

Vorsorge für Patienten mit und nach chronischer Hepatitis B, C oder D

Stefan Mauss

Die Nachbeobachtung von Patienten mit Lebererkrankungen fokussiert sich vor allem auf die Erkennung der Entwicklung eines hepatozellulären Carcinoms und die Behandlung einer Dekompensation der Lebererkrankung oder der portalen Hypertension. Patienten mit einer Leberzirrhose im Stadium Child-Pugh C sollten, falls Alter und Komorbiditäten eine Lebertransplantation erlauben an ein Transplantationszentrum angebunden werden.

Im klinischen Alltag steht das rechtzeitige Erkennen des hepatozellulären Carcinoms im Vordergrund. Zum Screening des hepatozellulären Carcinoms wird in Deutschland vor allem die Sonographie als Bildgebung eingesetzt. Diese ist Untersucher abhängig und auch insbesondere bei adipösen Patienten technisch limitiert. Die Abdomensonographie kann durch die AFP-Bestimmung, die allerdings eine eingeschränkte Sensitivität aufweist, ergänzt werden. Trotz dieser Einschränkungen ist der Vorteil des Screenings auf ein hepatozelluläres Carcinom durch Studien gesichert. Insbesondere wurde der Nutzen des Screenings mittels Sonographie und AFP-Bestimmung in einer prospektiven, randomisierten chinesischen Studie (n=18.816) für Patienten mit chronischer Hepatitis B nachgewiesen. Trotz relativ geringer Inanspruchnahme der Vorsorge (59 %) konnte ein Überlebensvorteil gegenüber den nicht in der Vorsorge befindlichen Patienten nachgewiesen werden.¹ In retrospektiven Kohortenstudien konnte wiederholt eine Diagnose von hepatozellulären Karzinomen in früheren Stadien mit einer günstigeren Prognose in der Gruppe, die regelmäßig sonographiert wurde, nachgewiesen werden.² Als Untersuchungsfrequenz werden für zirrhotische Patienten allgemein 6 Monate empfohlen. Eine auf drei Monate verkürzte Untersuchungsfrequenz hatte in einer französischen Studie keine höhere Detektionsrate des hepatozellulären Carcinoms ergeben.³

Im Falle der Diagnose eines verdächtigen Befundes wird eine zweite Bildgebung (MRT, CT) oder eine Kontrastmittelsonographie empfohlen.² In der Regel wird ebenfalls empfohlen den Befund bioptisch zu sichern, darauf kann aber bei typischer Bildgebung und schwierigen bioptischen Bedingungen oder einem hohen Komplikationsrisiko verzichtet werden.²

Laboralgorithmen als Ergänzung oder Ersatz für die derzeitige Strategie werden derzeit diskutiert, aber nicht zur breiten klinischen Anwendung empfohlen.

Die Hepatitis B und C sind gut behandelbare virale Lebererkrankungen. Jedoch gibt es in der Vorsorge zur frühzeitigen Erkennung des hepatozellulären Carcinoms Unterschiede auf die im Weiteren eingegangen wird.

Nachsorge nach viraler Ausheilung der chronischen Hepatitis C

Durch die Verfügbarkeit hoch wirksamer und gut verträglicher Therapieoptionen ist die antivirale Behandlung der chronischen Hepatitis C für die allermeisten Patienten mit einer virologischen Ausheilung verbunden. Die Eliminierung des Hepatitis C Virus führt zu einer Beendigung der durch die HCV Infektion ausgelösten Entzündungsreaktion in der Leber. Dies kann in der Folge zu einer Rückbildung auch der bereits eingetretenen Leberfibrose insbesondere bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfibrose führen. Nach anfänglichem Optimismus zeichnet sich inzwischen ab, dass für Patienten mit weiter fortgeschrittener Leberzirrhose eine Rückbildung häufig nicht zu erwarten ist. In der Elastographie, die die Leberbiopsie weitgehend abgelöst hat, ist nach Elimination des Hepatitis C Virus initial ein deutlicher Rückgang der Lebersteifigkeit zu beobachten. Dieser ist wesentlich auf eine

