

Drei Patientenhistorien

# Schwierigkeiten, Patienten mit chronischer Hepatitis B erfolgreich zu betreuen

Die regelmäßige Betreuung von Patienten mit chronischer Hepatitis B mit oder ohne Zirrhose wird in Leitlinien empfohlen. Neben der effektiven Behandlung wird auch eine Früherkennung von Lebertumoren erwartet [1, 2]. In der Behandlungswirklichkeit einer gastroenterologisch-hepatologischen Schwerpunktpraxis stellt sich diese Zielstellung jedoch oft als komplex heraus.

## Fall 1: Cholangiokarzinom

Im Jahr 1996 stellte sich ein damals 45-jähriger Patient in unserer Praxis vor. Er litt seit 1980 an einer chronischen Hepatitis B. Die Infektionsquelle blieb unbekannt. Der Patient fühlte sich schlapp und müde, nicht leistungsfähig. Die Transaminasen waren auf das doppelte des Normbereiches erhöht, die Thrombozyten auf 92/nl (Normbereich 150–400/nl), die Cholinesterase (CHE) auf 3.310 IU/ml erniedrigt (Normbereich 3.500–8.500 IU/l). Der Patient war HBsAG positiv, HBeAG negativ, die PCR qualitativ positiv, eine quantitative Viruslast wurde routinemäßig damals noch nicht bestimmt. Sonografisch zeigte sich eine inhomogene Leber mit unregelmäßiger Leberoberfläche und eine beginnende Splenomegalie (11 × 9 × 6 cm). Ösophagusvarizen wurden ausgeschlossen. Zur Sicherung der Diagnose führten wir damals eine Leberbiopsie in der Praxis durch, die das Bild einer kleinknotigen Zirrhose bestätigte.

## Therapie

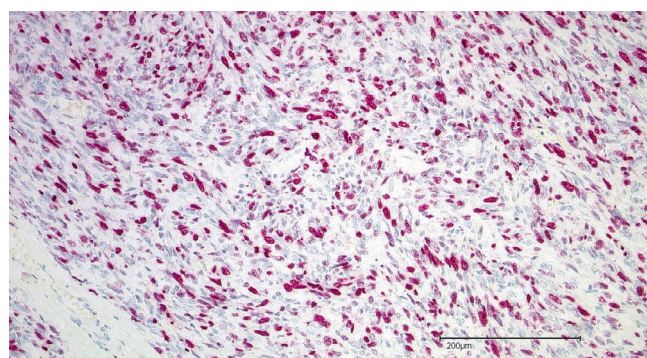
Die damals etablierte Therapie bestand aus der Applikation von Interferon alpha, 3 × 3 (oder 3 × 5) Millionen IU wöchentlich. Einer solchen Behandlung unterzog sich der Patient über sechs Monate, mit starken Nebenwirkungen (und Arbeitsunfähigkeit), jedoch ohne Erfolg. Nach Abbruch der Behandlung versuchten wir Famciclovir über sechs Monate, ebenfalls erfolglos. Unter Lamivudin (damals Epivir®, 150 mg) normalisierten sich die Transaminasen und die PCR wurde negativ. Klinisch erholte sich der Patient komplett und war sportlich aktiv.

Im Jahr 1999 stellte sich jedoch eine Lamivudin-Resistenz ein, die PCR wurde wieder positiv, die Transaminasen stiegen an. Klinische Beschwerden wie Oberbauchdruck, Schlaptheit und Müdigkeit stellten sich erneut ein. Bei jetzt zusätzlich festgestellter Cholezystolithiasis verordneten wir Ursodeoxycholsäure (UDC) 1.000 mg/Tag und setzten die Lamivudin-Therapie (jetzt Zeffix® 100 mg) fort. Klinisch besserte sich der Zustand, der Patient wurde beschwerdefrei, die Transaminasen blieben leicht erhöht, die PCR noch positiv. Im Oktober 2002 konnten wir den Patienten im Rahmen einer Studie mit Adefovir behandeln. Ab Januar 2003 normalisierten sich die Transaminasen, die PCR wurde dauerhaft negativ, die Cholinesterase konsolidierte und die Thrombozyten erreichten ab 2006 den Normbereich. Ab Mitte 2003 konnte Adefovir (jetzt Hepsera®) rezeptiert werden.

