

# **Chronische Hepatitis B – Update 2009**

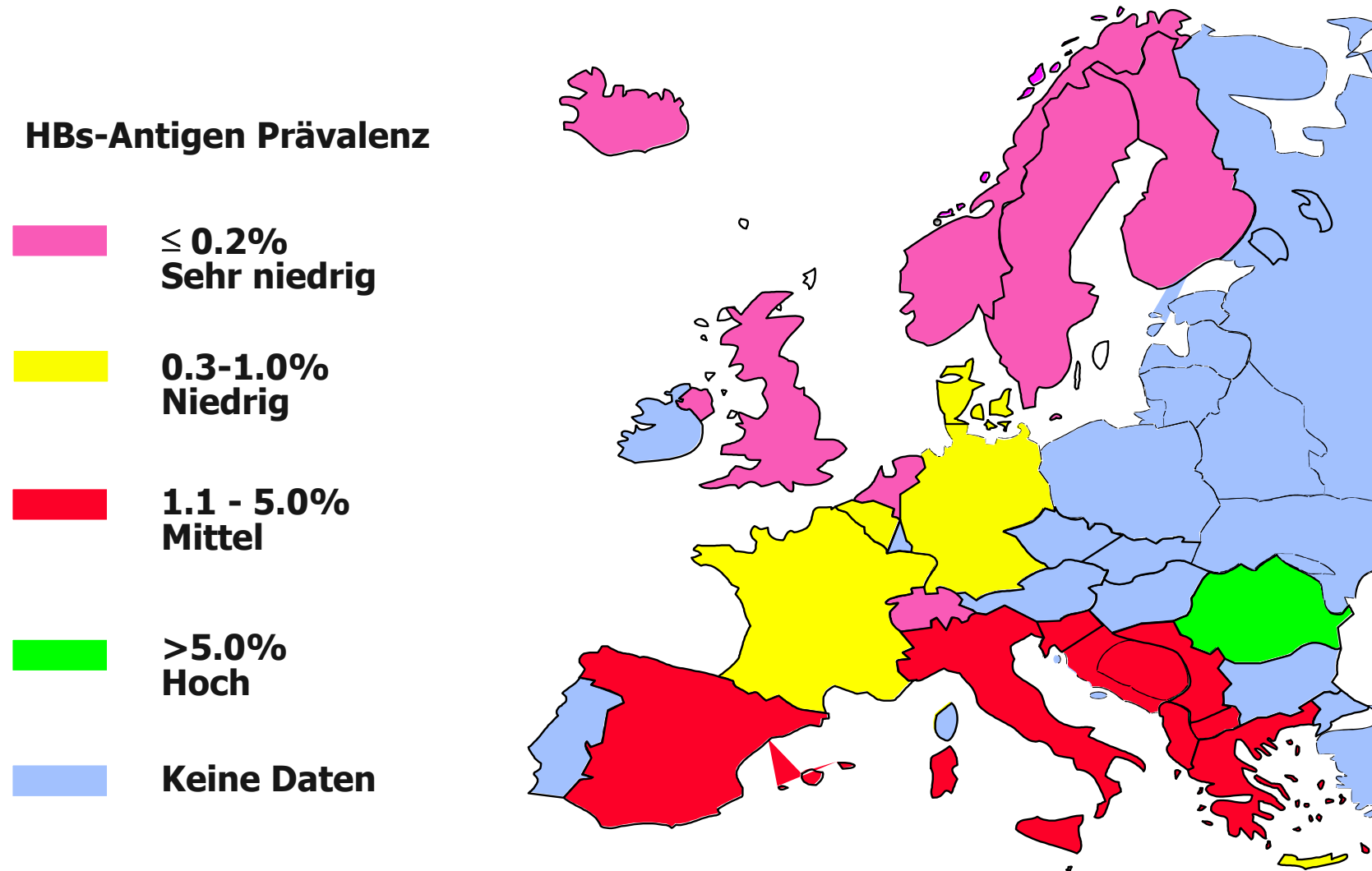
**Markus Peck-Radosavljevic**

**Klinik Innere Medizin III**

**Abteilung Gastroenterologie & Hepatologie**

**AKH & MU Wien**

# Chronische Hepatitis B in Europa

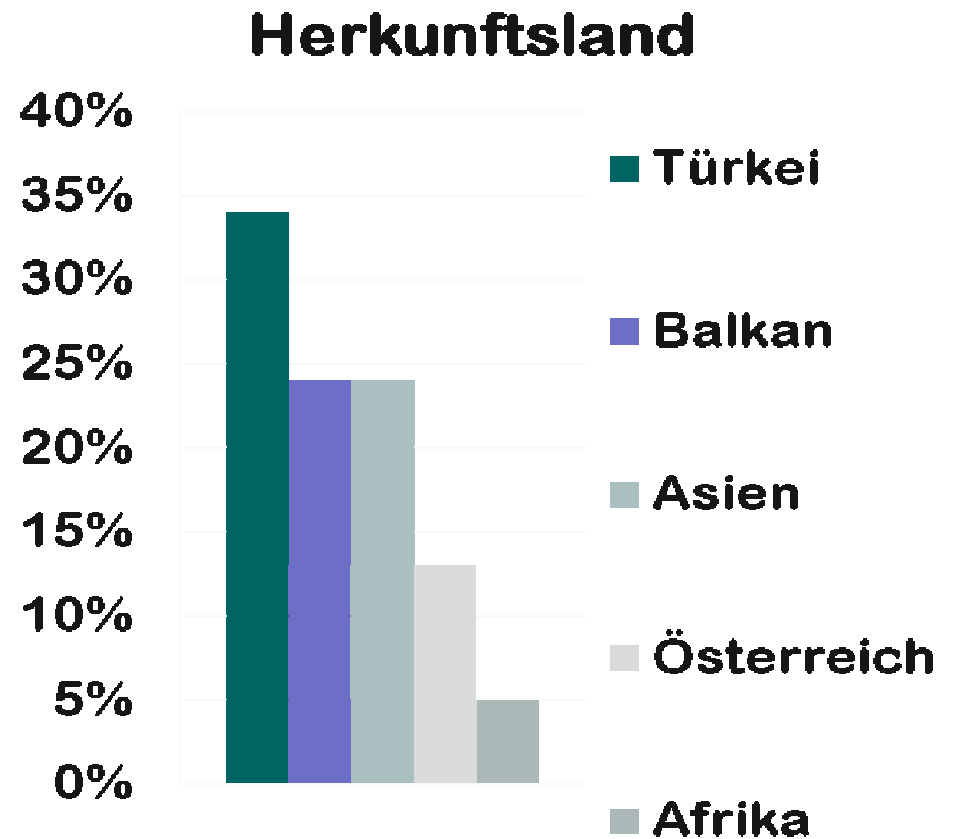
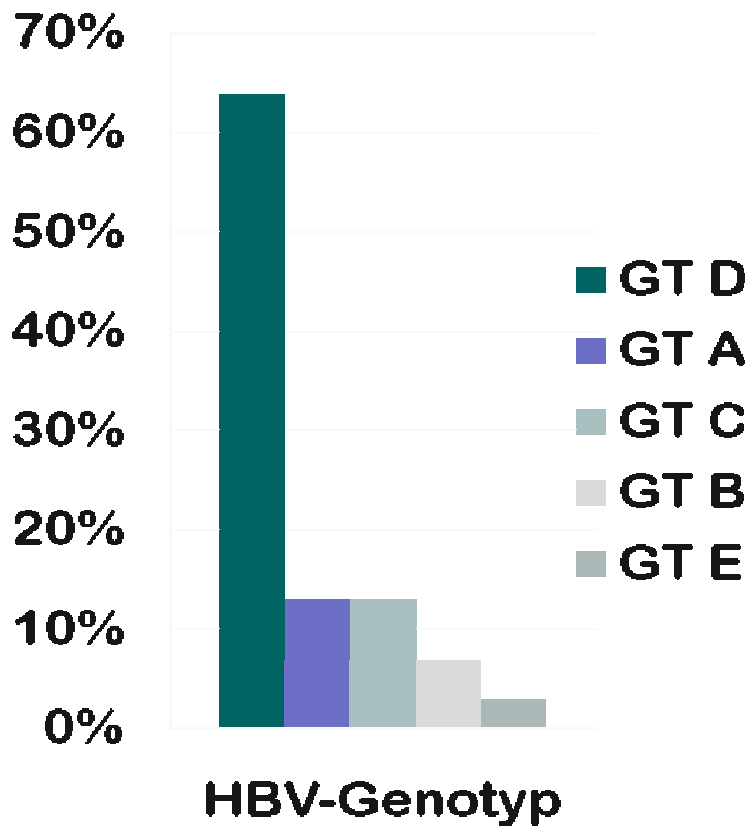


Alter M. *Antiviral Ther.*1996;1(supp3): 18-20

Margolis HS, Alter JH, Hadler SC. *Sem Liver Dis* 1991;11: 84-92

# HBV-Epidemiologie Österreich 2007/08

Puchhammer-Stöckl, persönliche Kommunikation



166 Patienten, Wiener Spitäler

# HBV-Serologie

	Akute Hepatitis B	Hochvirämischer Trägerstatus (Immuntoleranz)	HBe <sup>+</sup> CHB*	HBe <sup>-</sup> CHB*	Inaktiver Trägerstatus	Status post Hepatitis B	Kein Kontakt mit HBV	Status post Impfung
ALT (GPT)	erhöht	normal	erhöht	erhöht	normal	normal	Normal	normal
HBsAg	+	+	+	+	+	-	-	-
Anti-HBs	-	-	-	-	-	+	-	+
Anti-HBc	+	+	+	+	+	+	-	-
Anti-HBc-IgM	+	-	-	-	-	-	-	-
HBeAg	+	+	+	-	-	**	**	**
Anti-HBe	-	-	-	+	+	**	**	**
HBV-DNA	+++	+++	+++	++	+	**	**	**
	⇩	⇩	⇩	⇩	⇩		⇩	
	evtl. Therapie bei fulm. Verlauf	Kontrollen	Antivirale Therapie		Cave Reaktivierung		Impfung	

