

## Wo stehen wir in der Behandlung der Hepatitiden?

Nazifa Qurishi



### Epidemiologie der Virushepatitiden – Prävalenz, Inzidenz und Mortalität

Hepatitis B und C sind Viruserkrankungen der Leber, die sexuell oder durch Kontakt mit kontaminiertem Blut oder anderen Körperflüssigkeiten (z. B. Sperma und Vaginalsekret) übertragen werden. Gleichzeitig ist Hepatitis C nicht nur eine Lebererkrankung, sondern betrifft den gesamten Körper und kann eine Vielzahl sogenannter extrahepatischer Manifestationen hervorrufen. Die Virushepatitis ist die siebthäufigste Todesursache weltweit und damit tödlicher als HIV. <sup>[1]</sup> Infektionen mit dem Hepatitis-B und C-Virus zählen bei Chronifizierung zu den wichtigsten Ursachen von Leberzirrhose und Leberkrebs.

Die Übertragung von HDV erfolgt wie bei HBV sexuell oder durch kontaminiertes Blut oder kontaminierte Blutprodukte. Eine HBV-Koinfektion mit HDV kann in 70–90 % der Fälle zu schweren chronischen Verläufen führen. Bis zu 35–68 % der Patienten leiden unter Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Einschränkung der Leistungsfähigkeit, subklinischen kognitiven Störungen sowie psychomotorischer Verlangsamung. Bei 2–30 % können depressive Symptome (nicht Therapie-assoziiert) dokumentiert werden. <sup>[2]</sup>

Hepatitis B und C sind weltweit verbreitet. Neuesten Schätzungen der World Health Organization (WHO) zufolge, die die Prävalenz chronischer virämischer Infektionen berücksichtigen, waren im Jahr 2019 etwa 58 Millionen Menschen chronisch mit HCV infiziert, und es gab ca. 1,5 Millionen Neuinfektionen weltweit mit dem Virus. Im Jahr 2019 starben 290.000 Menschen an einer unbehandelten HCV-Infektion. <sup>[3]</sup> Weltweit lebten im Jahr 2019 nach Angaben der WHO 296 Millionen

Menschen mit einer chronischen Hepatitis B. <sup>[1]</sup> Die WHO geht davon aus, dass etwa 65 Millionen Frauen im reproduktiven Alter chronisch mit HBV infiziert sind und somit das Risiko für eine Mutter-Kind-Übertragung besteht. <sup>[4]</sup> Trotz der Verfügbarkeit einer wirksamen Schutzimpfung infizieren sich jedes Jahr schätzungsweise 1,5 Millionen Menschen mit HBV und im Jahr 2019 starben etwa 820.000 Menschen weltweit an den Folgen einer HBV-Infektion. <sup>[5]</sup>

In Deutschland wurden laut RKI für das Jahr 2021 insgesamt 8.353 Hepatitis B und 4.747 Hepatitis C Fälle übermittelt. Diese entsprachen einer bundesweiten Inzidenz von 10 bzw. 5,7 übermittelten Infektionen/100.000 Einwohner. Im Jahr 2020 fielen die Fallzahlen durch die Coronapandemie deutlich ab. Im Jahr 2021 war ein minimaler Anstieg der Hepatitis C-Meldungen im Vergleich zu 2020 und ein deutlicher Anstieg (22 %) der Hepatitis B Meldungen nah dem Wert von 2019 vor der Pandemie zu verzeichnen. <sup>[6]</sup>

Im Jahr 2021 wurden in Deutschland insgesamt 45 Infektionen mit HDV übermittelt, 4 Fälle mehr als im Vorjahr.

Weiterhin bleibt bei Hepatitis C der intravenöse Drogengebrauch mit 67 % (n = 673) der Fälle der häufigste Übertragungsweg. <sup>[6]</sup> Davon lag bei 4 % (n = 27) der Infektionen die Ursache bei „intravenösem Drogenkonsum in Haft“. Es zeigt sich bei den Übertragungswegen ein seit 2004 leicht ansteigender Anteil von Infektionen, die durch intravenösen Drogenkonsum übertragen wurden. Immer noch ist bei fast 80 % der Fälle der Übertragungsweg unbekannt. <sup>[6]</sup>

Was die Prävalenz der Hepatitis C in der Allgemeinbevölkerung angeht, gibt es leider keine aktuellen Daten. Die NAKO Gesundheitsstudie wurde bundesweit 2014 als Langzeitbeobach-

