

## Virale Hepatitiden – was war wichtig/was war neu in 2020?

Prof. Dr. Jürgen K. Rockstroh

Das Jahr 2020 war ein ganz besonderes Jahr für alle Hepatitis Interessierte, da der Nobelpreis für Medizin dieses Jahr an Harvey J. Alter, Michael Houghton und Charles M. Rice für die Entdeckung des Hepatitis C-Virus ging. Der entsprechende Nachweis des Hepatitis C-Virus 1989 erlaubte weltweit die Zuordnung der Ursache für viele Fälle von chronischer Hepatitis, die bislang meist als Non-A-non-B-Hepatitis geführt wurden. Dies ermöglichte zudem die Entwicklung einer HCV-spezifischen Diagnostik und langfristig die Entwicklung der neuen antiviralen HCV Medikamente, die mittlerweile Millionen von Menschenleben gerettet haben. Die entsprechenden einfach einzunehmenden, oralen, hocheffektiven HCV Therapien haben auch die Möglichkeit der globalen HCV Elimination eröffnet. So gab es auch in 2020 erneut Berichte über die Fortschritte hinsichtlich der HCV-Elimination, insbesondere in gut zugänglichen Patientengruppen wie z.B. MSM, aber auch erfolgreiche Behandlungsstudien in Gefängnissen und aktiven Drogengebrauchern.<sup>[1-3]</sup> Zu erwähnen ist auch die erneut stattgefundenene NEAT Konsensus Konferenz zu Behandlung der kürzlich erworbenen Hepatitis C, die insbesondere bei

HIV-infizierten Männern, die Sex mit Männern haben, aber auch bei PrEP Usern unverändert eine große klinische Herausforderung darstellt.<sup>[4]</sup> Hier sind jetzt klare Behandlungsformulierungen entwickelt worden, die vor allen Dingen darauf abzielen, möglichst früh mit einer HCV Therapie zu beginnen, um die weitere Transmission von HCV in dieser Schlüsselpopulation zu verhindern.<sup>[4]</sup> Ebenfalls neu aufgelegt wurden die EASL Leitlinien zur Hepatitis C, die eine entsprechende HCV Therapie bei allen Menschen mit akuter und chronischer Hepatitis C gegeben sieht, lediglich bei eingeschränkter Lebenserwartung bestünde keine Indikation zur Therapie.<sup>[5]</sup> Die wichtigsten Neuerungen der Hepatitis C-EASL- Leitlinien werden in diesem Beitrag ebenfalls kurz vorgestellt. Und schließlich soll natürlich auf die Prognose von Patienten mit einer Leberzirrhose als Folge einer Virushepatitis bei Covid-19-Erkrankung eingegangen werden.<sup>[6,7]</sup> Bei der Hepatitis B wurden bei der EASL erstmals Daten aus der deutschen STOP-NUC-Studie vorgestellt, wobei Patienten, die über viele Jahre unter ihrer Hepatitis B-Therapie mit einem Nucleos(t)id Analoga erfolgreich virologisch supprimiert waren entweder zu

