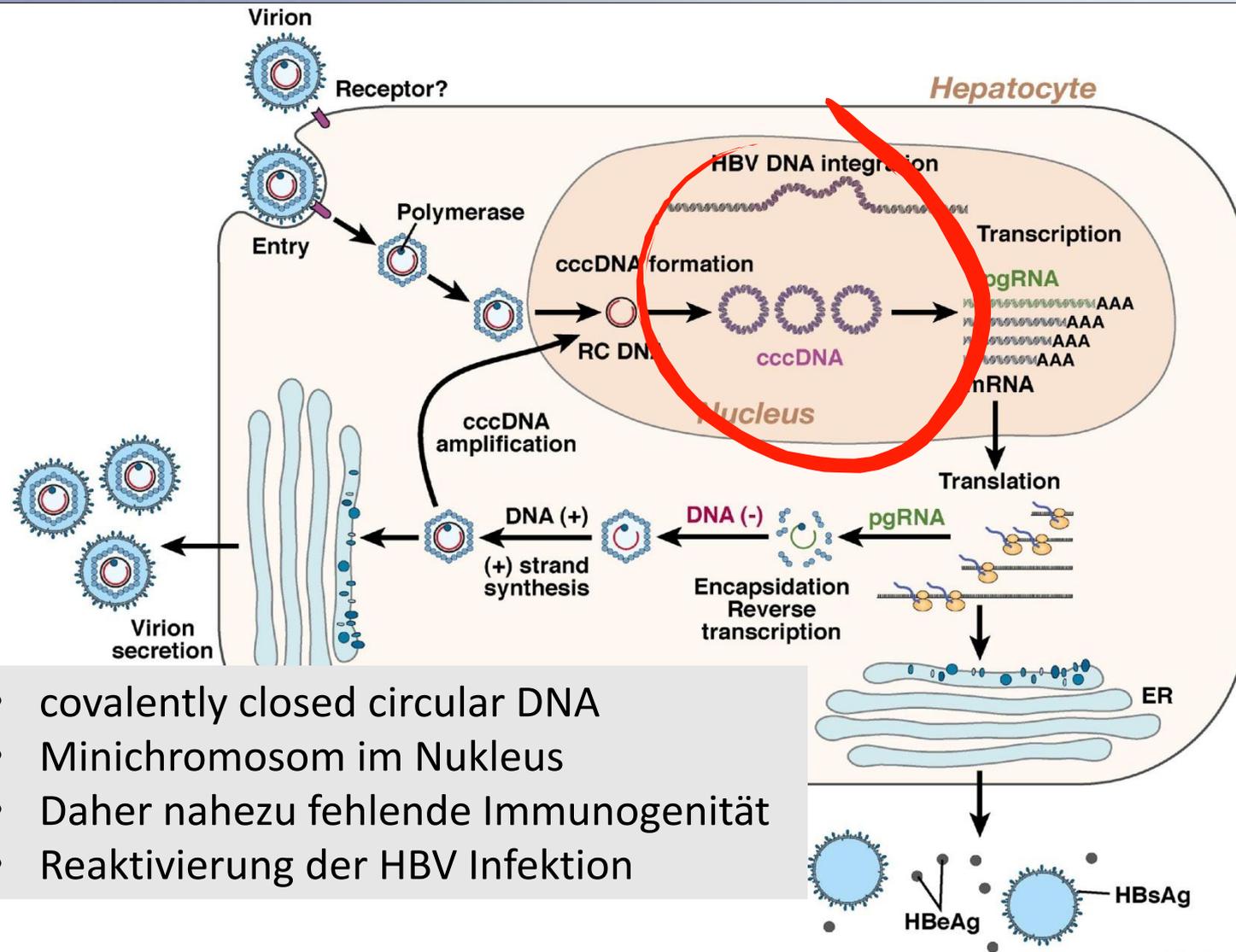
10/09:	170.000.000 IE/mL
11/09:	236.000 IE/mL
12/09:	23.700 IE/mL
03/10:	760 IE/mL
05/10:	201 IE/mL
10/10:	50 IE/mL

Hepatitis B und C bei Immunsupprimierten Kasuistik

Spontan-Verlauf der Hepatitis C seit 01/2007:



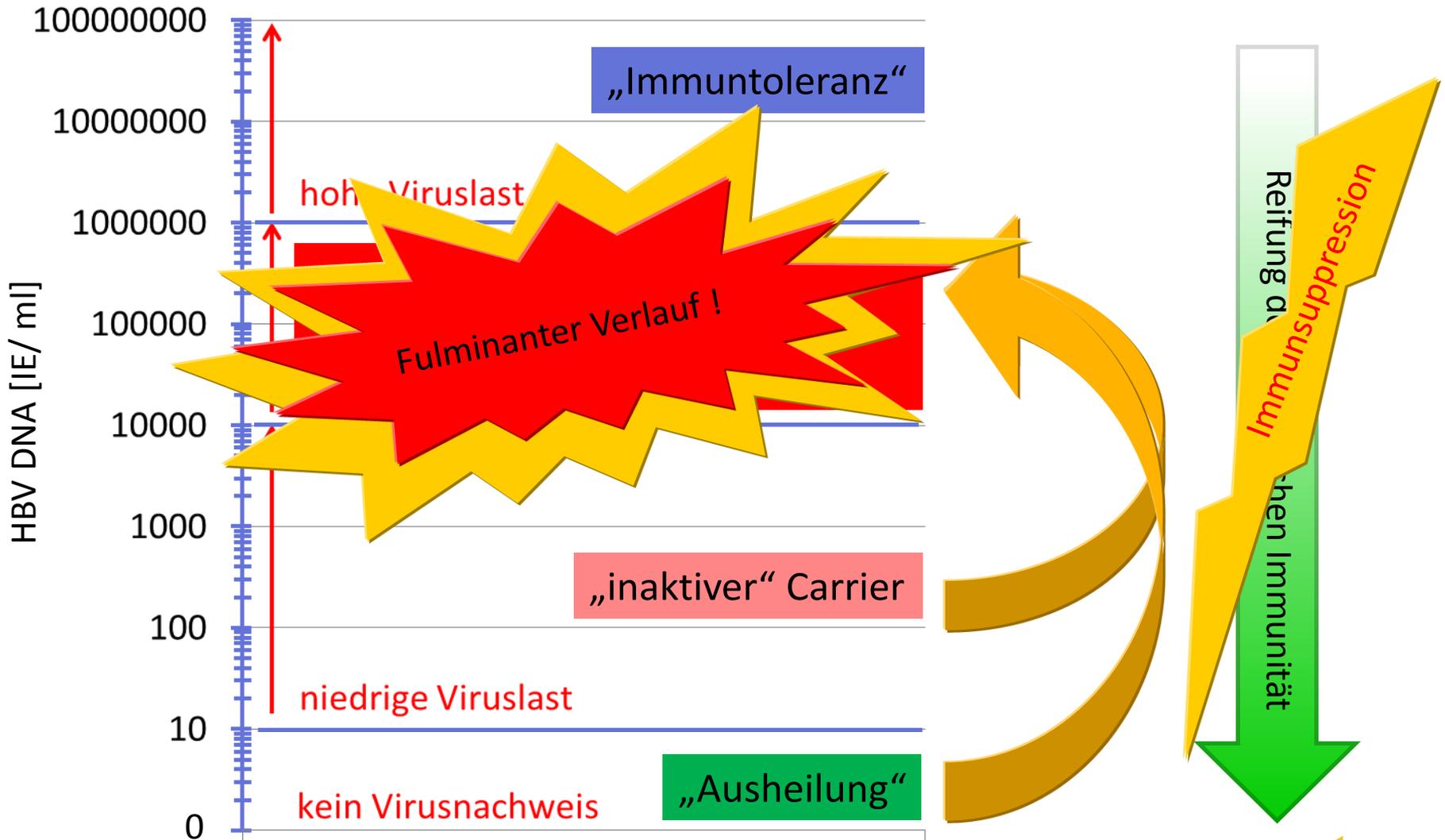
Zentrale Bedeutung der cccDNA im HBV - Replikationszyklus



