

High levels of hepatitis B virus after the onset of disease lead to chronic infection in patients with acute hepatitis B.

Clin Infect Dis. 2013 Oct;57(7):935-42. doi: 10.1093/cid/cit348. Epub 2013 May 23.

Hintergrund

- Akute Hepatitis B mehrheitlich selbstlimitierend. Z.T. prolongierter od. chronischer Verlauf
- Hep. B Virus Genotyp und Subtypen beeinflussen klinisches Outcome einer akuten Hepatitis B (HBV B1 assoziiert mit fulminantem Leberversagen, Genotyp A mit chronischem Verlauf)
- Wenig über die viralen Charakteristika der verschiedenen Genotypen bekannt
- HBs-AG und HBV-DNA Messwerte nützlich um Ansprechen auf antivirale Therapie vorherzusagen und um natürlichen Verlauf der Hepatitis B festzuhalten
- Klinische Einsetzbarkeit ist weitgehend unbekannt, etablierte Methoden fehlen

Daten BAG: Meist vollständige Ausheilung einer akuten Hep. B. 5 - 10 % der Erwachsenen und 90% der Säuglinge entwickeln chronische Hepatitis B. In der Schweiz erkranken <100 Personen/Jahr an einer akuten Hepatitis B, davon 75% Männer. Ca. 60% der Infektionen entfallen auf die Altersgruppe der 25-50-jährigen.

Studienziel

- Unterschiede der viralen Kinetic studieren bei Patienten mit verschiedenen Hepatitis B Genotypen
- Nützlichkeit/Anwendbarkeit der Quantifizierung von HBs-AG und HBV-DNA hinsichtlich klinischem Outcome/ chronischem Verlauf evaluieren

Methoden

- Retrospektive Studie, 215 japanische Patienten mit einer akuten Hepatitis B; Zeitraum 1994 – 2010
- Monitorisierung bis zur Negativität von HBs-AG. HBs-AG und HBV-DNA wurden seriell kontrolliert

Kriterien für Diagnose:

- 1) Akuter Beginn der Lebererkrankung ohne bekannte Vorschädigung der Leber
- 2) Nachweis von HBs-AG im Serum
- 3) HBV core IgM AK in hohen Titern
- 4) Keine persönliche Anamnese/Familienanamnese einer chronischen Hep. B Infektion
- 5) Serologischer Ausschluss einer Co-Infektion mit Hep. A, C, oder anderen hepatotropen Viren

Patienten:

- 232 Patienten -> 215 Patienten in die Studie eingeschlossen, Follow-up bei 159 Patienten
- Kein Patient erhielt eine antivirale Therapie, kein Patient entwickelte ein Leberversagen
- Gruppeneinteilung: Intervall zwischen Beginn/erste Konsultation und letzter Konsultation mit nachweisbarem HBs-AG -> Gruppe 1: < 3 Mt., Gruppe 2: 3-6 Mt., Gruppe 3: > 6-12 Mt., Gruppe 4: > 12 Mt.

Serologische Marker, Genotypisierung, Sequenzierung

- HBs-AG: (quantitativ) alle 2-4 Wochen, Anti-HBs, Hbe-AG, anti-HBc IgM: ELISA
- HBV-DNA: COBAS TaqMan HBV Kit (Roche CH)
- HBV Genotypisierung: genotype-specific probe assay (Smitest HBV genotyping Kit, Genome Science, Fukushima, Japan)
- Genomische Sequenzierung (phylogenetische Relation)

Statistik:

- X2 Test, Fisher exact Test, Mann-Whitney U Test. P < 0.05 statistisch significant
- Receiver operating characteristics (ROC) Analysen -> cutoff points für die Vorhersage des Outcome

Resultate

Verteilung von HBV Genotypen:

- 215 Patienten. Genotyp A in 113 (52%), B in 26 (12%), C in 73 (33%), D in 1 (1%), E in 1 (1%), F in 1 (1%)
- Verteilung der Genotypen über 4 Perioden (1994 – 2010) verglichen. (Table 1). -> A führend
- Anzahl Patienten mit Genotyp A stieg auf 65,9% zw. 2007 – 2010 an (34,4% 1994 – 1998, 36,8% 1999 – 2002 und 51,9% 2003 – 2006)

Phylogenetische Relation zwischen HBV Stämmen von Genotyp A:

- Auswahl von 20 Proben (11 von 2007 – 2010 und 9 von 2001 – 2006) -> Evolutionsbaum (Figure 1)
- Alle Proben ähnliche Nucleotid Sequenz (99%). Ähnlichkeit zu Genotyp A2 aus westlichen Ländern

Klinische Charakteristika:

- Mittleres Alter bei Infektion keinen Unterschied unter den verschiedenen Genotypen
- Anzahl von Männern bei Genotyp A oder B > C (93,8%, oder 80,7%, vs. 39,7%). MSM häufiger Genotyp A als B und C (31,4% vs 4,8% oder 11,3%)

- Max. ALT < in Pat. mit Genotyp A als Genotyp C. Max. Bilirubin höher bei Pat. mit Genotyp A oder C als B
- Peak HBV-DNA höher bei Patienten mit Genotyp A als in denjenigen mit C
- HBe-AG in 95 von 121 Pat. (77,3%) mit Genotyp A, 24 von 28 Pat. (88,5%) mit Genotyp B und 37 von 58 Pat. (65,5%) mit Genotyp C gefunden
- Anti-HIV AK in 72 von 113 Pat. (63,7%) mit Genotyp A, 7 von 26 Pat. (26,9%) mit Genotyp B, 58 von 73 Pat. (79,5%) mit Genotyp C und 1 Pat. mit Genotyp E untersucht
- Anti-HIV pos. in 7 von 72 Pat. (9,7%) mit Genotyp A. Innerhalb von 6 Mt. kein HBs-AG mehr im Serum