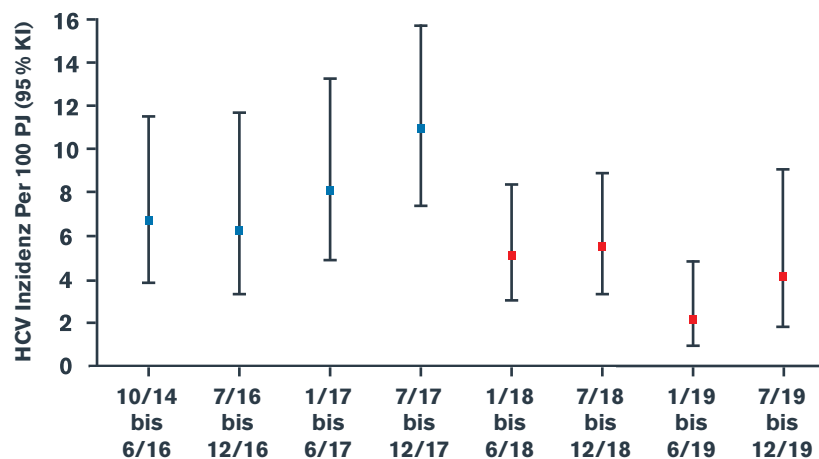
einem Absetzen der Therapie oder eine Fortführung der bisherigen HBV Behandlung randomisiert wurden.<sup>[8]</sup> Ohne Zweifel bleibt dies eine der spannenden Fragen in der Hepatitis B Behandlung, da der Zeitpunkt, wann entsprechend eine Nucleos(t)id-Therapie beendet werden kann, immer noch kontrovers diskutiert wird. Damit bleibt die Hepatitis-Forschung auch zu Zeiten der Corona-Pandemie spannend und hat wichtige Implikationen für die klinische Versorgung von Hepatitis-Infizierten in 2020 und darüber hinaus.

### HCV Microelimination 2020. Was wurde erreicht?

Mit Einführung der direktwirkenden antiviralen Medikamente (DAAs) und den damit verbundenen hohen Heilungsraten hat sich das Interesse an einer globalen Eliminierung der HCV Erkrankung als eine Bedrohung der öffentlichen Gesundheit erheblich verstärkt. Von Seiten der WHO sind folgende Zielvorgaben ausgegeben worden: Reduktion der Hepatitis-Infektionen bis 2030 um 80 % bei gleichzeitiger Reduktion der Sterblichkeit um 65 %. Bei der diesjährigen EASL Konferenz wurden hierzu neue Auswertungen und Modelle vor-

gestellt, die nahe legen, dass insgesamt 11 Länder die entsprechenden Eliminationsziele erreichen werden. Hierzu gehören: Australien, Kanada, Frankreich, Deutschland, Großbritannien, Island, Italien, Japan, Spanien, Schweden und die Schweiz. Eine viel größere Anzahl von Ländern weist jedoch noch große Hindernisse in ihrem Bemühen bei der HCV Elimination auf und lassen eine entsprechende Elimination auch erst nach 2050 möglich erscheinen. Wichtige Fortschritte in der Microelimination bei einfach zu erreichenden Patientengruppen sind bereits in den letzten Jahren vermehrt für verschiedene Patientengruppen, insbesondere Hämophilie, Dialysepatienten, aber auch Männern, die Sex mit Männern haben, berichtet worden. Neu waren dieses Jahr erste Ergebnisse aus Studien in Gefängnissen in Australien. Innerhalb dieser Studie konnten dort 3691 Gefängnisinsassen eingeschlossen werden. Dabei wiesen mehr als die Hälfte der eingeschlossenen Patienten entweder, vor dem Gefängnisauenthalt (21 %), oder während des Gefängnisauenthaltes (31 %) aktiven Drogengebrauch auf, 28 % waren auf einer Opioid-Agonist-Therapie, 91 % gaben an Injektionsbestecke zu teilen. Ab Mitte 2017 wurden allen HCV positiv getesteten Insassen die Möglichkeit einer hocheffektiven, pangenotypischen rein oralen DAA Behandlungsmöglichkeit mit Sofosbuvir/Velpatasvir für 12 Wochen angeboten. Mit verbessertem Therapiezugang konnte ein signifikanter Rückgang der HCV-Inzidenz in den nachfolgenden Monaten beobachtet werden. Die halbjährliche HCV-Inzidenz pro 100 Personenjahre ist entsprechend in der Abb. 1 dargestellt. Gerade unter Berücksichtigung des hohen Anteils der Insassen, die ihr Spritzenbesteck teilen, erscheinen Maßnahmen zur Elimination von HCV im Gefängnis besonders sinnvoll und unterstützenswert. Unter Berücksichtigung der fehlenden Regelungen zur Behandlung der Hepatitis C in deutschen Gefängnissen wäre es hier wünschenswert, analog der berichteten Studienergebnisse über entsprechende Behandlungsprogramme nachzudenken.