Anzahl der Infektionen

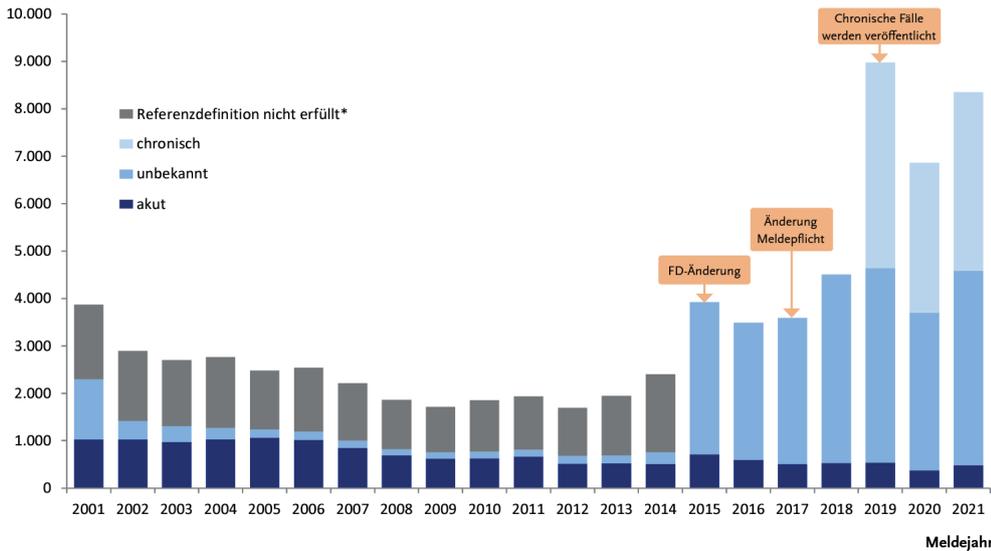


Abbildung 1:

Übermittelte **Hepatitis-B-Virus-Infektionen** nach Meldejahr und Infektionsstadium, Deutschland, 2001–2021 <sup>[18]</sup>

Anzahl (n)

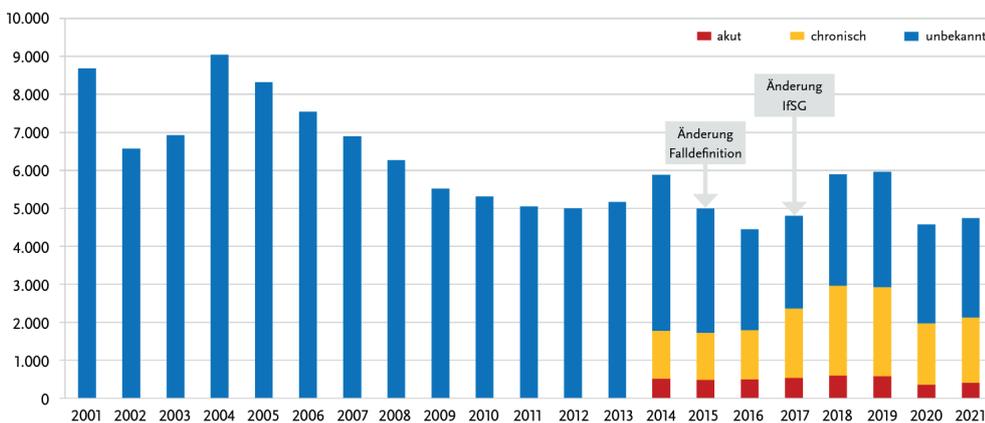


Abbildung 2:

Übermittelte **Hepatitis-C-Meldungen** nach Meldejahr, Deutschland, 2001–2021, und Infektionsstadium (akut, chronisch, unbekannt) 2014–2021 <sup>[6]</sup>

tungsstudie gestartet. Es zeigte sich eine HCV-Diagnosehäufigkeit von 0,6 % bei 200.000 Teilnehmenden, bei denen der HCV-Infektionsstatus als jemals erhaltene ärztliche Diagnose erfasst wurde. <sup>[7]</sup>