\* CHB... chronische Hepatitis B \*\* Bestimmung nicht erforderlich

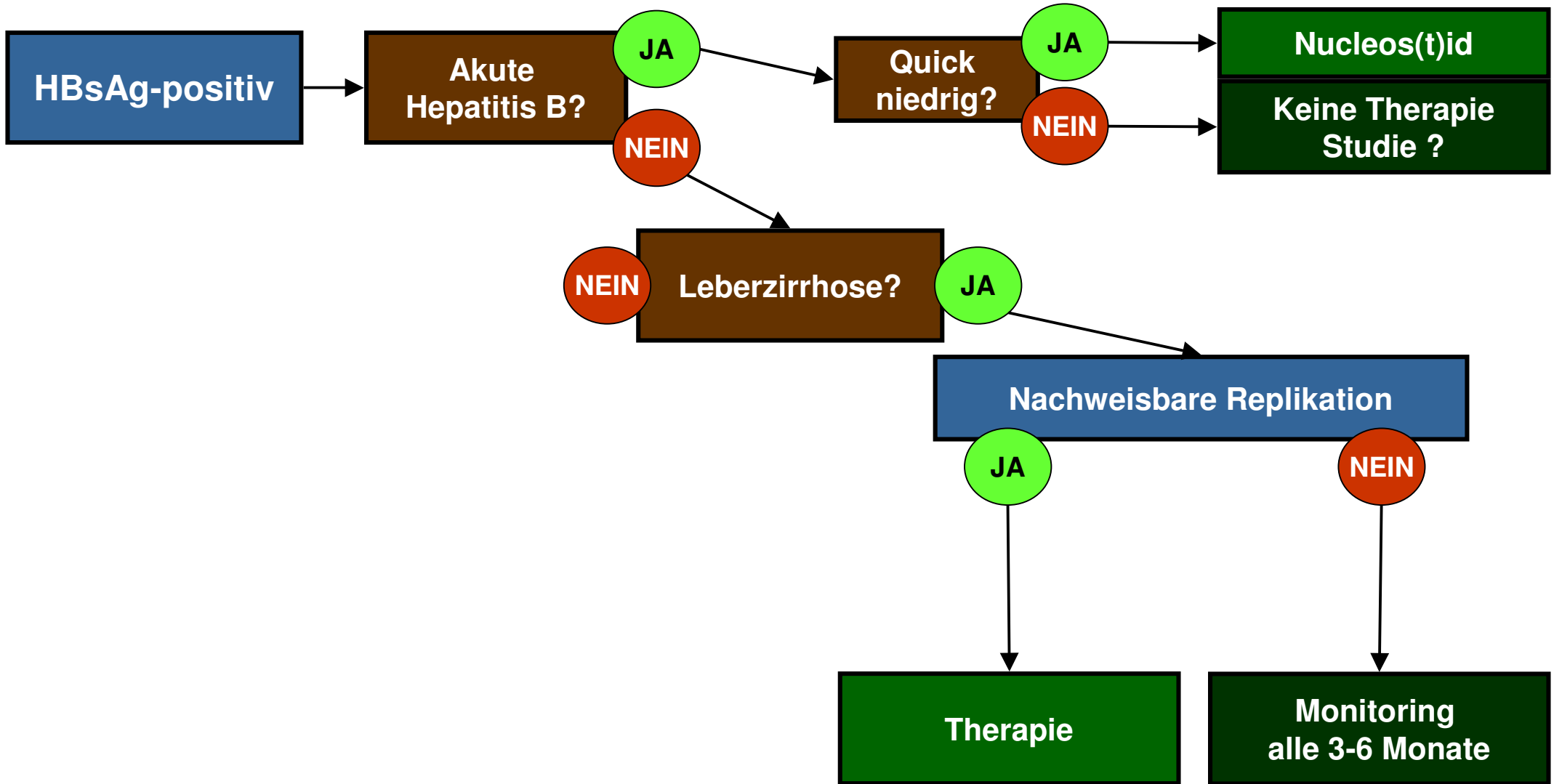
# Welche HBV-Marker sollen bestimmt werden?

Pawlotsky *et al.*, GE 2008; 134: 405

Marker	Clinical trials	Clinical practice	Research tool
Serum ALT	Yes	Yes	No
HBeAg/anti-HBe	Yes	Yes	No
HBV DNA	Yes	Yes	No
Genotypic resistance	Yes	Yes <sup>a</sup>	Yes
HBV genotype	Yes	No	Yes
Quantitative HBsAg	Whenever possible	No	Yes
Quasispecies analysis	Whenever possible	No	Yes
Liver cccDNA	Whenever possible <sup>b</sup>	No	Yes

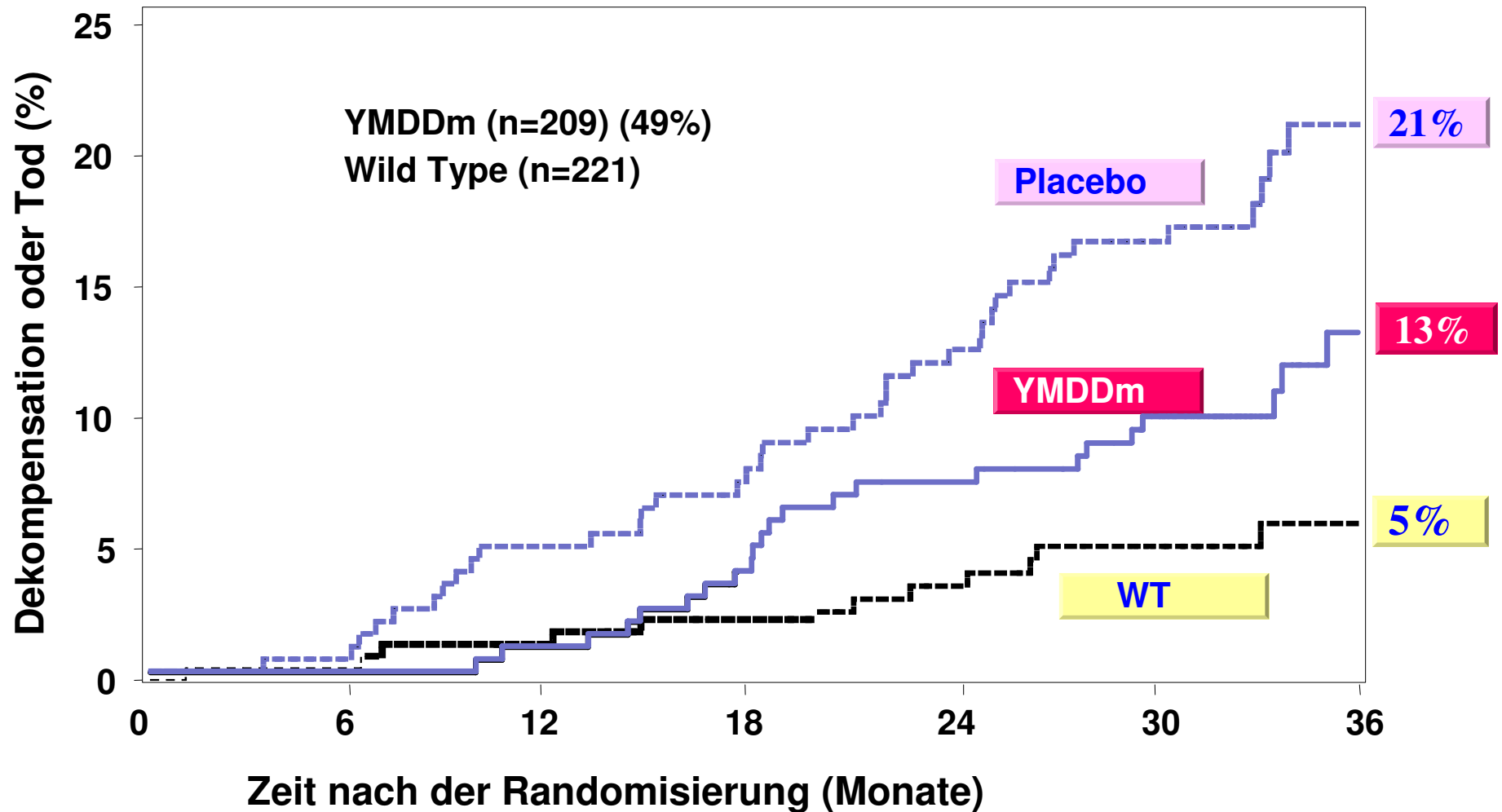
<sup>a</sup>Provided that consensus guidelines are available to guide treatment decisions.

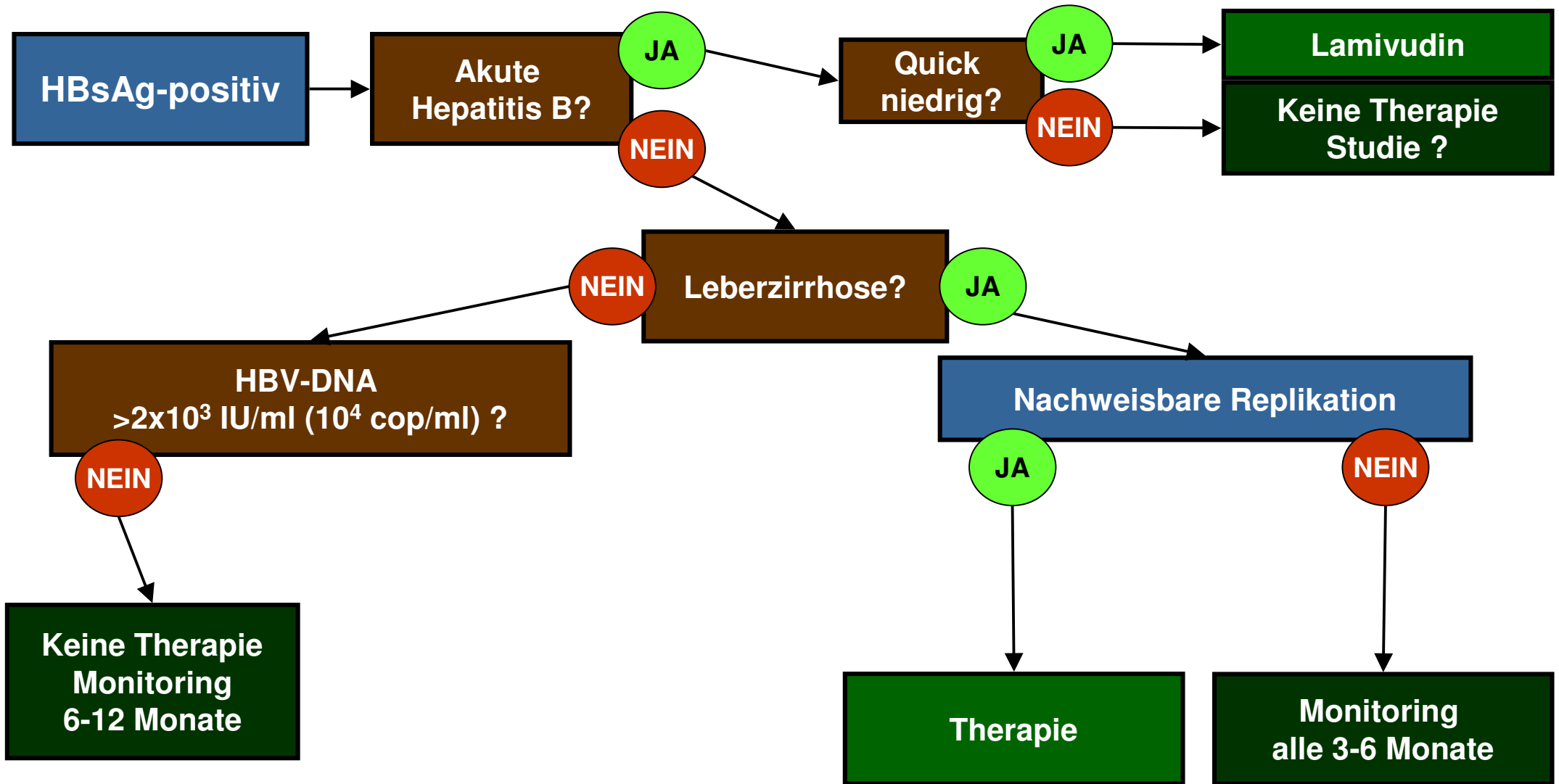
<sup>b</sup>If liver biopsy specimens are available.



