

# Virushepatitis B und D

Heiner Wedemeyer

Medizinische Hochschule  
Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie & Endokrinologie



1



H. Wedemeyer 06-2022  
Virushepatitis B

2

## Transparenzfolie

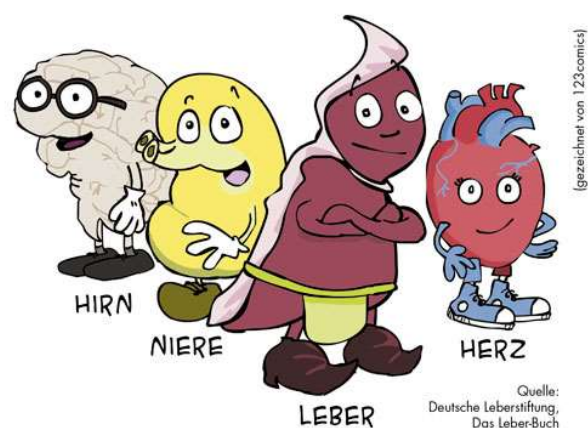
### Honorare für Beratung oder Vorträge:

Abbott, AbbVie, Abivax, Bayer, Biotest, BMS, BTG, Eiger, Esei, Falk Foundation, Gilead, JJ/Janssen-Cilag, MSD, MyrGmbH, Norgine, Novartis, Roche, Roche Diagnostics, Siemens, Transgene, Vaccitec, Vir

### Forschungsunterstützung:

Abbott, Abbvie, Biotest, BMS, Gilead, Merck, Novartis, Roche, Roche Diagnostics

## Das Leber-Buch



Diese vier Organe geben Ihnen im Verlauf des Leber-Buches einige Einblicke in unseren Körper.

**4., aktualisierte Ausgabe September 2021**



## „Das große Kochbuch für die Leber“

**122 Rezepte mit allen wichtigen Nährwertangaben**

Deutsche Leberstiftung (Hrsg.)

**Das große Kochbuch für die Leber**

260 Seiten, mehr als 70 Abbildungen

ISBN 978-3-8426-3100-7

Das „Kochbuch für die Leber“ ist ab dem 15. September 2022 im Buchhandel erhältlich.

## Virushepatitis 2022

HAV: „A = Achtung Ausbruch“

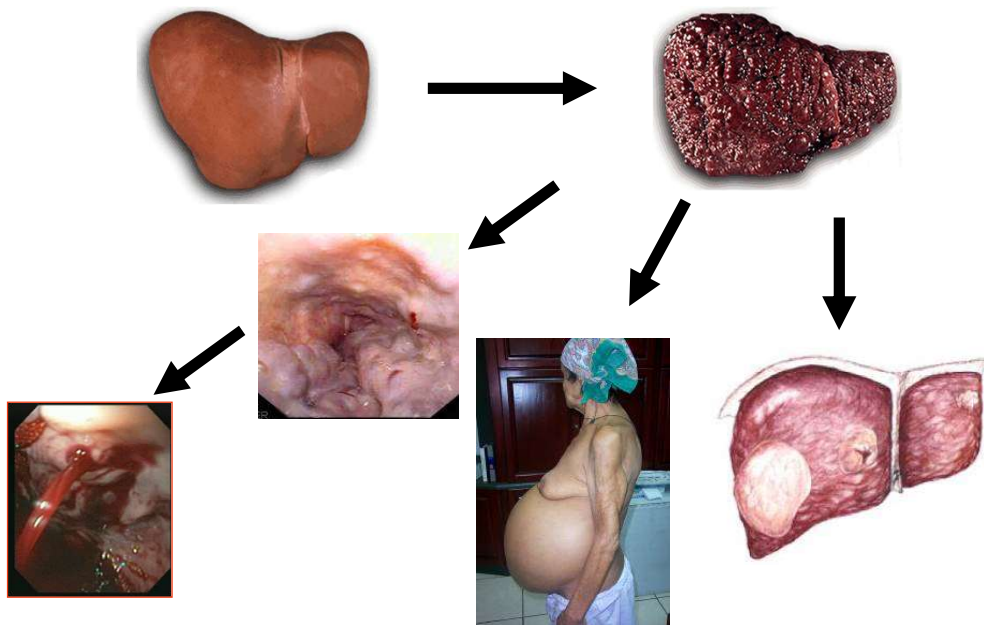
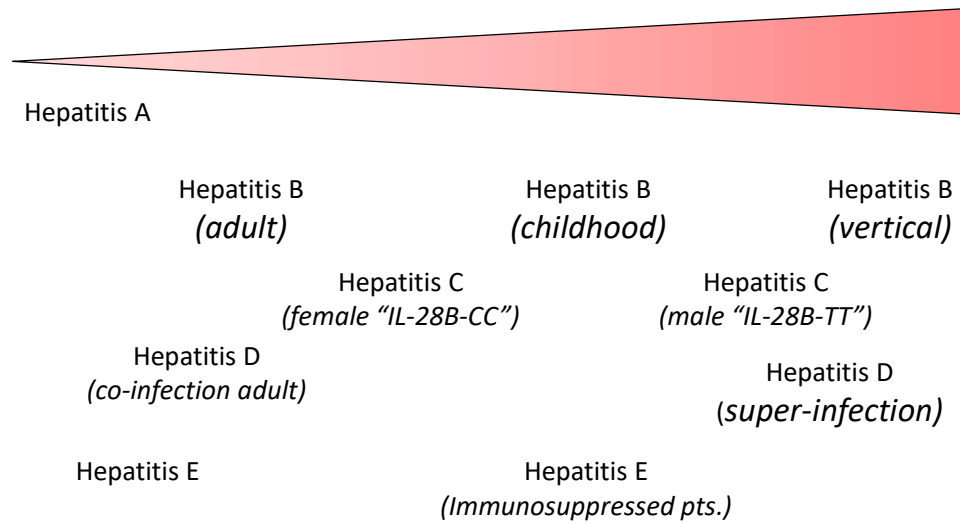
**HBV: „B = Back“**

HCV: „C = Curable“

**HDV: „D = Devil“**

HEV: „E = Emerging!“

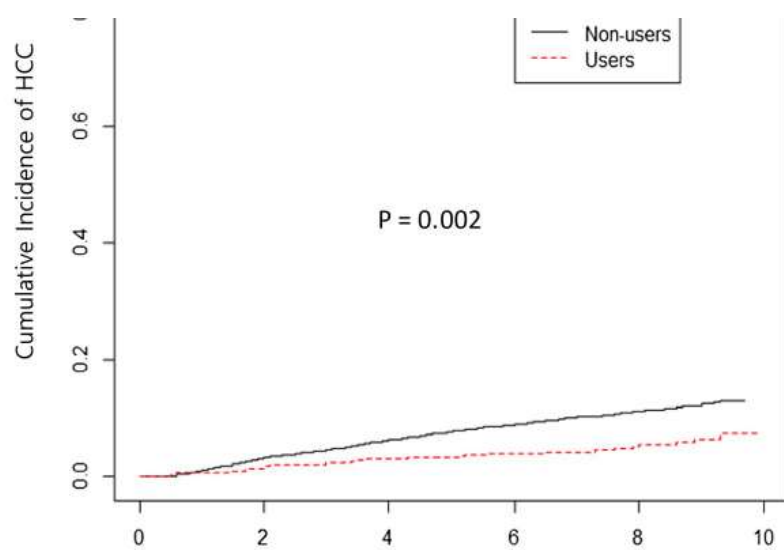
## Virale Hepatitiden: Risiko für chronische Verläufe



## Statine und Aspirin bei Virushepatitiden

## Statine reduzieren das HCC-Risiko bei HBV-Patienten

Goh MJ et al., *Hepatology* 2020; 71: 2023-32

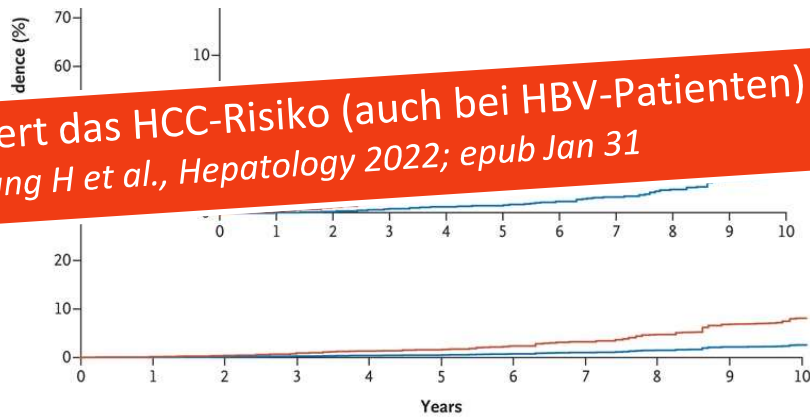




## ASS reduziert das HCC-Risiko bei Hepatitis B und C-Patienten

Simon TG et al., NEJM 2020; 382: 1018-28

ASS reduziert das HCC-Risiko (auch bei HBV-Patienten)  
Jang H et al., Hepatology 2022; epub Jan 31