**Abbildung 1:** Stop-C Studie: Halbjährliche HCV Inzidenz vor und nach DAA Scale-Up (nach Mitte 2017)



### NEAT Konsensus Konferenz zur kürzlich erworbenen Hepatitis C in 2020: Was hat sich geändert?

In 2010 fand die erste Konsensus Konferenz zu Diagnostik, Prävention und Behandlung der akuten Hepatitis C statt. Die Einführung der direkt wirksamen antiviralen HCV Medikamente einerseits und der Erfolg verschiedener Behandlungsstudien bei Männern, die Sex mit Männern haben, und kürzlich erworbener Hepatitis C und nachfolgend dramatisch fallende neue Infektionszahlen als „Test and Treat“ Ansatz andererseits hat die Neuauflage dieser Konsensus Konferenz notwendig gemacht. [2] In den neu aufgelegten Empfehlungen wird zunächst einmal eine neue Terminologie eingeführt, es wird hier vorgeschlagen, die akute Hepatitis C in kürzlich erworbene Hepatitis C-Infektion umzubenennen. Dies wird vor allen Dingen damit begründet, dass die bisherige Einteilung in akute und chronische Hepatitis ein sechsmonatiges Abwarten mit sich bringt, bis von einer chronischen Infektion gesprochen werden kann. Dies ist vor allen Dingen für die Einleitung der HCV Therapie entscheidend, da die Substanzen im Wesentlichen nur für die Behandlung der chronischen Hepatitis C zugelassen sind. Es zeigt sich jedoch, dass die Wahrscheinlichkeit einer spontanen Ausheilung insbesondere bei gleichzeitiger HIV Koinfektion nur sehr gering ist und nicht höher als 15 % liegt. Mit Hilfe neuer Behandlungsalgorithmen kann jetzt aber zuverlässig vorhergesagt werden,

bei wem mit einer entsprechenden spontanen Ausheilung zu rechnen ist. Der Terminus kürzlich erworbener akuter Hepatitis C könnte dann vor allen Dingen für eine entsprechend frühe Behandlung der Hepatitis C-Infektion entscheidend sein. Somit kommt das Konsensus Panel zu folgenden Empfehlungen: 1) Der Nachweis von Hepatitis C RNA ist per se eine Indikation für die Berücksichtigung einer DAA-Therapie. 2) Bei MSM mit persistierendem Transmissions-Risiko wird eine sofortige HCV Behandlung empfohlen, um weitere Ansteckungen zu verhindern. 3) Bei MSM ohne persistierendes Risikoverhalten, kann mit der Therapie zunächst abgewartet werden, hier empfiehlt sich jedoch eine erneute HCV RNA-Bestimmung vier Wochen nach der Diagnosestellung. Ergibt sich hier kein zwei-Logstufen Abnahme der HCV RNA nach vier Wochen, liegen die Kriterien für eine frühe chronische Infektion vor und es wird eine HCV Behandlung entsprechend empfohlen. 4) Bei MSM, die im Spontanverlauf eine nicht nachweisbare HCV RNA entwickeln, sollte die spontane HCV Elimination vier Wochen nach dem ersten negativen Testergebnis bestätigt werden und dann noch mal zu Monat 6 und 12 kontrolliert werden. Die entsprechenden Empfehlungen sind auch in den neu aufgelegten EACS-Leitlinie entsprechend berücksichtigt und in der Abb. 2 festgehalten. Hinsichtlich der Auswahl an HCV Medikamenten wird in dem Konsensus Panel lediglich eine rein orale DAA Kombi-

nationstherapie empfohlen, wobei bei sofortigem Therapiebeginn oder nicht verfügbarer HCV Genotyp-Bestimmung ein pangenotypisches DAA Regime präferiert wird. Hierbei ist die Dosierung und Dauer der entsprechenden DAA Behandlung für die kürzlich erworbene HCV-Infektion gemäß den Leitlinien für die frühe chronische HCV-Infektion durchzuführen. Eine sofortige Behandlung der HCV Reinfektion mit DAAs wird ebenfalls empfohlen. Eine weitere wichtige Empfehlung inner-