## Therapieindikation und Therapie der Virushepatitiden

### Hepatitis B

Eine Therapieindikation bei Hepatitis B besteht für Patientinnen und Patienten mit chronischem Verlauf sowie mit schwerer akuter oder fulminanter Erkrankung. Gemäß den deutschen Leitlinien kommen Interferon  $\alpha$  bzw. pegyliertes Interferon  $\alpha$  (PEG-Interferon  $\alpha$ ) sowie die Nukleos(t)id-Analoga (NUKs) Lamivudin, Entecavir, Telbivudin und insbesondere Tenofovir bei der Therapie der Hepatitis B zur Anwendung. Wann mit einer Therapie begonnen werden kann und wie lange die Therapie fortgeführt werden soll, ist den aktuellen Leitlinien zur Therapie der Hepatitiden zu entnehmen. <sup>[8]</sup>

### Hepatitis D

Im August 2020 wurde eine bedingte Marktzulassung in Euro-

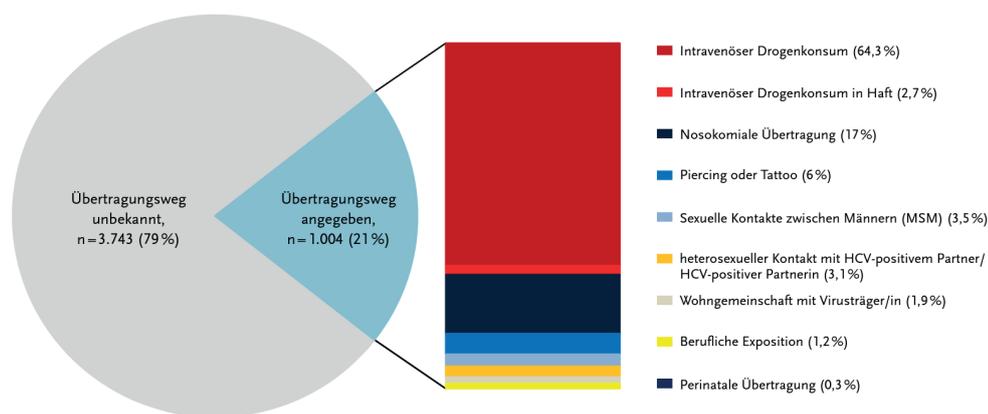
pa für ein neues Medikament gegen die chronische Hepatitis D-Virusinfektion erteilt. Nach vielversprechenden Ergebnissen einer 2019 veröffentlichten Phase 2b-Studie mit Bulevirtid, einem Eintrittshemmer für das Hepatitis B- und D-Virus, kann das Medikament nun verordnet werden. Mit dieser Therapie kann bei fast allen Patienten eine deutliche Reduktion der HDV-Viruslast erreicht werden, was zu einer Verringerung der Leberentzündung führt. Bulevirtid blockiert den Eintritt des Hepatitis-B-Virus (HBV) und HDV in Hepatozyten, indem es an NTCP, einen Gallensalz-Lebertransporter, der als essentieller HBV/HDV-Eintrittsrezeptor dient, bindet und inaktiviert. <sup>[9]</sup> Die zugrundeliegende HBV-Infektion sollte gleichzeitig gemäß den aktuellen Behandlungsleitlinien behandelt werden.

### Hepatitis C

Die Behandlung der Hepatitis C ist heutzutage mit einer direkt-wirkenden antiviralen Therapie (DAA-Therapie) einer der wichtigsten klinischen Fortschritte der jüngeren Medizingeschichte. Die Ära der nebenwirkungsreichen Interferontherapie ist seit 2014 nur noch von historischer Bedeutung, auch wenn bei einigen Suchtpatienten immer noch die Angst vor

Abbildung 3:

Wahrscheinliche Übertragungswege der übermittelten Hepatitis-C-Erstdiagnosen 2021 nach Referenzdefinition, n = 4.747 (Datenstand 15.03.2022) [6]