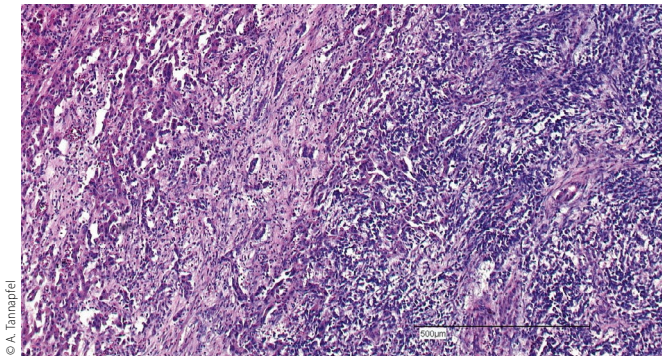
Im Jahr 2006 kam es zu einer Adefovir-Resistenz mit Transaminasenanstieg und erneut positiven PCR. Eine Umstellung auf Tenofovir (Viread®) ab November 2006 führte bei sehr guter Verträglichkeit zur Normalisierung der Transaminasen und einer dauerhaften negativen PCR. In der Folge stellte sich der Patient regelmäßig alle drei bis sechs Monate zur Rezeptur von Tenofovir und laborchemischen sowie sonografischen Verlaufskontrollen in der Praxis vor. Sonografisch normalisierte sich bis 2008 die Struktur der Leber (Echogenität und Oberfläche), die Vaskularisierung der Leber war komplett unauffällig. Zu diesem Zeitpunkt konnten wir zum ersten Mal den praxiseigenen Fibroscan® bei dem Patienten einsetzen. Dieser maß 6,7 KPa, was einem Fibrosegrad I–II° entspricht. Im Jahr 2015 bestätigte



1 Rechter Leberlappen ohne Tumorerkrankung 2019



2 Immunhistochemische Markierung der Tumorzellkerne mit Ki67/MIB-1 (rot).



3 Schlecht differenziertes, teils sarkomatoid wachsendes intrahepatisches Cholangiokarzinom von 15 cm Durchmesser. Hämatoxylin-Eosin (HE) mit spindelzelligen proliferationsaktiven Tumorzellen.



4 Multifokales HCC im linken Leberlappen

sich dieser Befund (6,6 KPa; Befundinterpretation: < 5 KPa Normalbefund, > 12 KPa hochgradige Fibrose/beginnende Zirrhose). Werden die laborchemische Entwicklung, der sonografische Befund und der Fibroscan® interpretiert, so kann ein Rückbau der anfänglich diagnostizierten Zirrhose unter der antiviralen Therapie angenommen werden. Im April 2015 konnten wir überraschenderweise den HBsAG-Verlust bei dem Patienten feststellen, es kam sogar zu einer deutlichen Antikörperbildung (anti-HBs) von > 400 U/l. Nach dem sich dieser Befund auch sechs Monate später nicht veränderte, beendeten wir die antivirale Therapie und boten eine weitere Langzeitüberwachung an, die alle sechs bis zwölf Monate befolgt wurde. Beim letzten Follow-up im Januar 2020 waren alle Laborparameter (einschließlich Alpha-Fetoprotein, AFP) im Normbereich. Die letzte Sonografie fand im Jahr 2019 statt (►Abb. 1), 2020 wünschte der Patient aufgrund einer Lumboischalgie keine Untersuchung.

**Weiterer Verlauf**

Im Juli 2020 stellte er sich mit zunehmenden Oberbauchschmerzen beim Hausarzt vor. Dieser fand im Ultraschall einen Rundherd im rechten Leberlappen und veranlasste eine MRT, die einen zirka 15 cm großen Tumor im rechten Leberlappen mit Anhebung des rechten Zwerchfells und einen Pleuraerguß bestätigte. Er wies den Patienten stationär ein. Es wurden biotisch ein intrahepatisches Cholangiokarzinom (ICC) festgestellt (►Abb. 2, 3), eine Chemoembolisation durchgeführt und eine Entfernung des rechten Leberlappens in der nicht zirrhotischen Leber angestrebt (August 2020). Der Patient verstarb jedoch Anfang Oktober 2020 mit 69 Jahren an den Folgen des Tumors.