# Lamivudin bei HBV-assoziiierter Leberzirrhose

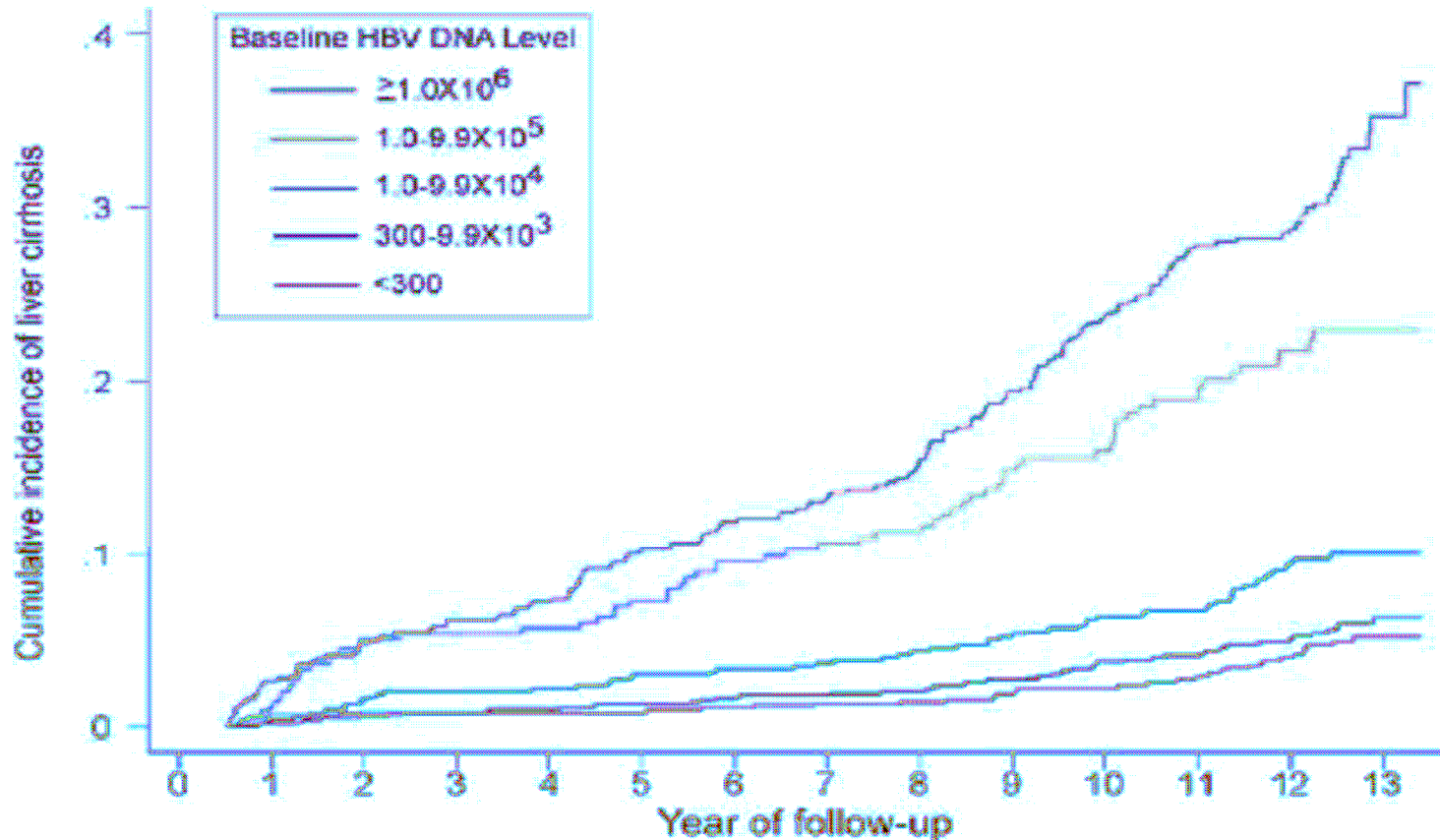
Liaw *et al.*, NEJM 2004; 351: 1521





# Virämie & Zirrhose

Iloeje *et al.*, GE 2006;



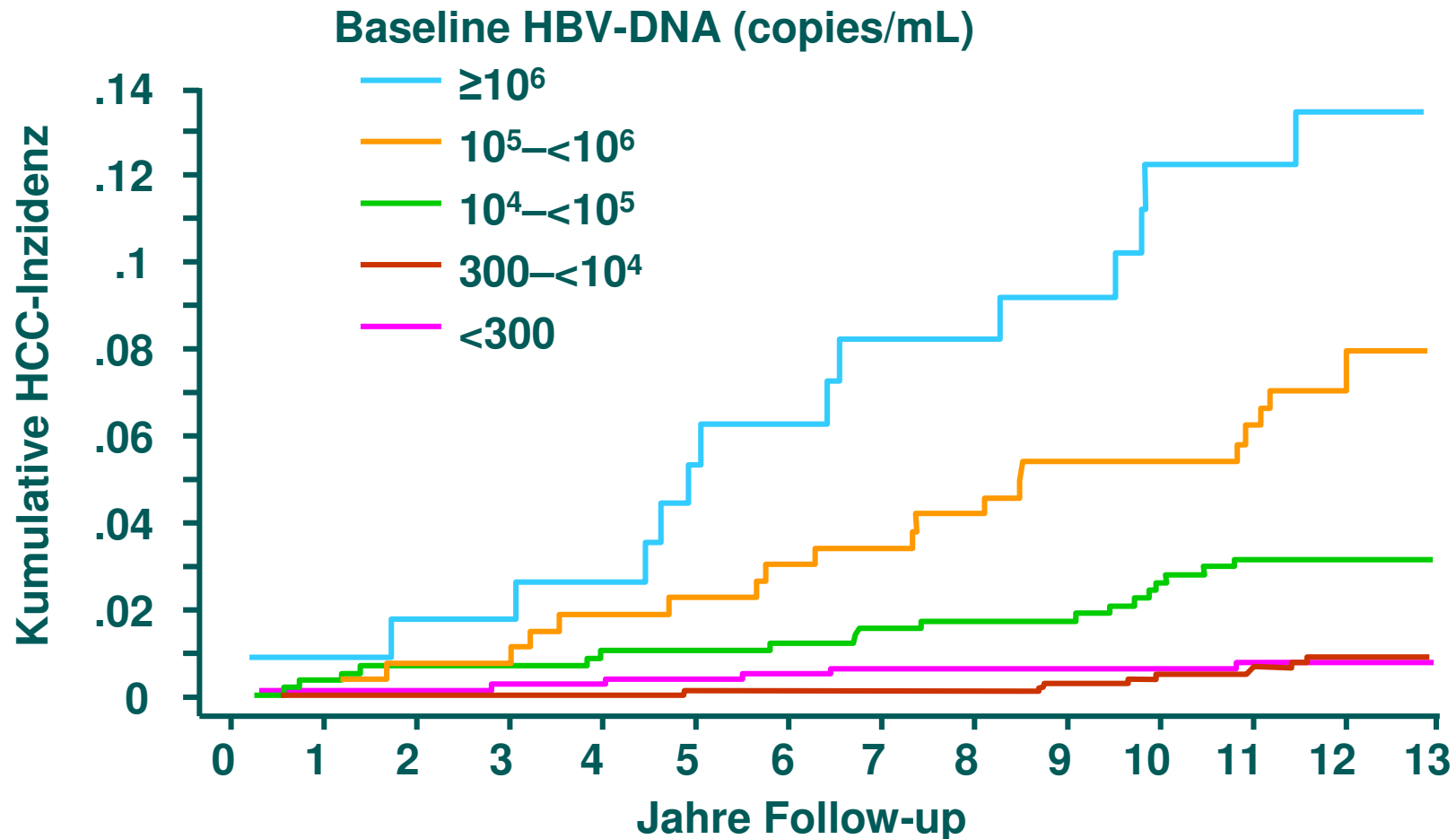
Pawlotsky *et al.*, GE 2008; 134: 405

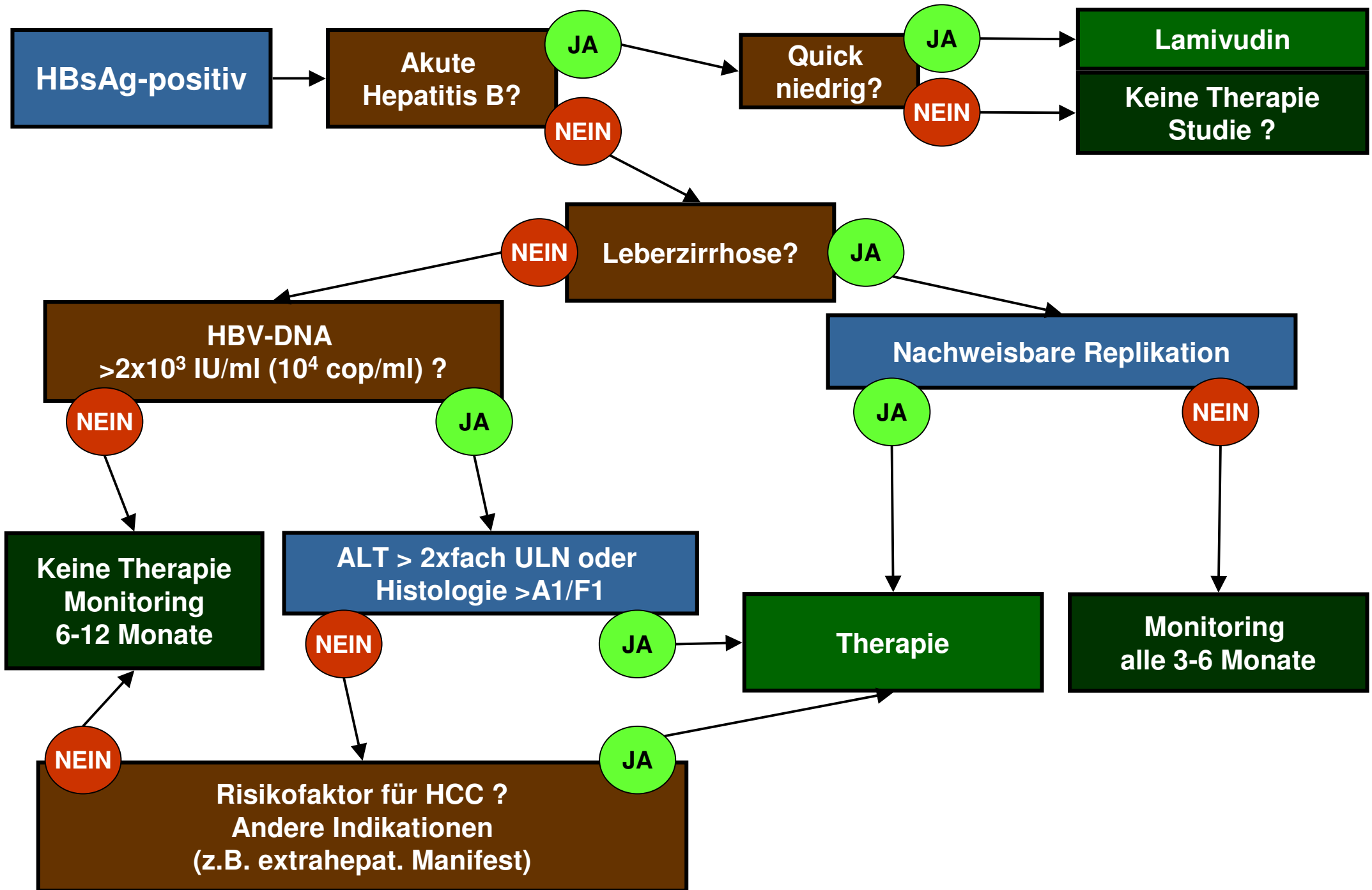
“The best viral marker for the management of HBV-disease is HBV-DNA“

