



bng-Workshop
Hepatologie

Hepatitis B (aHBV, cHBV)

Spannende Fälle, offene Fragen ?

Dr. Karl-Georg Simon

MVZ Gastroenterologie + Hepatologie
Leverkusen

Hepatologische Schwerpunktpraxis 



bng workshop Hepatologie , Iserlohn 3./4.6.2022

1

Fall 1: ♂, 7/21: 48 Jahre

Diagnose: Posthepatitische + nutritiv toxische Leberzirrhose Child B (9P), MELD 18
Z.n. Hepatitis C (ED 2002 spontan ausgeheilt, HCV-AK pos. HCV-RNA-PCR neg.)
Akute Hepatitis B (ED: Ende 6/21, HBe-Ag + anti-HBe -)
Polytoxikomanie inklusive Alkohol bis 3/21
IDU (Kokain) bis 3/21

7.4. 21: GOT 1836+ U/l, GPT: 1285+ U/l, GGT: 462+ U/l, AP:140 + U/l , Ferritin: 2010 + ng/ml
Thromb.:48.000 /mm³, Quick:42 %, INR: 1,83 , Bilirubin 3,5+ mg/dl,
Albumin : 2847 mg/dl, CHE: 2358, Krea :0,6mg/dl , AFP: 49.3 + ng/ml

HBs-AG:	positiv ,
HBs-AG (quant.):	8663,68 + IU/ml,
Anti-HBc-IgM:	positiv ,
HBe-Ag :	positiv ,
anti-HBe:	negativ,
HBV-DNA-PCR:	12.000.000 + IU/ml
HDV-Ak:	negativ ,

2

Weitere Befunde:

Sono-Abdomen: **Kompensierte Leberzirrhose, kein Aszites**
Pfortaderfluß normal
Splenomegalie (13 x 5cm)

ARFI: 2,4 m/sec = schwere Leberfibrose (Leberzirrhose Metavir 4/4)

Weitere Erkrankungen: Angstzustände, Pannikattacken
Z.n. Ablatio Unterschenkel rechts bei Infektion
i.R. des IDU

Therapie: Escitalopram 20mg 1-0-0, Buspironhydrochlorid 10mg/d ,
Levomethadon 5mg/ml (14ml/d) , Pregabalin 150mg 1-1-1,
Vitamin B1 100mg 1-0-0, Torem 10mg

3

Was würden Sie tun ?

- Antiviral behandeln mit Tenofovir 245mg/d
oder Entecavir 0,5/1 mg/d
- Eine prophylaktische antivirale Therapie ist
in diesem Fall nicht notwendig

4

Schwere akute oder fulminante Hepatitis B

Sonderfälle sind Patienten mit schwerer akuter oder fulminanter Hepatitis B. Bei Anzeichen einer eingeschränkten Lebersynthese (*Verlängerung der Prothrombinzeit, Quick < 50%*) sollten Patienten mit einem Nukleos(t)idanalogen behandelt und frühzeitig in einem Transplantationszentrum betreut werden.

Konsens 100% (Delphirunde)

Eine fulminante Hepatitis B kommt in 0,1-0,5% der Fälle bei Erwachsenen vor, die frühzeitig antiviral behandelt in der Regel keine Transplantation mehr benötigen, im Vergleich zu 50-80% der unbehandelten Patienten aus historischen Kontrollen.

Cornberg M et al. S3-Leitlinie der Deutschen... Z Gastroenterol 2021; 59: 691-776 | © 2021

5

Was haben wir gemacht ?

Beginn einer antiviralen Therapie
mit Tenofovir 245mg/d
ab 9.7.21

Zunächst wöchentliche Laborkontrollen

6

Fall 1: ♂, 8/21: 7 W0 Therapie

Diagnose: Posthepatitische + toxische Leberzirrhose Child B (8P), MELD 16

Akute Hepatitis B (ED: 7/21, HBe-Ag + anti-HBe -)

Z.n.Hepatitis C (ED 2002 spontan ausgeheilt, HCV-AK pos. HCV-RNA-PCR neg.)

