



HELIOS Kliniken GmbH



Virale Hepatitis (when and how to treat)

Villach, 29. November 2008

Stefan Wirth

Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin

HELIOS Klinikum Wuppertal
Universität Witten/Herdecke





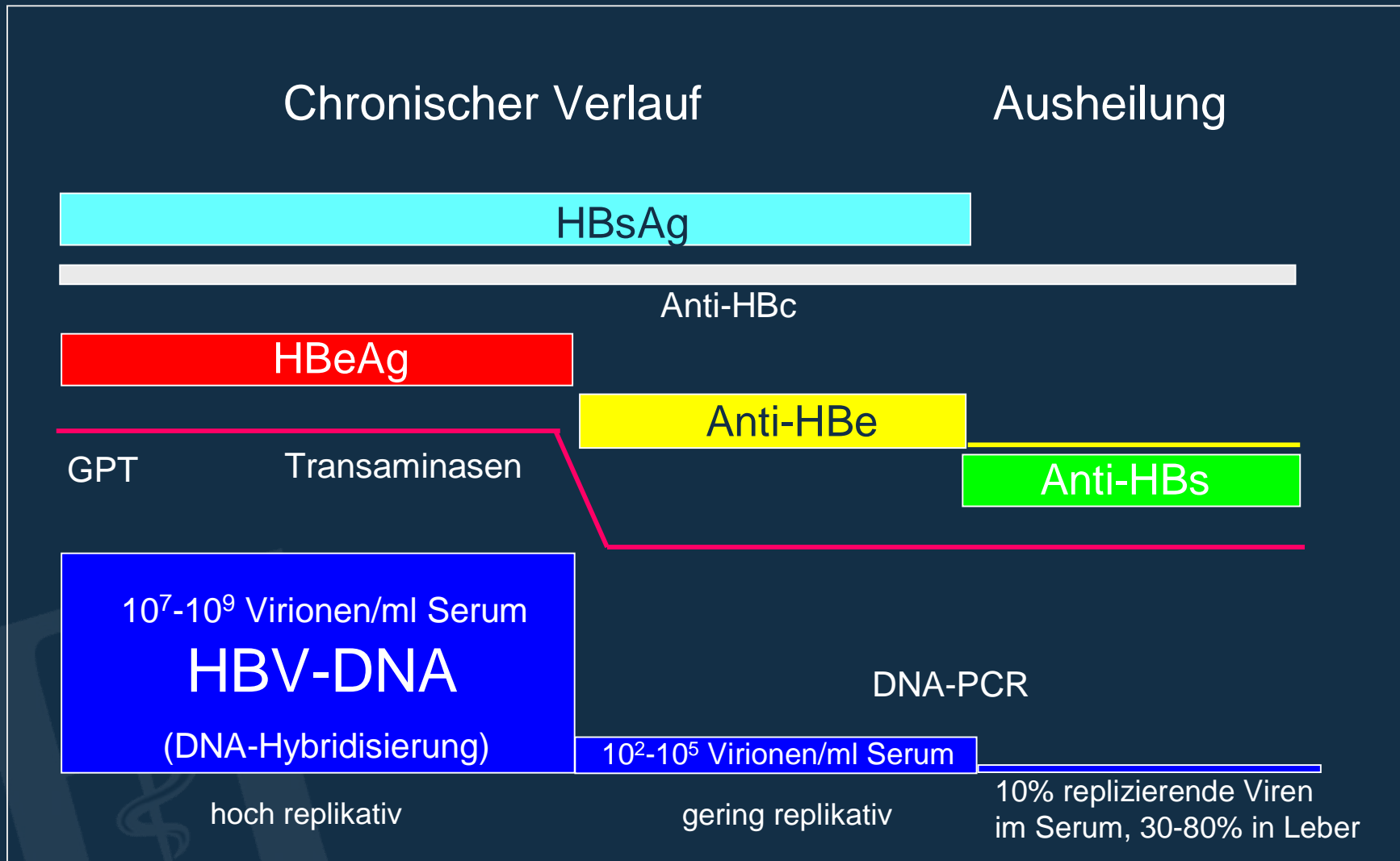
- Chronische Hepatitis B
- Chronische Hepatitis C



Therapie der akuten Hepatitis B

- Die akute Hepatitis B wird nicht behandelt
- Behandlungsversuch bei Verdacht auf fulminante Hepatitis: Lamivudin

Drei Phasen der Hepatitis B



CHRONISCHE HEPATITIS B

- Spontanverlauf -

Kinder und Jugendliche

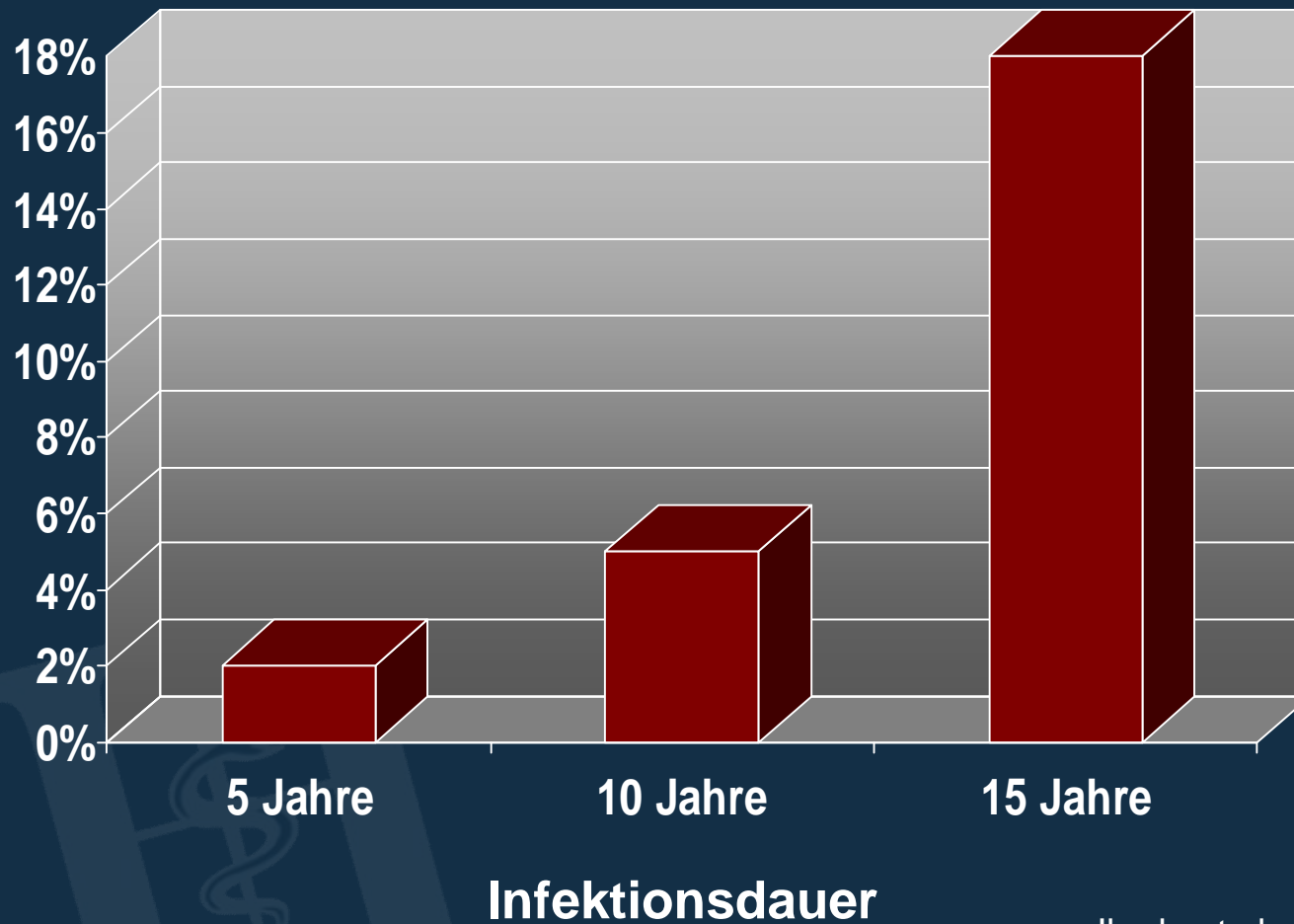
- Serokonversion zu anti-HBs < 0,3% / Jahr
- Serokonversion zu anti-HBe
 - postpartale Infektion 8-10% / Jahr
 - vertikale Transmission 2,5% / Jahr
 - Patienten mit onkologischen Erkrankungen 2,5% / Jahr
- Leberzirrhoserisiko (bis ca. 20 Jahre) 3 -10%

