

Hepatitisviren: Neues zu Hepatitis A bis E

Deutsche Leberhilfe, 18.11.2020

Jörg Petersen
Leberzentrum Hamburg im
IFI Institut für Interdisziplinäre Medizin
an der Asklepios Klinik St. Georg Hamburg

Email: petersen@ifi-medizin.de



Disclaimer:

Dieser Vortrag wurde vom präsentierenden Redner angefertigt und spiegelt dessen Meinung wider.

Disclosures:

Jörg Petersen hat Honorare für Vorträge/Advisory Boards von AbbVie, Arrowhead, Assembly Pharma, BMS, Contravir, Falk, Gilead, GSK, Hepion, Intercept, Janssen, Merck/MSD, Merz, Novira, Shire, Takeda erhalten.

Virale Hepatitiden

Hepatitis A

Hepatitis B

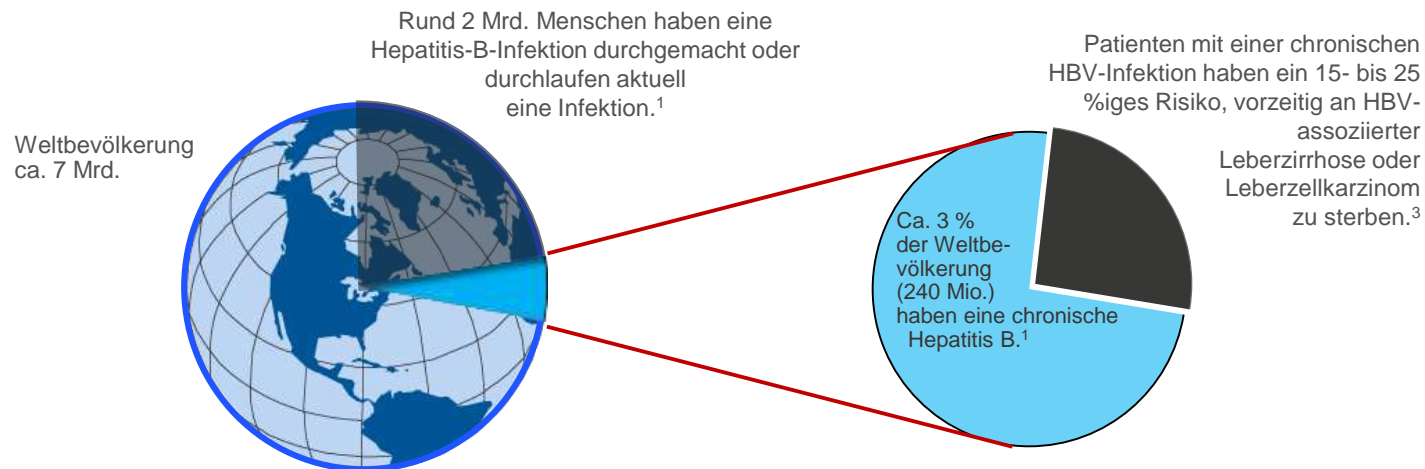
Hepatitis C

Hepatitis D

Hepatitis E

HBV Epidemiologie weltweit

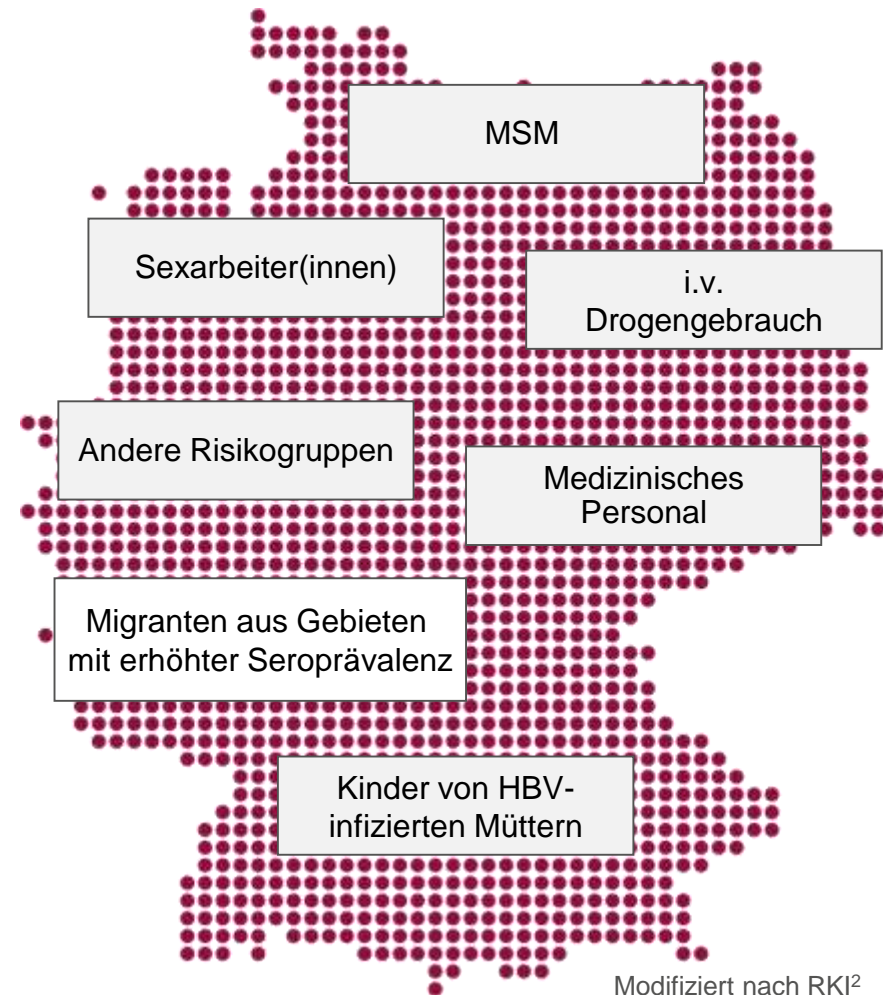
- Weltweit haben rund 2 Milliarden Menschen eine HBV-Infektion durchgemacht oder durchlaufen aktuell eine Infektion.¹
- Ca. 240 Mio. Menschen leiden an einer chronischen HBV-Infektion.^{1,2}
- Ca. 780.000 Menschen sterben jährlich infolge einer HBV-Infektion.¹



HBV-Betroffenengruppen in Deutschland

	HBsAg-Prävalenz	Errechnete HBsAg-Träger
Ausländer, nicht in DE geboren	2,14 %	116.059
Aussiedler	3,5 %	90.889
Deutsche, ohne Aussiedler*	0,49 %	290.286
Gesamtbevölkerung*	0,75 %	503.040

Schätzungen auf der Basis von Bevölkerungsbewegungen (1950 bis 2003) und der Seroprävalenz in den Herkunftsländern.¹