# REVEAL-HBV-Studie: HCC bei HBV-Patienten

Chen *et al.*, JAMA 2006

Taiwan: HBeAg(-) Patienten, normale ALT, keine Zirrhose am Beginn (n=2,925)  
12 Jahre Nachbeobachtung





# Optionen bei chronischer HBV-Infektion

Zugelassen bis 2004

Interferon-alfa

Lamivudin

Adefovir

Wirksam gegen HBV,  
Zugelassen nur für HIV

Emtricitabine (FTC)

Zulassung 2005/6

PEG-IFN $\alpha$ -2a

Entecavir

Zugelassen 2007/2008

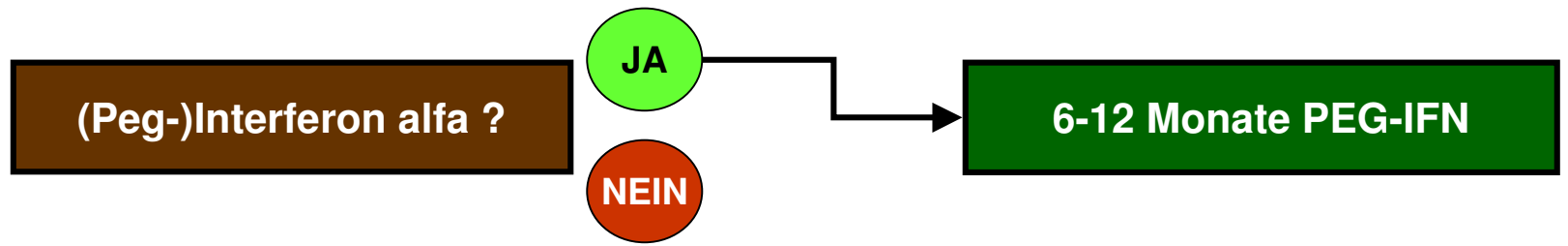
Telbivudin

Tenofovir

Phase II/III-Studien

~~Clevudin~~

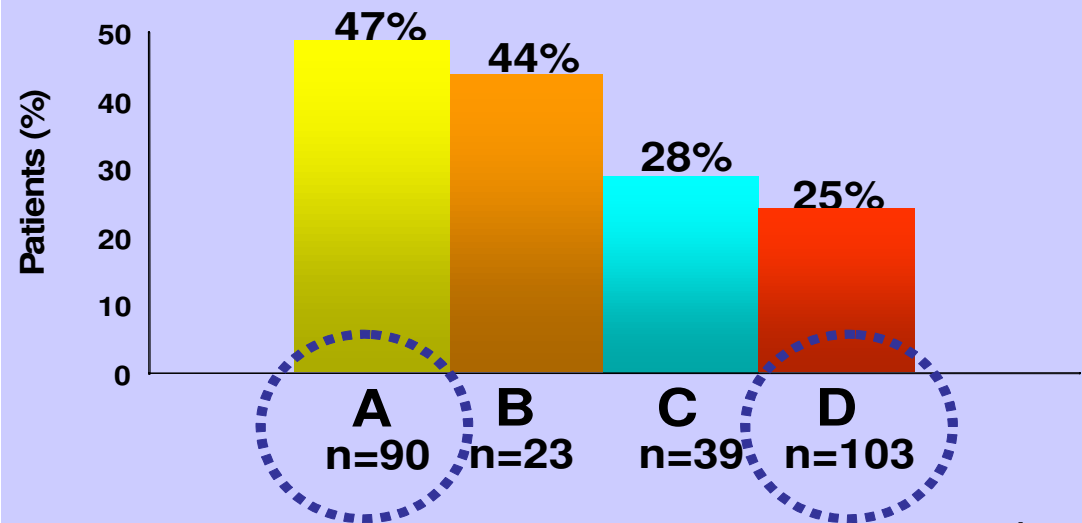
Pradefovir



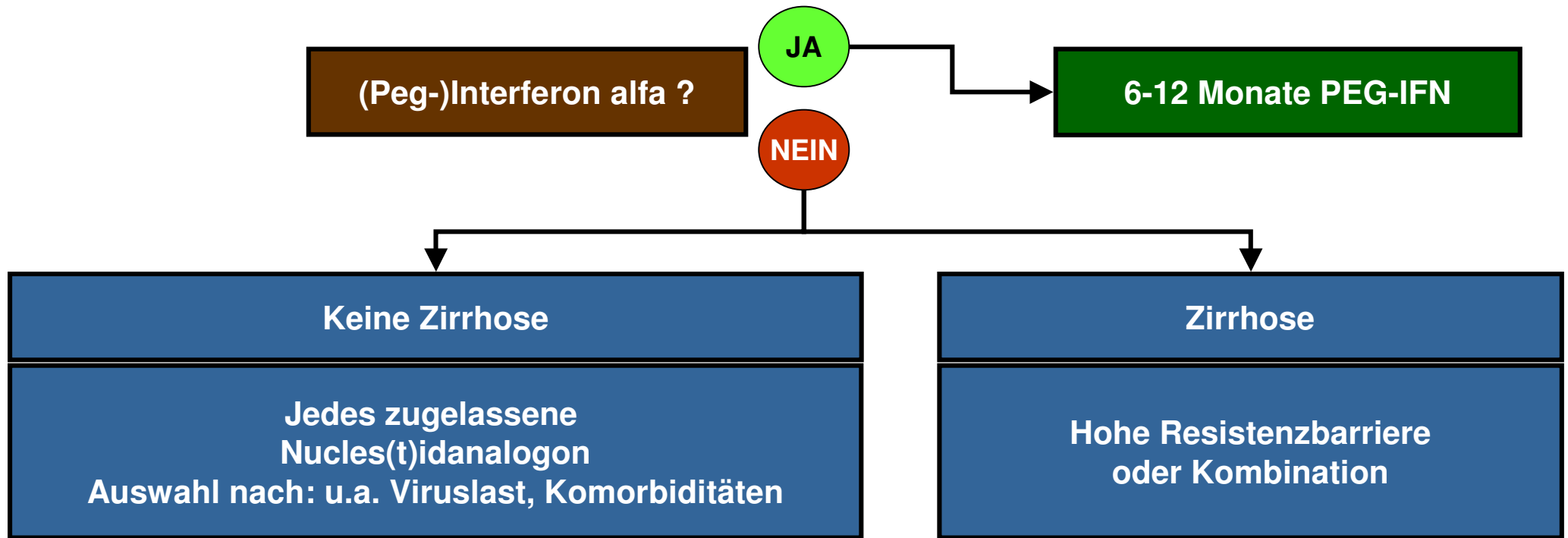
# Wann Interferon?