Erwachsene

- HBeAg-positiv: Progression zur Zirrhose 2 – 5,5%/Jahr, kumulative 5-Jahresinzidenz 8 – 20%; Dekompensationsrate ca. 3%/Jahr, HCC-Inzidenz 0,4%/Jahr

CHRONISCHE HEPATITIS B UND HCC-RISIKO BEI ERWACHSENEN

HCC



HBsAg +, anti-HBe +:
relatives Risiko 9,6

HBeAg +:
Relatives Risiko 60,2

Ikeda et al. J Hepatol 1998;28:930
Hwai Yang et al. N Engl J Med 2002;347:168

Therapiemöglichkeiten bei chronischer Hepatitis B

Ziel: Serokonversion zu anti-HBe und Erhaltung

Immunstimulation

Interferon- α
Peg-Interferon- α

Antiviral
T-Zell-Stimulation
Antiproliferativ
Antifibrotisch

Häufige Nebenwirkungen
Serokonversionsrate 25-35%

Replikationsmindernd

Nukleosid/Nukleotidanaloga

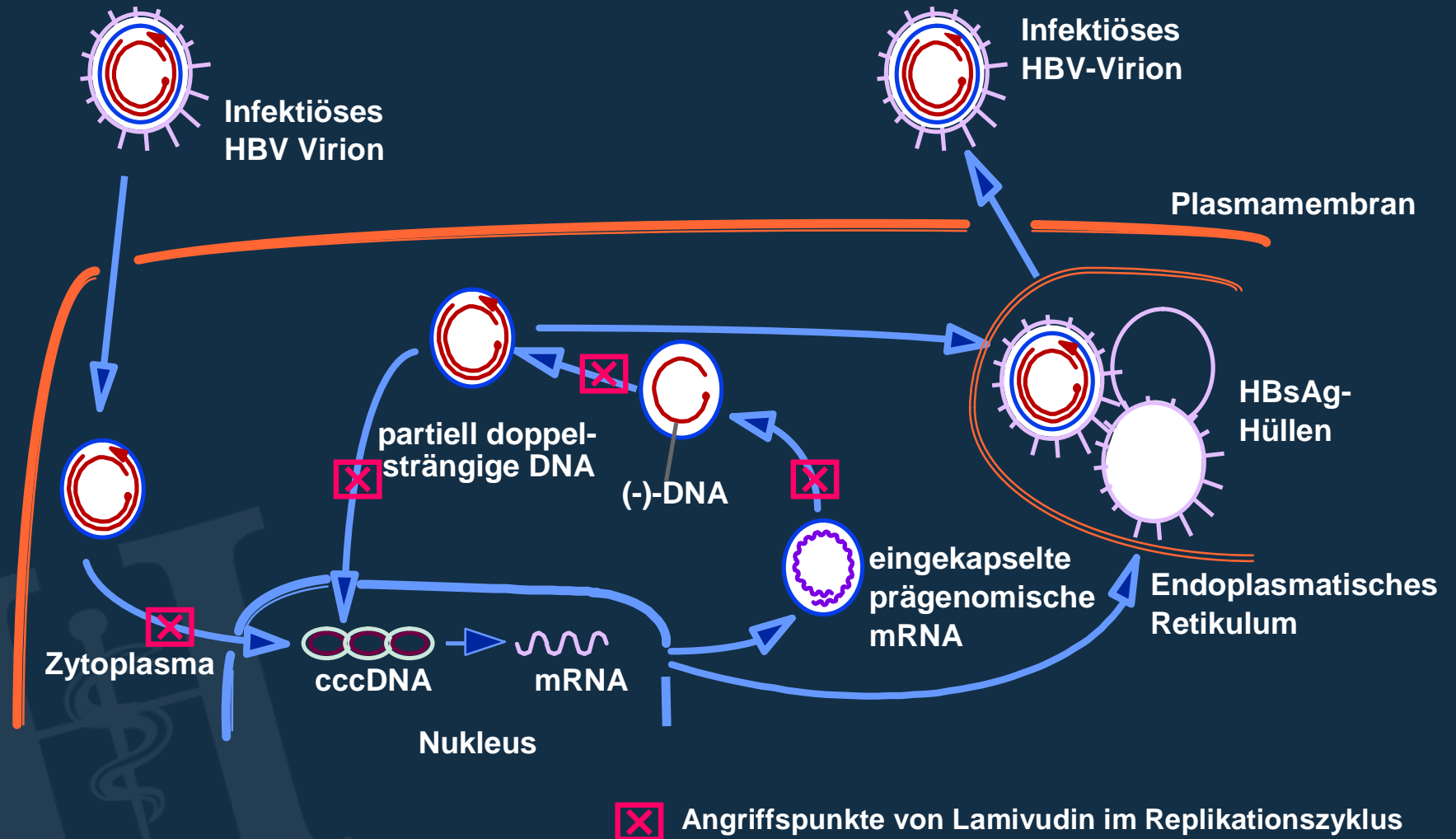
Lamivudin
Adefovir
Telbivudin
Entecavir
Tenofovir