Modifiziert nach RKI²

Hepatitis B Impfquote Deutschland

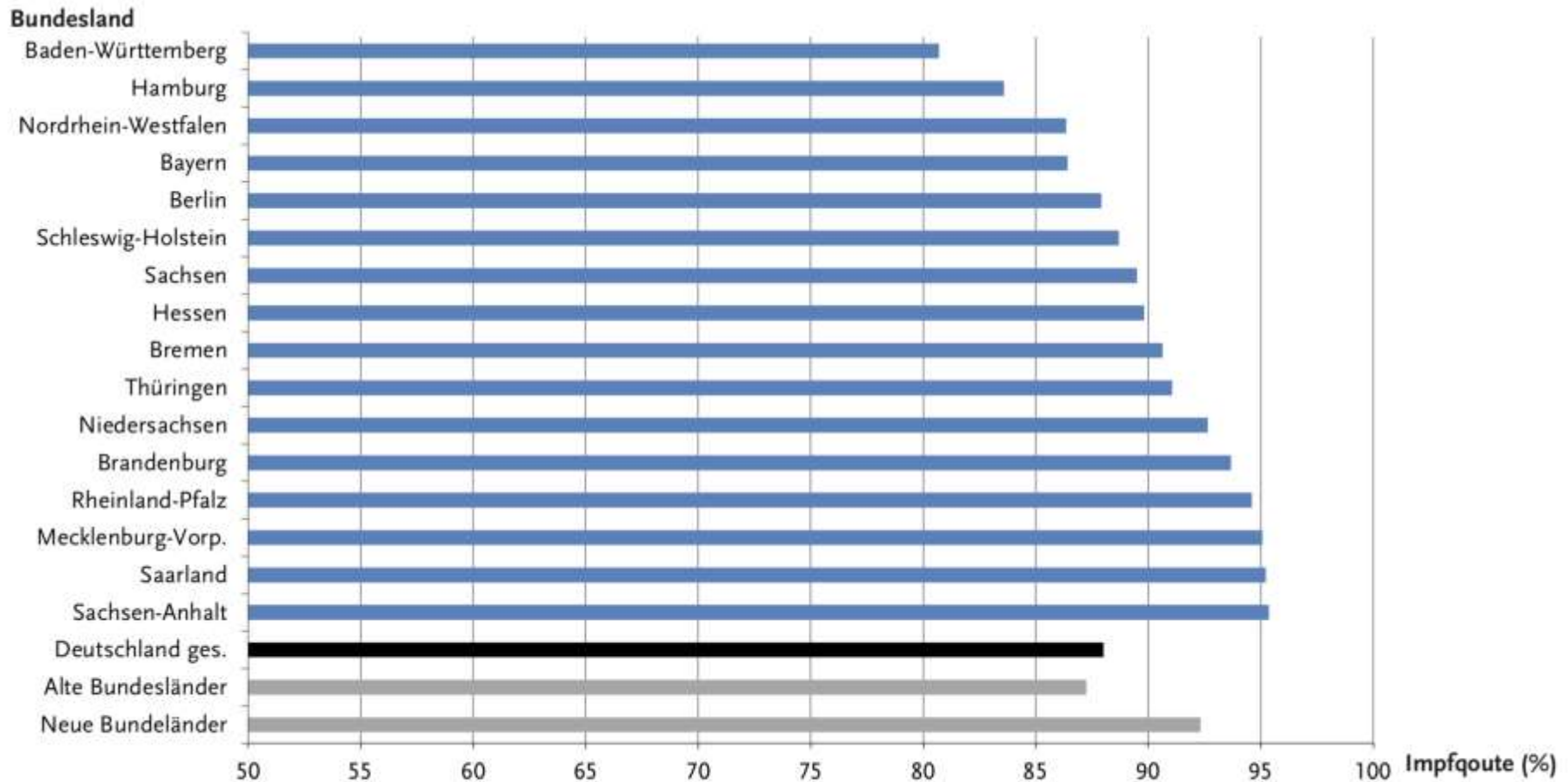
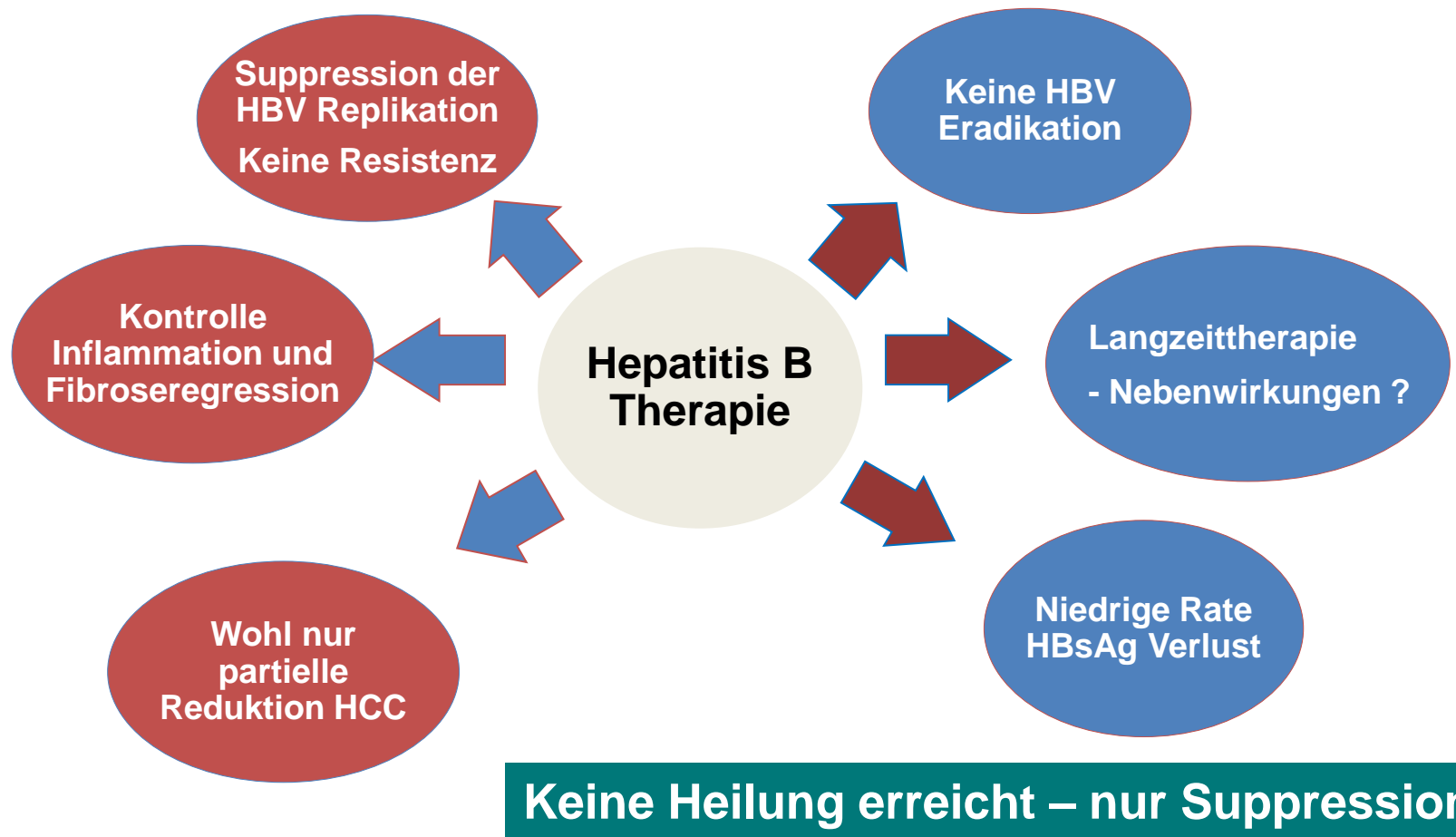