- covalently closed circular DNA
- Minichromosom im Nukleus
- Daher nahezu fehlende Immunogenität
- Reaktivierung der HBV Infektion

Viral proteins secretion

Reaktivierung der HBV Infektion



Konsequenzen einer Immunsuppression für die Hepatitis B: Reaktivierung der HBV Infektion

- Spontan
- Incompliance (Absetzen von Medikamenten)
- Immundefizienz
 - Iatrogen
 - Chemotherapie
 - Transplantation
 - Immunsuppression (Steroide, Antikörper, Immunmodulatoren)
 - immunsupprimierende Erkrankung
 - HIV
 - COVID ...

Reaktivierung unter Immunsuppression

- Inzidenz:
 - HBsAg +: **15-50%**, nach KMT > **75%**
 - HBsAg -, anti-HBc +, anti-HBs +/-: **5%**, meist nach KMT
- Risikofaktoren HBsAg +:
 - Wirt: Lymphome, jung, männliches Geschlecht, hoher BMI, weitere Lebererkrankung
 - Virus: HBeAg +, hohe Viruslast
 - Therapie: Hochdosierte Schemata, 2nd Line, Anthrazykline, Steroide
- Risikofaktoren HBsAg -:
 - Wirt: Hämatologische Erkrankung, KMT, SZT
 - Virus: anti-HBs Titer Abfall?
 - Therapie: Retuximab

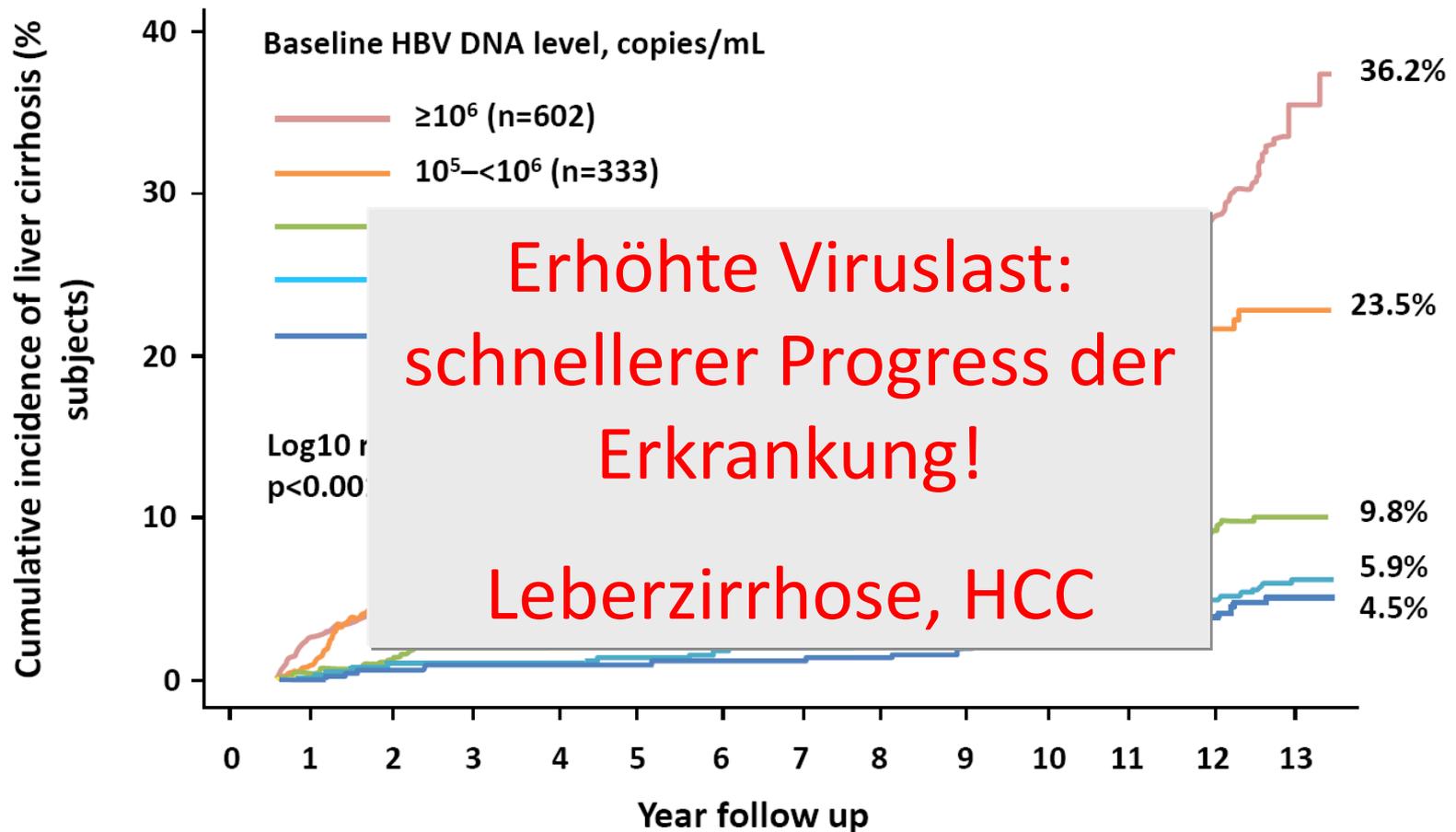
Mit HBV - Reaktivierung assoziierte Medikamente