No. at Risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No aspirin use	36,070	34,254	31,843	29,472	27,167	23,106					
Aspirin use	14,205	13,523	12,981	12,214	11,390	10,531					
Absolute Risk Difference (95% CI)	—	-0.6 (-1.4 to 0.2)	-1.0 (-1.8 to -0.2)	-1.2 (-2.1 to -0.3)	-3.8 (-4.5 to -3.1)	-4.3 (-5.0 to -3.6)					

H. Wedemeyer 06-2022  
Virushepatitis B

## ASS reduziert das HCC-Risiko (auch bei HBV-Patienten)

Jang H et al., Hepatology 2022; epub Jan 31

- Korea, Krankenkassendaten
- 329.635 Hepatitis B-Patienten inkl. 20.200 mit ASS Therapie
- HCC 9,5% vs. 11,3%; Hazard Ratio 0,85 (0,78–0,92)
- Effekt signifikant nur für Patienten ohne Zirrhose
- Keine erhöhte Blutungsraten bei ASS-Einnahme

H. Wedemeyer 06-2022  
Virushepatitis B

## Statine, Aspirin und Kaffee bei Virushepatitiden

- Wenn eine Indikation für Statine und Aspirin besteht, sollten diese auch bei Lebererkrankungen gegeben werden. *(auch bei kompensierter Zirrhose!)*
- Kaffeetrinken empfehlen! (bevorzugt Filterkaffee)

Was kann der Patient noch tun?

Deutsche  
-Leberstiftung

**Kaffee ist gut  
für die Leber**





**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

## Beschluss

**Gesundheitsuntersuchungs-Richtlinie:**

**Einführung eines Screenings auf Hepatitis-B- und auf Hepatitis-C-Virusinfektion**

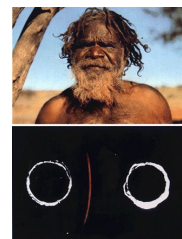
**Beschlussdatum:** 20.11.2020

**Inkrafttreten:** 12.02.2021

**Beschluss veröffentlicht:** [BAnz AT 11.02.2021 B1](#)

# Hepatitis B

Baruch Blumberg – Nobel Prize 1976



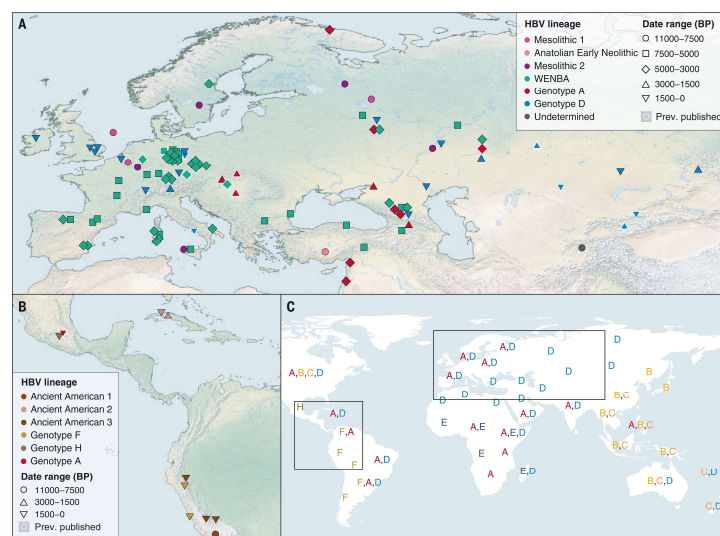


# Wie alt ist das Hepatitis B-Virus?

H. Wedemeyer 06-2022  
Virushepatitis B

17

## Hepatitis B Virus Evolution *Kocher AA et al., Science 2021; 374(6564):183-188*

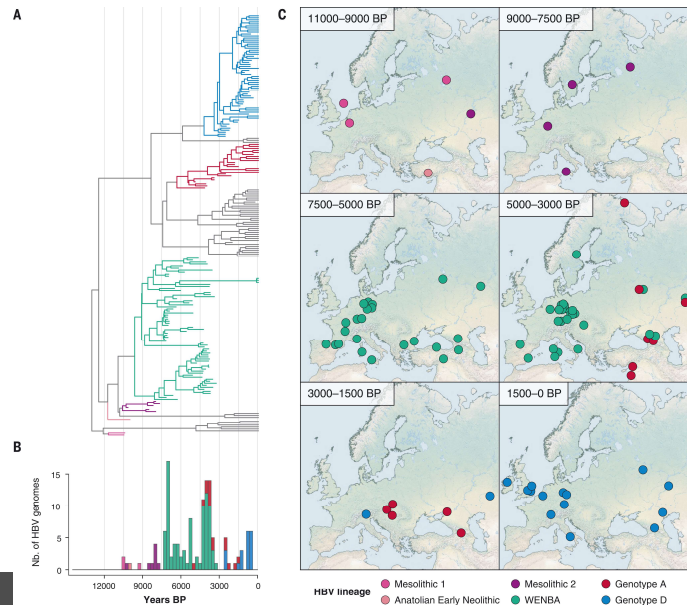


H. Wedemeyer 06-2022  
Virushepatitis B

18

## Hepatitis B Virus Evolution

Kocher AA et al., *Science* 2021; 374(6564):183-188



H. Wedemeyer 06-2022  
Virushepatitis B

19

## Hepatitis B Virus-Evolution

Kocher AA et al., *Science* 2021; 374(6564):183-188

- Gemeinsames Vorläufervirus vor 12.000-20.000 Jahren
- HBV in Amerika >9000 Jahre  
– abgeleitet von einem europäischen Virus vor 20.000 Jahren
- In Europa, in Westeuropa eine dominante Linie vor ca. 4000 Jahren, aus der der HBV Genotyp G persistiert
- Völkerwanderungen können anhand der HBV-Verbreitung nachvollzogen werden

H. Wedemeyer 06-2022  
Virushepatitis B

20

# Hepatitis B S3-Leitlinie:



**Z Gastroenterol. 2021 Jul;59(7):691-776**

<https://www.dgvs.de/wissen/leitlinien/leitlinien-dgvs/hepatitis-b/>

S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion (AWMF-Register-Nr. 021-11)

Markus Cornberg, Lisa Sandmann, Ulrike Protzer, Claus Niederau, Frank Tacke, Thomas Berg, Dieter Glebe, Wolfgang Jilg, Heiner Wedemeyer, Stefan Wirth, Christoph Höner zu Siederdisen, Petra Lynen-Jansen, Pia van Leeuwen, Jörg Petersen

## Diagnostik der Hepatitis B



HBsAg (qualitativ und quantitativ)

anti-HBs

HBeAg (qualitativ und quantitativ)

anti-HBe

anti-HBc (IgG/IgM)

anti-HDV (IgG/IgM)

**HBV DNA**

## Diagnostik der Hepatitis B

HBsAg (qualitativ und quantitativ)

HBeAg (qualitativ und quantitativ)

**HBVcore-related Antigene**

anti-HBs

anti-HBe

anti-HBc (IgG/IgM)

anti-HDV (IgG/IgM)