Therapie: Tenofovir 245mg/d seit 9.7.21

Klinik: Patient beschwerdearm, vermehrt antriebslos

26.08.21: GOT 145+ U/l, GPT: 70 + U/l, GGT: 190+ U/l, AP:170+U/l,
Thromb.:45.000-/mm³, Quick:43%, INR: 1.73+, Bilirubin 2,7+ mg/dl,
Albumin : 2407 - mg/dl, CHE: 1920-, Krea :0,6mg/dl, GFR:>90ml/min

HBs-AG:	positiv,
HBV-DNA-PCR:	< 10 U/ml (positiv)

7

Fall 1: ♂, 10/21: 3M0 Therapie

Diagnose: Posthepatitische + toxische Leberzirrhose Child B (9P), MELD 15

Akute Hepatitis B (ED: 7/21, HBe-Ag + anti-HBe -)

Z.n.Hepatitis C (ED 2002 spontan ausgeheilt, HCV-AK pos. HCV-RNA-PCR neg.)

Therapie: Tenofovir 245mg/d seit 9.7.21,

Klinik: Patient beschwerdearm, vermehrt antriebslos

20.10.21: GOT 195+ U/l, GPT: 50 U/l, GGT: 71+ U/l, AP:179+U/l,
Thromb.:55.000-/mm³, Quick: n.a., INR: n.a., Bilirubin 3,6+ mg/dl,
Albumin : 3306- mg/dl, CHE: 2979-, Krea :1,0mg/dl

HBs-AG:	negativ !,
HBe-Ag :	negativ !,
anti-HBe:	positiv !,
HBV-DNA-PCR:	< 10 U/ml

8

Fall 1: ♂, 1/22: 6M0 Therapie

Diagnose: Posthepatitische + toxische Leberzirrhose Child A (6P), MELD 8
 Ausheilende akute Hepatitis B (ED: 7/21, HBe-Ag + anti-HBe -)
 Z.n.Hepatitis C (ED 2002 spontan ausgeheilt, HCV-AK pos. HCV-RNA-PCR neg.)

Therapie: Tenofovir 245mg/d seit 9.7.21

Klinik: Patient weitgehend beschwerdefrei, weiter vermehrt antriebslos

11.01.22: GOT 59+ U/l, GPT: 34 U/l, GGT: 92+ U/l, AP:178+U/l,
 Thromb.:84.000-/mm³, Quick:83 %, INR 1.13, Bilirubin 1,0 mg/dl,
 Albumin : 3428 - mg/dl, CHE: 3973-, Krea :0,9mg/dl

HBs-AG:	negativ !,
HBe-Ag :	negativ ,
anti-HBe:	positiv,
HBV-DNA-PCR:	< 10 U/ml

9

Fall 1: ♂, 4/22: 9M0 Therapie

Diagnose: Posthepatitische + toxische Leberzirrhose Child A (5P), MELD 8
 Ausgeheilte akute Hepatitis B
 Z.n.Hepatitis C (ED 2002 spontan ausgeheilt, HCV-AK pos. HCV-RNA-PCR neg.)

Therapie: Tenofovir 245mg/d seit 9.7.21

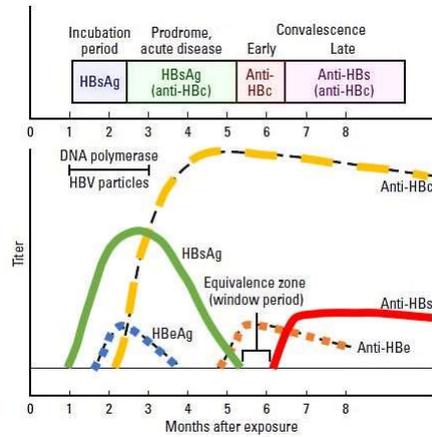
Klinik: Patient weitgehend beschwerdefrei, weniger antriebslos
 In der nächsten Woche Anpassung der Prothese am rechten Bein geplant.

20.04.22: GOT 52+ U/l, GPT: 45 U/l, GGT: 70+ U/l, AP:173+U/l,
 Thromb.:92.000-/mm³, Quick:82 %, INR 1.12, Bilirubin 0,8 mg/dl,
 Albumin : 4473 mg/dl, CHE: 5310, Krea :1,0mg/dl, AFP: 4,3 ng/ml

HBs-AG:	negativ,
Anti-HBs:	990 + IU/l

10

Akute Hepatitis B (Laborverlauf)



11

Was würden Sie tun ?

- Tenofovir 245mg/d sofort beenden
- Antivirale Therapie noch 3 Monate fortsetzen bei initial nachweisbarer Leberzirrhose Child B

12

Was haben wir geplant ?