} für Erwachsene
und Kinder (U.S.A.)
zugelassen

Antiviral

Selten Nebenwirkungen
Serokonversionsrate 15-25%
Resistenzentwicklung

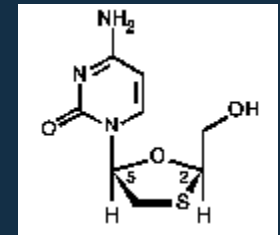
Hepatitis-B-Virus-infizierter Hepatozyt



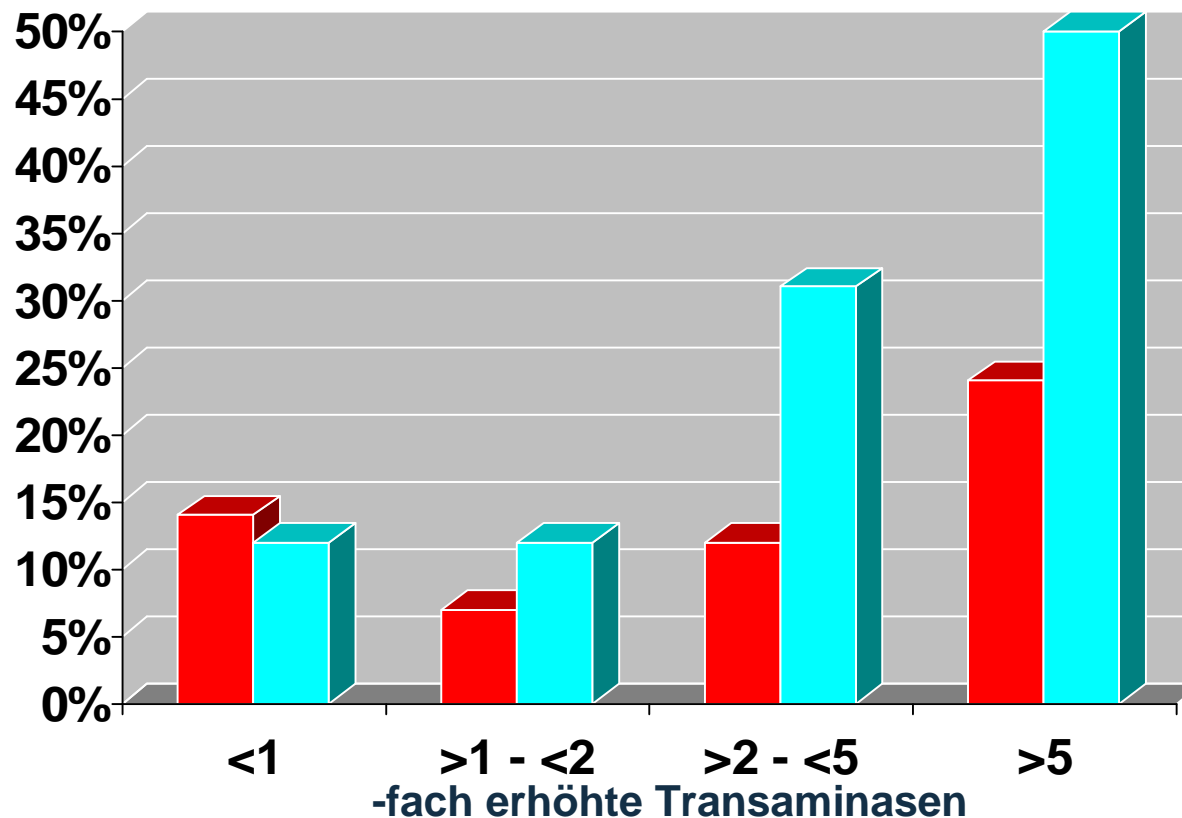
Für Erwachsene zugelassene Nukleos(t)id-Analoga

- **Lamivudin (Zeffix):** auch gute Erfahrung bei Kindern, sehr gute Replikationsverminderung, hohe Resistenzrate, in den U.S.A. zugelassen
- **Adefovir (t) (Hepsera):** mäßige Erfahrung bei Kindern, weniger ausgeprägte Replikationsverminderung vor allem unter 12 Jahren, niedrigere Resistenzrate, in U.S.A. seit Januar 2008 zugelassen (12-17 Jahre)
- **Entecavir (Baraclude):** keine Erfahrung bei Kindern, starke Replikationsverminderung, geringe Resistenzrate
- **Telbivudin (Sebivo):** keine Erfahrung bei Kindern, gute Replikationsverminderung, geringe Resistenzrate
- **Tenofovir (t) (Viread):** keine Erfahrung bei Kindern, gute Replikationsverminderung, Alternative zu Adefovir, geringe Resistenzrate, bekannt aus HIV-Therapie

LAMIVUDIN BEI KINDERN MIT CHRONISCHER HEPATITIS B 3 mg/kg x d, 52 Wochen



Anti-HBe-
Serokonversion



Anti-HBe-
Serokonversion:
Lamivudin 23%
Placebo 13%

YMDD-Mutation: 19%

■ Placebo
■ Lamivudin

Jonas MM et al., N Engl J Med 2002;346:1706-1713

ADEFOVIR DIPIVOXIL (Hepsera®)

- in BRD für Erwachsene seit 4/2003 zugelassen

Anti-HBe-Serokonversion:

Placebo: 6% !
 10 mg: 12% (Kinder 14,6%)
 30 mg: 14%

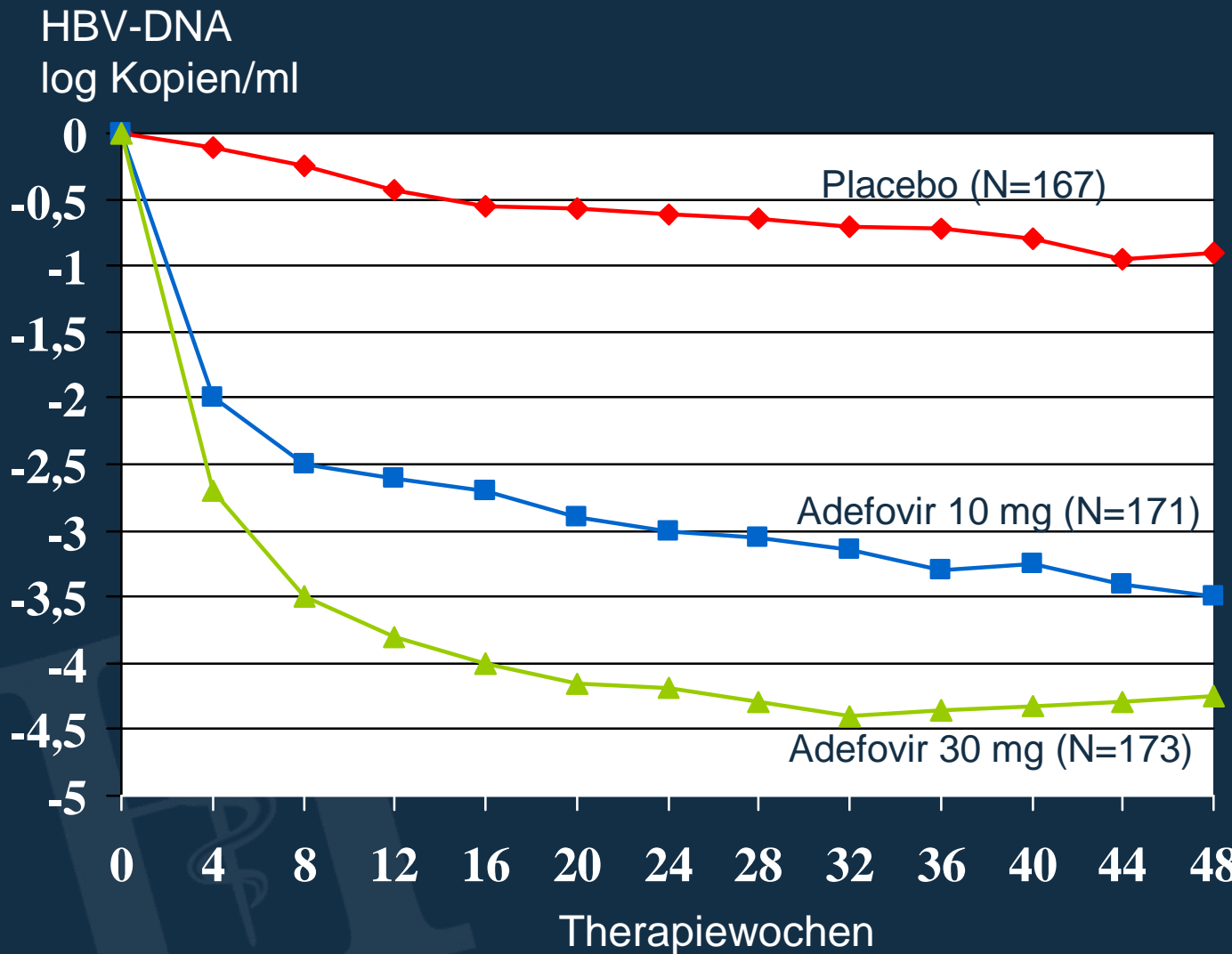
Keine UAW, keine Resistenzen

Bei Kindern:
 Pharmakokinetische Studie*
 2003, seit 2004/5
 Internationale Zulassungs-studie
 (Jonas MM et al. Hepatology
 2008)

seit Jan. 2008 in USA ab 12 J. zugelassen

Dosis: 0,5 mg/kg x d,
 max 10 mg/d

*Sokal EM, Kelly D, Wirth S, Mizerski J, Dhawan , Frederick D. The pharmacokinetics and safety of adefovir dipivoxil in children and adolescents with chronic hepatitis B virus infection. J Clin Pharmacol. 2008 48:512-517