einer Interferontherapie dazu führt, dass sie den Weg einer Behandlung nicht antreten. Hier sind wir als Suchtmediziner gefragt, eine entsprechende Aufklärung durchzuführen und unsere Patienten zu einer Behandlung zu motivieren. Aktuelle Analysen aus dem Deutschen Leberregister bei 10.298 mit DAA therapierten Patientinnen und Patienten mit einer Genotyp 1 (GT1)- oder GT3-Infektion zeigen, dass bei insgesamt 95 % eine Viruseliminierung (sustained virological response, SVR) erzielt werden konnte. Bei zirrhotischen Patientinnen und Patienten, HIV-Koinfizierten und Opioidsubstituierten war die SVR etwas niedriger, aber immer noch hoch (um 92 %).<sup>[10]</sup> Die aktualisierte S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie einer HCV-Infektion stellt das Vorliegen einer replizierenden HCV-Infektion (mit nachweisbarer HCV-RNA) eine Behandlungsindikation dar, unabhängig von der klinischen Symptomatik und vom Stadium der Infektion. Des Weiteren besteht für Patienten mit einer fortgeschrittenen Fibrose oder Zirrhose eine dringliche Behandlungsindikation. Laut regelmäßiger Auswertung der Verordnungen antiviraler Medikamente gegen Hepatitis C mittels Apothekenabrechnungsdaten von Personen mit gesetzlicher Krankenversicherung (GKV) in Deutschland seitens des RKI wurden die erhobenen Daten von 2014 – 2021 analysiert. Demnach wurde ein kontinuierlicher Rückgang seit 2015 beobachtet. Bedingt durch die Coronapandemie fiel im Jahr 2020 die Zahl der abgerechneten Therapieregime stärker ab als in den Vorjahren. Auch im Jahr 2021 war ein weiter sinkender Trend bei den Verordnungszahlen zu beobachten (Abb. 3). Insgesamt wurden aufgrund dieser Berechnung von 2014 – 2021 ca. 82.000 Personen in der GKV mit DAA behandelt.<sup>[11]</sup>

Die WHO hat das Ziel der Elimination der HCV-Infektion bis zum Jahr 2030 definiert, und in Deutschland hat sich die Bundesregierung mit dem Positionspapier BIS2030 diesem Projekt angeschlossen. Sie integriert HIV, Hepatitis B und C und weitere sexuell übertragbare Infektionen, deren Übertragungswege und -risiken teilweise sehr ähnlich sind. Gemeinsamkeiten in der Prävention und Testung der Krankheiten sowie bei der Versorgung der Patientinnen und Patienten lassen sich auf diese Weise besser nutzen.<sup>[12]</sup>

#### HCV-Elimination

Wo stehen wir in Deutschland, was die Ziele der Elimination betrifft: Basierend auf Daten von 2017 – 2019 wurde noch

geschätzt, dass Deutschland die Hepatitis-C-Eliminationsziele sehr knapp im Jahr 2030 erreichen könnte, vorausgesetzt mindestens 9.900 Personen würden jährlich antiviral behandelt werden. Einer aktuellen Modellierung zufolge kann Deutschland die Hepatitis-C-Eliminationsziele 2030 nur noch durch verstärkte Anstrengungen erreichen. Um 2030 bei einer niedrigen Prävalenz virämischer Infektionen anzukommen, müssten bis dahin (2021 – 2030) 81.200 Infektionen neu diagnostiziert und 118.600 therapiert werden.<sup>[10]</sup> Die COVID-19-Pandemie hat jedoch weltweit den Fortschritt der Hepatitis-C-Elimination gefährdet.<sup>[12]</sup> In Deutschland kam es dabei zu einem Rückgang der Hepatitis-C-Meldungen um 25 % im Vergleich zum Vorjahr und zu weniger Therapieerordnungen.

Um die Zahl der Infizierten in Deutschland signifikant zu senken, müssen durch zielgerichtete Screeningprogramme in Populationen mit höherer Prävalenz infizierte Personen diagnostiziert und der Behandlung zugeführt werden.<sup>[13,14]</sup> Ende 2021 wurde die allgemeine Gesundheitsuntersuchung (ehemals sog. „Check-up 35“) um ein einmaliges serologisches Screening auf HBV und HCV erweitert und steht damit allen über 35-Jährigen in der GKV einmalig zu.<sup>[15]</sup> Studien zeigen, dass Gesundheitsuntersuchungen jedoch nicht von allen Menschen, insbesondere nicht von den Risikogruppen wie Drogenkonsumenten in Anspruch genommen werden.<sup>[16]</sup> Dabei sind Menschen mit injizierendem Konsum die wichtigste Bevölkerungsgruppe, die es im Rahmen der Eliminierungsbemühungen zu erreichen gilt.

Eine Vielzahl von lokalen Mikroeliminationsprojekten und -initiativen existieren mittlerweile in vielen Städten Deutschlands.<sup>[17]</sup> Durch Screeningangebote auf niederschwelliger Basis (Schnelltest in Drogenberatungsstellen und Druckräumen) erreichen wir zunehmend die Drogengebraucher und können den Weg zur Behandlung ermöglichen.