- Relativ niedrige HBV-DNA
- Hohe ALT
- Keine Kontraindikationen
- HBV-Genotyp A

## PEG-IFN +/- Lamivudin: Loss of HBe-Antigen



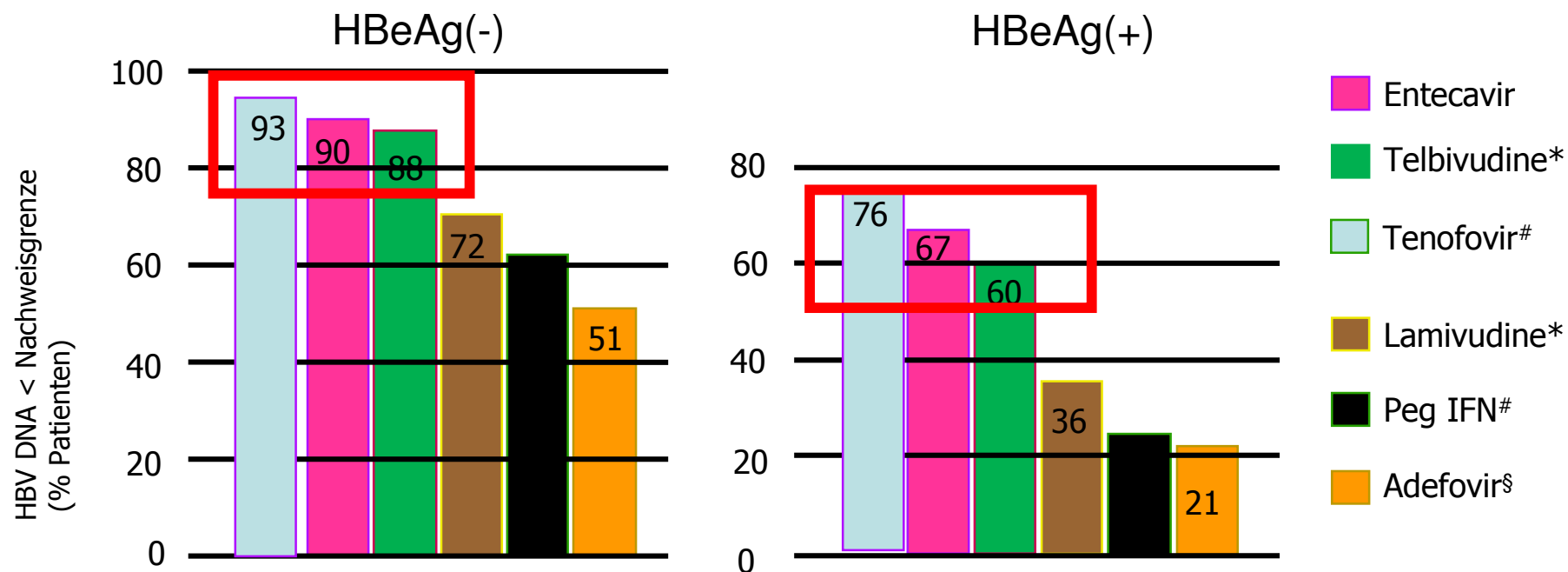
Janssen *et al*, Lancet 2005



# Überblick Antivirale Effizienz HBV

## HBV-DNA < 300 / 1000 Kopien/mL zur Woche 48-52

\* keine "head-to-head" Studien



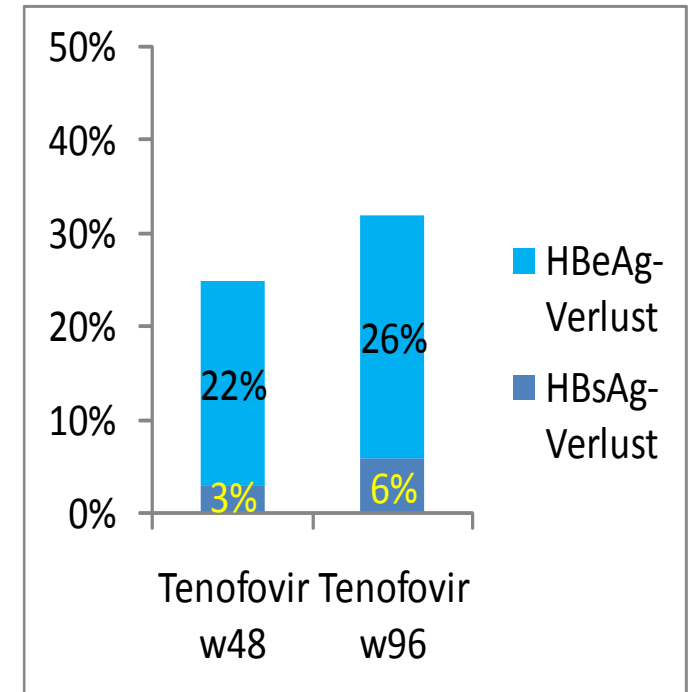
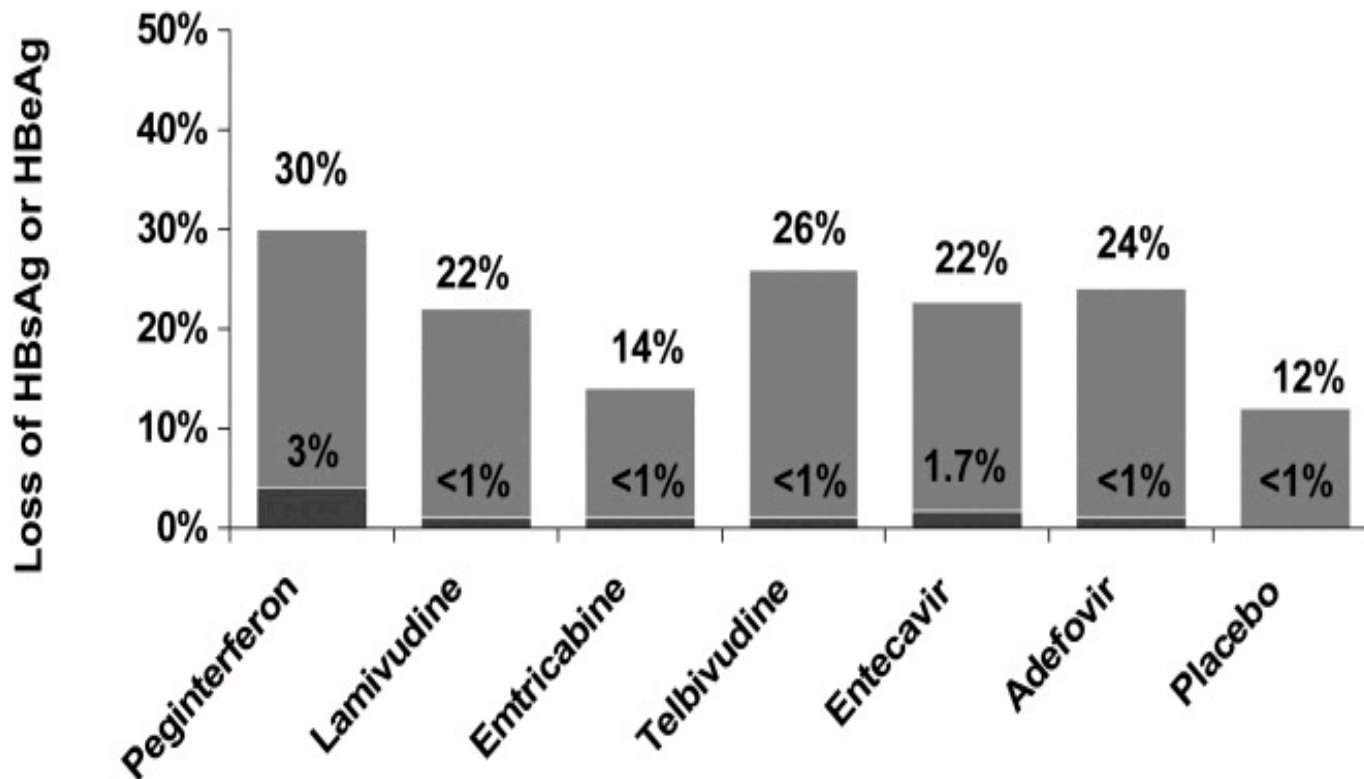
\*Undetectable <300 copies/mL  
 #Undetectable <400 copies/mL  
 §Undetectable <1000 copies/mL

Lai CL, et al. *Hepatology* 2005; 42:748A (AASLD abstract LB01); Lau G, et al. *NEJM* 2005; 352:2882–2695; Chang T-T, et al. *NEJM* 2006; 354:1000–1010; Marcellin P, et al. *NEJM* 2003;348:808–816  
 # Heathcote J et al. AASLD 2007, Marcellin P et al. AASLD 2007

# Antivirale Wirksamkeit im Vergleich: HBeAg<sup>+</sup>

Hoofnagle *et al.*, Hepatology 2007; 45: 1056

## A Loss of HBsAg and HBeAg after a Year of Therapy for HBeAg +ve Chronic Hepatitis B



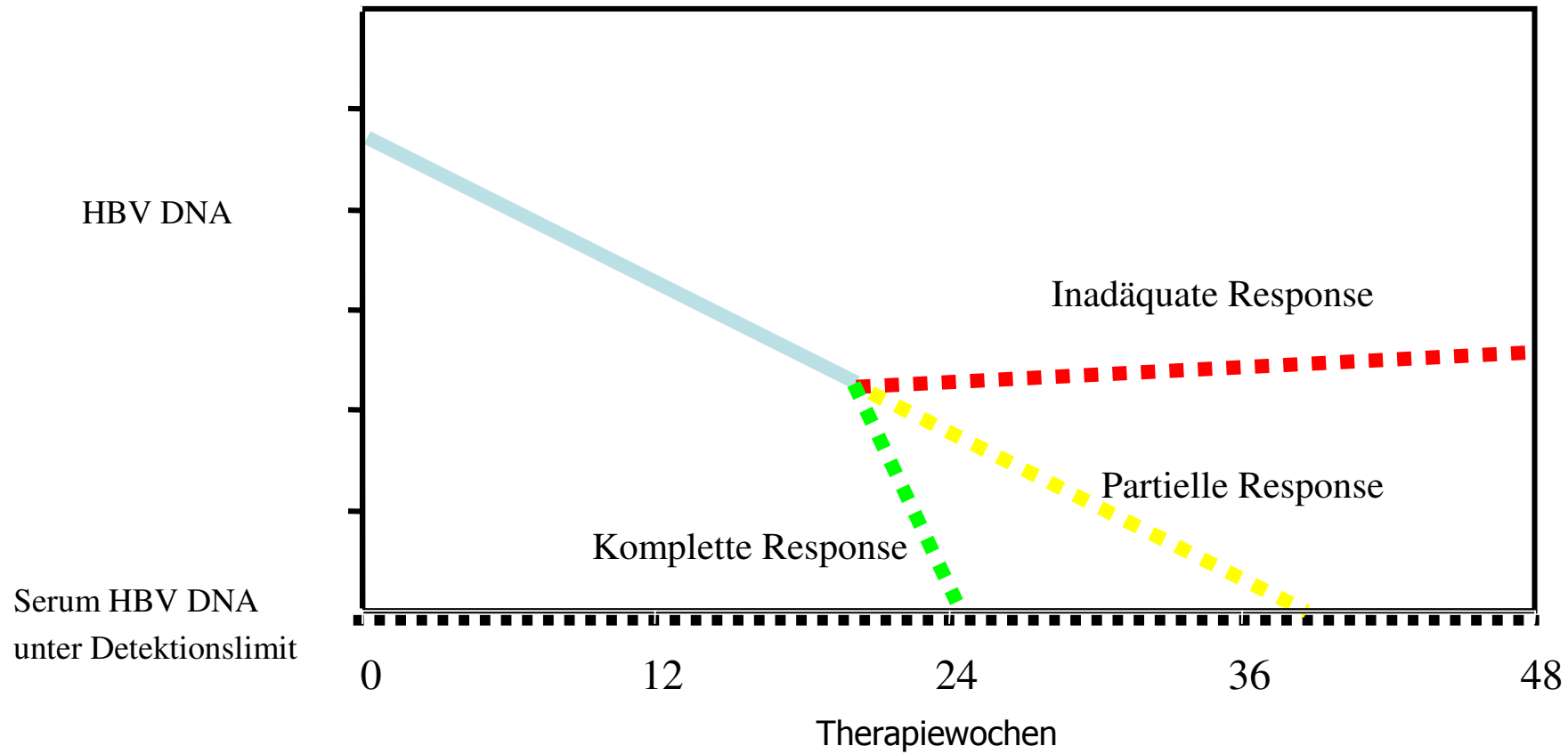
# Monitoring der Antiviralen HBV-Therapie

