



Hepatitis B Reaktivierung – ein Fallbericht

Robert Strassl und Theresia Popow-Kraupp

Aus gegebenen Anlass widmen wir uns in dieser Ausgabe der Virusepidemiologischen Information dem Thema der Hepatitis B Reaktivierung. In unserem vorliegenden Fall berichten wir über einen 75 jährigen Patienten, bei dem zur Behandlung eines Mantelzell-Lymphoms eine Immunchemotherapie nach dem R-CHOP Regime (Rituximab, Cyclophosphamid, Hydroxy-Doxorubin, Oncovin (Vincristin) und Prednisolon) initiiert wurde. Noch vor dem eigentlichen Therapiestart wurde bei dem Patienten unter anderem auch ein Hepatitis B Serostatus im Blut erhoben. Zum Zeitpunkt dieser Abnahme war die Hepatitis B Serologie bis auf die nur in geringer Konzentration nachweisbaren Hepatitis B HBc Antikörper unauffällig (siehe Tabelle), weshalb nach Abklärung aller weiterer therapierelevanter Parameter wenige Tage später mit der Immunchemotherapie begonnen wurde. Die Therapie wurde seitens des Patienten gut toleriert, und im Rahmen der regelmäßig durchgeführten Kontrolluntersuchungen wurde im 4. Monat nach Therapiebeginn erneut eine Bestimmung der Hepatitis Serologie durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Untersuchung (siehe Tabelle) gaben jedoch berechtigten Anlass zur Besorgnis, denn serologisch zeigte sich das Bild einer aktiven, höchstwahrscheinlich hochreplikativen Hepatitis B Infektion. Diese Annahme konnte mit einer im Anschluss durchgeführten PCR bestätigt werden (Viruslast im Blut: $>1,7 \times 10^8$ IU/ml). Zusätzlich wurde nun auch retrospektiv die Viruslast in der Blutprobe vor Therapiebeginn bestimmt. Bereits in dieser Abnahme konnte das Hepatitis B Virus in sehr geringer Konzentration (<20 IU/ml) nachgewiesen werden. In Zusammenschau aller Befunde konnte daher die Diagnose einer Hepatitis B Reaktivierung gesichert werden.

Hepatitis B Reaktivierungen und deren mögliche Konsequenzen wurden bereits 1991 bei Patienten mit Non-Hodgkin Lymphomen unter Chemotherapie beschrieben. Erfreulicherweise weisen ca. 95-99% aller akuten Hepatitis B Infektionen bei immunkompetenten erwachsenen Patienten einen selbstlimitierenden Verlauf auf und heilen spontan aus. Serologisch zeigt sich bei diesen Patienten in der Folge das Bild einer ausgeheilten Hepatitis B Infektion (HBs Antigen: negativ; HBs Antikörper: positiv; HBc Antikörper positiv). Eine Sonderform stellt der, wie auch in unserem Fall vorliegende, sogenannte „anti-HBc only“ Status (HBs Antigen negativ; HBs Antikörper: negativ; HBc Antikörper: positiv) dar. Bei dieser Sonderform

kann eventuell Hepatitis B DNA in sehr geringer Konzentration im Blut nachweisbar sein (≤ 20 IU/ml) und dieser Zustand wird als okkulte Hepatitis B bezeichnet. Diese geht aber in den meisten Fällen ohne klinische Symptomatik einher.

Die Problematik in Zusammenhang mit Hepatitis B besteht jedoch darin, dass die genetische Information des Virus auch nach einer klinisch ausgeheilten Infektion in Form der sogenannten cccDNA (covalently closed circular DNA) als Minichromosom im Zellkern der Hepatozyten persistiert. Somit wird auch bei einer klinisch ausgeheilten Infektion das Hepatitis B Virus nicht vollständig aus dem Körper bzw. den Leberzellen eliminiert, sondern unterliegt vielmehr einer andauernden immunologischen Kontrolle. Kommt es nun zu einer Störung dieser Kontrolle – z.B. durch immunsuppressive bzw. immunmodulatorische Therapien – so kann es zu einer Reaktivierung des Hepatitis B Virus mit all ihren negativen Folgen kommen. Die Reaktivierung manifestiert sich zuerst durch einen Anstieg der Hepatitis B DNA im Blut sowie zumeist auch durch eine HBs Antigen Sero-Reversion (Wiederauftreten des HBs Antigen). In weiterer Folge kann es zum Anstieg der Leberenzyme und der Entzündungsparameter kommen und im Extremfall zu einer schwer verlaufenden, möglicherweise fulminanten Hepatitis mit Leberversagen führen. Bereits in der VEI 19/14 wurde ausführlich auf das Thema der Hepatitis B Reaktivierung unter R-CHOP Therapie eingegangen. In einer nun rezent erschienenen, groß angelegten Studie (Mochida et al, Journal of Gastroenterology 2016: 1-12) wurde das kumulative Risiko einer Hepatitis B Reaktivierung (unabhängig von der zugrunde liegenden immunsuppressiven Therapieform) bei Patienten mit klinisch ausgeheilten Hepatitis B Infektion in den ersten 6 Monaten unter immunsuppressiver Therapie mit 3,2% berechnet. Die Autoren empfehlen bei diesen Personen die monatliche Kontrolle der Hepatitis B DNA im Blut zumindest während der ersten 6 Monate unter immunsuppressiver Therapie. Die Einleitung einer präemptiven Hepatitis B Therapie mit Nukleos(t)idanaloga, die die virale Replikation hemmen, wird von den Autoren ab einer Viruslast von $>1.3 \log$ IU/ml (entspricht > 20 U/ml) empfohlen.

In den für den Europäischen Raum gültigen Guidelines (EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection; Journal of Hepatology 2012 vol. 57 j 167–185) wird empfohlen, HBs Antigen negativen, HBc Antikörper positiven Patienten mit nachweisbarer HBV DNA im Blut (unabhängig von der Höhe der Viruslast) eine präemptive Therapie zu verabreichen.

Glücklicherweise verlief die Hepatitis B Reaktivierung im oben beschriebenen Fall auch ohne präemptive Therapie relativ glimpflich. Der Patient blieb trotz der im Labor nachgewiesenen Hepatitis B Reaktivierung asymptomatisch, hatte weiterhin unauffällige Leberfunktionsparameter (siehe Tabelle) und durch die Behandlung mit Nukleosidanaloga konnte die Viruslast wieder gesenkt werden. Dass dies leider nicht immer so ist, zeigte sich bei einem ebenfalls rezenten Fall eines organtransplantierten Patienten, der wenige Monate nach der Transplantation eine Hepatitis B reaktivierte. Dieser Patient entwickelte einen fulminanten Verlauf und starb an einem Leberversagen.

Die vorliegenden Fälle unterstreichen eindrücklich die Bedeutung des Hepatitis Screenings vor Initiierung einer immunsuppressiven/immunmodulatorischen Therapie.

Parameter	Zeitpunkt	
	vor Immunchemotherapie	4 Monate nach Therapiestart
Hepatitis B HBs Ag	negativ	positiv
Hepatitis B HBs Ak	negativ	negativ
Hepatitis B HBc Ak	schwach positiv	positiv
Hepatitis B HBe Ag	negativ	positiv
Hepatitis B HBe Ak	negativ	negativ
Hepatitis B DNA	<20 IU/ml	>1,7x10 ⁸ IU/ml
ASAT (GOT)	25 U/l	28 U/l
ALAT (GPT)	13 U/l	39 U/l