Absetzen der antiviralen Therapie
mit Tenofovir 245mg/d
nach 3 Monaten

Regelmäßige Kontrollen nach Leitlinie

13

Fall 2: ♀, 51 Jahre , Togo 7/19

Diagnose: Primär biliäre Cholangitis (PBC, AMA 1:400, IgM normal ED 7/19)

Nicht alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD)

Adipositas (Größe: 1,60m, Gewicht 80kg, BMI 31.3)

NIDDM (oral eingestellt)

Z.n. Hepatitis A

Chronische Hepatitis B (ED: 2000 ?, HBe-Ag + anti-HBe -)

Z.n. Hepatitis C (HCV-AK pos., HCV-RNA-PCR negativ)

nach erfolgreicher Behandlung mit pegyliertem Interferon 2000

Z.Z.19: GOT 91+ U/l, GPT: 100+ U/l, GGT: 1058+ U/l, AP:293 + U/l

Thromb.224.000 /mm³, Quick:90 %, INR: 1,05 , Bilirubin 0,6 mg/dl,

ANA: 1:100 +, AMA:1:400 +, AMA-M2 +, IgA: 215mg/dl , IgM: 147 mg/dl,

IgG: 1810 mg/dl , Krea :1,0mg/dl , GFR: 80ml/min, AFP: < 1.3 ng/ml

14

Virusserologie Praxis 7/19:

HAV-AK: pos.,

HBs-AG:	positiv ,
HBs-AG (quant.):	177,12 + IU/ml,
Anti-HBc:	positiv ,
HBe-Ag :	negativ ,
anti-HBe:	positiv,
HBV-DNA-PCR:	610 + IU/ml
HDV-Ak:	negativ ,

HCV-AK: positiv , HCV-RNA-PCR negativ

HIV-AK: negativ

15

Weiteres Speziallabor 7/19

TSH basal : o.B.

Fe, Ferritin, Transferrin, TF-Sättigung : o.B.

Kupfer, Coeruloplasmin : o.B.

ASMA : < 1:100

LKM-AK : < 1:100

SLA-AK : < 1:100

AFP : <1.3 ng/ml

16

Ultraschall + Therapie 7/19:

Sono-Abdomen: Mittelgradiger diffuser Leberparenchymschaden
mit V.a. Leberfibrose

bisherige Therapie: Amlodipin 10mg 1-0-0
Altinsulin + Lantus (pausiert)

Neu ab 7/19: UDC 500mg 1-0-1

17

Kontrolle 4/22: ♀, 54 Jahre, Togo

Diagnose: Primär biliäre Cholangitis (PBC, AMA 1:400, IgM normal ED 7/19)
-> UDC-Dauertherapie 500mg 1-0-1 (13-15mg/kg/d) seit 7/19
Nicht alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD)
Adipositas (Größe: 1,60m, Gewicht 80kg, BMI 31.3)
Chronische Hepatitis B (ED: 2000 ?, HBe-Ag + anti-HBe -)
Z.n. Hepatitis C (HCV-AK pos., HCV-RNA-PCR negativ)
nach erfolgreicher Behandlung mit pegyliertem Interferon 2000

20.4.22: GOT: 27 U/l, GPT: 22 U/l, **GGT: 61 + U/l, AP: 193 + U/l**
Thromb.248.000 /mm³, Quick:82 %, INR: 1,1 , Bilirubin 0,7 mg/dl,
Krea :1,0mg/dl , GFR: **67- ml/min**

18

HBV-Serologie Praxis 4/22:

HBs-AG:	positiv ,	
HBs-AG (quant.):	82,35 +	IU/ml,
Anti-HBc:	positiv ,	
HBe-Ag :	negativ ,	
anti-HBe:	positiv,	
HBV-DNA-PCR:	201 +	IU/ml

19

Ultraschall + Therapie 4/22:

Sono-Abdomen: Mittelgradiger diffuser Leberparenchymschaden
mit V.a. fortgeschrittene Leberfibrose
Milz normal groß

ARFI: 2,9 m/sec = V.a. schwere Leberfibrose/Leberzirrhose Metavir 4/4
FIB 4: 1,25 : 90% Wahrscheinlichkeit, dass es sich nicht um eine signifikante
Leberfibrose Stadium 3-4 Metavir handelt

bisherige Therapie: Amlodipin 10mg 1-0-0
UDC 500mg 1-0-1 (13-15mg/kg/d)

20

Was würden Sie tun ?