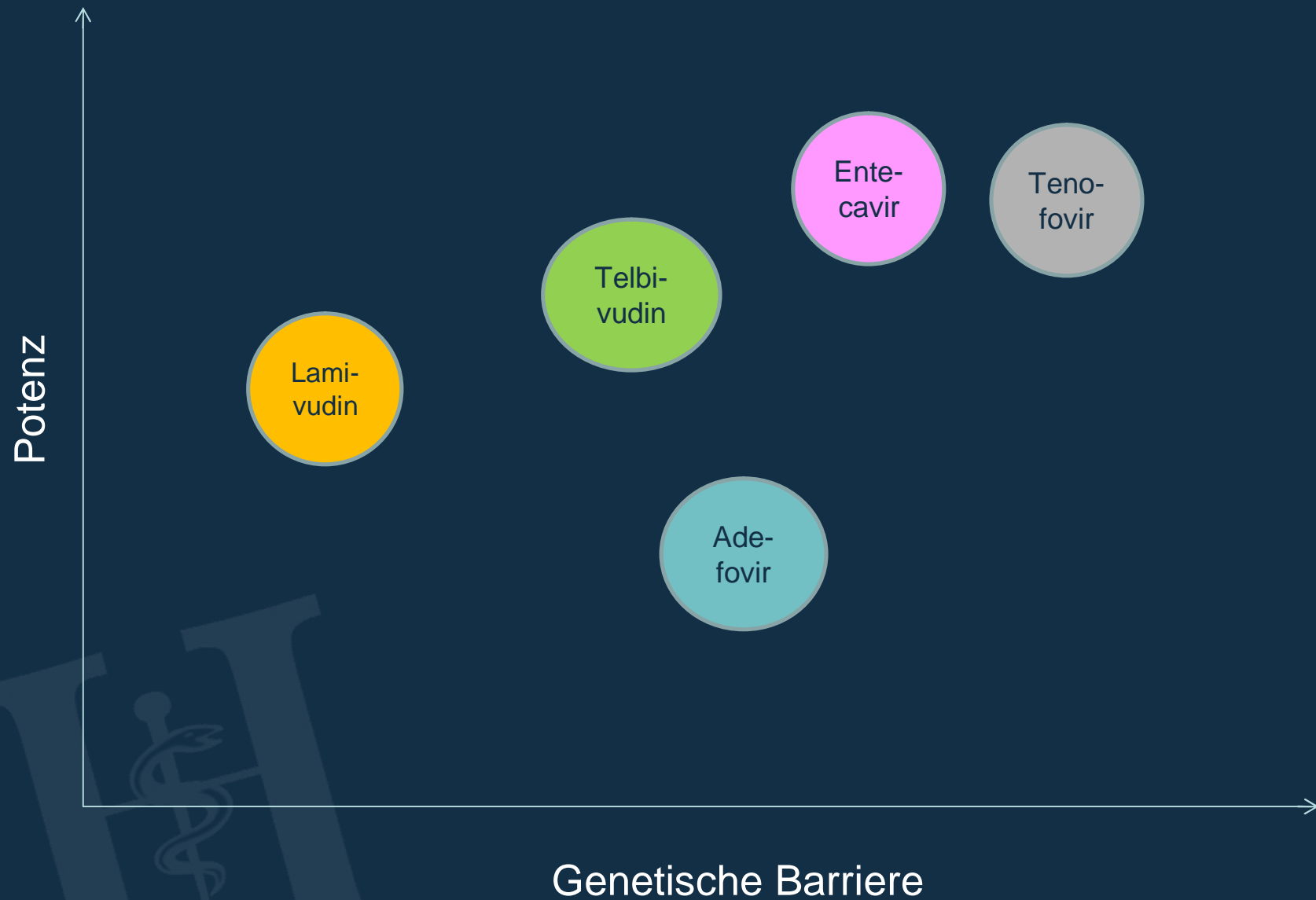


Adefovir bei Kindern und Jugendlichen

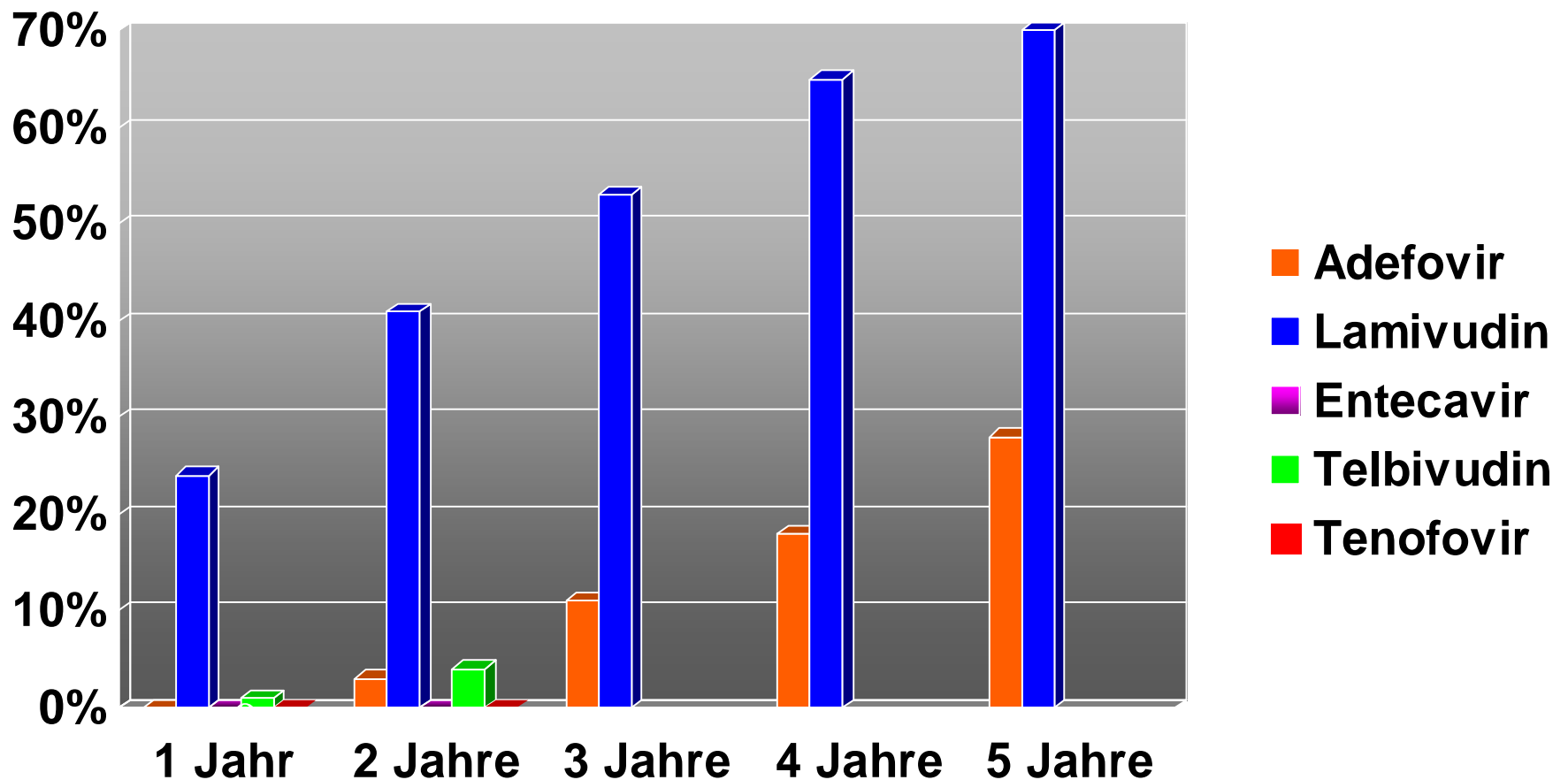
Jonas MM et al. Hepatology 2008

- In Deutschland nicht zugelassen, im Beipackzettel ausführlicher Verweis auf Kinderstudie, aber „Nicht-Empfehlung“ aufgrund der Datenlage
- 173 Patienten (115 Adefovir, 58 Placebo), HBeAg-positiv, ALT > 1,5-fach erhöht
- Im Alter 2 – 11 Jahre: bzgl. HBV DNA < 1000 Kopien/ml kein signifikanter Unterschied zwischen Verum und Placebo
- Im Alter 12 – 17 Jahre: signifikante Reduktion der HBV DNA (23%), anti-HBe-Serokonversion in Verumgruppe 14,6% und Placebogruppe 11%