Pawlotsky *et al.*, GE 2008; 134: 405

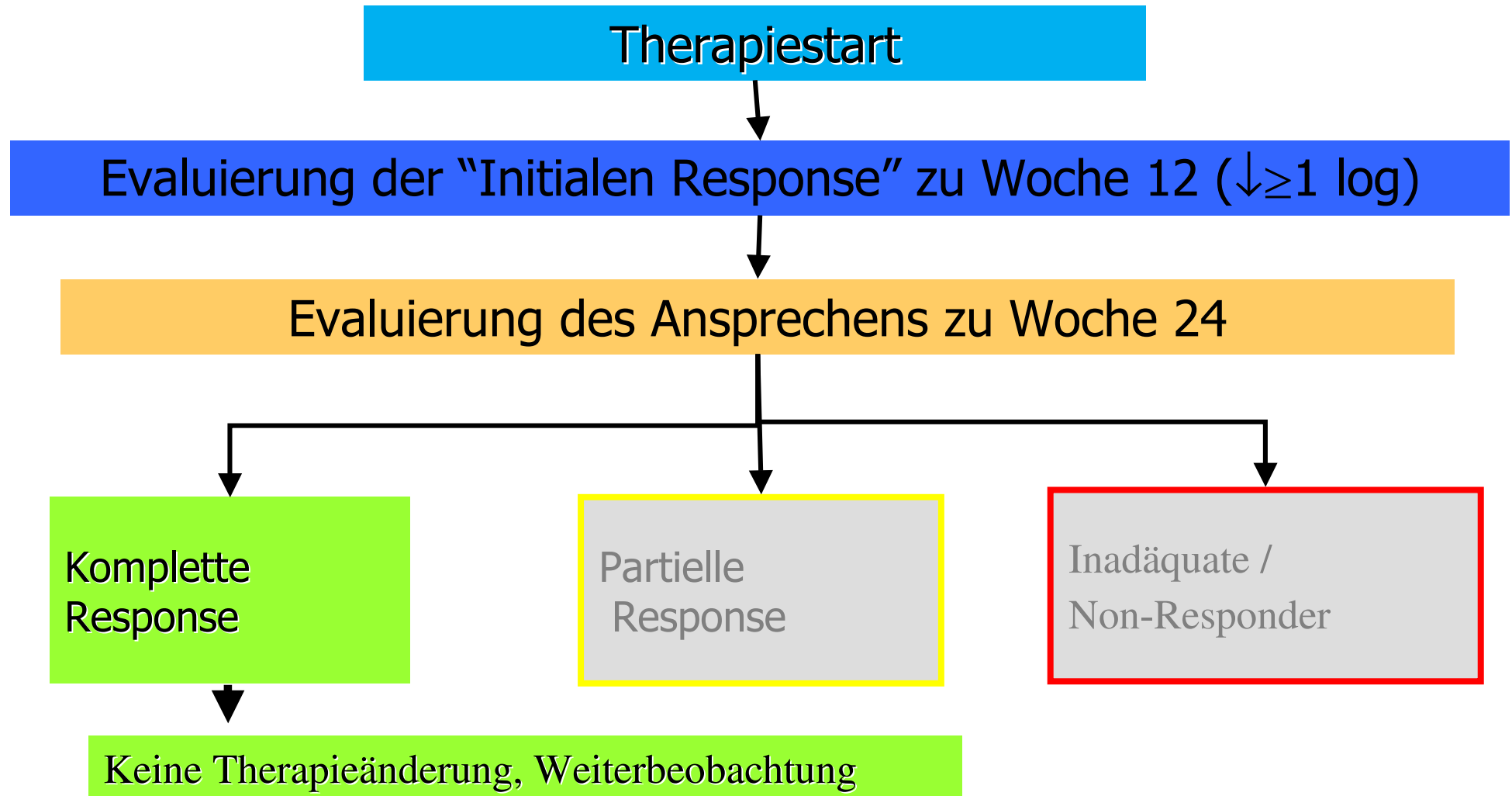
Marker	Clinical trials	Clinical practice
Serum HBV DNA	Baseline and every 1–3 months (every month for a new drug) <sup>a</sup>	Baseline and every 3 to 6 months <sup>a</sup>
Serum ALT	Baseline and every 1–3 months (every month for a new drug)	Baseline and every 3 to 6 months
HBeAg/anti-HBe	Baseline and every 3 to 6 months	Baseline and every 6 months

<sup>a</sup>If a serum HBV-DNA measurement indicates that the patient may have primary or secondary treatment failure, but there is no increase in serum ALT level, a second serum HBV-DNA sample should be assayed for confirmation.

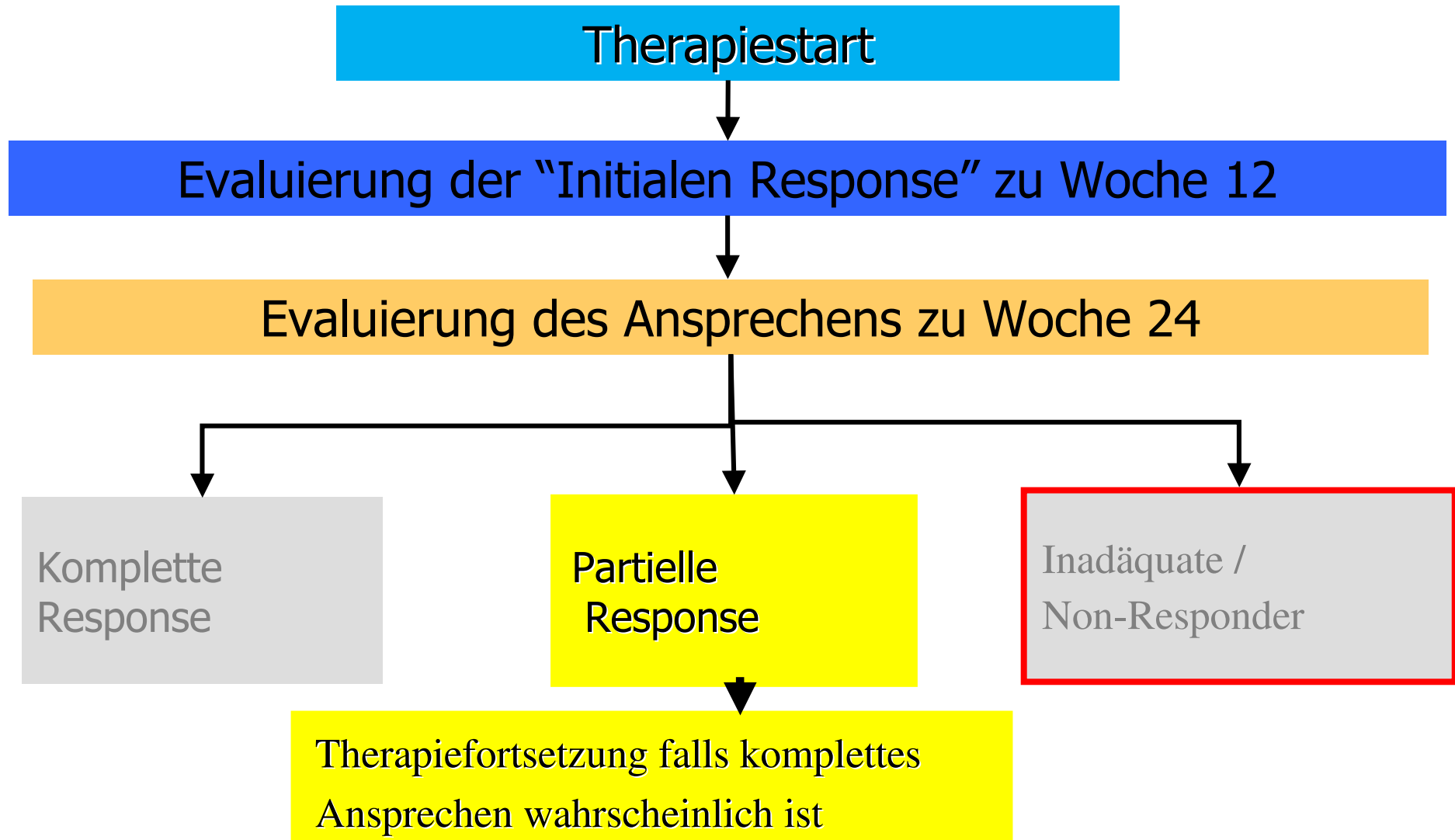
# HBV Roadmap Schema



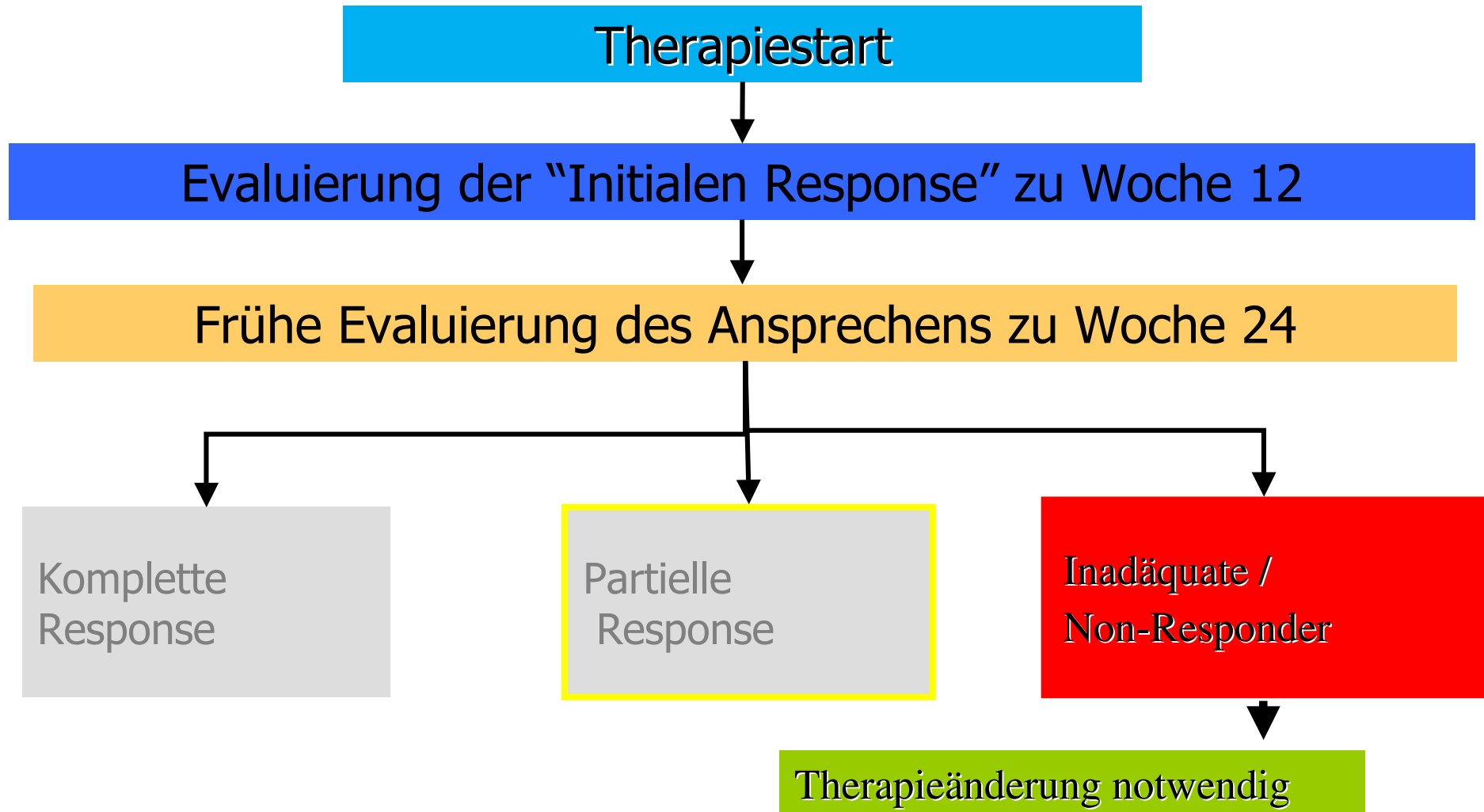
# Therapeutischer Fahrplan (Roadmap Concept) bei Hepatitis B