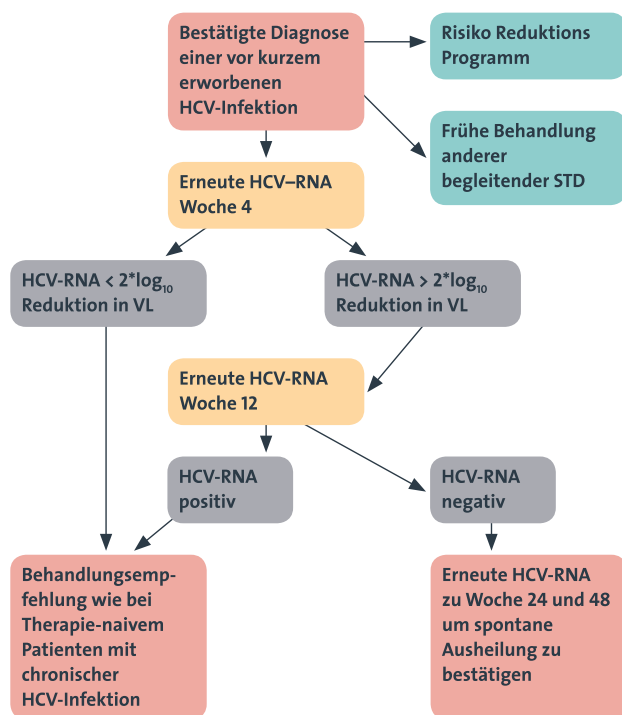
### EASL HCV Leitlinien 2020: Was ist neu?

In den neuen Auflagen der EASL Leitlinie wird eine HCV Behandlung für alle Menschen mit akuter und chronischer Hepatitis C empfohlen, wobei analog zu der NEAT-Konsensus Empfehlung eine dringliche Behandlung unter anderen bei hohem HCV Transmissionsrisiko, wie bei i.V. Drogengebrauchern und MSM bei risikoreichen Sexpraktiken, ausgesprochen wird.<sup>[5]</sup> Lediglich bei

### Lebererkrankungen und COVID-19 Infektionen: Was gibt es zu beachten?

Mittlerweile liegen erste Auswertungen von Kohorten aus den USA zum Verlauf der Covid-19-Erkrankung bei Patienten mit zu Grunde liegender chronischer Lebererkrankung vor.<sup>[6,7]</sup> Es zeigte sich in einer ersten Untersuchung an 867 Individuen mit alkoholischer Lebererkrankung eine dreifach erhöhte Mortalität bei Covid-19-Erkrankung. In einer weitergehenden Analyse zu Prädiktoren für eine erhöhte Mortalität bei chronischer Lebererkrankung zeigte sich, dass insbesondere Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose, Patienten mit alkoholischer Lebererkrankung gegenüber anderen Lebererkrankungsursachen und Patienten mit hepatozellulären Karzinomen ein deutlich erhöhtes Mortalitätsrisiko aufwiesen. Eine entsprechende Alkoholreduktion wird von den Untersuchern daher als sinnvoll während der Pandemie erachtet. Gleichzeitig wird hervorgehoben, dass Patienten mit chronischer Lebererkrankung, bei Verfügbarwerden von entsprechenden Covid-19 Vakzinen entsprechend präferentiell geimpft werden sollten auf Grund des ungünstigen Verlaufs der Covid-19 Erkrankung innerhalb dieser Patientengruppe. Weitere Daten kommen von der EASL Konferenz im August dieses Jahres. Hier wurden Daten aus den laufenden Covid-Hep und SECURE-Zirrhose-Registern vorgestellt.<sup>[8]</sup> Zum Zeitpunkt dieser ersten Auswertung waren 1097 Patienten mit chronischer Lebererkrankung erfasst, davon 424 ohne Zirrhose, 506 mit Zirrhose und 167 waren Empfänger einer Lebertransplantation. Dabei zeigte sich ein deutliches Mortalitätsrisiko mit zunehmender Schwere der Lebererkrankung. Von den hospitalisierten Patienten mit chronischer Lebererkrankung ohne Zirrhose verstarben 8 %, bei Child-Pugh-Score A 22 %, B 39 % und C 54 % der hospitalisierten Patienten. In der multivariablen Analyse konnten erneut alkoholische Lebererkrankung, Alter und Stadium der Lebererkrankung (Child-Pugh), als ungünstige Faktoren für das Versterben identifiziert werden.<sup>[8]</sup>