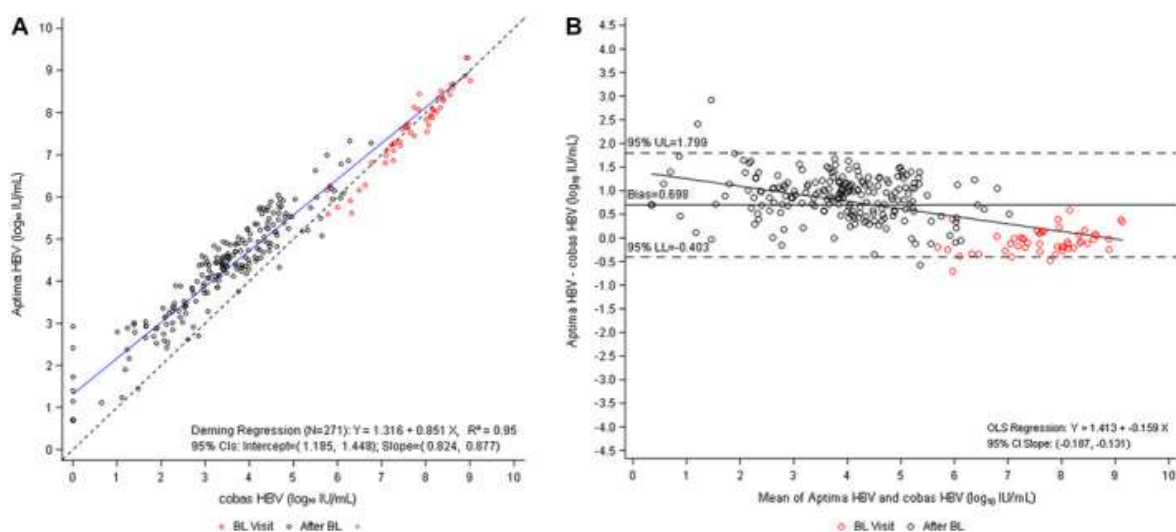
HBV DNA

**HBV RNA**

H. Wedemeyer 06-2022  
Virushepatitis B

23

HBV RNA wird bei HBV-DNA-Assays mit einem RT-Schritt Co-Amplifiziert!  
„Falsch-positive“ HBV DNA Ergebnisse bei bestimmten Assays möglich!



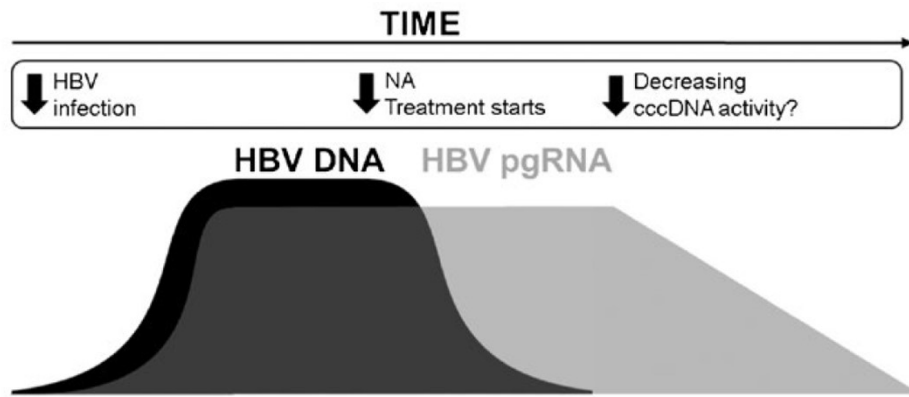
H. Wedemeyer 06-2022  
Virushepatitis B

Maasoumy et al. *Hepatol Commun* 2020; 4(7):983-997

24

# HBV-pgRNA: Bedeutung für NUC-Stopp-Strategien

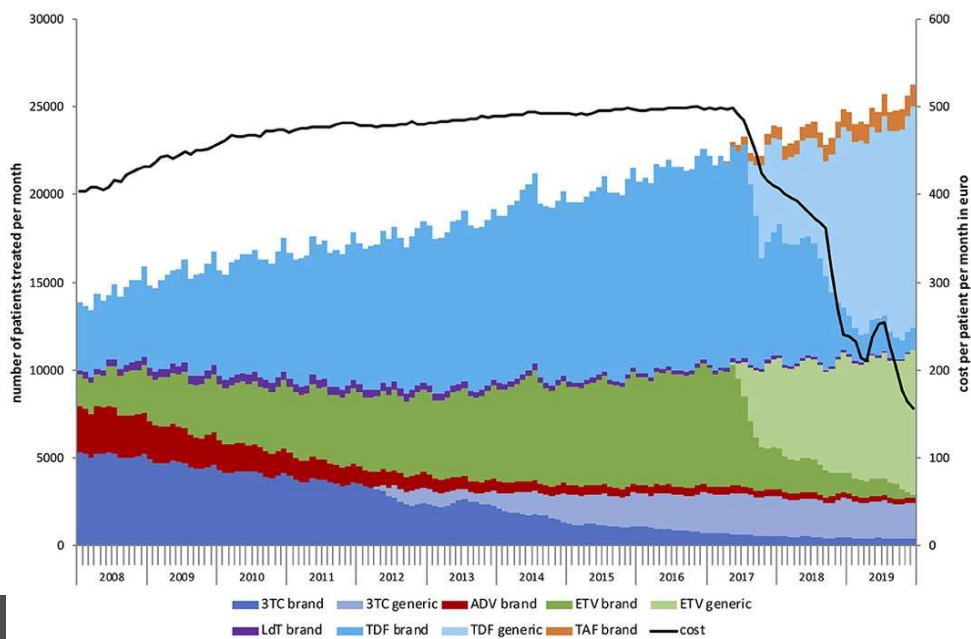
Butler et al., Hepatology. 2018; 68:2106–2117



25

# Antivirale Therapien in Deutschland

Maisa A et al., Front Publ Health 2021; epub May 21st



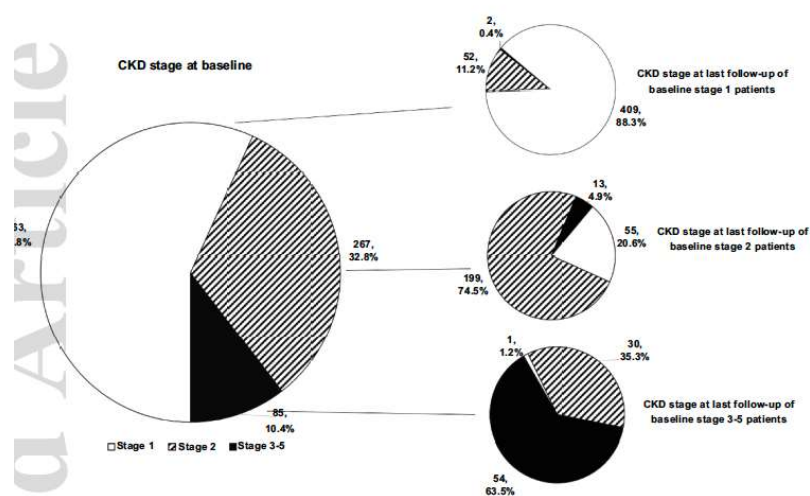
26



# TDF oder TAF?

## Wechsel von TDF auf TAF

*Toyoda et al. Hepatology 2021; epub Mar 11*

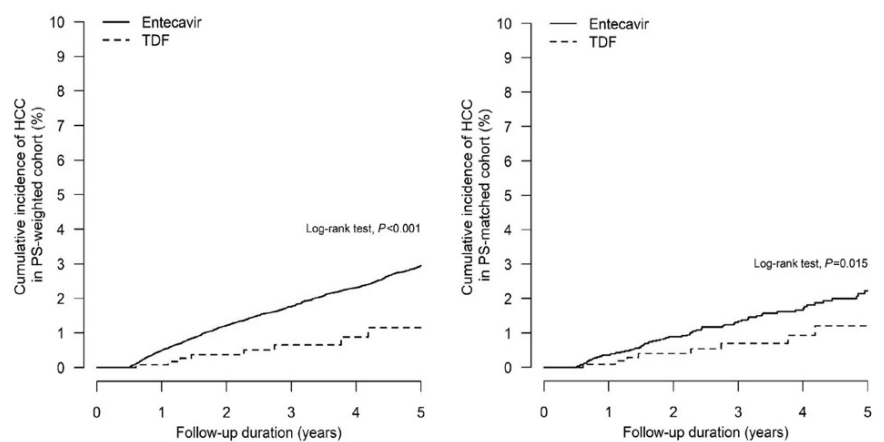


## ETV vs. TDF und HCC Entstehung

## ETV vs. TDF – HCC-development

*Yip et al., Gastroenterology 2020; 158: 215-25*

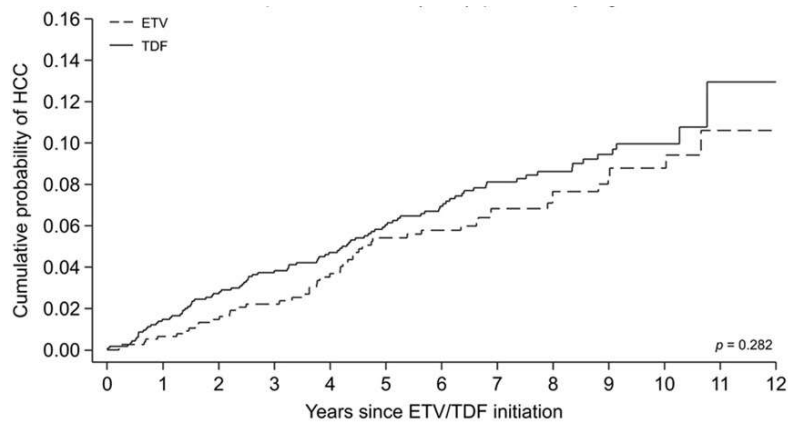
Hong Kong: 29.350 Patients 2008-2018  
Propensity Score-Matching 1:5; Median Follow-up 3,6 Jahre  
HR for HCC TDF vs. ETV: 0.39 (0.18-0.84)