Zeitraum HBs-AG-Nachweis/Entwicklung chronische Infektion:

- Gruppe 1: 84 Pat. (< 3 Mt.), Gruppe 2: 54 Pat. (2-6 Mt.), Gruppe 3: 15 Pat. (>6-12Mt.), Gruppe 4: 6 Patienten (> 12 Mt.)
- 21 von 215 Pat. (9,8%) entwickelten eine chronische Infektion -> HBs-AG > 6 Monate. Hiervon wiesen 15 (71,4%) innerhalb von 12 Mt. kein HBs-AG mehr auf. (Gruppe 3)
- Chronischer Verlauf: 14 von 113 Pat. mit Genotyp A (12,4%), 1 von 26 Pat. (3,8%) mit Genotyp B, 6 von 73 Pat. (8,2%) mit Genotyp C
- Nachweis > 12 Mt. -> Gruppe 4: 6 Pat. (5 mit Genotyp A (6%) und 1 mit Genotyp B). Alle HIV negativ.
- Mittlerer Nachweis von HBs-AG betrug 13,9+/- 8.7 Wochen bei Genotyp A, 7,1+/-5,3 Wochen bei Genotyp B und 9.6+/-7.6 Wochen bei Genotyp C
- Nachweisdauer von HBs-AG war länger bei Patienten mit Genotyp A > B oder C

Baseline Charakteristika/Aussage bezüglich Outcome aufgrund HBs-AG-Nachweis:

- Nachweis HBs-AG bei Pat. mit Genotyp A -> höhere Variabilität als bei anderen Genotypen (Table 2)
- Unterschiedlicher Abfall des HBs-AG innerhalb der Genotypen
- Vergleich der HBs-AG Werte innerhalb Gruppen 1- 4; verschiedene Intervallen ab Beginn (Figure 2)
- HBs-AG bei Woche 8 war nützlich um Gruppe 3 von 4 und Gruppe 1 von 2 zu unterscheiden
- HBs-AG bei Woche 12 war nützlich um Gruppe 2,3 und 4 zu unterscheiden

Aussage bezüglich Outcome aufgrund HBV-DNA:

- Veränderungen der HBV-DNA primär in Patienten mit Genotyp A studiert
- Abnahme der HBV-DNA in Gruppe 4 war sehr langsam
- HBV-DNA bei Woche 4 war nützlich um Gruppe 3 oder 4 von Gruppe 1 und 2 zu unterscheiden
- HBV-DNA bei Woche 8 war nützlich, um Gruppe 4 und 3, sowie 3 und 4 von Gruppe 1 und 2 zu unterscheiden

HBs-AG und HBV-DNA um Aussage bezüglich persistierender Infektion zu machen:

- HBs-AG bei Woche 12 und HBV-DNA bei Woche 8 -> nützlich um Gruppe 4 von anderen zu unterscheiden
- Cutoff Value HBs-AG bei 1000 IU/ml -> ROC Analyse -> PPV und NPV 100% mit hoher Sensitivität (100%) und Spezifität (98,1%)
- Cutoff Value HBV-DNA 10 h6 log IU/ml PPV und NPV bei 100%, hohe Sens. (100%) und Spez. (96,4%)
- HBsAG bei 12 Wochen > 1000 IU/ml oder HBV-DNA bei 8 Wochen > 10 h 6 log Kopien/mL nützlich um eine persistierende Infektion vorherzusagen

HBs-AG bei Woche 12 und HBV-DNA bei Woche 4 -> Unterscheidung chronisch/nicht chronisch.

HBs-AG bei Woche 12 und HBV-DNA bei Woche 8 -> Unterscheidung zwischen Patienten welche HBs-AG innerhalb 12 Mt. verlieren werden und jene welche nicht

Diskussion

- Japan v.a. Genotyp A. (früher C). Ähnliche Nucleotid-Sequenzen -> kürzlich importiert, rasche Verbreitung
- Patienten mit mehreren Sexualpartnern tendieren zu Genotyp A, Männer > Frauen
- HBs-AG persistierte länger, Proliferation von HBV beginnt später in Patienten mit Genotyp A als B oder C -> Identifikation wichtig
- Aussage bezüglich HBV-DNA bei der ersten Konsultation schwierig da breite Variation -> Ziel: Analyse der Kinetik
- Wiederanstieg viraler Marker suggerieren prolongierte Virusproliferation in Leber; nützlich bezüglich Verlaufsvorhersage
- Antivirale Therapie bei Patienten mit akuter Hepatitis B nicht indiziert; vorhergehende Studien zeigten keinen Effekt -> prospektive Studien nötig betreffend Effektivität, basierend auf Surrogatmarkern für das Outcome
- Beurteilung von HBe-AG. Nützlich als Surrogatmarker für Chronizität

Limitationen

- Fehlende Daten in den frühen Stadien der Infektion -> virale Kinetik war schwierig zu studieren
- Zu kleine Patientenzahl, Validations-Studien in grösseren Kohorten nötig
- Anti-HIV wurde nicht in allen Patienten kontrolliert aufgrund fehlendem „informed consent“
- HBs-AG und HBV-DNA nicht bestimmt in Woche 24 wenn Unterscheidung zw. Gruppe 3 und 4 einfacher wäre
- Maximale Spiegel von ALT und Bilirubin können durch andere Faktoren beeinträchtigt sein