- Erst weitere Diagnostik, da FIB 4 Score und ARFI differente Ergebnisse haben
- Antiviral behandeln mit Tenofovir 245mg/d oder Entecavir 0,5mg/d
- Eine antivirale Therapie ist in diesem Fall nicht notwendig, da die fortg.Leberfibrose eher nicht durch die chronische Hepatitis B bedingt ist

21

Was machen wir ?

Fibroscan mit Spezialsonde oder Leberpunktion zur Klärung sinnvoll

(Beginn einer antiviralen Therapie mit Entecavir 0,5mg/d, da die Patientin laborchemisch eine intermittierend erniedrigte GFR < 70ml/min hat)

22

Indikation der antiviralen Therapie HBV bei Leberfibrose/Leberzirrhose (nicht invasive Diagnostik)

EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection[☆]

European Association for the Study of the Liver*

As explained in more detail in the EASL-ALEH CPGs on “non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis”,³² patients with chronic HBV infection either with normal ALT and liver stiffness >9 kPa, or with elevated ALT but below 5x ULN and liver stiffness >12 kPa at a reliable transient elastography can be considered to have severe fibrosis or cirrhosis.

Journal of Hepatology 2017 vol. 67 | 370–398

23

Indikation der antiviralen Therapie HBV bei Leberzirrhose

3.9 Wie sollen HBV-Patienten mit Leberzirrhose antiviral behandelt werden?

EMPFEHLUNG 3.9.1

Alle Patienten mit Leberzirrhose und nachweisbarer HBV-DNA
sollen antiviral behandelt werden [1, A].

Konsens: 100% (Delphi-Runde)

Geprüft 2020

NKLM

Cornberg M et al. S3-Leitlinie der Deutschen... Z Gastroenterol 2021; 59: 691–776 | © 2021

24

Fall 3: ♀, 40 Jahre

Diagnose: Multiple Sklerose

HBs-Ag: neg. /anti-HBs: negativ/ anti-HBc: schwach positiv (Vorbefund)
mit normaler GPT ohne Leberzirrhose, normaler Nierenfunktion

HBs-AG:	negativ ,
Anti-HBs:	negativ,
Anti-HBc:	negativ (Kontrolle Labor Wisplinghoff Köln),
HBe-Ag :	negativ,
anti-HBe:	negativ,
HBV-DNA-PCR:	negativ,

Begleiterkrankungen: Multiple Sklerose

Therapie: keine

Geplante Therapie (Neurologe): Ocrevus® (Ocrelizumab)
(monoklonaler AK gegen CD20 bildende B-Zellen)

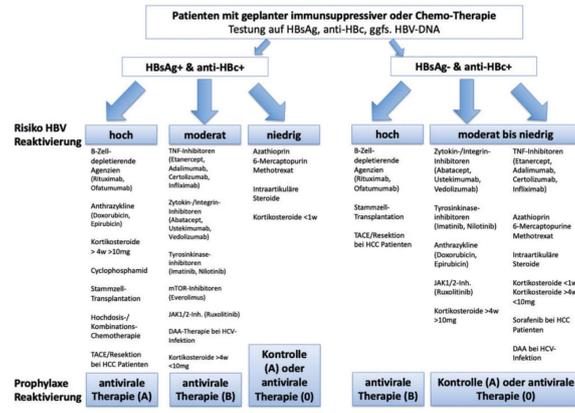
25

Was würden Sie tun ?

- Antiviral behandeln mit Tenofovir 245mg/d oder Entecavir 0,5mg/d
- Eine prophylaktische antivirale Therapie ist in diesem Fall nicht notwendig, da das anti-HBc in der Kontrolle negativ war (Kontrollen der Hepatitis B-Serologie unter Therapie mit Ocrelizomab)

26

Immunsuppression: Prophylaktische Therapie



► Abb. 3 Algorithmus zur Prävention der Hepatitis-B-Reaktivierung. Sonderfall HBV/HCV-koinfizierte Patienten (siehe auch AG6). Bei HBV/HCV-koinfizierten Patienten besteht das Risiko einer HBV-Reaktivierung nach erfolgreicher Behandlung der HCV-Infektion (siehe 6.2.2 und 6.2.3). [verif]

Cornberg M et al. S3-Leitlinie der Deutschen... Z Gastroenterol 2021; 59: 691-776 | © 2021

27

Was haben wir gemacht ?