## ETV vs. TDF – HCC-Entstehung

### Kein Unterschied bei kaukasischen Patienten

*Papatheodoridis et al, J Hepatol. 2020; 73: 1037-45*



N° at risk	
ETV	772 763 675 618 574 524 492 425 329 238 148 55 7
TDF	1,163 1,125 1,076 1,014 959 883 767 621 499 374 180 36 17

H. Wedemeyer 06-2022  
Virushepatitis B

31

## ETV vs. TDF

- Im Langzeitverlauf in einigen Studien leicht geringere HCC-Inzidenz bei einer TDF Behandlung
- Unterschiede im HCC-Risiko quantitativ gering und bisher nur in (einigen) asiatischen Kohorten gezeigt
- **ETV-Therapien können i.d.R. weiter fortgesetzt werden.**  
**Ggf. Risiko-Scores (CAGE, SAGE) berücksichtigen**

H. Wedemeyer 06-2022  
Virushepatitis B

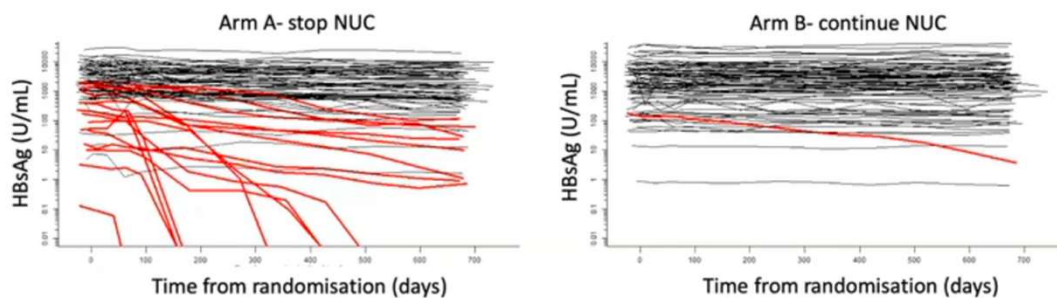
32

## Beendigung einer antiviralen Therapie mit Nukleosid- oder Nukleotidanaloga

H. Wedemeyer 06-2022  
Virushepatitis B

33

## Beendigung einer NUC-Therapie: Prospektive Deutsche randomisierte Studie *Van Bömmel et al, EASL DIGITAL ILC 29. August 2020*



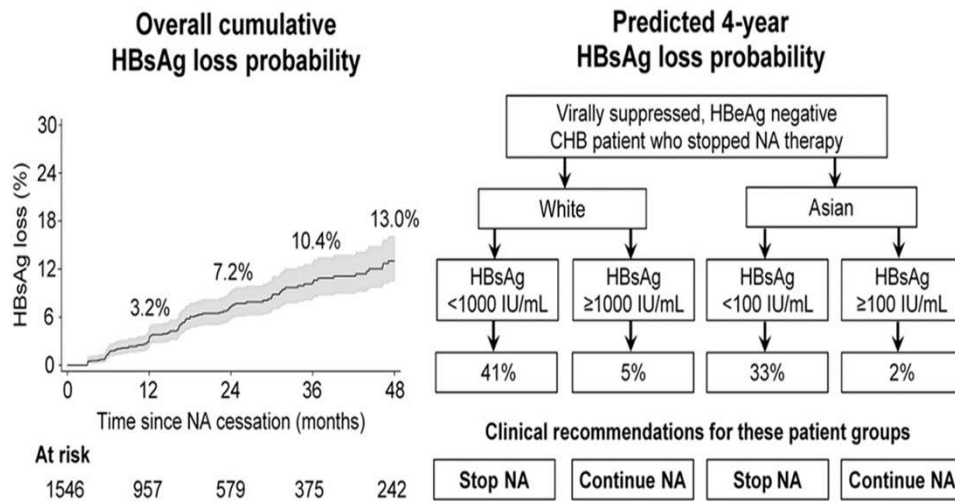
HBsAg reduction $\geq 1$ log U/mL	% [95% CI]	P-value
Arm A - stop NUC-therapy	20.3 [12.4; 31.1]	
Arm B - continue NUC-therapy	1.3 [0.1; 7.8]	
Difference	19 [8.5; 29.5]	< 0.001

H. Wedemeyer 06-2022  
Virushepatitis B

34

# HBsAg-Verlust nach Therapieende

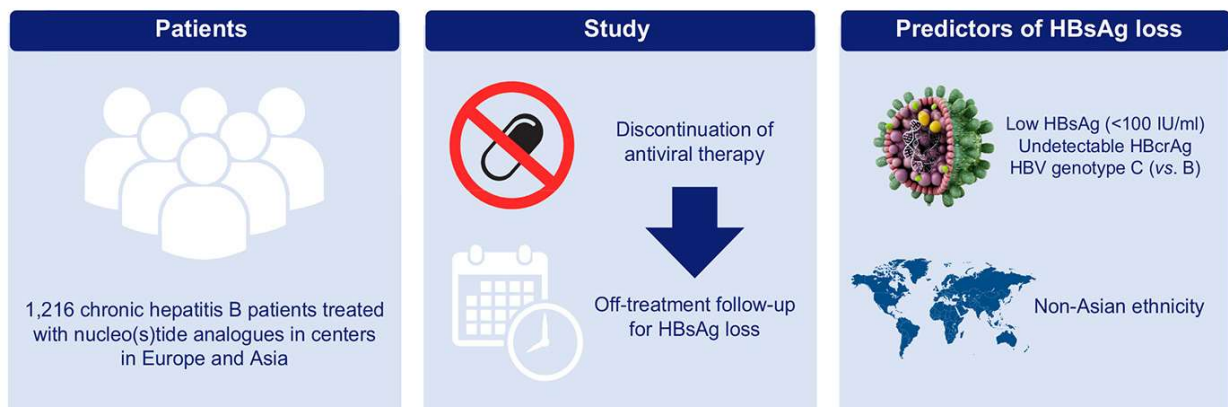
Hirode G et al., *Gastroenterology*. 2022;162(3):757-771



H. Wedemeyer 06-2022  
Virushepatitis B

# HBsAg-Verlust nach Therapieende

Sonneveld MJ et al., *J Hepatol* 2022; 76: 1042-50



H. Wedemeyer 06-2022  
Virushepatitis B



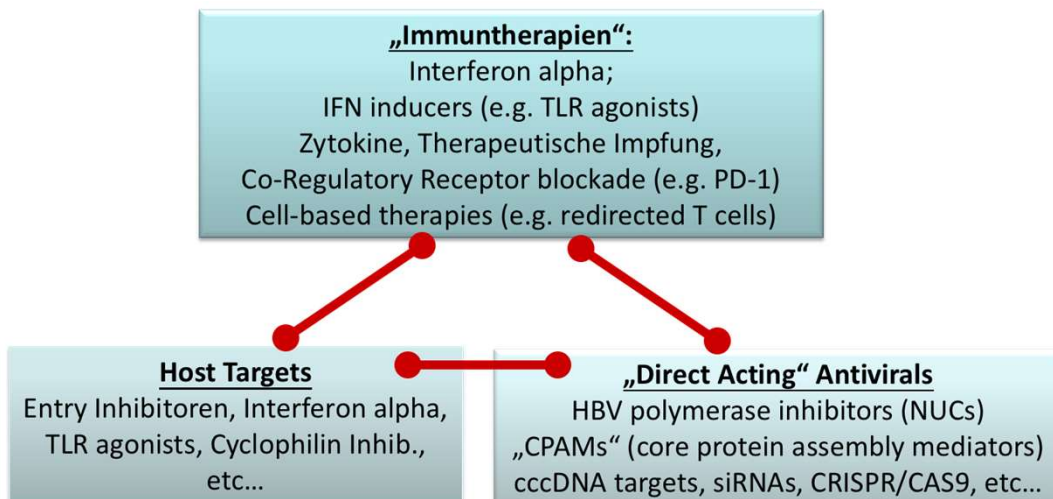
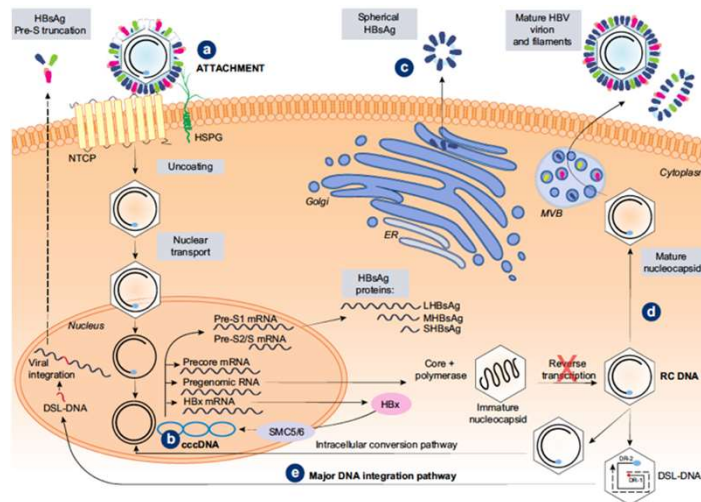
## Beendigung einer antiviralen Therapie mit Nukleosid- oder Nukleotidanaloga