Rückbildung der entzündlichen Aktivität zurückzuführen. Die Rückbildung der Leberfibrose weist einen deutlich langsameren Verlauf auf. Exemplarisch sei hier auf die Ergebnisse einer Kooperation mehrerer HIV/HCV-Koinfektions-Kohorten in Abbildung 1 verwiesen.⁴ Deshalb ist die Ausheilung der Hepatitis C Virusinfektion für einen Teil der Patienten nicht gleichbedeutend mit der Beseitigung einer strukturellen Lebererkrankung und den damit verbundenen Risiken der Entwicklung eines hepatozellulären Carcinoms oder einer dekompensierten Leberzirrhose^{5,6,7} (Abbildung 2). Dies gilt insbesondere für Patienten mit bereits bestehender Leberzirrhose und Patienten mit einer weiteren Leberschädigung, in der Regel entweder durch Alkohol oder Fettleberentzündung.⁷ Ein brauchbarer Laborindikator für dieses Risiko ist das Persistieren einer erhöhten GGT nach erfolgreicher antiviraler Therapie der Hepatitis C.⁷

In den deutschen Leitlinien zur Hepatitis C wird eine Nachsorge mittels Sonografie und fakultativ eine AFP Bestimmung alle 6 Monate insbesondere für Patienten mit Leberzirrhose empfohlen.⁸ Diese Empfehlung wird in der aktuellen Leitlinie zum hepatozellulären Carcinom auf Patienten mit fortgeschrittener

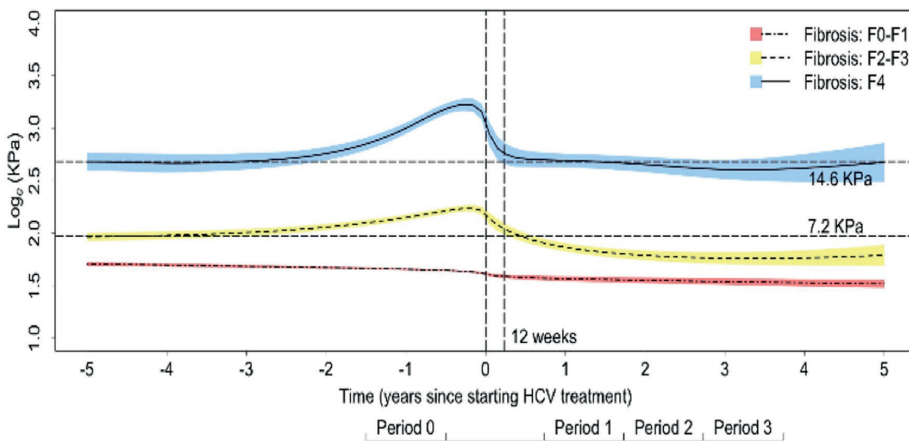
Leberfibrose und Patienten mit einer erfolgreich behandelten HCV Infektion und erhöhter GGT bzw. Fortbestehen einer nutritiven oder toxischen Fettleberhepatitis ausgedehnt.²

Nachsorge bei chronischer Hepatitis B und D

Etwas komplexer ist die Ausgangssituation bei der chronischen Hepatitis B. Das Hepatitis B Virus integriert sich in den Zellkern des Menschen und kann nur immunologisch im Sinne einer funktionellen Heilung kontrolliert werden. Das Hepatitis B Virus ist auch ohne Vorliegen einer Leberzirrhose onkogen. Eine HBV DNA > 2000 IU/ml ist mit einem in der Höhe der HBV DNA steigenden Risiko der Entwicklung eines hepatozellulären Carcinoms und einer Leberzirrhose assoziiert^{9,10} (Abb. 3 und 4). Die HBV DNA kann durch eine antivirale Therapie mit den HBV Polymeraseinhibitoren supprimiert werden. Dies führt zu einer deutlichen Reduktion des Risikos der Entwicklung einer Leberzirrhose und auch des Auftretens eines hepatozellulären Carcinoms.⁹ Die antivirale Therapie führt allerdings nicht zu einem häufigeren Eintreten einer immunologischen Kontrolle, das heißt einem HBs-Antigen Verlust.