Um die WHO-Ziele 2030 realisieren zu können, müssen spezifische Test-, Behandlungs- und Präventionsangebote flächendeckend für besonders vulnerablen Gruppen wie z. B. Drogengebrauchende, Inhaftierte, Wohnungslose und MSM ausgebaut werden. Dafür müssen ALLE aktiv dabei sein und damit meine ich nicht nur die Behandler, die ständig bemüht sind, möglichst viele Patienten zu behandeln, sondern auch die Hausärzte, die Suchtmediziner, die Drogenberatungsstellen und die Politik. Nur durch das Zusammenwirken aller Akteure könnte doch das Ziel der Elimination bis 2030 realisiert werden.

Regime (-Personen)

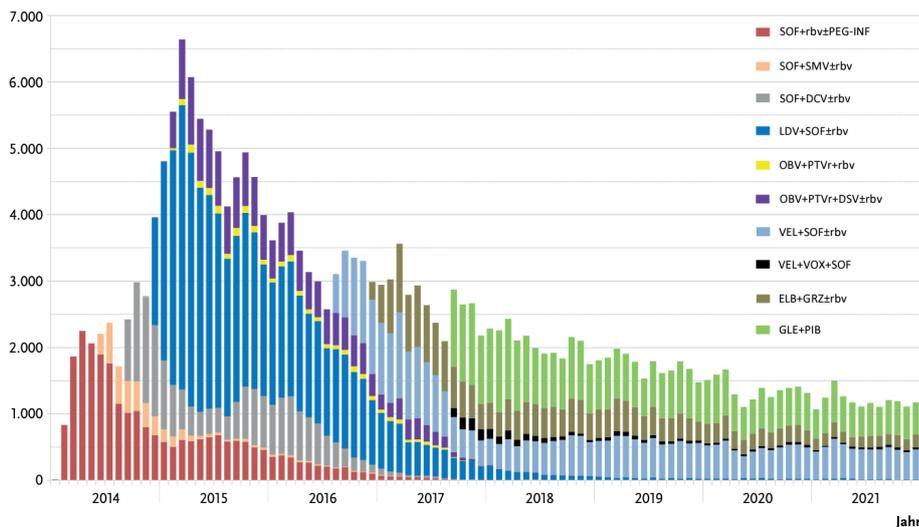


Abbildung 4:

**Abgerechnete Hepatitis-C-Behandlungsregime pro Monat von gesetzlich Krankenversicherten in Deutschland, 2014 – 2021.** DCV: Daclatasvir; ELB: Elbasvir; GLE: Glecaprevir; GRZ: Grazoprevir; LPV: Ledipasvir; OBV: Ombitasvir; PEG-INF: Pegylated Interferon; PIB: Pibrentasvir; PTV: Paritaprevir; rbv: Ribavirin; SMV: Simeprevir; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir, VOX: Voxilaprevir [6]



Autorin dieser Ausgabe:

Gemeinschaftspraxis Gotenring

Dr. med. Nazifa Qurishi

Fachärztin für Innere Medizin, Infektiologin

Gotenring 27, 50679 Köln

**Literatur:** 1. Stanaway JD et al. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2016; 388(10049): 1081-8. 2. Foster GR, Goldin RD, Thomas HC. Chronic hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis. *Hepatology* 1998; 27: 209–212. 3. WHO: Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2022. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240027077>. 4. World Health Organization (WHO). Global hepatitis report 2017. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/255016>. 5. World Health Organization (WHO). Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021. Geneva, Switzerland 2021. 6. RKI: Epidemiologisches Bulletin 38/2022. 7. Sperle I, Steffen G, Leendertz SA, Sarma N, Beermann S, Thamm R, et al. Prevalence of Hepatitis B, C, and D in Germany: Results From a Scoping Review. *Frontiers in Public Health*. 2020;8(424). 8. Cornberg M, Sandmann L, Protzer U, Niederau C, Tacke F, Berg T, et al. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion. 9. Fachinformation Bulevirtid. 10. Krüger K, Rossol S, Krauth C, Buggisch P, Mauss S, Stoehr A, Klinker H, Böker K, Teuber G & Stahmeyer J. Real-world experience for the outcomes and costs of treating hepatitis C patients: Results from the German Hepatitis C-Registry (DHC-R). *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2022. 11. Sarrazin C et al. Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion. AWMF-Register-Nr.: 021/012. *Z Gastroenterol* 2020; 58: 1110–1131 © 2020. Thieme. 12. <https://www.who.int/hepatitis/publications/hep-elimination-by-2030-brief/en/>; <https://www.bundesregierung.de/breg-de/service/publikationen/bis-2030-strategie-zur-eindaemmung-von-hiv-hepatitisb-und-c-und-anderen-sexuell-uebertragbaren-infektionen-730444>. 13. Tergast TL, Blach S, Tacke F, Berg T, Cornberg M, Kautz A, et al. Updated epidemiology of hepatitis C virus infections and implications for hepatitis C virus elimination in Germany. *J Viral Hepat*. 2022. 14. Meyer E, Steffen G, Krings A, Ullrich A, Kollan C, Dudareva S, et al. Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland – Virushepatitis C im Jahr 2020. *Epid Bull* 2021. 2021;28(3 -19). 15. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Screening auf Hepatitis B und C als neuer Bestandteil des Check-up: Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); 2021. <https://www.kbv.de/praxis/ansicht-news/article/screening-auf-hepatitis-b-und-c-als-neuer-bestandteil-des-check-up/507/>. 16. Hoebel JR, M; Lampert, T., Social Status and Participation in Health Checks in Men and Women in Germany. Results From the German Health Update (GEDA), 2009 and 2010. *Deutsches Ärzteblatt international*. 2013;110(41):679-85. 17. Sarrazin C, Boesecke C, Golsabahi-Broclawski S, Moog G, Negro F, Silaidos C, et al. Hepatitis C virus: Current steps toward elimination in Germany and barriers to reaching the 2030 goal. *Health Science Reports*. 2021;4(2). 18. RKI: Epidemiologisches Bulletin 30/2022