Potenz der Nukleos(t)id Analoga



Kumulative Resistenzentwicklung unter Behandlung mit Nukleos(t)idanaloga

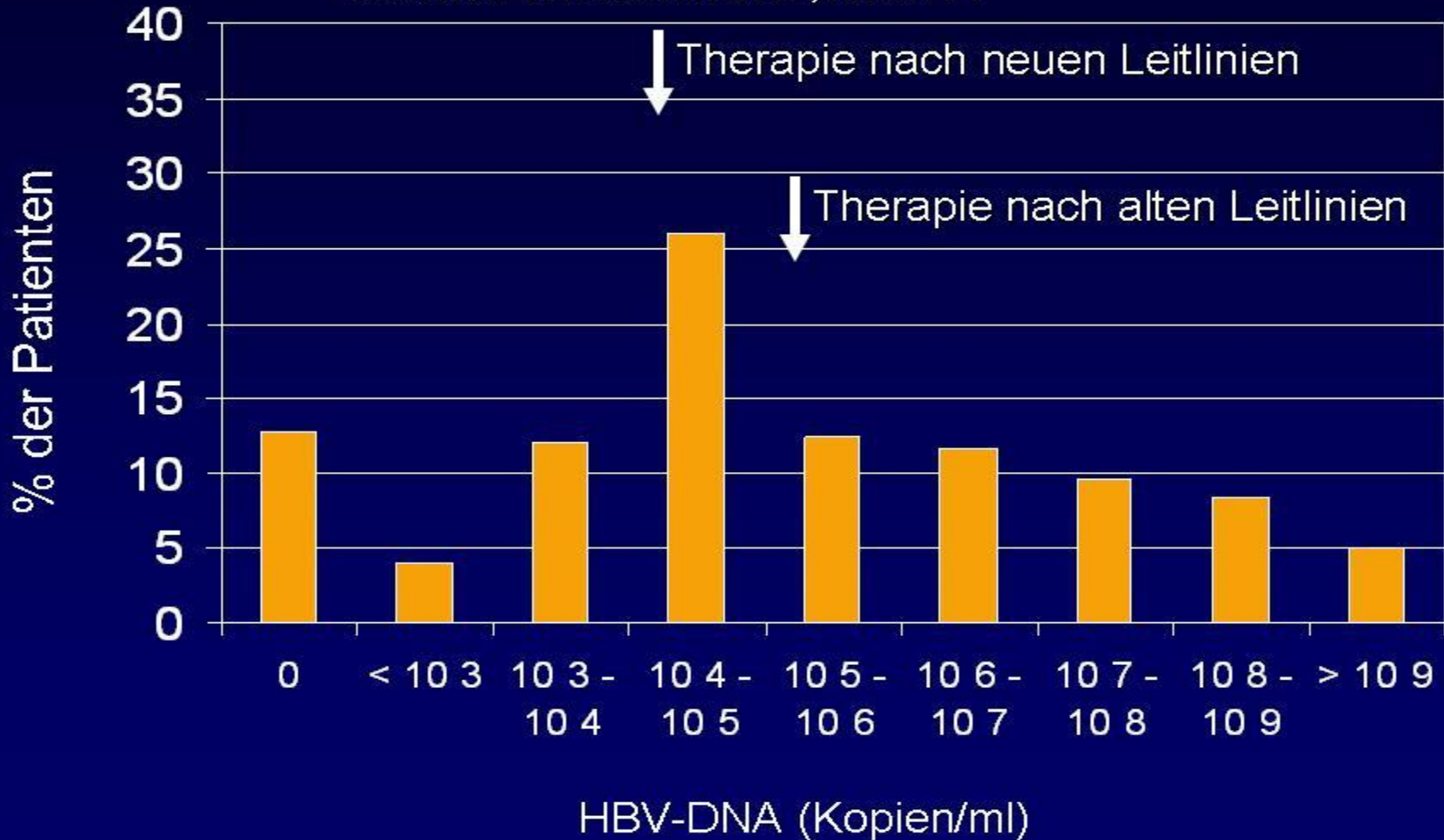


Indikation und Durchführung der Behandlung

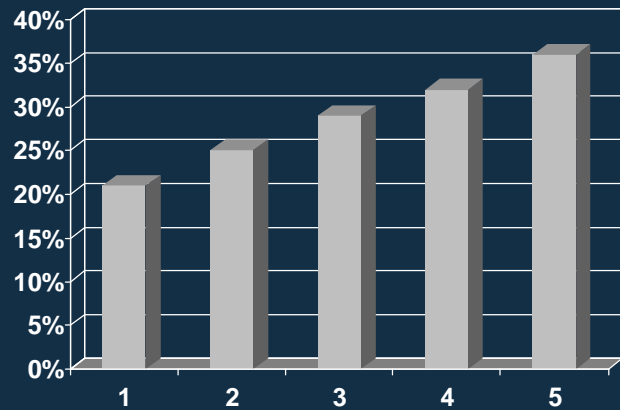
- Was ist das Ziel?
- Ist das Ziel erreichbar (anti-HBs bei IF 6-10%) ?
- Welche Patienten ?
- Wie lange?
- Unterschiede zu Erwachsenen ?

Verteilung der Patienten nach Höhe der HBV-DNA (n=250)

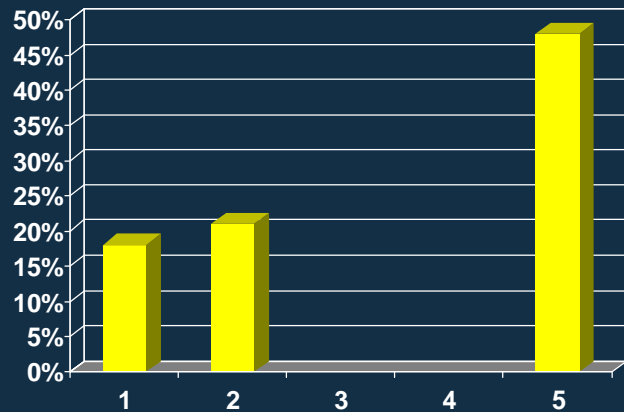
Niederer C. Med Klin 2007;102:351-7



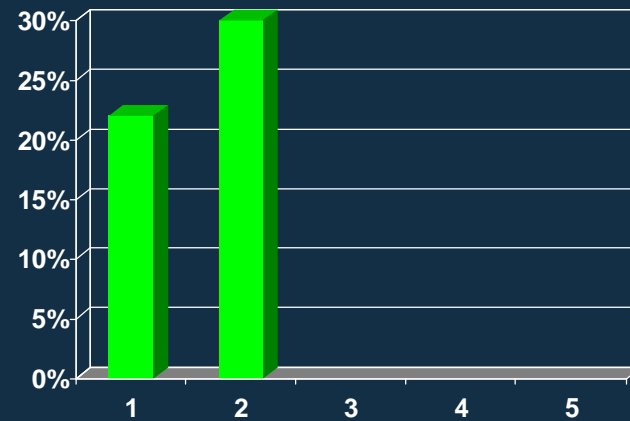
Anti-HBe Serokonversion unter Nukleos(t)idbehandlung (1 – 5 Jahre)



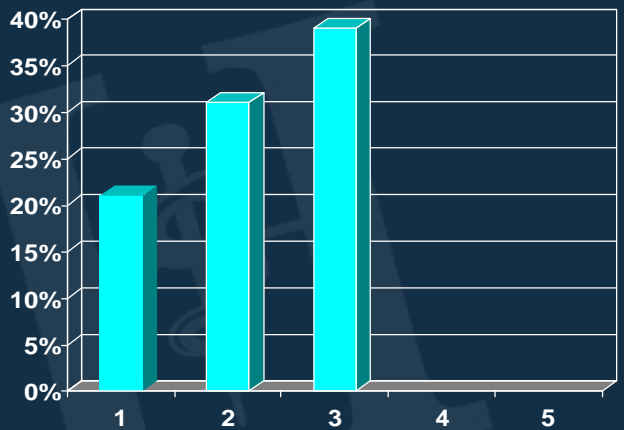
Lamivudin



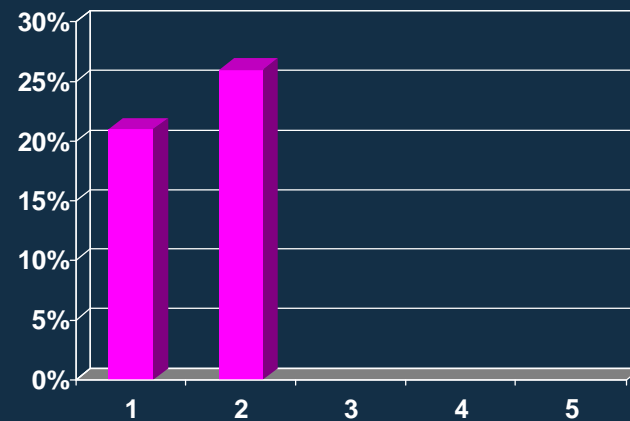
Adefovir



Telbivudin



Entecavir



Tenofovir

HBsAg neg. in 5% nach 64 Wochen

Behandlungsempfehlungen für Kinder- und Jugendliche

Prophylaxe, Diagnostik, Therapie der chronischen Hepatitis-B-Virusinfektion
„Upgrade“ der Leitlinie AWMF-Register-Nr.:021/011, Z Gastroenterol 2007;45:1-50

- Kein Unterschied zu Erwachsenen in der Diagnostik
- Keine Therapie der akuten Hepatitis, Ausnahme: fulminante Verlaufsform
- Chronische Hepatitis (erfahrener Kindergastroenterologe):

Therapieziel ist die Serokonversion zu anti-HBe

Bei HBeAg und erhöhten Transaminasen

Alpha-Interferon: 5 Mio U/m², dreimal pro Woche, PEG-alpha-Interferon: 1,5 µg/kg, einmal pro Woche, Therapiedauer: 24 Wochen (bevorzugt) oder Nukleotidanalogen (Adefovir), Nukleosidanalogen Lamivudin, Dauer: 1 - 2 Jahre (?)