Abbildung 1: Fibroseregression nach HCV-Elimination

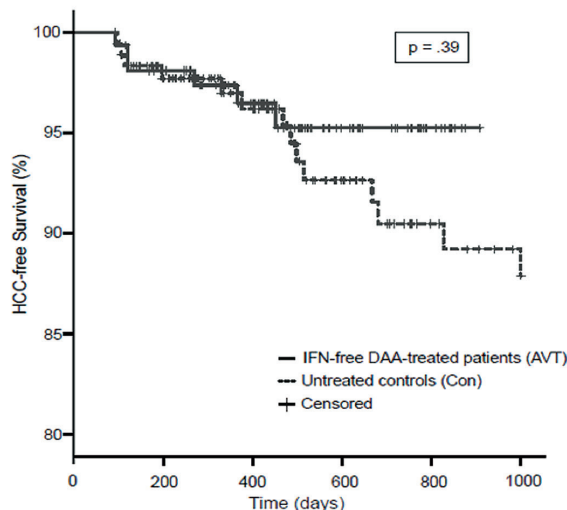
International Collaboration on Hepatitis C Elimination in HIV Cohorts (InCHEHC)



Patienten mit fortgeschrittener Leberfibrose (F2-F3) erreichen nach HCV Elimination eine normale Lebersteifigkeit. Im Gegensatz dazu kommt es bei Patienten im Stadium F4 nicht zu einer fortschreitenden Verbesserung der Lebersteifigkeit.

Young J et al. IAS 2023; MOPEB06

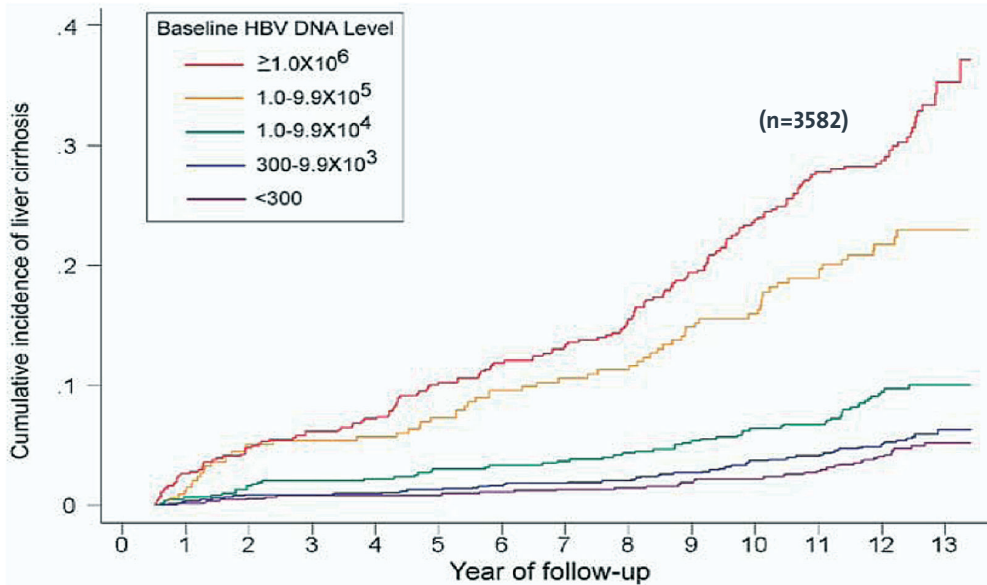
Abbildung 2: Das Auftreten eines HCC wird durch die Elimination des Hepatitis C Virus bei Patienten mit Leberzirrhose nicht verhindert



Patients	(T)	158	150	106	37	12	-
at risk	(U)	184	155	124	91	73	67

Mettke F et al. Aliment Pharmacol Ther. 2018 47(4):516-525

Abbildung 3: REVEAL: HBV-DNA > 2000 IU (10.000 Kopien/ml) ist assoziiert mit einem erhöhten Risiko der Entwicklung einer Zirrhose



Iloeje UH et al. Gastroenterology 2006;130: 678

Diese im Vergleich zur Hepatitis C komplexere Ausgangssituation hat zu der Entwicklung von Vorsorgealgorithmen geführt, die im Gegensatz zur Hepatitis C weitere Faktoren berücksichtigen. In der aktuellen Leitlinie zum hepatozellulären Carcinom wird für Patienten mit einem PAGE-B Score fl10 die engmaschigere Nachsorge mittels Sonographie und AFP Bestimmung empfohlen.^{2, 12, 15}