**Abbildung 2:** Algorithmus für die Behandlung der vor kurzem erworbenen HCV Infektion bei HIV-Infizierten (EACS Leitlinie Version 10.1 aus Oktober 2020)



Wo verfügbar sollte eine DAA-basierte Therapie so schnell wie möglich bei Personen mit hohem Transmissionsrisiko für andere initiiert werden.

HCV-RNA < 2\*log10 Reduktion zu Woche 4 wird als frühe chronische HCV Infektion definiert (eg: 2\*log10 Reduktion = Reduktion von 100 000 zu 1000 IU/mL)

halb der Konsensus Empfehlungen wird hinsichtlich des HCV Monitorings ausgesprochen. So werden für MSM, die Sexual-Praktiken mit erhöhtem Risiko einer HCV Transmission aufweisen, HCV-Testungen alle 3 bis 6 Monate empfohlen. Für diejenigen, bei denen eine kürzlich erworbene HCV-Infektion neu festgestellt worden ist und noch keine HIV-Infektion bekannt ist, empfiehlt sich ein entsprechender HIV-Test, aber auch eine Untersuchung hinsichtlich anderer sexuell übertragbarer Erkrankungen und HCV Test für den Partner.

eingeschränkter Lebenserwartung sieht die EASL weiterhin keine Indikation zur HCV Therapie. Vor der Einleitung der DAA Therapie ist die Abklärung schwererer Lebererkrankungen obligat. Bei Auswahl eines pangenotypischen Regimes ist eine vorherige HCV-Genotyp-Bestimmung nicht mehr obligat, wird aber weiterhin als sinnvoll erachtet, insbesondere bei Migranten aus Ländern, in denen seltene Genotypen wie 1l, 4r, 3b, 3g, 6u und 6v prävalent sind, die häufig mit dem Auftreten einer NS5A-Resistenz verbunden sind.

## Wann kann eine Hepatitis B-Therapie mit Nukleos(t)idanaloga abgesetzt werden: Ergebnisse einer deutschen Studie

In der randomisierten deutschen Studie Stop-NUC wurde bei Patienten, die über 4 Jahre unter Nukleos(t)idanaloga virologisch supprimiert waren, die Therapie abgesetzt oder weitergegeben.<sup>[9]</sup> Nach 2 Jahren kam es bei 6/79 (8 %) der Patienten nach Absetzen der Therapie zum HBsAg-Verlust bzw. Serokonversion, aber bei keinem der Patienten der weiterbehandelt wurde. Als prädik-

tive Faktoren für den HBsAg-Verlust konnte ein Abfall des HBsAg-Spiegels < 1000 IU/ml herausgefunden werden. Insgesamt zeigen sich keine relevanten Nebenwirkungen nach Absetzen, auch wenn es vereinzelt zu vermehrten Leberwert-Anstiegen gekommen ist (35 %). Zwei Jahre nach Absetzen der Therapie wiesen 68 % der Patienten weiterhin keine Indikation zur Wiederaufnahme der Hepatitis B-Therapie auf. Damit scheint eine Absetzen der Hepatitis B-Therapie zumindest nach langer Virussuppression durchaus möglich. Man darf gespannt sein, wie die

entsprechenden Studienergebnisse die Leitlinien beeinflussen werden.