**Fall 2: Hepatozelluläres Karzinom**

Im Jahr 2001 stellte sich ein damals 69-jähriger Mann mit seiner Frau bei uns vor. Beide waren seit Jahren an einer chronischen Hepatitis B erkrankt. 1995 wurde bei ihm eine nicht erfolgreiche Interferon-Therapie durchgeführt, seit 1996 erfolgte eine Behandlung mit Lamivudin (Epivir®). Wir haben die Behandlung mit Lamivudin (Zeffix®) fortgeführt. Die PCR wurde darunter negativ, aber es bestand schon eine grobknotige Leberzirrhose mit Splenomegalie und Thrombozytopenie (105.000/nl). Die γ-Glutamyltranspeptidase (γ-GT), alkalische Phosphatase (AP) und das Bilirubin waren leicht erhöht, die Transaminasen grenzwertig, das AFP im Normbereich. Aszites und Öso-

phagusvarizen konnten ausgeschlossen werden. Wir haben den Patienten alle drei bis sechs Monate gesehen, das Labor kontrolliert und sechsmonatlich eine Sonografie durchgeführt. Unter einer Dauerbehandlung mit Lamivudin verlor der Patient im August 2009 überraschenderweise sein HBsAG, entwickelte jedoch nur eine geringe Menge von Antikörpern (< 100 U/l). Nachdem sich der Befund auch Anfang 2010 bestätigte, beendeten wir die Behandlung und empfahlen eine halbjährliche Überwachung bei einer funktionell kompensierten Zirrhose (Child A). Der Patient stellte sich regelmäßig vor.

**Verlauf**

Im September 2014 fand sich bei der Ultraschallkontrolle ein multifokal wachsendes hepatozelluläres Karzinom (HCC) im linken Leberlappen, jetzt mit einem AFP-Anstieg auf > 2.000 kIU/l (►Abb. 4). Wir haben den Patienten (nun 82 Jahre alt) ausführlich beraten und von einer „invasiven“ Therapie abgeraten. Er holte sich im November 2014 noch eine Zweitmeinung in der Essener Universitätsklinik und verstarb Ende Dezember 2014.

**Wo bleibt das Positive?**

**Fall 3: HCC und Hemihepatektomie**

Bei einer heute 69-jährigen ehemaligen Krankenschwester chinesischer Abstammung wurde im Jahr 1991 in Berlin eine chronische Hepatitis B mit hoher Virusreplikation festgestellt. Histologisch ergab sich zu diesem Zeitpunkt das Bild einer gering-aktiven chronischen Hepatitis B ohne nennenswerte Fibrose. Es erfolgte 1991 eine hochdosierte Interferon-Monotherapie. Hierunter kam es zur Normalisierung der Transaminasen und einer Serokonversion (HBe-AG zu anti-HBe). Eine komplette Elimination des Hepatitis-B-Virus (HBV) gelang jedoch nicht.

**Therapie**

Im Jahr 1998 stellte die Patientin sich erstmalig in Herne vor. Das HBV replizierte, die Transaminasen waren erhöht. Die beschriebene HBe-Serokonversion war nicht stabil und die Patientin mittlerweile erneut HBe-AG-positiv. Wir haben eine Therapie mit Lamivudin begonnen. Die Behandlung war bis 2002 erfolgreich. Dann zeigte sich eine Resistenzentwicklung. Deshalb wurde Adefovir eingesetzt. Es gelang aber nicht, die Virusreplikation erneut zu unterbrechen. Auch eine Kombinationstherapie ab 2005 aus Lamivudin und Adefovir war nicht erfolg-

Advertisement placeholder

Hier steht eine Anzeige.

Hier staat een advertentie.

Advertisement placeholder

Hier steht eine Anzeige.

Hier staat een advertentie.

Advertisement placeholder

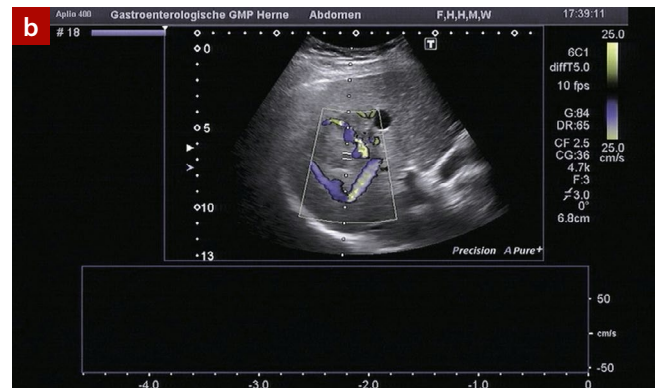
Hier steht eine Anzeige.

Hier staat een advertentie.

Advertisement placeholder

Hier steht eine Anzeige.

Hier staat een advertentie.



5 a: Monofokales HCC im rechten Leberlappen; b: Monofokales HCC im rechten Leberlappen mit „Kapselbildung“

reich. Nach Zulassung von Tenofovir haben wir bei der weiterhin hoch virämischen Patientin eine Behandlung mit Tenofovir begonnen, die effektiv war, die Transaminasen normalisierten sich. Die Virusreplikation war seit dem August 2005 bis heute komplett unterbrochen.