<i>Kortikosteroide</i>	Prednisolon Dexamethason Methylprednisolon	<i>Antimetabolite</i>	Cytarabin Azauridin Fluorouracil
<i>Zytostatische Antibiotika</i>	Doxorubicin Epirubicin Daunorubicin Bleomycin Mitomycin-C Actinomycin D	<i>Andere Chemotherapeutika</i>	Gemcitabin Mercaptopurin Methotrexat Thioguanin Asparaginase Procarbazin
<i>Pfl. Alkaloide</i>	Vincristin Vinblastin		Docetaxel Etoposid
<i>Alkylanzien</i>	Cyclophosphamid Ifosfamid Chlorambucil Carboplatin Cisplatin	<i>Monoklonale Antikörper</i>	Fludarabin Rituximab Alemtuzumab TNF α -Blocker
		<i>Leflunomid Calcineurininhibitoren</i>	

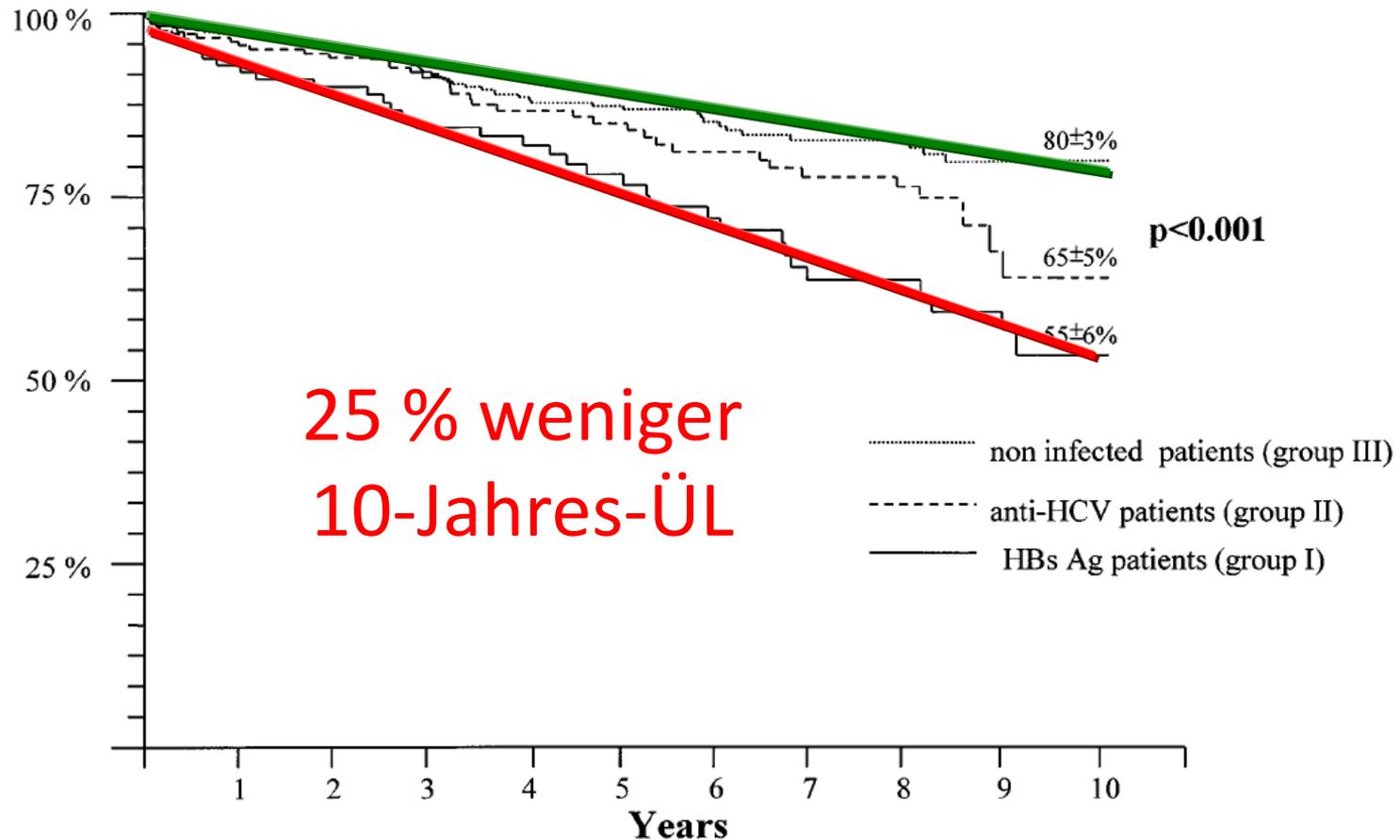
Konsequenzen einer Immunsuppression für die Hepatitis B: erhöhte HBV Viruslast

REVEAL study: Cumulative incidence of liver cirrhosis

All subjects (N=3,582)