Anti-HBe-positiv und erhöhte Transaminasen: Nukleos(t)idanalogen

PERINATALE INFEKTIONSVERMEIDUNG BEI HEPATITIS B

- Aktive und passive Immunisierung innerhalb von 12 Stunden postpartal
- Schutz ca. 95%, in 5% intrauterin, Impfversager oder Mutante
- Grundsätzlich: keine Stilleinschränkung, aber HBV-DNA in MM nachweisbar
- Keine Sectio

POSTPARTALE KONTROLLEN BEI CHRONISCHER HEPATITIS B DER MUTTER

- HBsAg/anti-HBs im Serum bei dritter Impfung (6 Monate)
- Weitere Kontrollen eventuell mit einem Jahr
- Therapie je nach Schwere der Erkrankung ab sofort mit Nukleosidanaloga möglich, mit Interferon frühestens ab 3 Jahren



- Chronische Hepatitis B
- Chronische Hepatitis C



Therapie der akuten Hepatitis C

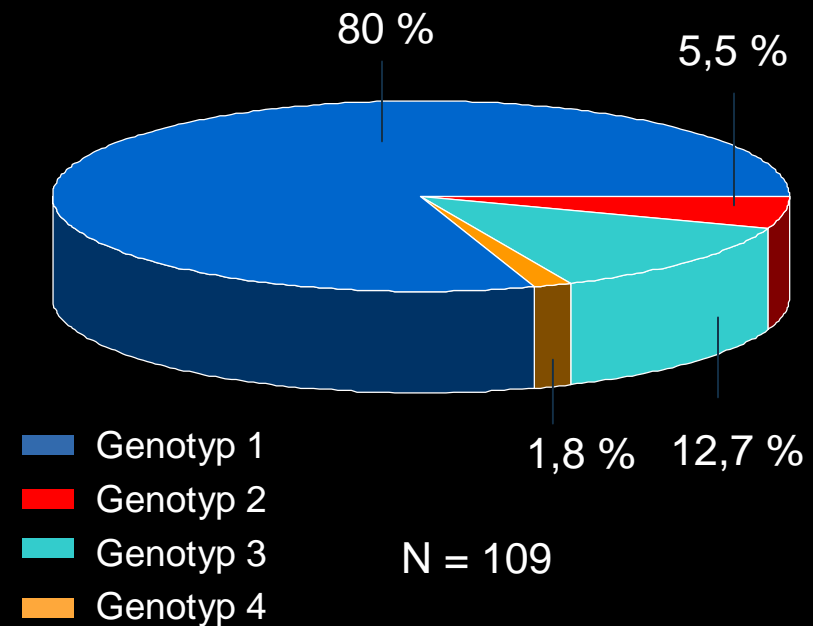
Die akute Hepatitis C (Rarität) wird 24 Wochen mit Peg-Interferon-alpha-2b behandelt (Vermeidung der Chronizität in 90%)



Chronische Hepatitis C bei Kindern

- Transaminasen
- Anti-HCV
- HCV-RNA (quantitativ)
- Genotypisierung
- (Histologie nur im Rahmen von Studien)
- **Heute fast ausschließlich vertikale Transmission (3 - 8 %)**

Verteilung der Genotypen bei Kindern

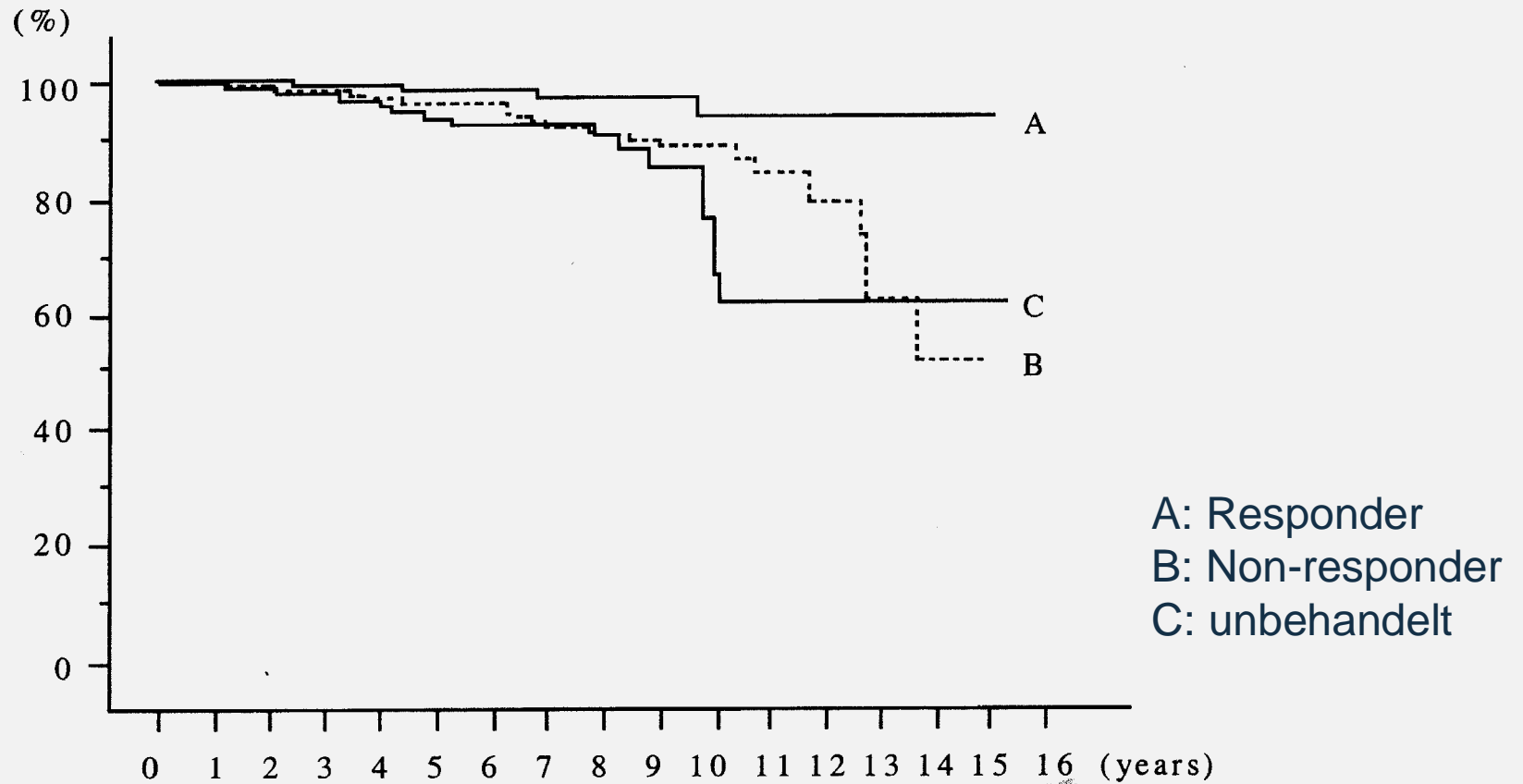


Chronische Hepatitis C bei Kindern - Spontanverlauf

Heute: vertikale Transmission (3 - 8 %)

- Meist histologisch milde Erkrankung mit geringer klinischer Symptomatik in der Kindheit aber progressive Fibrose möglich*
- Risiko der sozialen Desintegration und eingeschränkte Lebensqualität (Beeinträchtigung der intellektuellen Entwicklung ?)
- Langzeitprognose (> 30 Jahre) in Bezug auf Zirrhose und HCC unbekannt, aber häufig reduzierte Lebenserwartung:
 - Leberzirrhose-Rate bei Erwachsenen: 25 % nach 20 Jahren chronischer Infektion
 - Theoretisch kalkuliertes Alter für die Entwicklung einer manifesten Leberzirrhose für Patienten, die zum Zeitpunkt der Infektion < 20 Jahre alt waren: 65,4 Jahre
- Spontanelimination bis zum Erwachsenenalter nicht klar definiert:
 - Etwa 20 - 45 % (?) bei parenteraler Infektion
 - < 10 % bei vertikaler Infektion (Genotyp 3 > Genotyp 1)**