- Von DGVS-Leitlinie und EASL-CPG empfohlen  
Fortgeschrittene Fibrose muss in jedem Fall ausgeschlossen werden  
mehr als 2 Jahre HBV-DNA negativ unter Therapie  
*Unterschied ETV/TDF: früherer HBV-DNA Relapse nach TDF als nach ETV  
Cornberg et al. J Infect Dis. 2018;218:1480-1484.*
- **Gute Kandidaten:**  
**kaukasische Patienten HBsAg <1.000 IU/ml**  
**asiatische Patienten HBsAg <100 IU/ml.**
- **Behandlungsfehler, eine Beendigung nicht zu versuchen?**

## Neue antivirale Strategien gegen Hepatitis B

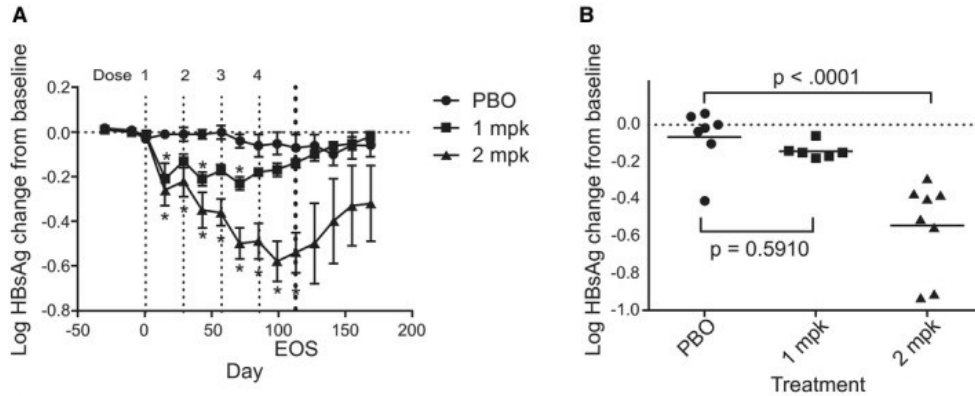
# Ziel neuer Therapien: Funktionelle Heilung (=HBsAg Verlust)

Cornberg et al., J Hepatol 2017 Feb;66(2):398-411.



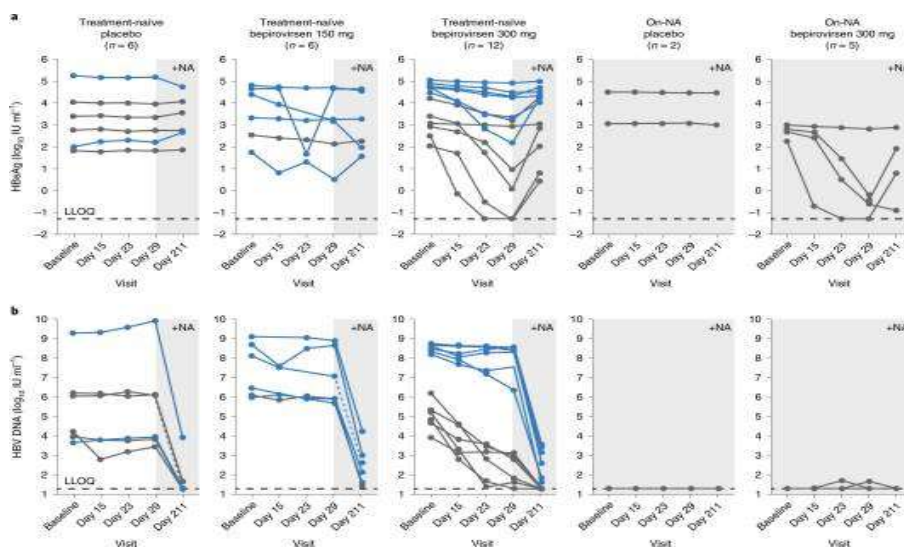
## RNAi to treat Hepatitis B: HBsAg decline with ARC520

Yuen MF et al. *Hepatology* 2020; 72: 19-31 und Yuen MF et al. *Gut* 2022 71: 789-97



## Bepirovirsen in hepatitis B patients

Yuen MF et al., *Nat Med.* 2021;27(10):1725-1734



# Core Inhibitors

Class I: large aggregates

Class II: empty particles

**NVR-3-778:** Yuen MF et al., *Gastroenterology* 2019; 156: 1392-1403

**JNJ 6379:** Zoulim et al., *Gastroenterology* 2020; 159: 521-33

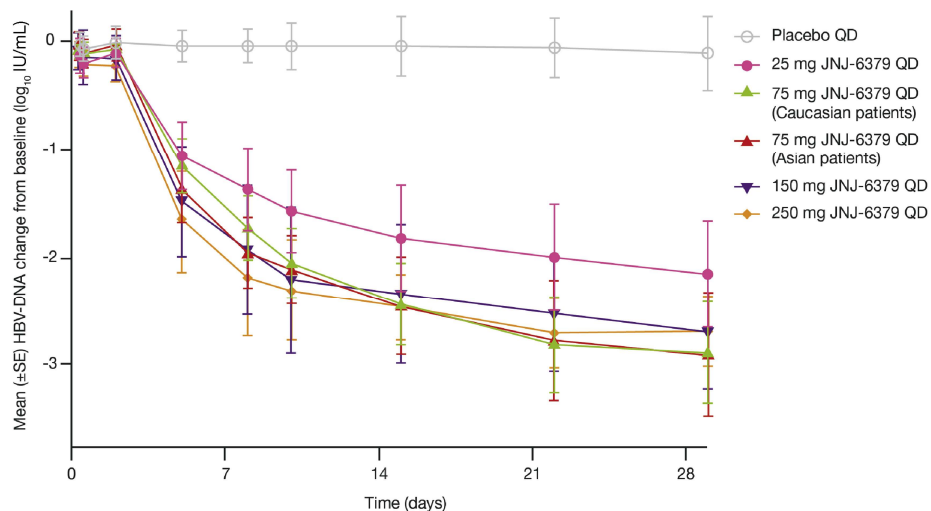
**RO7049389:** Yuen MF et al., *Lancet Gastroenterol & Hepatol* 2021, epub Sep

**Vebicovir :** Yuen MF, *Lancet G&H*; epub Feb 2020

Yuen MF et al., *J Hepatol* 2022, epub Apr 20

## JNJ-6379 to treat hepatitis B

Zoulim et al. *Gastroenterology* 2020; 159: 521-33

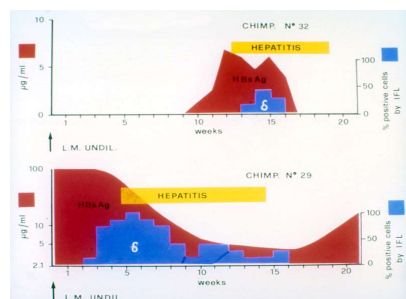


## Hepatitis B: Zusammenfassung

- HBV RNA und HBcrAg als neue diagnostische Marker
- Minimale Unterschiede im Restrisiko für HCC zwischen ETV und TDF
- TAF bei Patienten mit Niereninsuffizienz und vorheriger Exposition mit Lamivudin (da Kreuzresistenz LAM/ETV)
- Nuc-Therapien können (sollten?) bei Patienten ohne Zirrhose nach >2 Jahren bei ausgewählten Patienten beendet werden
- Neue Therapien mit dem Ziel einer funktionellen Heilung sind in klinischer Entwicklung