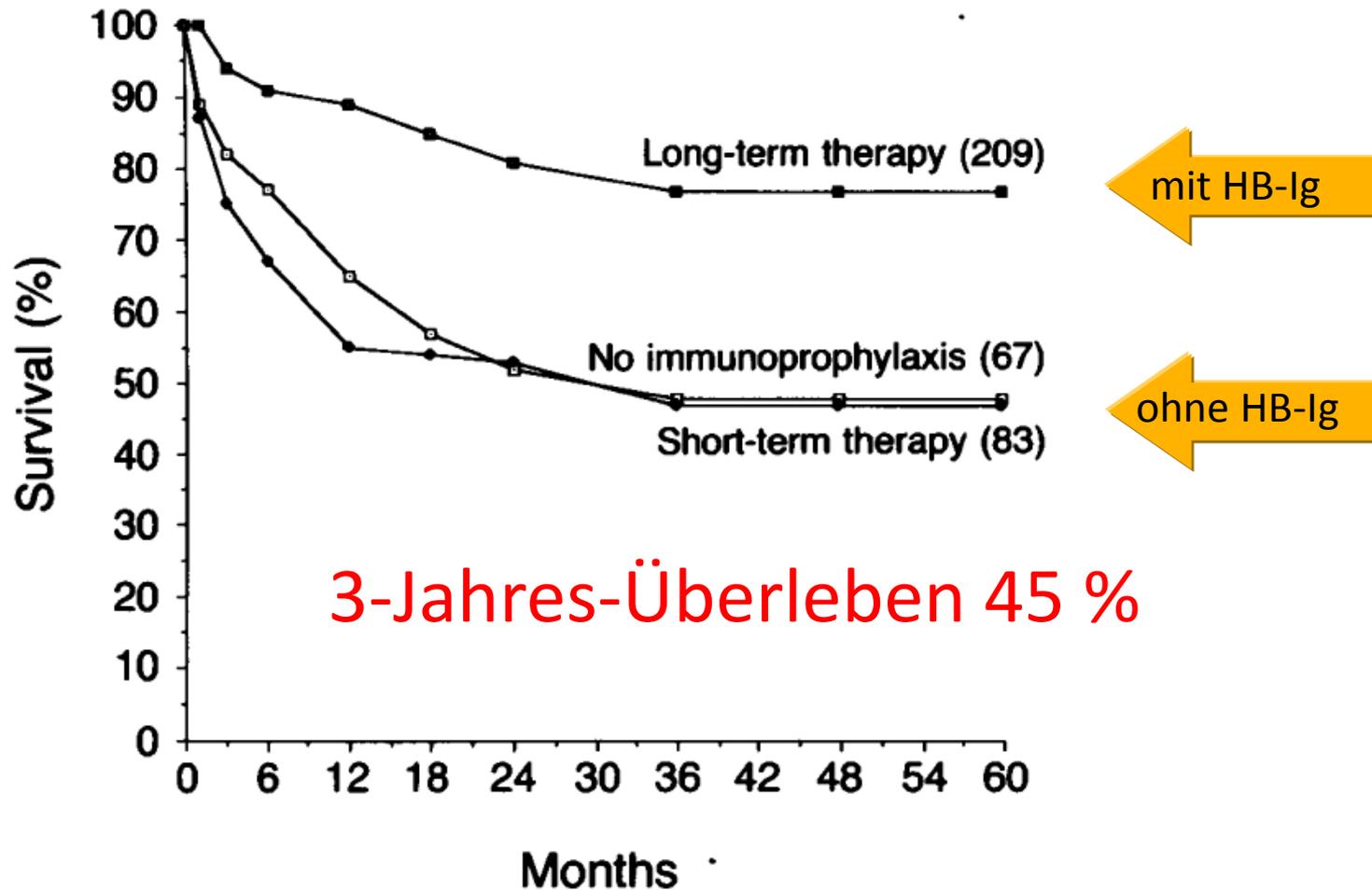


Überleben mit HBV unter Immunsuppression - Nierentransplantation vor Polymerasehemmern



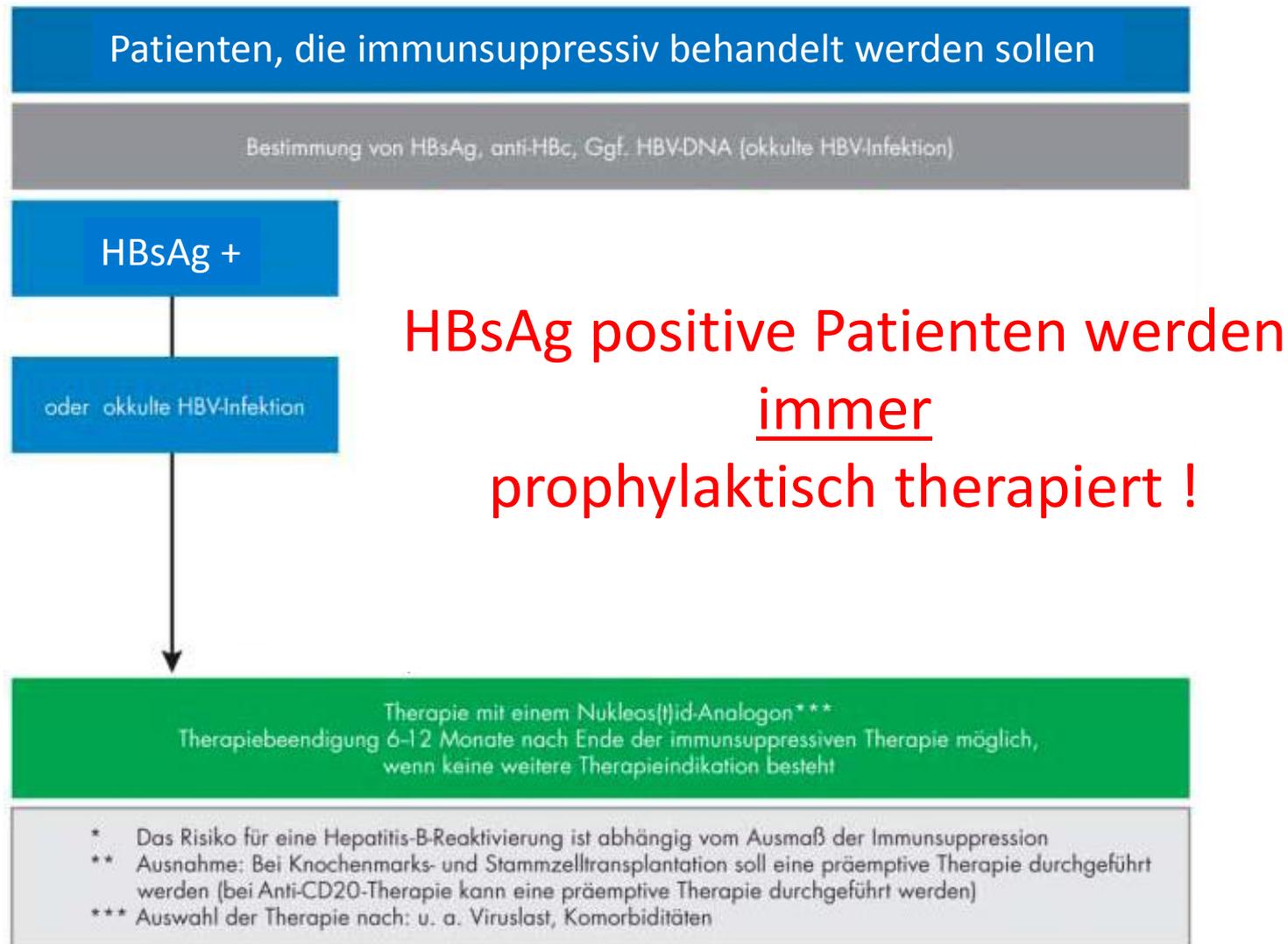
	0	1 year	2 years	3 years	4 years	5 years	6 years	7 years	8 years	9 years	10 years
Group I	128	97	89	75	68	56	45	39	30	28	24
Group II	216	182	157	129	106	95	78	68	59	42	32
Group III	490	412	344	288	235	196	153	117	96	70	59

Überleben mit HBV unter Immunsuppression - Lebertransplantation vor HB-Ig / Polymerasehemmern



3-Jahres-Überleben 45 %

Therapeutische Implikationen einer Immunsuppression: HBV Therapieindikationen nach DGVS Leitlinie 2011