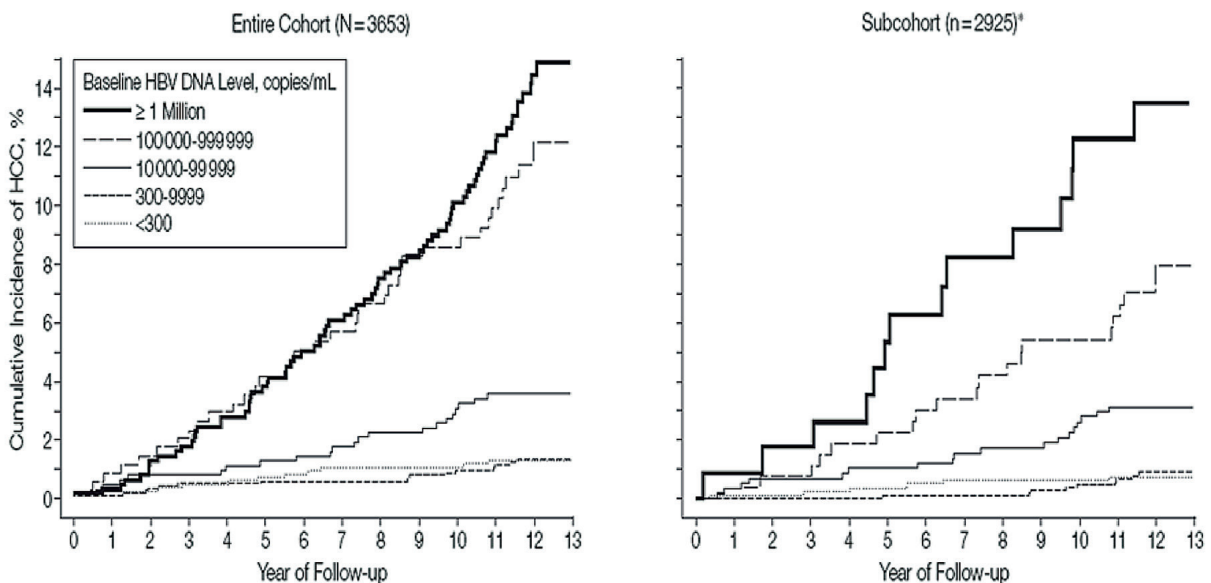
PAGE-B Score

- Alter (16-29 Jahre: 0 Punkte; 30-39 Jahre: 2 Punkte; 40-49 Jahre: 4 Punkte; 50-59 Jahre: 6 Punkte; 60-69 Jahre: 8 Punkte und ≥ 70 Jahre: 10 Punkte)

- Geschlecht (weiblich: 0 Punkte; männlich: 6 Punkte)
- Thrombozytenzahl (≥ 200/nl: 0 Punkte; 100-199/nl: 6 Punkte; < 100/nl: 9 Punkte)

Zu erwähnen ist zudem, dass eine simultane Hepatitis D Virus Infektion eine ungünstigere Prognose, sowohl für die Entwicklung einer Leberzirrhose als auch der Inzidenz des hepatozellulären Carcinoms, als eine alleinige Hepatitis B Virusinfektion aufweist.¹⁴ Deshalb erscheint für diese kleine Zahl an Patienten in Abwesenheit von eindeutigen Empfehlungen aus meiner Sicht ein generelles, regelmäßiges Screening auf ein hepatozelluläres Carcinom sinnvoll.

Abbildung 4: REVEAL: HBV-DNA > 2000 IU (10.000 Kopien/ml) ist assoziiert mit einem erhöhten Risiko der Entwicklung eines hepatozellulären Carcinoms unabhängig vom HBeAg-Status



Patienten gesamt (N=3653)

HBeAg-negative Patienten mit normalen Transaminasen und ohne Cirrhose zum Studienbeginn (N=2925)

Chen CJ et al. JAMA 2006; 295: 65

Schlussfolgerung

Für Patienten mit Leberzirrhose wird allgemein ein Screening auf ein hepatozelluläres Carcinom alle 6 Monate empfohlen. Die bevorzugte Methode aus Praktikabilität und Kostengründen ist eine Sonographie des Oberbauches. Fakultativ kann ergänzend eine Bestimmung des AFP erfolgen. Bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose sind zusätz-

lich leberbezogene Komorbiditäten wie schädlicher Alkoholkonsum oder eine Fettleberhepatitis durch viszerale Fettkkumulation und Ernährungsgewohnheiten zu berücksichtigen. Bei der chronischen Hepatitis B wird derzeit außerdem die Anwendung eines einfachen Risiko-Scores (PAGE-B) empfohlen, der über die Erfassung der reinen Leberzirrhose hinaus geht.