# Therapeutischer Fahrplan bei Hepatitis B

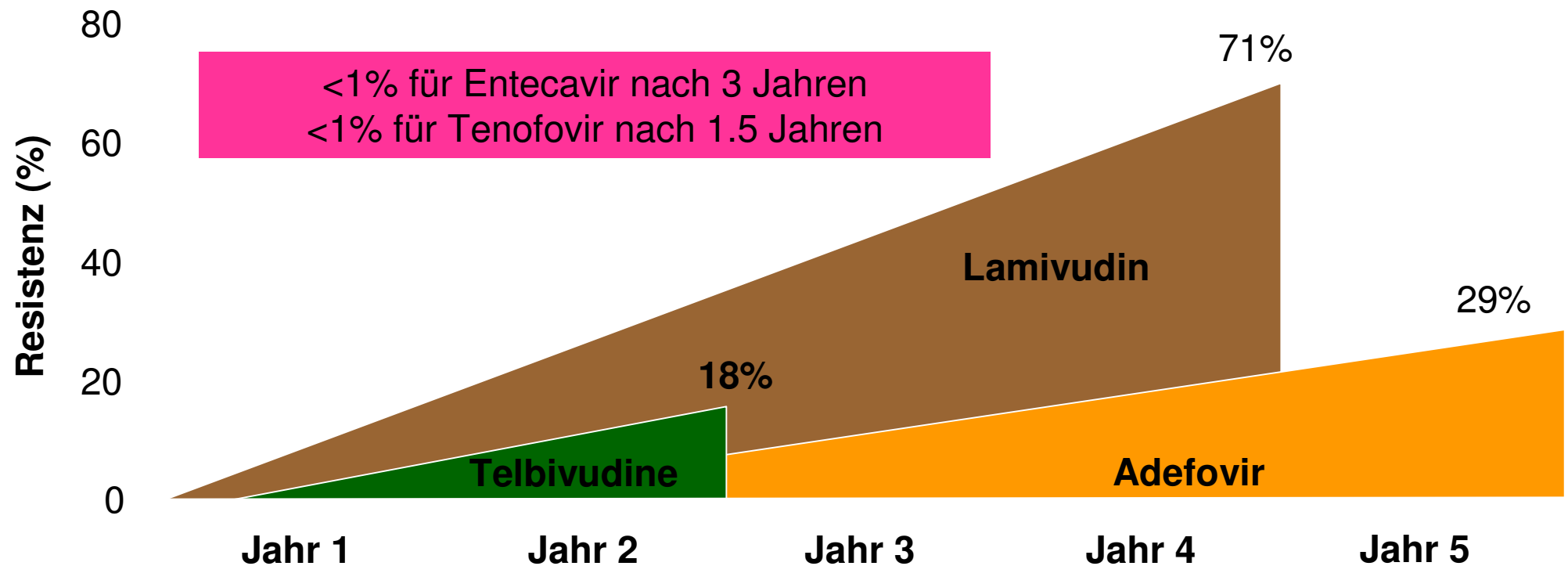


# Therapeutischer Fahrplan bei Hepatitis B



**Vermeidung von Resistenzen!**

# Neue Medikamente mit weniger Resistenzen



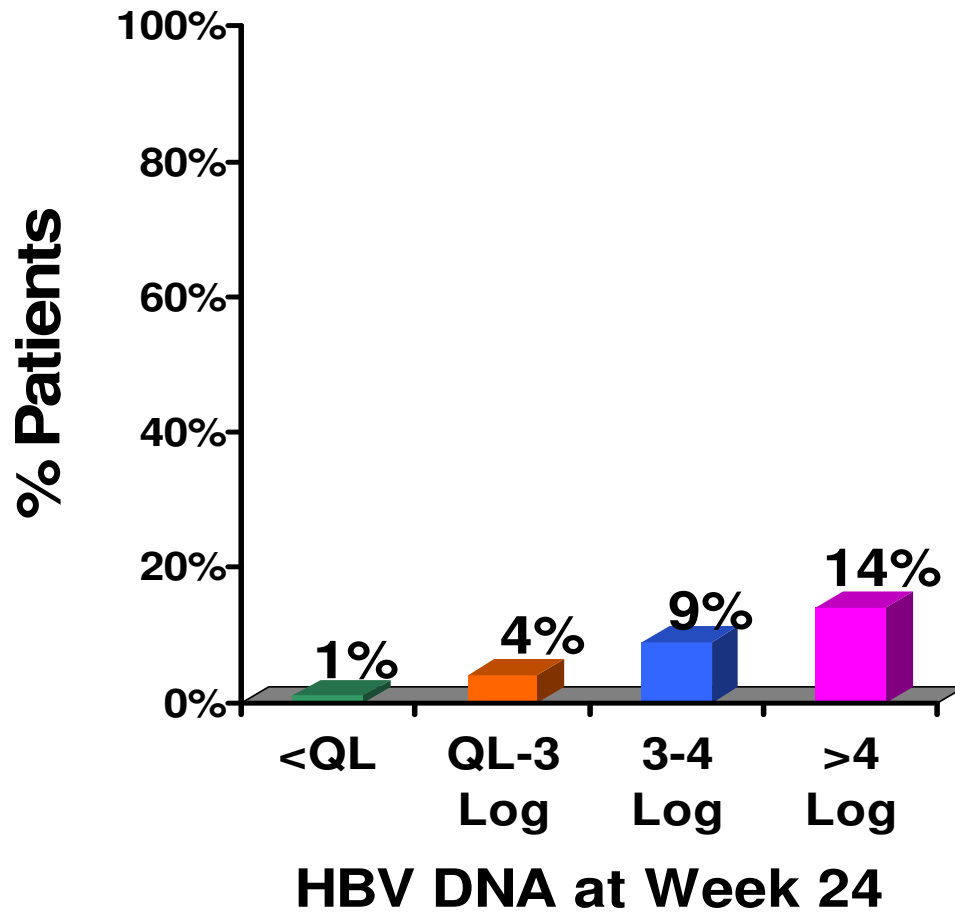
1. Qi YL, et al. EASL. 2005. Abstract 57. 2. Borroto-Esoda K. EASL 2006. Abstract 483.

3. Colonna RJ. ISVHLD 2006, Lai et al., AASLD 2006.

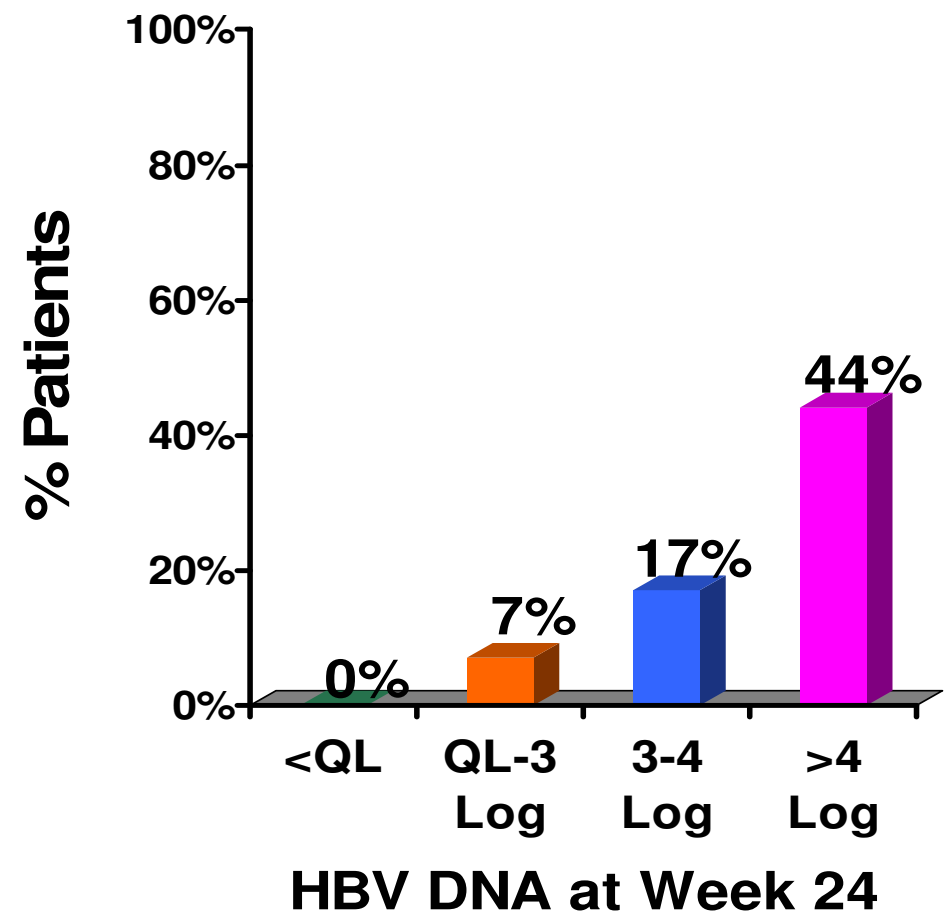
4. Marcellin P, et al., EASL 2008; Oral # 1602; Heathcote J, et al., EASL 2008; Oral # 1593