HBV Therapieindikationen nach DGVS Leitlinie 2011

Patienten, die immunsuppressiv behandelt werden sollen

Bestimmung von HBsAg, anti-HBc, Ggf. HBV-DNA (okkulte HBV-Infektion)

HBsAg –
anti-HBc +

engmaschige Kontrollen
der HBV-DNA

HBV DNA +

HBV DNA -

Therapie mit einem Nukleos(t)id-Analogen* **
Therapiebeendigung 6-12 Monate nach Ende der immunsuppressiven Therapie möglich,
wenn keine weitere Therapieindikation besteht

- * Das Risiko für eine Hepatitis-B-Reaktivierung ist abhängig vom Ausmaß der Immunsuppression
- ** Ausnahme: Bei Knochenmarks- und Stammzelltransplantation soll eine präemptive Therapie durchgeführt werden (bei Anti-CD20-Therapie kann eine präemptive Therapie durchgeführt werden)
- *** Auswahl der Therapie nach: u. a. Viruslast, Komorbiditäten

bei KMT/SZT immer!
bei Rituximab „kann“- Regel

HBV Therapieindikationen nach DGVS Leitlinie 2011

Patienten, die immunsuppressiv behandelt werden sollen

Bestimmung von HBsAg, anti-HBc, Ggf. HBV-DNA (okkulte HBV-Infektion)

HBsAg –
anti-HBc –



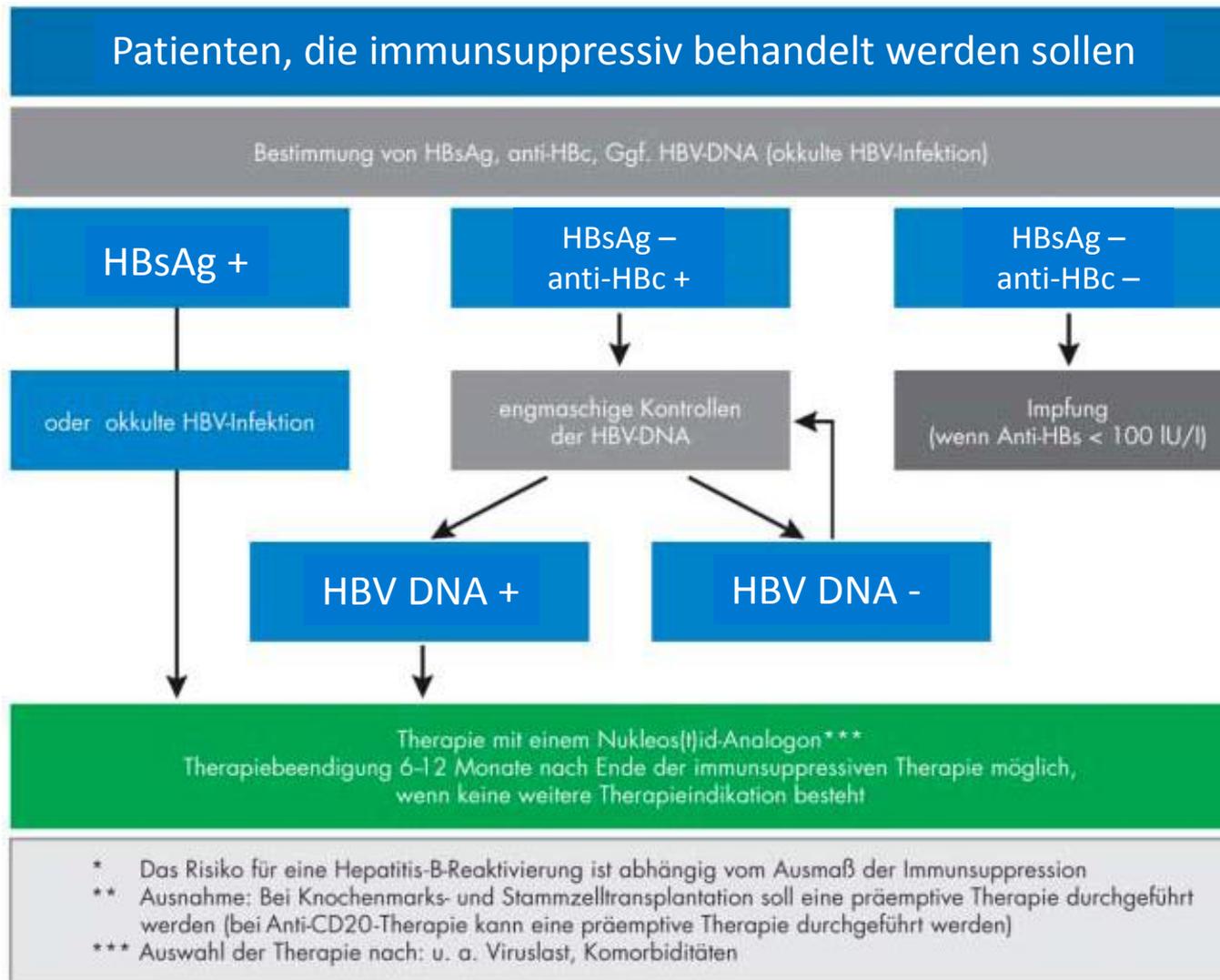
Impfung
(wenn Anti-HBs < 100 IU/l)

nicht vergessen

Therapie mit einem Nukleos(t)id-Analogen* **
Therapiebeendigung 6-12 Monate nach Ende der immunsuppressiven Therapie möglich,
wenn keine weitere Therapieindikation besteht

- * Das Risiko für eine Hepatitis-B-Reaktivierung ist abhängig vom Ausmaß der Immunsuppression
- ** Ausnahme: Bei Knochenmarks- und Stammzelltransplantation soll eine präemptive Therapie durchgeführt werden (bei Anti-CD20-Therapie kann eine präemptive Therapie durchgeführt werden)
- *** Auswahl der Therapie nach: u. a. Viruslast, Komorbiditäten