## Unsere Experten

**Allgemeinmedizin/STI:** Dr. med. Sven Schellberg **Chemsex-Beratung:** Dr. med. Martin Viehweger **Datenmanagement:** Dr. med. Stefan Preis  
**Dermatologie:** Prof. Dr. med. Stefan Esser, Dr. med. Robert Jablonka **Diabetologie/Endokrinologie:** Dr. med. Sebastian Noe  
**Genetik:** Dr. rer. nat. Dipl. Biol. Eckart Schnakenberg **Gynäkologie:** PD Dr. med. Anke Reitter **Hepatology:** Prof. Dr. med. Markus Cornberg,  
Dr. med. Patrick Ingiliz, PD Dr. med. Johannes Vermehren, PD Dr. med. Christian Wasmuth **Immunologie:** Dr. med. Hans Heiken  
**Infektiologie:** Dr. med. Silke Heldwein, Dr. med. Tim Kümmerle, Dr. med. Anja Meurer, Prof. Dr. med. Jürgen Rockstroh, PD Dr. med. Christoph Wyen,  
PD Dr. med. Christoph D. Spinner **Kardiologie:** Prof. Dr. med. Marcel Halbach, Dr. med. Jost Stalke **Klinische Forschung:** Dr. Eva Wolf, MPH  
**Lipidologie:** Prof. Dr. med. Werner Richter **Nephrologie:** Dr. med. Ansgar Rieke **Neurologie:** Prof. Dr. med. Gabriele Arendt  
**Onkologie:** PD Dr. med. Christian Hoffmann, Dr. med. Jan Siehl **Pädiatrie:** Dr. med. Cornelia Feiterna-Sperling **Pharmazie:** Nikola Hanhoff – Pharm.,  
Leonie Meemken – Pharm. **Pneumologie:** Dr. med. Meike Probst **Psychiatrie:** Dr. med. Christian Pero **Suchtmedizin:** Dr. med. Uwe Naumann,  
Dr. med. Nazifa Qurishi **Virologie:** Patrick Braun - Dipl. biol., PD Dr. med. Jens Verheyen **Arzt- und Medizinrecht:** Christoph Klein – Rechtsanwalt

Mit freundlicher Unterstützung von

abbvie



Zum besseren Lesefluss wurde nur die männliche Form verwendet. Selbstverständlich bezieht sich das immer auch auf weibliche und diverse Personen. Die Inhalte dieses Newsletters wurden unabhängig erstellt und unterliegen keiner Beeinflussung von Seiten der Sponsoren. Durch die fortschreitende Forschung auf dem Gebiet HIV/Hepatitis kann keine Verantwortung und Haftung für die Vollständigkeit oder Richtigkeit der Newsletter-Inhalte von Seiten InXfo übernommen werden.

Herausgeber: InXfo GmbH, Lutterothstraße 73, 20255 Hamburg

Logistik-Team: Patrick Braun, Leonie Meemken, Eva Wolf

Technischer Support: Stefan Preis, Clinovate

Foto: Adobe Stock