Ein Meilenstein in der Hepatitis D-Therapie war die Zulassung von Bulevirtid (Hepcludex®) im Juli 2020. Bulevirtid wird angewendet zur Behandlung einer chronischen Hepatitis-Delta-Virus (HDV)-Infektion bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung, die im Plasma (oder Serum) positiv auf HDV-RNA getestet wurden (s.a. InXFo-Newsletter zu Hepatitis B und D von M. Cornberg, Oktober 2020).

### Autor dieser Ausgabe



**Prof. Dr. Jürgen K. Rockstroh**  
Infektiologie

Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Bonn, Campus-Venusberg 1, Gebäude 26, 53127 Bonn  
juergen.rockstroh@ukbonn.de

### Literatur

1. Dore G, Hajarizadeh B, Grebely J et al. Declining HCV incidence following rapid HCV treatment scale-up in a prison network in Australia: Evidence of treatment as prevention from the SToP-C study. *Journal of Hepatology* 2020; 73:S127-LBP07
2. Braun DL, Hampel B, Ledergerber B, et al. A treatment as prevention trial to eliminate hepatitis C among men who have sex with men living with HIV in the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2020 Aug 6:ciaa1124. doi: 10.1093/cid/ciaa1124. Epub ahead of print. PMID: 32761122.
3. Rosenthal ES, Silk R, Mathur P, et al. Concurrent Initiation of Hepatitis C and Opioid Use Disorder Treatment in People Who Inject Drugs. *Clin Infect Dis*. 2020;71(7):1715-1722.
4. European Treatment Network for HIV, Hepatitis and Global Infectious Diseases (NEAT-ID) Consensus Panel. Recently acquired and early chronic hepatitis C in MSM: Recommendations from the European treatment network for HIV, hepatitis and global infectious diseases consensus panel. *AIDS*. 2020 Oct 1;34(12):1699-1711.
5. European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guidelines Panel: EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *J Hepatol*. 2020;73:1170-1218.
6. Adeniji N, Kim D, Latt NL, et al. Predictors of outcomes of COVID-19 in patients with chronic liver disease: US multi-center study. AASLD The Liver Meeting Digital Experience, November 13-16, 2020. Abstract 9.
7. Kim D, Adeniji N, Latt NL, et al. Predictors of outcomes of COVID-19 in patients with chronic liver disease: US multi-center study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. September 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.09.027>
8. Marjot T et al. SARS-CoV-2 infection in patients with chronic liver disease: data from the COVID-Hep and SECURE-cirrhosis registries. EASL 2020 Aug 27-29 virtual
9. Van Bömmel F, Stein K, Heyne R et al. Response to discontinuation of long-term nucleos(t)ide analogue treatment in HBsAg negative patients: Results of the Stop-NUC trial. *Journal of Hepatology* 2020; 73:S118:LB006

## Unsere Experten

**Chemsex-Beratung:** Dr. med. Martin Viehweger **Datenmanagement:** Dr. med. Stefan Preis **Dermatologie:** Dr. med. Robert Jablonka  
**Diabetologie/Endokrinologie:** Dr. med. Sebastian Noe **Genetik:** Dr. rer. nat. Dipl. Biol. Eckart Schnakenberg **Gynäkologie:** PD Dr. med. Andrea Gingelmaier **Hepatologie:** 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:** 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 Perro **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



Die Auswahl der Themengebiete lag in der alleinigen Verantwortung des Autors. Die Firmen, die InXFo unterstützen, haben hierauf keinen Einfluss genommen und übernehmen für die Inhalte keine Verantwortung. Die Therapieleitlinien der entsprechenden Fachgesellschaften zu den jeweiligen Erkrankungen und die Fachinformationen sind bei der Auswahl von Arzneimitteln auf jeden Fall zu beachten.

**Herausgeber:** InXFo GmbH, Lutterothstraße 73, 20255 Hamburg  
**Logistik-Team:** Patrick Braun, Leonie Meemken, Eva Wolf  
**Technischer Support:** Stefan Preis, Clinovate  
**Foto:** Ursula Karner