## Hepatitis D

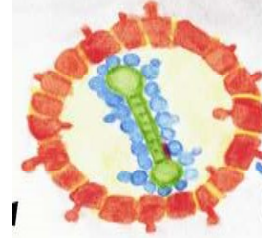
Mario Rizzetto





## Das Hepatitis D (delta)- Virus

- Defektes Virus, HBsAg (vom Hepatitis B Virus) als Hülle
- 10-25 Millionen anti-HDV-positive Patienten
- Verursacht die schwerwiegendste Form der Virushepatitis häufig Entwicklung von Leberzirrhose und HCC



*Calle Serrano et al.,  
Semin Liver Dis. 2012;*

*Lempp et al.,  
Nature Reviews Gastro. & Hepatol., 2016*

*Wedemeyer et al., J Hepatology, 2020*

## Nachweis einer HDV-Infektion ohne HBsAg bei HCV-Infizierten!!

*Chemin I et al., Hepatology. 2021 Feb;73(2):861-864.*

160 HCV RNA positive sera from Venezuela  
aged 12-85 years (mean 48.5 ± 16.8 years)  
HCV genotypes: 50% G1, 43% G2, 6.4% G3, 0.7% G6

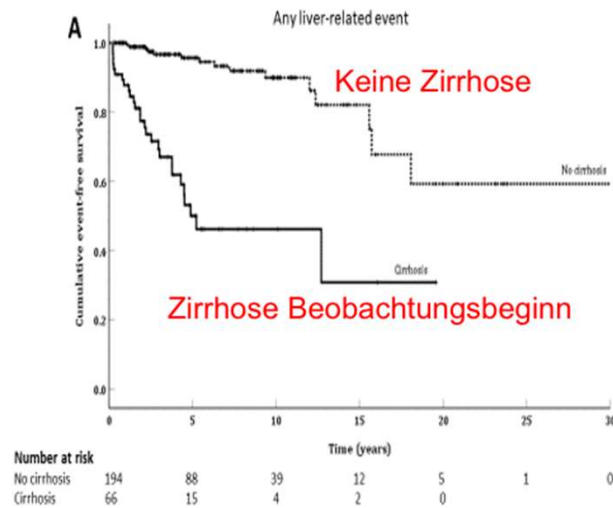
2/160 anti-HDV positive (1.25%)

1/2 HDV RNA positive by nested RT-PCR

ID	Age	Sex	HCV genotype	HBsAg <sup>1</sup>	Anti-HBc <sup>1</sup>	HBV DNA <sup>2</sup> (qPCR and ddPCR)	Anti-HDV Diasorin OD/Cutoff <sup>3</sup>	Anti-HDV LIAISON <sup>4</sup>	HDV RNA <sup>5</sup>	HDV genotype	Risk factor
3712	52	F	2	-	-	-	0.404	1.96 AU/ml	+	1	unknown
3724	61	F	1a	-	-	-	0.156	7.38 AU/ml	-	-	unknown

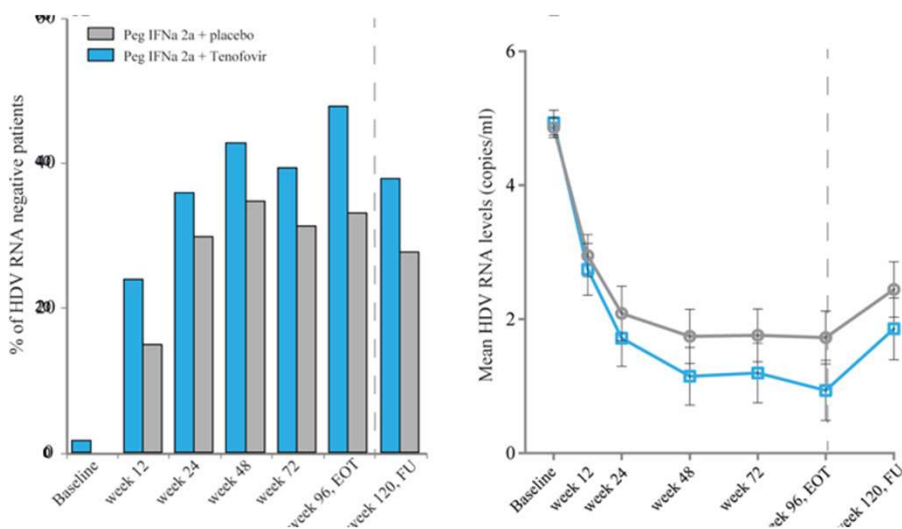
# Schwerer natürlicher Verlauf einer Hepatitis D

Kamal H, ..., Wedemeyer H, Aleman, *Hepatology* 2020 epub



# Ansprechen auf die Therapie mit PEG-IFN $\alpha$ -2a plus TDF / Placebo

Wedemeyer et al., *Lancet Infect. Dis.* 2019; 19:275-286



# Spät rückfälle nach initial erfolgreiche PEG-IFNa-Therapie Keine sichere Ausheilung einer Hepatitis D!

Wranke et al. J Viral Hepat. 2020 Dec;27(12):1359-1368.

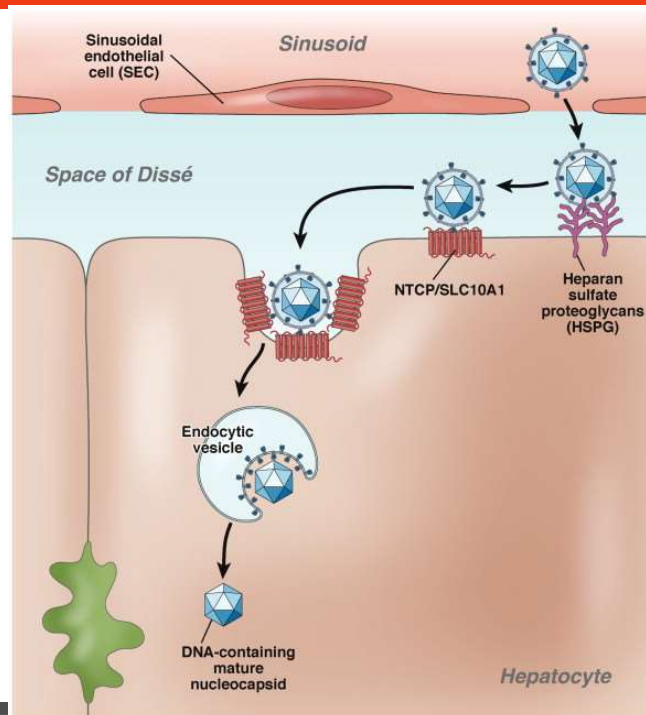
ID	HDV RNA EOT	y1	y2	y3	y4	y5	y6	y7	y8	y9	y10
101	pos	Neg	neg	neg	x	neg	x	neg	x	x	neg
118	pos	Neg	neg	x	neg	X	x	neg	x	x	x
124	pos	X	pos	pos	pos	X	x	x	x	x	x
201	neg	X	pos	x	x	X	neg	pos	pos	pos	pos
202	neg	Neg	x	pos	x	X	x	pos	neg	neg	pos
204	pos	Neg	x	x	x	X	x	x	x	x	x
205	neg	X	x	x	pos	neg	neg	neg	neg	neg	neg
206	neg	X	x	x	x	neg	neg	x	x	x	x
207	neg	Neg	neg	neg	x	X	neg	pos	x	pos	x
208	neg	X	pos	x	neg	X	neg	pos	pos	pos	pos
216	neg	X	x	pos	x	neg	x	x	x	x	pos
217	pos	X	x	pos	x	X	x	x	x	x	x
218	pos	X	x	x	neg	X	x	x	x	x	x
220	neg	X	x	x	x	X	x	x	x	x	neg

Individual virologic results for all patients who reached HDV RNA negativity at week 72:

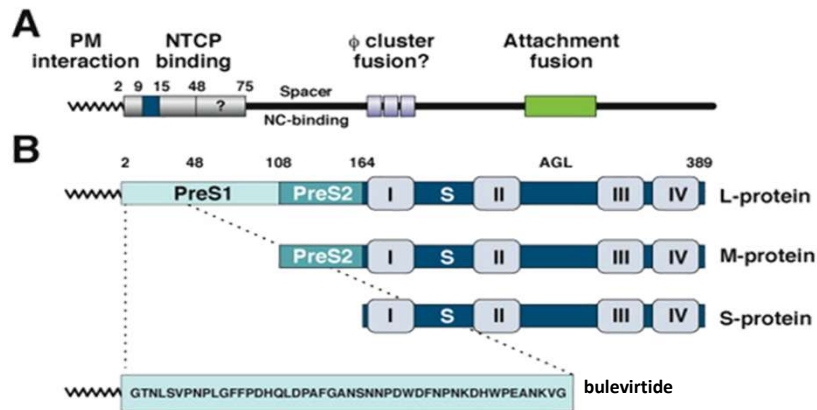
X indicates no data available (HDV RNA). HBsAg negative results are marked in blue and retreatment of the patients with interferon is marked in red

## Model of HBV entry into hepatocytes

Urban et al, Gastroenterology 2014; 147(1):48-64



## Bulevirtide (Myrcludex B)



## Bulevirtide



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

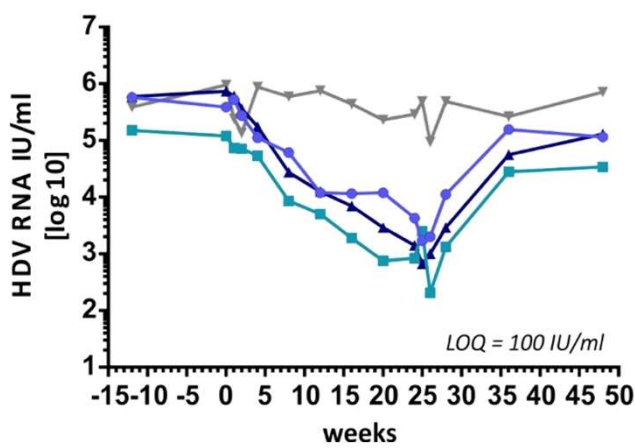
EMA/312782/2020 EMEA/H/C/004854

**Hepcludex (*bulevirtide*)**

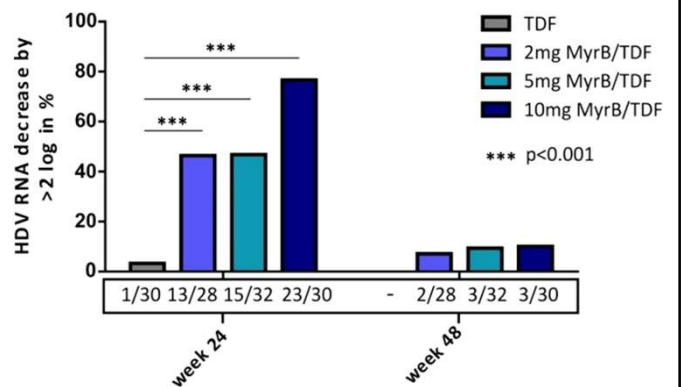
An overview of Hepcludex and why it is authorised in the EU

# Bulevirtide

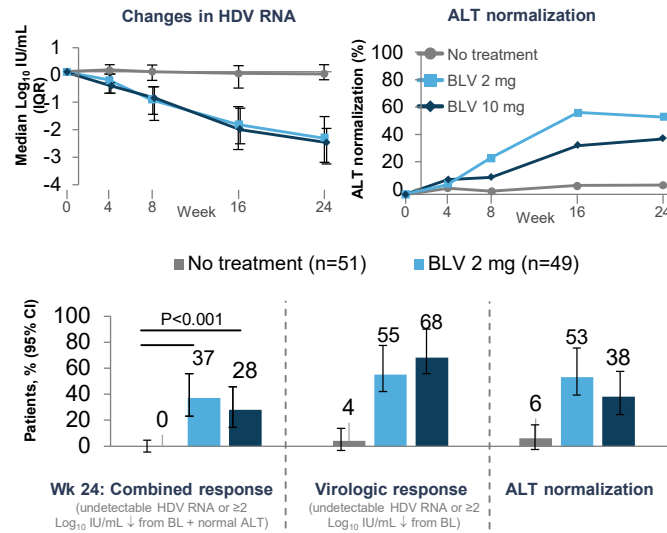
## Bulevirtide: Dose dependent HDV RNA decline



HDV RNA response: 2log decline or undetectable



# Bulevirtide monotherapy: first results of the 301 phase 3 study

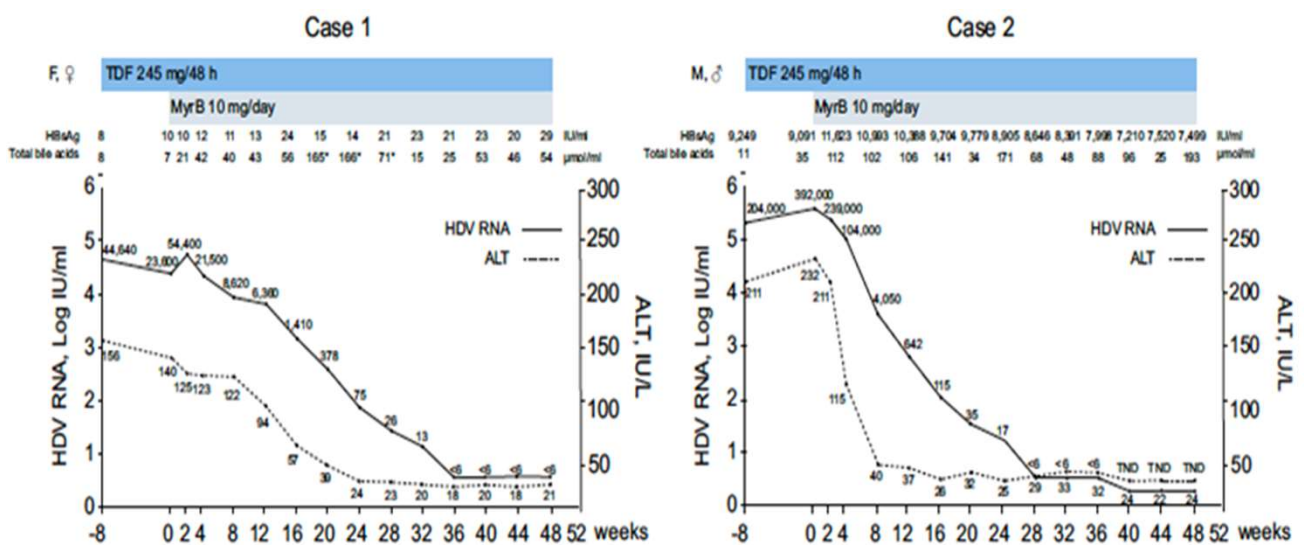


H. Wedemeyer 06-2022  
 Wedemeyer H, et al. EASL 2021, #LBP-2730  
 Virushepatitis B

Wedemeyer et al. EASL ILC 2021

# Bulevirtide (Myrcludex B) to Treat Hepatitis D

Loglio, A et al. J Hepatol 2019; 71: 834-39 & J Hepatol. 2022 Feb;76(2):464-469.

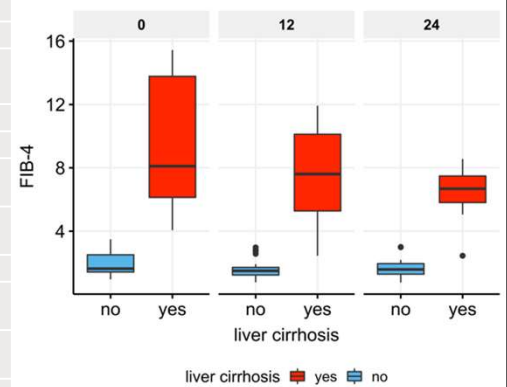


H. Wedemeyer 06-2022  
 Virushepatitis B

# Bulevirtide treatment in Germany

Christopher Dietz et al., ILC 2022

Parameter	Baseline (n=109)	Week 12 (n=47)	Week 24 (n=26)
<b>Log10 HDV-RNA Median</b>	5.7	4.5 (p<0.001)	3.5 (p<0.001)
<b>2log reduction</b>	/	4/47	11/26
<b>Viral non-response (&lt; 1log reduction)</b>	/	<b>20/47</b>	<b>4/26</b>
<b>ALT (U/l) Mean ± SD</b>	116 ± 105	53 ± 30 (p<0.001)	47 (p<0.001)
<b>AST (U/l) Mean ± SD</b>	90 ± 64	49 ± 17 (p<0.001)	37 (p<0.001)
<b>Albumin (g/l) Mean ± SD</b>	41 ± 5.4	40 ± 6 (p=0.36)	42 (p=0.19)
<b>Bilirubin (µmol/l) Mean ± SD</b>	15 ± 10.4	17 ± 12 (p=0.75)	14 (p=0.83)
<b>INR Mean ± SD</b>	1.2 ± 0.1	1.2 ± 0.2 (p=0.15)	1.1 (p=0.55)
<b>Platelets (10<sup>3</sup>/µl) Median</b>	125	115 (p=0.42)	159 (p=0.03)
<b>Bile salts (µmol/l) (n=15)</b>	17 ± 19	60 ± 75 (p<0.001)	49 ± 49 (p<0.001)
<b>FIB-4 Median</b>	2.8	2.5 (p<0.001)	1.9 (p=0.006)