HBV Therapieindikationen nach DGVS Leitlinie 2011

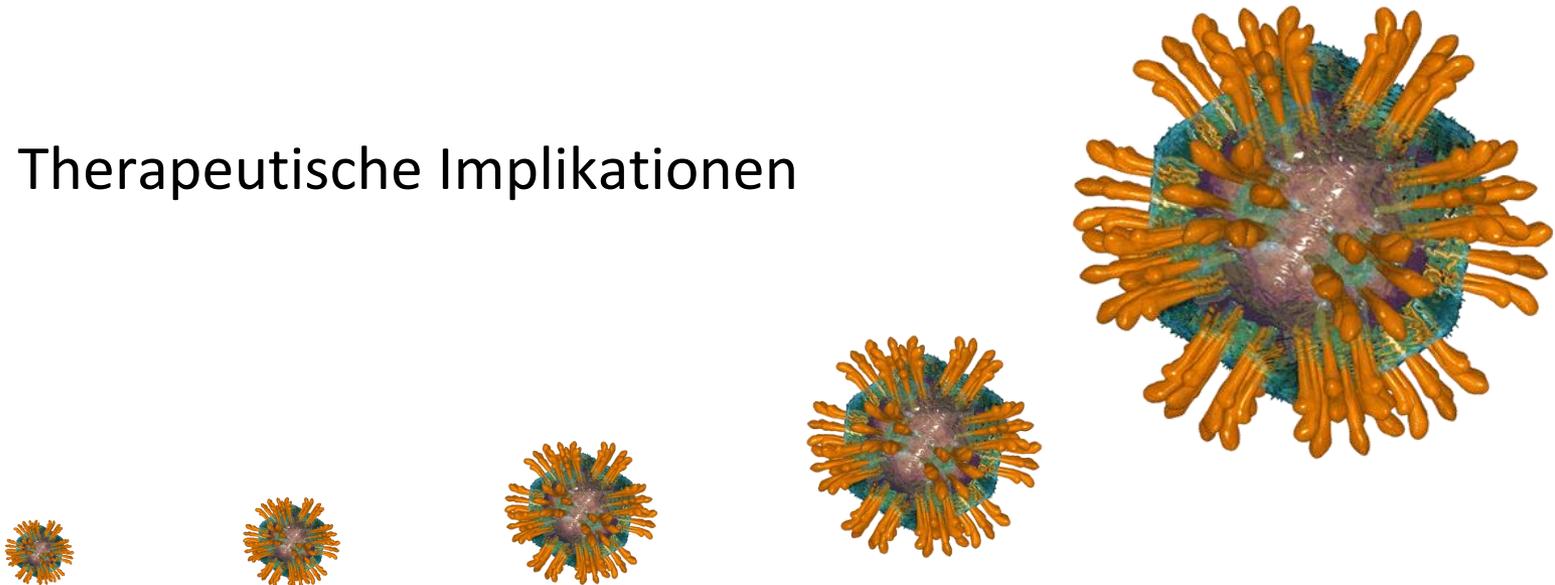


Zusammenfassung Hepatitis B

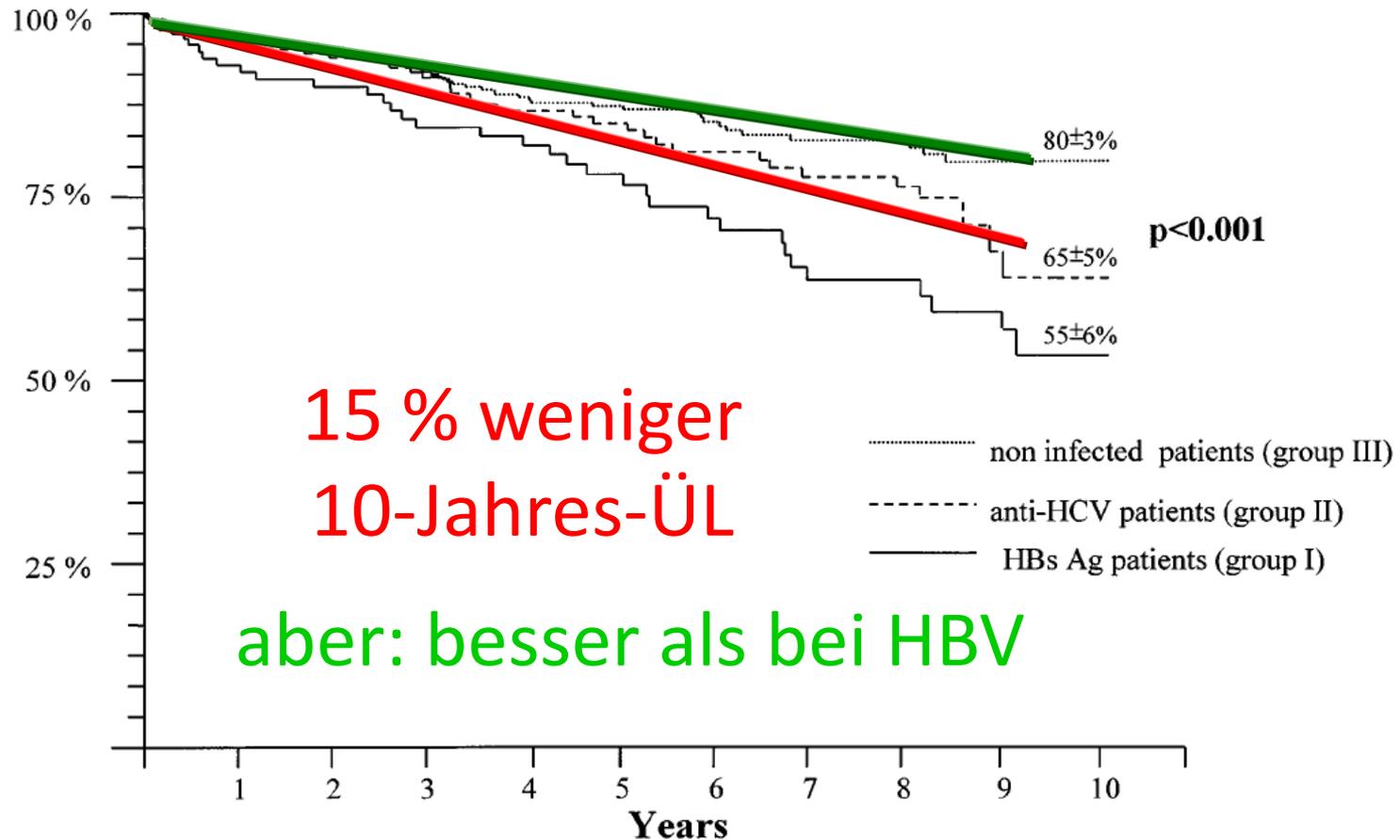
- HBV Reaktivierungen sind möglich bei allen **anti-HBc +** (HBsAg +, HBsAg –) Patienten
- Immunsuppressive Therapie begünstigt Reaktivierungen
- **HBsAg +** Patienten sollten vor Immunsuppression immer therapiert werden
- **HBsAg -, anti HBc +** sollten beobachtet, in Einzelfällen (KMT, SZT, ggfs. Rituximab) prophylaktisch behandelt werden
- Die prophylaktische Therapie sollte ausreichend lange durchgeführt werden (6-12 Monate nach Ende Thx)