# Resistenz ist abhängig vom Therapieansprechen (Lamivudin & Telbivudin)

## HBeAg<sup>+</sup> Patienten

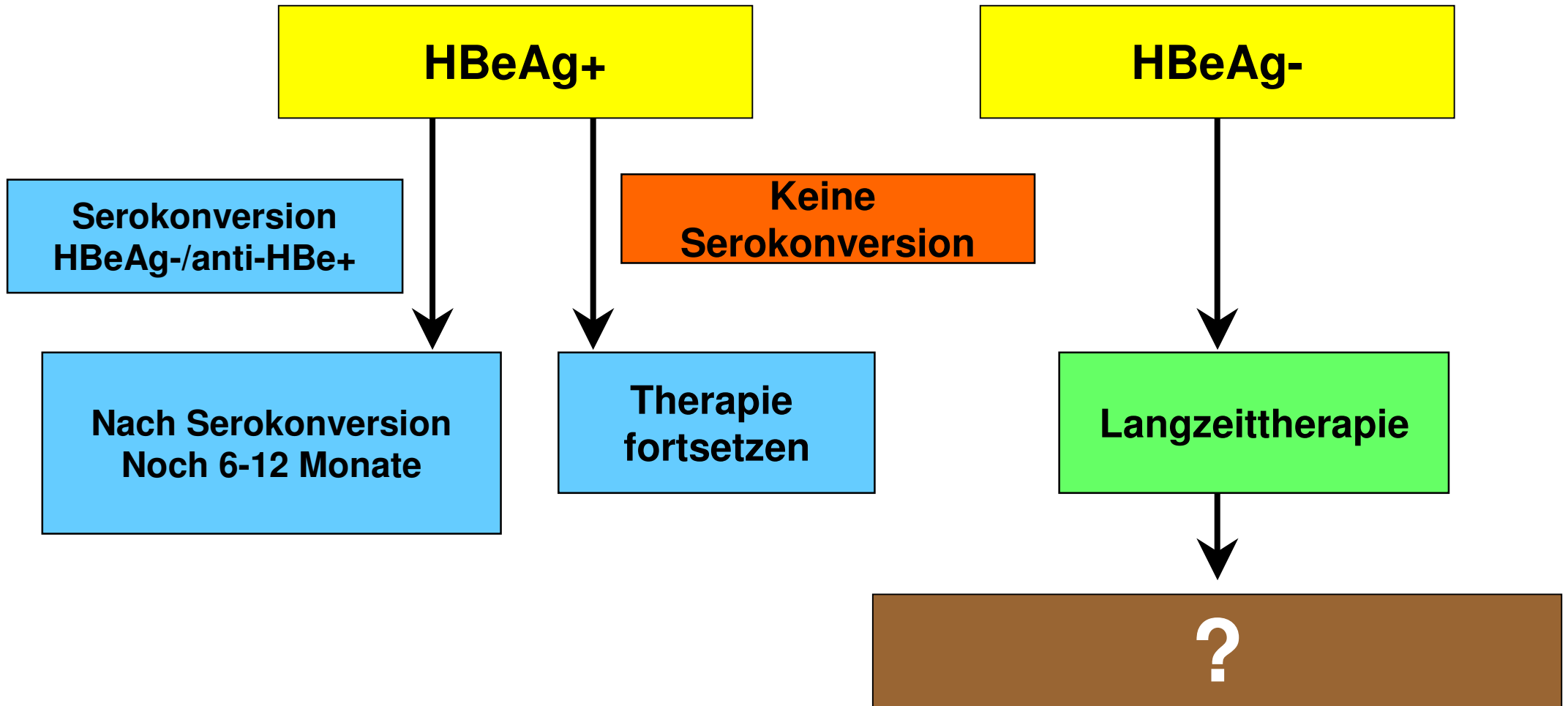


## HBeAg<sup>-</sup> Patienten



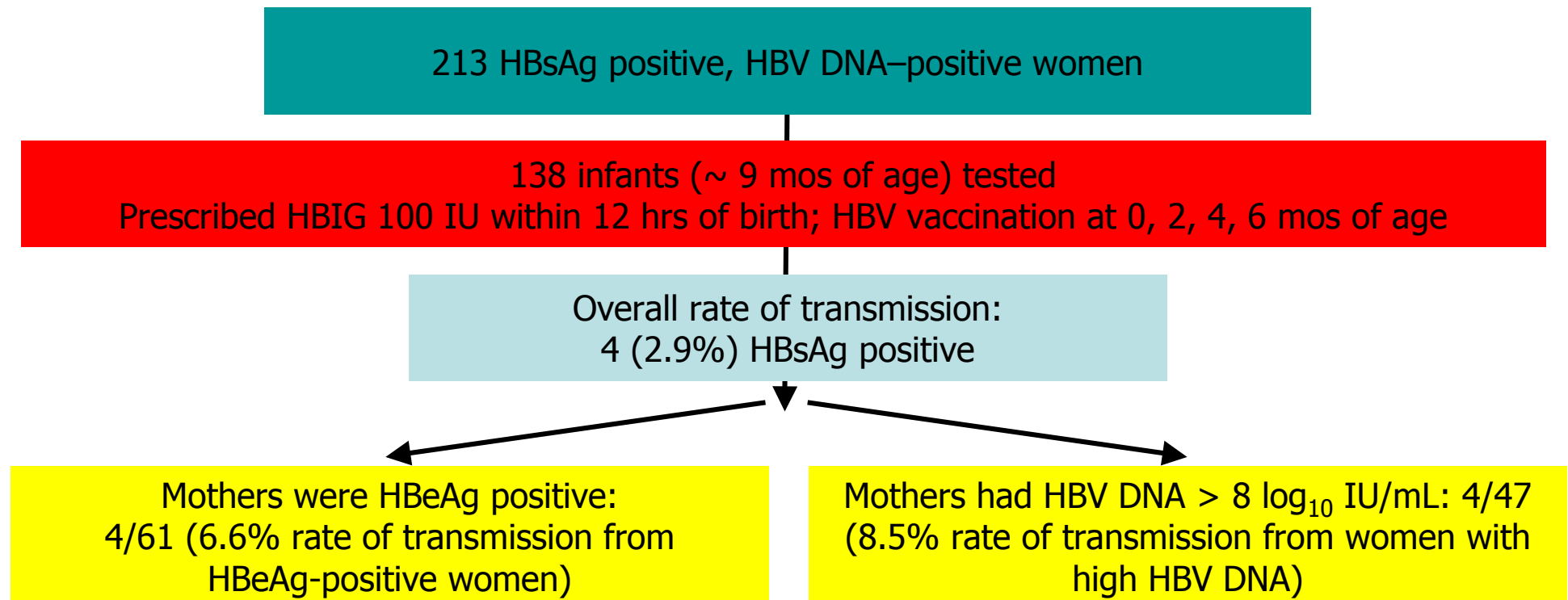
**Wann kann eine Therapie mit  
Nukleos(t)idanaloga beendet  
werden?**

# Therapiedauer



**Therapieende bei HBsAg-Serokonversion (anti-HBs > 100 IU/l)**

# Perinatale Transmission von HBV durch HBV DNA-Positive Frauen



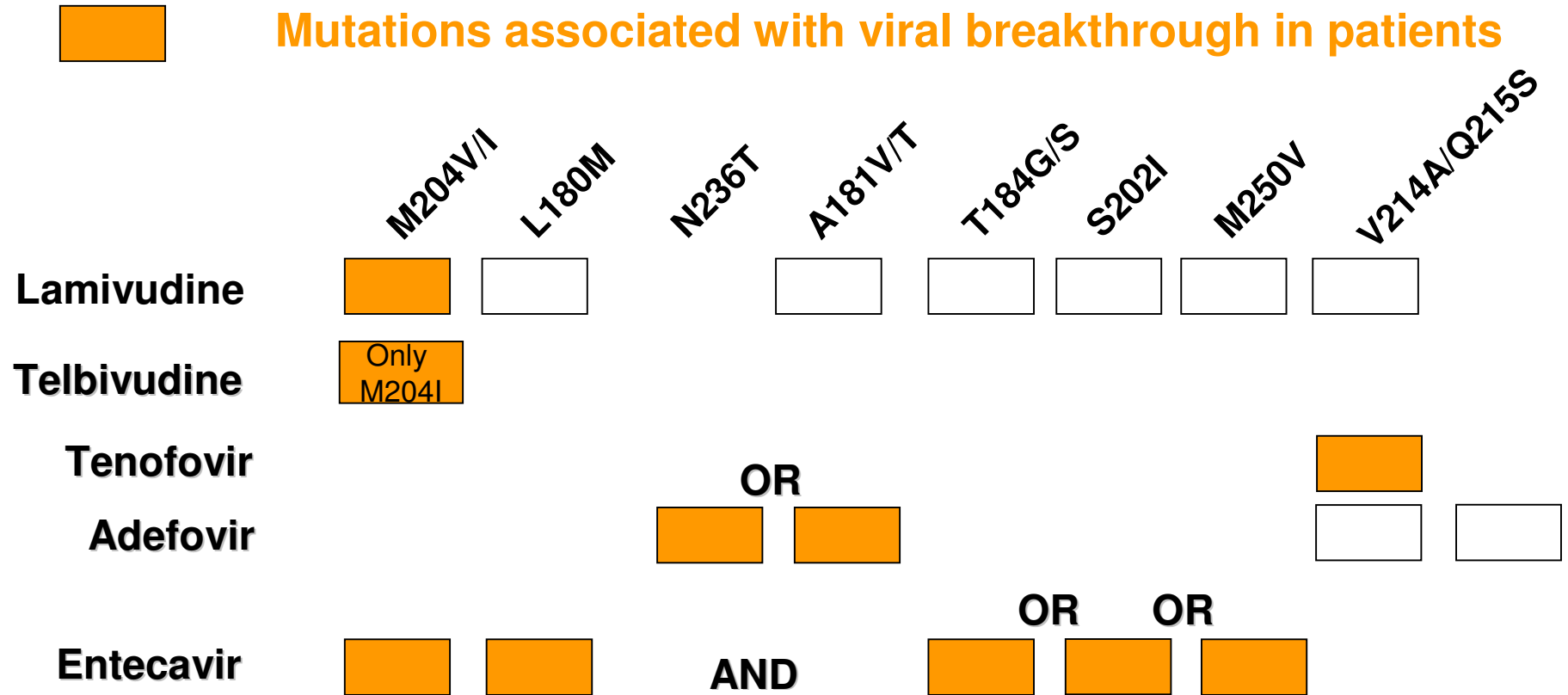
- When HBV sequenced, 1 mother-baby pair found to have escape mutant D144E at HBsAg  $\alpha$  determinant (baby vaccinated but did not receive HBIG)

# Zusammenfassung Hepatitis B

- Die Demographie der HBV-Infektion in Österreich hat sich verändert: die meisten Patienten heute haben Migrationshintergrund
- Die Therapieoptionen für die CHB haben sich deutlich verbessert: es gibt mehr Substanzen mit besserer Wirksamkeit und weniger Resistenzentwicklung
- Lamivudin sollte vermutlich nurmehr in der Rezidivprophylaxe bei Immunsuppression, nicht mehr aber als Erstlinientherapie eingesetzt werden.
- PegIFN hat immer noch den Vorteil einer guten Serokonversionsrate bei limitierter Therapiedauer; Tenofovir stellt aber v. a. hinsichtlich HBsAg-Verlust eine echte Alternative dar.



# Kreuzresistenzen



Adapted from Locarnini. Monothematic Conference, Istanbul, Turkey, 6-8 October 2005;  
 Yuen et al. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2005;3:489-94; Adapted from Locarnini et al.  
*Antivir Ther* 2004;9:679-93