



## **HBV-Reaktivierung in immunsupprimierten Patienten mit ausgeheilter HBV-Infektion: Monitoring von Risikopatienten oder prophylaktische Therapie?**

**Heidemarie Holzmann**

Eine immunsuppressive Therapie kann sowohl bei Patienten mit chronischen Hepatitis B Virus (HBV) Infektionen (HBs-Antigen im Serum positiv) als auch nach klinischer Heilung (anti-HBs-Antikörper und/oder anti-HBc-Antikörper im Serum positiv) zu einer Reaktivierung führen. Sie manifestiert sich initial als akuter Anstieg der HBV-DNA Spiegel. Im Anschluss können auch die Leberenzyme und Entzündungsparameter wieder ansteigen und zu einer sehr schweren Hepatitis, schweren Leberfunktionsstörungen und fulminantem Leberversagen – also lebensbedrohlichen Komplikationen – sowie zu einem erhöhten Zirrrose-Risiko führen. Diese HBV Reaktivierungen und ihre Komplikationen wurden erstmals 1991 bei Patienten mit Non-Hodgkin Lymphomen (NHL) beschrieben, die eine Chemotherapie erhielten. Mit Einführung neuer immunsuppressiver Medikamente wie den monoklonalen anti-CD20 Antikörpern (z.B. Rituximab), die heute NHL Patienten in Kombination mit Chemotherapeutika gegeben werden, hat die Inzidenz und Schwere der HBV Reaktivierungen zugenommen. Allerdings schwanken die Angaben zum Risiko der HBV Reaktivierung in immunsupprimierten Patienten, weil sie meist auf retrospektiven Studien beruhen und zum Teil schwer vergleichbar sind. Dennoch ist klar, dass chronisch HBV Infizierte (dazu gehören auch inaktive HBs-Antigenträger) das höchste Reaktivierungsrisiko haben. Die gastroenterologischen, hepatologischen, virologischen und pathologischen Fachgesellschaften in Österreich und Deutschland haben in ihren gemeinsamen Leitlinien zur Prophylaxe, Diagnostik und Prävention der HBV Infektionen daher folgende Empfehlungen abgegeben: 1. Alle Patienten vor bzw. während einer immunsuppressiven Therapie oder Chemotherapie sollen serologisch auf eine HBV Infektion getestet werden und 2. Bei hoch dosierter immunsuppressiver Therapie sollen HBs-Antigen positive oder HBV-DNA-positive Patienten (okkulte HB) mit Nukelos(t)id-Analoga präventiv behandelt werden, um HBV Reaktivierungen zu verhindern.

Nicht ganz einig in ihren Empfehlungen sind sich die Experten jedoch bei der Gruppe der serologisch ausgeheilten Patienten unter Immunsuppression. Hier wird

einerseits eine engmaschige Überwachung empfohlen, andererseits kann auf Grund des hohen Reaktivierungsrisikos bei einer Therapie mit anti-CD20 Antikörpern wie Rituximab eine präemptive Therapie verabreicht werden.

Was ist also besser? Ein enges Monitoring oder eine prophylaktische Therapie? Zu diesem Thema ist vor kurzem eine sehr gute prospektive Studie aus Taiwan erschienen (Anmerkung: in Taiwan, einem HBV endemischen Land, haben ca. 60% der Bevölkerung Seromarker für eine ausgeheilte HBV Infektion), in der das Auftreten von HBV Reaktivierungen in Lymphompatienten mit serologisch ausgeheilte HB unter Chemotherapie untersucht wurde. (Chiun Hsu et al., Hepatology 59, 2014: 2092-2100) . In diese Studie wurden 150 Patienten inkludiert, die anti-HBs- und/oder anti-HBc-Antikörper positiv, aber HBsAg negativ waren und die ein frisch diagnostiziertes NHL hatten, das mit einer Kombination aus Rituximab und einer CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon) Chemotherapie behandelt wurde. Die HBV-DNA wurde vor Therapiebeginn, zu Beginn jedes Chemotherapie-Zyklus und über ein Jahr alle 4 Wochen nach Therapieende gemessen (PCR Nachweisgrenze 1000 Kopien/ml). Wenn es zu einem >10fachen DNA Anstieg kam bzw. der DNA-Spiegel von negativ auf >10.000 Kopien/ml stieg, wurde eine antivirale Therapie mit Entecavir durchgeführt (unabhängig von einer Erhöhung der Lebertransaminasen). Eine zudem auftretende dreifache Erhöhung der ALT (Alaninaminotransferase), die 100 IU/ml überschritt wurde als neuerlicher Schub einer HB Hepatitis („HB flare“) definiert.

Eine HBV-Reaktivierung trat bei 17 Patienten auf (bei einer Nachtestung mit einer sensitiveren PCR, Nachweisgrenze 75 IU/ml, waren es sogar 27 Patienten), davon 9 unter der Rituximab-CHOP Therapie, 3 während einer nachfolgenden Chemotherapie und 6 in der Nachbeobachtungszeit. Der Median der Zeit ab Therapiebeginn bis zur Reaktivierung betrug 21 Wochen (11,8 Wochen mit der sensitiveren Meßmethode). 12 von diesen 17 Patienten wurden wieder (im Median nach 14 Tagen) HBs-Ag positiv. 10 Patienten entwickelten neuerlich eine Hepatitis B, dabei betrug die Zeit ab der Diagnose der Reaktivierung bis zum Auftreten der Leberentzündung im Median 49 Tage. Obwohl diese Patienten unter einer Entecavirbehandlung standen, entwickelten 4 Patienten eine schwere Hepatitis, die bei 2 dieser Patienten zu einer wochenlangen Verzögerung der Rituximab-CHOP Therapie führte. Bei jenen Patienten, die wieder eine Hepatitis entwickelten, war eine signifikant höhere Inzidenz der HBs-Antigen Serokonversion zu beobachten. Die

Inzidenz der HBV-Reaktivierung betrug 10,4-, jene einer neuerlichen Hepatitis 6,4 pro 100 Personenjahre. In der Ansprechrate auf die Rituximab-CHOP Therapie gab es keine signifikanten Unterschiede, jedoch einen Trend der HBV-Reaktivierungs-Patienten zu einer verschlechterten gesamten bzw. progressionsfreien Überlebenszeit.

Die wesentlichen Ergebnisse dieser ersten umfassenden, prospektiven Studie in diesem besonderen, serologisch ausgeheilten Patientenkollektiv können wie folgt zusammengefasst werden:

1. Unter starker immunsuppressiver Therapie sind HB Reaktivierungen nicht ungewöhnlich und von klinischer Bedeutung.
2. Daher ist ein Screening vor und ein Monitoring unter Therapie sehr wichtig um eine prompte antivirale Therapie einzuleiten.
3. Bedeutendster prädiktiver Faktor für die Entwicklung eines erneuten Hepatitis B Schubs ist die Serokonversion von HBs-Antigen.
4. Trotz sofortiger antiviraler Therapie nach Beginn der Virusreplikation kann es zu einer Hepatitis mit all ihren Komplikationen kommen.

Leider ist es noch nicht möglich von vornherein jene Patientengruppe zu identifizieren, die eine prophylaktische Therapie benötigt.