Unter dieser Medikation konnten wir ab 2007 Fibroscan-Untersuchungen der Leber durchführen. War zu Beginn der Steifheitsgrad der Leber mit 6,2 KPa erhöht, was einem Fibrosegrad I° entsprach, so sank dieser Wert im Verlauf auf 4,2 KPa (2011) sowie auf 2,8 KPa (2014). Das entspricht einer kompletten Normalisierung der Struktur der Leber, ohne nachweisbaren fibrotischen Umbau. Die Patientin stellte sich infolge alle sechs bis zwölf Monate in der Praxis vor.

### Weiterer Verlauf

Im Februar 2017 fand sich im Ultraschall bei kompletter Beschwerdefreiheit jetzt im rechten Leberlappen ein zirka 6–7 cm großer Rundherd mit inhomogener Echogenität, eher echoreich mit einer „Gefäßkapsel“. Das Bild entsprach einem neu aufgetretenen HCC (►Abb. 5, 6). Der Befund wurde in der Computertomografie (CT) bestätigt. Aufgrund des malignen Befundes haben wir die Patientin kurzfristig in der HCC-Ambulanz der Universitätsklinik Essen vorgestellt. In der Tumorkonferenz mit den Chirurgen (Prof. Dr. A. Paul) wurde eine Leberteilektomie verabredet und das Tumorstadium als BCLC B (ct1, CNO, eMO) eingeschätzt (Barcelona-Klassifikation). Mitte März 2017 erfolgte komplikationslos die Hemihepatektomie rechts mit Zwerchfellteilresektion. Das postoperative Tumorstadium wurde nun mit pT2, L1, V1, pN0, G2, R0 angegeben. Eine Zirrhose lag nicht vor. Seit 2017 erfolgt bis heute eine kontinuierliche Tumornachsorge im Klinikum sowie in unserer Praxis und die Fortsetzung der Behandlung der chronischen Hepatitis B mit Tenofovir. Bisher ist es nicht zu einem Tumorrezidiv, einem erneuten Flair der Hepatitis B oder einer Progression der Leberfibrose (Status Oktober 2022) gekommen. Eine psychoonkologische Betreuung der Patientin postoperativ war notwendig und erfolgreich.

### Fazit für die Praxis

Die Etablierung einer effektiven Therapie ermöglicht es seit mehr als 20 Jahren Patienten mit einer chronischen Hepatitis B dauerhaft antiviral zu behandeln. Ein Rückbau einer nicht fortgeschrittenen Leberzirrhose ist unter einer solchen Therapie möglich. Etwa 10% unserer Patienten haben unter einer solchen Dau-

erbehandlung sogar das HBsAg verloren und Antikörper entwickelt (funktionelle Heilung) [3]. Diese Therapie verbessert erheblich die Prognose. Dennoch kann es bei Patienten ohne und mit Zirrhose zur Entwicklung eines HCC oder ICC kommen. Auch bei klinisch asymptomatischen Patienten führt nur der Ultraschall zur Diagnose, wenn auch häufig (zu) spät. Das AFP hilft lediglich bei einem kleineren Teil der Patienten bei der Früherkennung eines Leberzellkarzinoms. Ein im Normbereich befindliches AFP schließt ein HCC nicht aus! In wieweit die zusätzliche Bestimmung von AFP-L3 und  $\gamma$ -Carboxy Prothrombin (DCP) sowie die Bestimmung des GALAD-Scores (Diagnosealgorithmus, unter Einbeziehung von Geschlecht, Alter sowie AFP, Lektin-reaktives AFP [AFP-L3] und des DCP berechnet) eine bessere Früherkennung ermöglicht, bleibt abzuwarten. In erfahrenen Händen können aber auch große HCC in einer nicht zirrhotisch umgebauten Leber erfolgreich reseziert werden.

### Literatur

1. Cornberg M et al. Z Gastroenterol. 2021;59:691–776
2. Voesch S et al. Z Gastroenterol. 2022;60:81–107
3. Hüppe D, Felten G. Z Gastroenterol. 2017;55:806–9



Dr. med. Dietrich Hüppe

Co-Sprecher Fachgruppe KRK des bng  
Vorstand Stiftung Lebensblicke  
Wissenschaftlicher Leiter des DHC-R  
Gastroenterologische Gemeinschaftspraxis  
Wiescherstraße 20, 44623 Herne  
hueppe.herne@t-online.de



Prof. Dr. med. Andrea Tannapfel

Institut für Pathologie  
Ruhr-Universität Bochum  
Bürkle-de-la-Camp-Platz 1, 44789 Bochum  
andrea.tannapfel@pathologie-bochum.de