Autor dieser Ausgabe: Dr. med. Stefan Mauss
Zentrum für HIV und Hepatogastroenterologie
Humboldt Straße 18
40237 Düsseldorf

Literatur

1. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomised controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2004;130:417-22.
2. Leitlinienprogramm Onkologie. Hepatozelluläres Karzinom und biliäre Karzinome. Langversion - 4.0 | August 2023 <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/032-053OL>
3. Trinchet JC, Chaffaut C, Bourcier V, Degos F, Henrion J, Fontaine H, Roulot D, Mallat A, Hillaire S, Cales P, Ollivier I, Vinel JP, Mathurin P, Bronowicki JP, Vilgrain V, N'Kontchou G, Beaugrand M, Chevret S; Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire (GRETCH). Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology*. 2011;54:1987-97.
4. Young J, Wang S, Sacks-Davis R, Stewart A, Van Santen D, van der Valk M, Doyle J, Matthews G, Berenguer J, Wittkop L, Lacombe K, Rauch A, Stooze M, Hellard M, Klein M. IAS 2023; Liver fibrosis regression measured by transient elastography in people living with HIV successfully treated for hepatitis C using direct acting. *International AIDS Society Brisbane 2023, MOPEB06*.
5. Mettke F, Schlevogt B, Deterding K, Wrانke A, Smith A, Port K, Manns MP, Vogel A, Cornberg M, Wedemeyer H. Interferon-free therapy of chronic hepatitis C with direct-acting antivirals does not change the short-term risk for de novo hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018; 47(4):516-525. Mettke F et al. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018 47(4):516-525
6. Muzica CM, Stanciu C, Huiban L, Singeap AM, Sfarti C, Zenovia S, Cojocariu C, Trifan A. Hepatocellular carcinoma after direct-acting antiviral hepatitis C virus therapy: A debate near the end. *World J Gastroenterol*. 2020; 26(43):6770-6781.
7. Tacke F, Klinker H, Boeker KHW, Merle U, Link R, Buggisch P, Hüppe D, Cornberg M, Sarrazin C, Wedemeyer H, Berg T, Mauss S; DHC-R. Elevated liver enzymes predict morbidity and mortality despite antiviral cure in patients with chronic hepatitis C: Data from the German Hepatitis C-Registry. *Hepatology*. 2022; 6(9):2488-2495.
8. Sarrazin C, Zimmermann T, Berg T et al. S3-Leitlinie S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV) -Infektion“ *Z Gastroenterol* 2018; 56: 756-838.
9. Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Risk Evaluation of Viral Load Elevation and Associated Liver Disease/Cancer-In HBV (the REVEAL-HBV) Study Group*. *Gastroenterology*. 2006; 130(3):678-86.
10. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, Huang GT, Iloeje UH. REVEAL-HBV Study Group. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006; 295(1):65-73.
11. Triolo M, Della Corte C, Colombo M. Impact of HBV therapy on the incidence of hepatocellular carcinoma. *Liver Int*. 2014; 34 Suppl 1:139-45.
12. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *European Association for the Study of the Liver*. *J Hepatol*. 2017; 67(270-398).
13. Yip TC, Wong GL, Wong VW, Tse YK, Liang LY, Hui VW, Lee HW, Lui GC, Chan HL. Reassessing the accuracy of PAGE-B-related scores to predict hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2020; 72(5):847-854.
14. Farci P, Niro GA, Zamboni F, Diaz G. Hepatitis D Virus and Hepatocellular Carcinoma. *Viruses*. 2021; 13(5):830.
15. Gokcen P, Guzelbulut F, Adali G, Degirmenci Salturk AG, Ozturk O, Bahadir O, Kanatsiz E, Kiyak M, Ozdil K, Doganay HL. Validation of the PAGE-B score to predict hepatocellular carcinoma risk in caucasian chronic hepatitis B patients on treatment. *World J Gastroenterol*. 2022;28(6):665-674.

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 **Hepatology:** Prof. Dr. med. Markus Cornberg, PD Dr. med. Christian Wasmuth
Infektiologie: Dr. med. Daniel Beer, 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 **Nephrologie:** Dr. med. Ansgar Rieke **Neurologie:** Prof. Dr. med. Gabriele Arendt
Onkologie: Prof. 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., Prof. Dr. Carsten Tiemann **Arzt- und Medizinrecht:** Christoph Klein – Rechtsanwalt

Mit freundlicher Unterstützung von

abbvie

GILEAD

ViiV
Healthcare

MSD

Das Literaturverzeichnis findet sich in der Online-Version des Newsletters unter www.inxfo.de bzw. wird auf Anfrage zur Verfügung gestellt. Zum besseren Lesefluss wurde nur das generische Maskulinum 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: Patrick Braun