Kumulatives Überleben bei Erwachsenen mit chronischer Hepatitis C (Verlauf 8 ± 3 Jahre)



Behandlungsmöglichkeiten

- Alfa-Interferon mit Ribavirin:
Therapie zugelassen mit IF-alfa-2b, Ribavirin als Kapseln oder als Saft
- Standardtherapie bei Erwachsenen: peg-Interferon mit Ribavirin
- Bisher keine Zulassung bei Kindern, aber Studienergebnisse bekannt (Zulassung beantragt), Erfahrungen gut, daher Therapie übernommen, bisher nur mit peg-IF-alfa-2b (Peg-Intron)

Peg-Interferon alfa-2a (Pegasys) und Ribavirin versus peg-interferon alfa-2a alleine*

- 114 Kinder mit chronischer Hepatitis C zwischen 5 und 17 Jahren, 48 Wochen
- 55 peg-IF alfa-2a (180 µg/1,73 m²/Woche) mit Ribavirin (15 mg/kg/Tag), 59 peg-IF alfa-2a ohne Ribavirin

Genotyp	SVR (%)	
	Peg-IF alfa-2a	Peg-IF alfa-2a plus Ribavirin
1	18	47
Nicht 1	36	80
Gesamt	21	53

Chronische Hepatitis C

Gesamtergebnisse: Kinder/Jugendliche in Deutschland

(Interferon bzw. PEG-Interferon alfa-2b (1,5µg/kgxWo) mit Ribavirin)

- **Kinder und Jugendliche: n = 131**
- **Selten Dosisreduktion, meist aufgrund Leukopenie; Therapieabbruch nur in Einzelfällen**
- **Alle Patienten konnten weiter Schule oder Kindergarten besuchen**
- **Alle Nebenwirkungen reversibel (ausgenommen wenige Patienten mit Schilddrüsen-Dysfunktion und 1 Mädchen mit Typ 1 Diabetes), keine ernsthaften neuropsychiatrischen Nebenwirkungen**

Genotyp	N	Response	Non-Response
1 (74,8%)	98	49 (50%)	49 (50%)
2, 3 (22,1%)	29	27 (93%)	2 (7%)
4 (3,1%)	4	3	1

PEG-IFN- α 2b (PegIntron®) und Ribavirin (Rebetol®) (15 mg/kg x Tag) SVR

	Wirth 2005	Jara 2008	SPRI 2008*	Gesamt
Dosis	1,5 μ g/kgxWo	1,0 μ g/kgxWo	60 μ g/m ² xWo	
Gesamt	36/61 (59%)	15/30 (50%)	70/107 (65,4%)	121/198 (61,1%)
Genotyp				
1	22/46 (48%)	12/26 (46%)	38/72 (53%)	72/144 (50%)
2/3	13/13 (100%)	3/3 (100%)	28/30 (93%)	44/46 (96%)
4	1/2	0/1	4/5 (80%)	5/8 (62%)
ALT-Werte				
Erhöht	12/25 (48%)		27/44 (61%)	
Normal	24/36 (67%)		42/63 (67%)	
Infektionsweg				
Parenteral	19/27 (70%)	7/9 (78%)	5/5 (100%)	31/41(76%)
Genotyp 1	13/21 (62%)		1/1	
Vertikal	12/25 (48%)	8/21 (38%)	46/75 (61%)	66/121 (55%)
Genotyp 1	7/20 (35%)		26/52 (50%)	33/72 (46%)
Break through	9,8%			
Relaps	7,7%		8%	

Aktuelle Empfehlung für Kinder und Jugendliche

Prophylaxe, Diagnostik, Therapie der chronischen Hepatitis-B-Virusinfektion

„Upgrade“ der AWMF-Leitlinie, Z Gastroenterol 2008, im Druck

- Alpha-Interferon:
3 Mio U/m², dreimal pro Woche mit Ribavirin 15 mg/kg x Tag
- PEG-Interferon-alpha2b:
1,5 µg/kg, einmal pro Woche mit Ribavirin 15 mg/kg x Tag
- Wenn Zulassung erfolgt ist, wahrscheinlich: 60 µg/m²xWo
- Therapiedauer: Genotyp 1: 48 Wochen, Genotyp 2 und 3: 24 Wochen;
nach 3-4 Monaten Bestimmung der HCV-RNA: wenn positiv: non-Responder und Therapie beenden
- Überwachung: BB, Leberwerte, Krea, TSH (und SD-AK), BZ; HCV-RNA, SD-Ak alle drei Monate

IFN- α und Ribavirin

Nebenwirkungen und deren klinische Bedeutung

- IFN- α -Therapie:
 - Leuko-, Thrombozytopenie:
häufig, nicht signifikant; wenn erforderlich: Dosisreduktion
 - Grippeähnliche Symptome: bei allen behandelten Patienten, nicht signifikant
 - Alopezie: nicht signifikant
 - Autoimmun-Thyreoiditis: mindestens 15 %, signifikant, meist reversibel
 - Akute Psychose, Depression: sehr selten vor der Pubertät (< 1 %), selten bei Jugendlichen, signifikant bei Manifestation
 - Wachstumsverzögerung: klinisch nicht signifikant, Aufholeffekt
 - Anorexie, Gewichtsverlust:
meist nicht signifikant mit Ausnahmen, Normalisierung nach Therapieende
- Ribavirin:
 - Anämie: meist klinisch nicht relevant mit Ausnahmen, reversibel

PERINATALE INFEKTIONSVERMEIDUNG BEI HEPATITIS C

- Keine Immunisierung möglich
- Aufgrund 3 –7% perinataler Infektionswahrscheinlichkeit
Stillempfehlung?
 - HCV-RNA kann in MM nachweisbar sein

Daher: objektive Aufklärung der Mütter, Einbeziehung individueller Faktoren, eher psychologische als medizinische Entscheidung? Nicht vom Stillen abraten.

- Basisrisiko für größere Fehlbildung 2-4% (!)

POSTPARTALE KONTROLLEN BEI CHRONISCHER HEPATITIS C DER MUTTER

- HCV-RNA im Serum mit (3 und mit) 6 Monaten
- Bei positivem Befund Kontrolle mit Transaminasen drei Monate später
- Bei negativem Befund: Kontrollen mit 12 Monaten(HCV-RNA) oder anti-HCV mit 15 - 18 Monaten
- Therapie ab 3 Jahren möglich

Zusammenfassung

- **Chronische Hepatitis B**
 - Unbefriedigende Situation, da keine Heilung, Serokonversion zu anti-HBe in weniger als einem Drittel der Patienten
 - Keine Behandlung von Patienten mit normalen Transaminasen
 - Alfa-Interferon noch immer erste Wahl, orale Therapie mit Nukleos(t)idanalogen möglich, Cave Resistenzen

Zusammenfassung

- **Chronische Hepatitis C:**
 - Behandlung von Kindern mit Genotyp 2 und 3 ist ein MUSS
 - Eine Behandlung sollte unabhängig von Transaminasen und Übertragungsweg allen Patienten mit Genotyp 1 angeboten werden
 - Vorteile von Peg-IFN- α verglichen mit IFN- α :
1x wöchentliche Gabe, gute Verträglichkeit, bessere Ansprechraten bei Kindern nicht gesichert