Keine antivirale Therapie, da das anti-HBc in der Kontrolle negativ war (Kontrollen der Hepatitis B-Serologie unter Therapie mit Ocrelizomab)

28

Isolierter Nachweis von anti-HBc

Häufigkeit:

- 0,4 bis 1,7% (bei Ländern mit niedriger HBV-Prävalenz)
- 10 bis 20% (bei Ländern mit sehr hoher HBV-Prävalenz)

Gründe:

- Viele Jahre nach Ausheilung einer akuten Hepatitis B, wenn anti-HBs nicht mehr nachweisbar ist.
- Nach langem Verlauf einer chronischen Hepatitis B, wenn HBs-AG unter der Nachweisgrenze ist und anti-HBs noch nicht gebildet wird.
- Akute Hepatitis B, wenn HBs-AG schon wieder negativ, anti-HBs noch negativ („window period“)
- Nachweisverfahren: „falsch“ positiv
(deshalb immer 1x Kontrolle HBs-Ag, anti-HBc, anti-HBs)

29

Anti-HBc positiv, HBV-RNA-PCR pos. Leber

HBV-DNA-PCR kann bei > 70 % der Patienten, bei denen anti-HBc isoliert nachweisbar ist, in der Leber nachgewiesen werden

Hohe Relevanz in der Transplantationsmedizin (LTX)

30

anti-HBc negative chronische HBV-Träger

J Med Virol, 1994 Feb;42(2):109-14. doi: 10.1002/jmv.1890420202.

Hepatitis B virus C gene heterogeneity in a familial cluster of anti-HBc negative chronic carriers

G Fiordalisi ¹, D Primi, E Tarzi, E Magni, C Incarbone, A R Zanetti, E Cariani

GPT: normal oder gering erhöht
 HBs-AG: positiv ,
 Anti-HBc: negativ,
 HBV-DNA-PCR: nachweisbar

Untersuchung der Nukleotidsequenz in der pre-C/C-Region in 3 Fällen:
 Wildtyp-HBV, begleitet von verschiedenen fehlenden Molekülen

J.Med.Virol., 1994 Feb;42(2):109-114

31

HBs-Ag neg., anti-HBc neg./ Hepatitisrisiko

Cancer Res Treat, 2018 Oct;50(4):1121-1129. doi: 10.4143/crt.2017.329. Epub 2017 Dec 4.

HBsAg-Negative, Anti-HBc-Negative Patients Still Have a Risk of Hepatitis B Virus-Related Hepatitis after Autologous Stem Cell Transplantation for Multiple Myeloma or Malignant Lymphoma

Hyunsung Park ¹, Do Young Kim ², Soo-Jeong Kim ¹, Haerim Chung ¹, Hyunsoo Cho ¹, Ji Eun Jang ¹, June-Won Cheong ¹, Yoo Hong Min ¹, Jae-Woo Song ², Jin Seok Kim ¹

271 HBs-Ag negative Patienten -> 161 anti-HBc negativ
 -> 110 anti-HBc positiv

2 HBs-Ag neg./ anti-HBc: neg. Patienten }
 1 HBs-Ag neg./ anti-HBc: pos. Patient }

3 entwickelten nach autologer Stammzelltransplantation
 eine akute Hepatitis B

Cancer Res. Treat, 2018 Oct;50(4):1121-1129

32

Take-home messages

- Bei Anzeichen einer eingeschränkten Lebersynthese (*Verlängerung der Prothrombinzeit, Quick < 50%*) sollten Patienten mit akuter Hepatitis B einem Nukleos(t)idanalogen behandelt + im LTX-Zentrum betreut werden.
- Bei multifaktorieller Genese der Lebererkrankung inklusive einer chronischen Hepatitis B ist bei gesicherter Leberfibrose Metavir 3/4 auch bei normaler/ < 2x Norm erhöhter GPT, HBV-DNA-PCR < 2000 IU/ml eine Indikation zur antiviralen Therapie der CHBV gegeben
- Anti-HBc only ist eine heterogene Patientengruppe
- Bei chronischer Hepatitis B muss anti-HBc nicht immer nachweisbar sein
- Wenn HBs-Ag, anti-HBc negativ sind kann in seltenen Fällen ein Hepatitis B-Risiko nach autologer Stammzell-TX bestehen

33

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit !!



Dr.K.-G.Simon bng workshop Hepatologie, Iserlohn 3./4.6.2022

34