H. Wedemeyer 06-2022  
Virushepatitis B

59

## Bulevirtide + PEG-IFNa-2a

H. Wedemeyer 06-2022  
Virushepatitis B

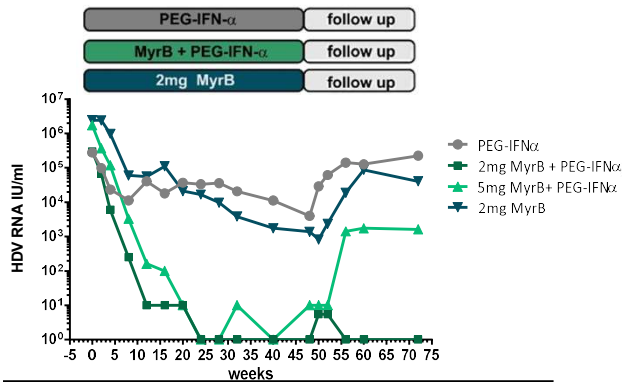
60



### Myr203 Study:

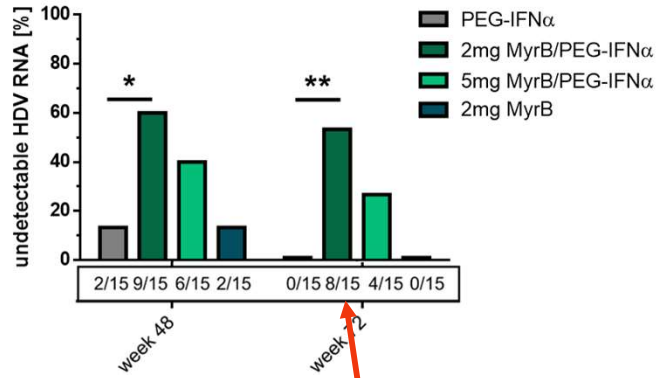
off-treatment HDV RNA response almost only if HBsAg declines

Median HDV RNA levels



Median serum HDV RNA log reduction	week 48	week 72
PEG-IFNα	-1.30	-0.26
2mg MyrB + PEG-IFNα	-4.81	-4.04
5mg MyrB + PEG-IFNα	-5.59	-1.48
2mg MyrB	-2.84	-1.08

Primary endpoint: undetectable HDV RNA at week 72

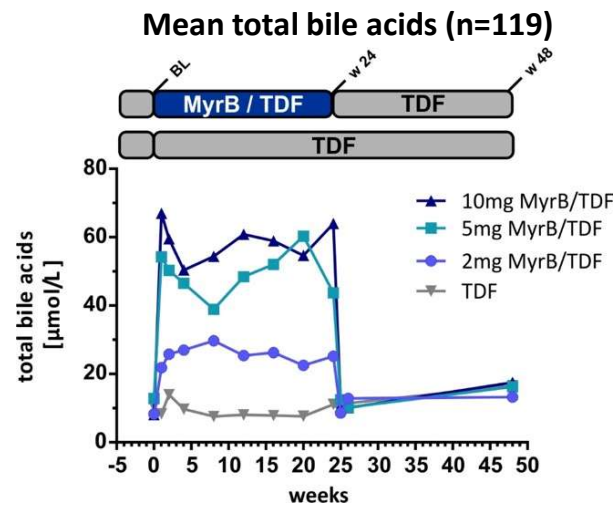


➤ 5 HBsAg negative/very low!

Two-tailed Fisher's Test \* p= 0.0209; \*\* p=0.0022

## Bulevirtide: Sicherheit

## Bulevirtide treatment induces bile acid increase



## Bulevirtide injections: T-cell driven allergic cutaneous reaction complicating treatment of hepatitis delta virus infection with bulevirtide



# Bulevirtide: Wie lange behandeln? Alternativen bei Non-Response?

H. Wedemeyer 06-2022  
Virushepatitis B

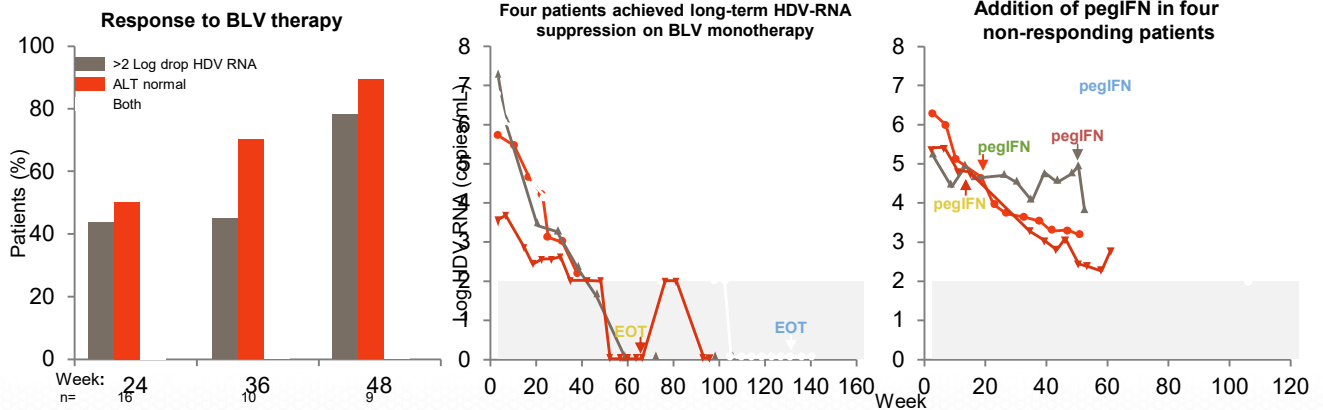
65

## Efficacy of long-term treatment of chronic hepatitis D patients with bulevirtide: Results of a “real world” study

### Real-world use of bulevirtide in 17 patients with HDV

- Mean age: 50.2 years
- C/P A: 11 (65%)
- Prior pegIFN: 13 (76%)
- BLV 2 mg/day: 15 (88%)
- BLV 10 mg/day: 2 (12%)
- BLV combined with NUCs: 15 (88%)

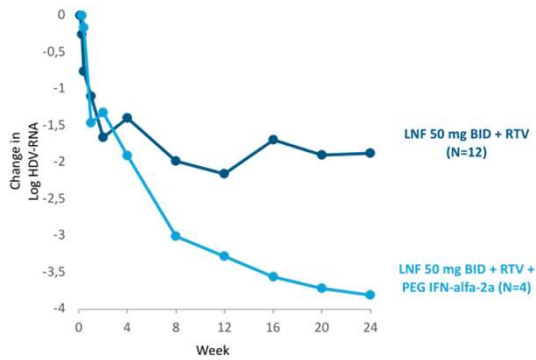
- **BLV responder:** continuous decline in HDV RNA
- **Partial responder:** no further decline following initial >2 Log HDV RNA decline
- **Non-responder:** no decline in HDV RNA >2 Log



Binter T, et al. AASLD 2021. #P691

66

## Lonafarnib to treat Hepatitis D



### A D-LIVR study design

	48 weeks	24 weeks
n=175	LNF + RTV	Follow up
n=125	LNF + RTV pegIFN $\alpha$ -2a	Follow up
n=50	pegIFN $\alpha$ -2a	Follow up
n=50	Placebo	Follow up

H. Wedemeyer 06-2022  
Virushepatitis B

Yurdaydin et al., Hepatology 2021 epub and Stephan Urban et al. Gut 2021;70:1782-1794

67



68

## Bulevirtide with or without PEG-IFNa

Synergistic effects on HDV RNA but inverse dose effects on HBsAg

Bulevirtide	PEG-IFNa	HDV RNA	HBsAg
2 mg		↓	–
10 mg		↓↓	–
2mg	+	↓↓	↓↓↓
5mg	+	↓↓↓	↓↓
10mg	+	↓↓↓↓	↓/–

???

*Role of bile acid increase?*