Hepatitis C bei Immunsupprimierten

- Konsequenzen einer Immunsuppression für die Hepatitis C
 - Erhöhte Viruslast
 - Schädigung der Leber, Leberzirrhose, HCC
- Therapeutische Implikationen



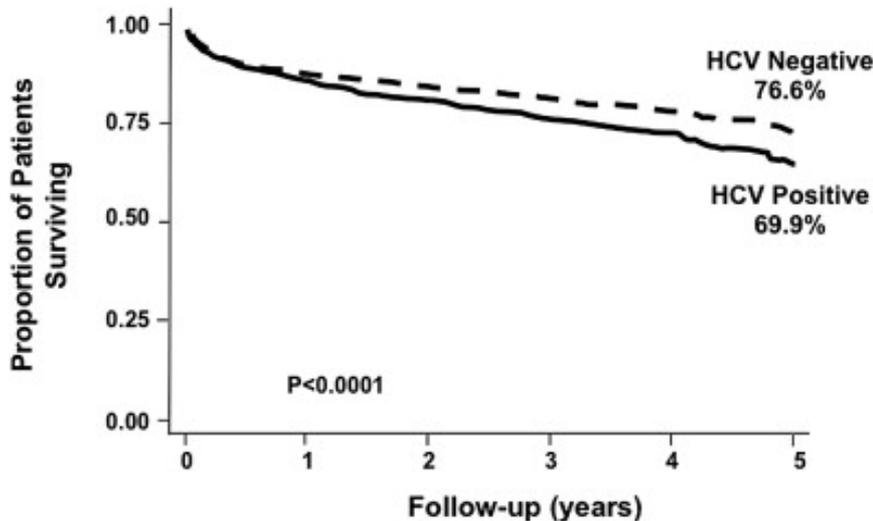
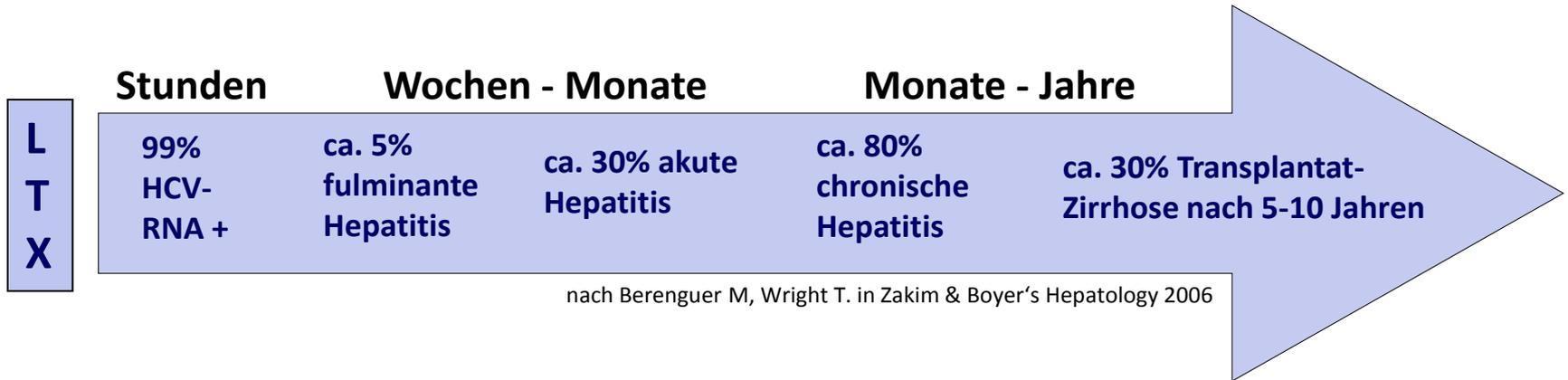
Überleben mit HCV unter Immunsuppression - Nierentransplantation



	0	1 year	2 years	3 years	4 years	5 years	6 years	7 years	8 years	9 years	10 years
Group I	128	97	89	75	68	56	45	39	30	28	24
Group II	216	182	157	129	106	95	78	68	59	42	32
Group III	490	412	344	288	235	196	153	117	96	70	59

Überleben mit HCV unter Immunsuppression - Lebertransplantation

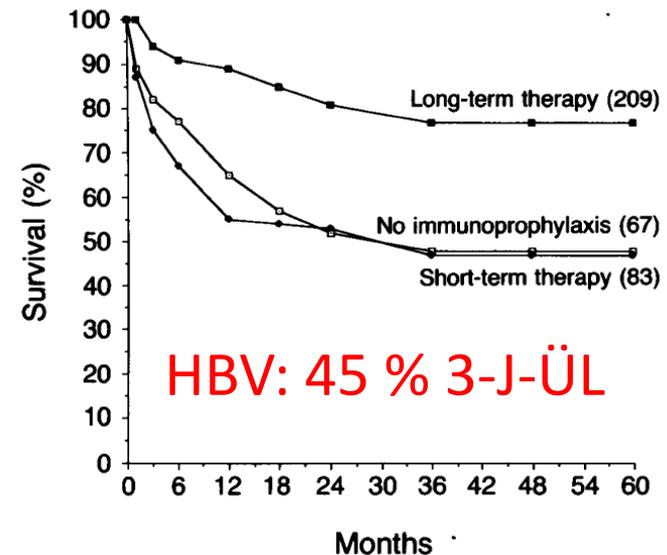
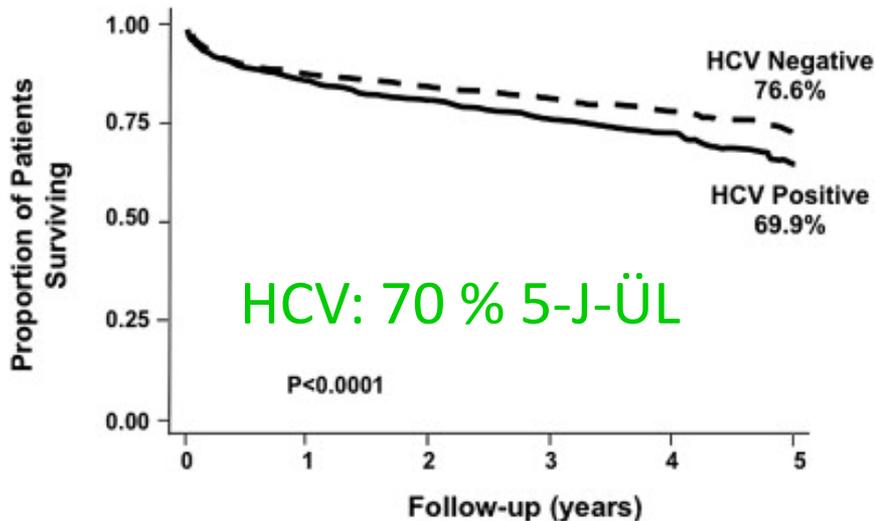
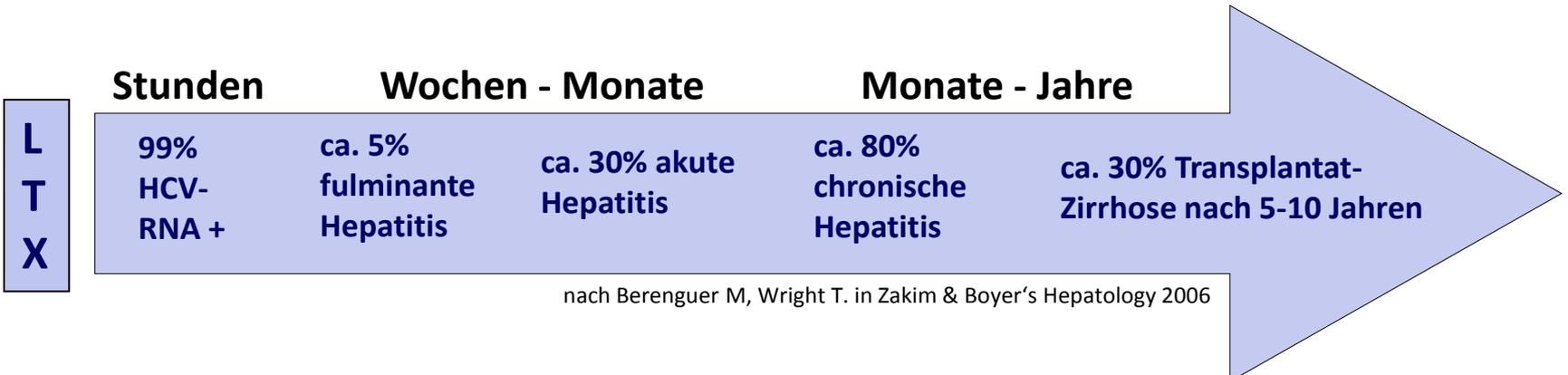
Natürlicher Verlauf der HCV nach Lebertransplantation:



Nach 5 Jahren:
23 % erhöhtes Risiko zu sterben
30 % erhöhtes Risiko Transplantatverlust

Überleben mit HCV unter Immunsuppression - Lebertransplantation

Natürlicher Verlauf der HCV nach Lebertransplantation:



Progression der Lebererkrankung bei HIV/HCV - Koinfektion

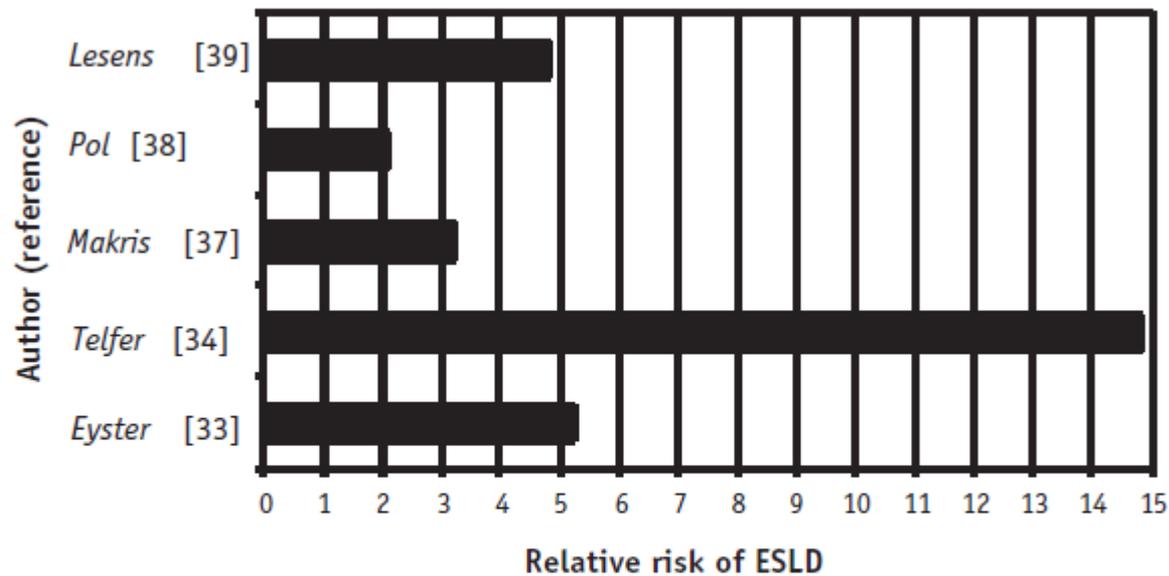


Figure 2. Increased risk of end-stage liver disease (ESLD) in HIV-HCV-coinfected subjects, as reported by different authors (relative risk considered=1 in HCV-monoinfected patients).

Antiinflammatorische Therapie und HCV - chronisch entzündliche Darmerkrankungen

- Steroide scheinen verträglich zu sein
 - „Flare“ nach Absetzen von Steroiden beobachtet
- Thiopurine (Azathioprin/ 6-MP)
 - In vitro antiviral wirksam
 - Wechselwirkungen mit Ribavirin
- Methotrexat: geringe Erfahrungen
- TNF α – Blocker: vermutlich ohne negativen Einfluß auf Progression

Therapieoptionen Hepatitis C

- Grundsätzlich Versuch der antiviralen Therapie
 - Jedoch nicht empfohlen bei Transplantierten (außer Leber Tx)
 - Zukünftig interferonfreie Therapieregime?

- Unter immunsuppressiver Therapie Monitoring der Leberfunktion, der Transaminasen und der Viruslast

Zusammenfassung HCV

- Eine HCV Infektion ist im Zusammenhang mit dauerhafter Immunsuppression (nach Tx, bei HIV Koinfektion) mit einem ungünstigeren Verlauf verbunden
- Für eine passagere Immunsuppression liegen für den Verlauf der Hepatitis C nicht ausreichend Daten vor, diese scheint jedoch weniger problematisch im Vergleich zur HBV Infektion zu sein
- Bei oder vor dauerhafter Immunsuppression sollte immer die Möglichkeit zu einer antiviralen Therapie der Hepatitis C evaluiert werden

Unterschiede zwischen HBV und HCV

- Natürlicher Verlauf:
- HBV Ausheilung im Erwachsenenalter bei 95 %
- HCV Ausheilung im Erwachsenenalter 20 %
 - Höhere Immunogenität der HBV – Infektion
 - Dadurch bessere Immunerkennung und –clearance
 - Aber: unter Immunsuppression stärkere Schädigung

Phasen der chronischen Hepatitis B