Abb. 6: Hepatitis-B-Impfquoten bei den Schuleingangsuntersuchungen in Deutschland 2015 (Datenstand: April 2017)³¹

HBV Prävention

- Seit 1982: aktive Immunisierung möglich
- **StIKo 1996** (Ständige Impfkommision)-
Empfehlung:
Aktive Immunisierung bei
 - Säuglingen und Kleinkindern
 - Nachholen der Grundimmunisierung von bis dahin noch ungeimpften Kindern und Jugendlichen möglichst vor der Pubertät
 - Erwachsenen Personen mit erhöhtem Infektionsrisiko
 - Heil- und Pflegeberufe
 - Vorliegende Immundefizienz und andere Erkrankungen, die einen besonders ungünstigen Verlauf einer HBV-Infektion bewirken können
 - Erhöhtes berufliches oder nichtberufliches Expositionsrisiko
 - Mit Reiseindikation*

HBV Therapie mit oralen NUCs: sehr einfach ! was wurde erreicht, was nicht ?



Effektivität einer oralen HBV-Therapie - klinisch

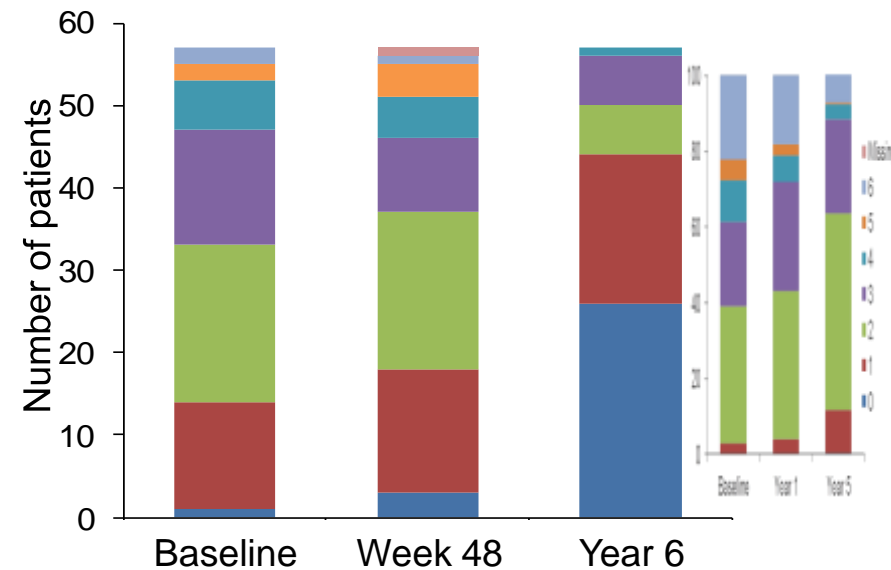
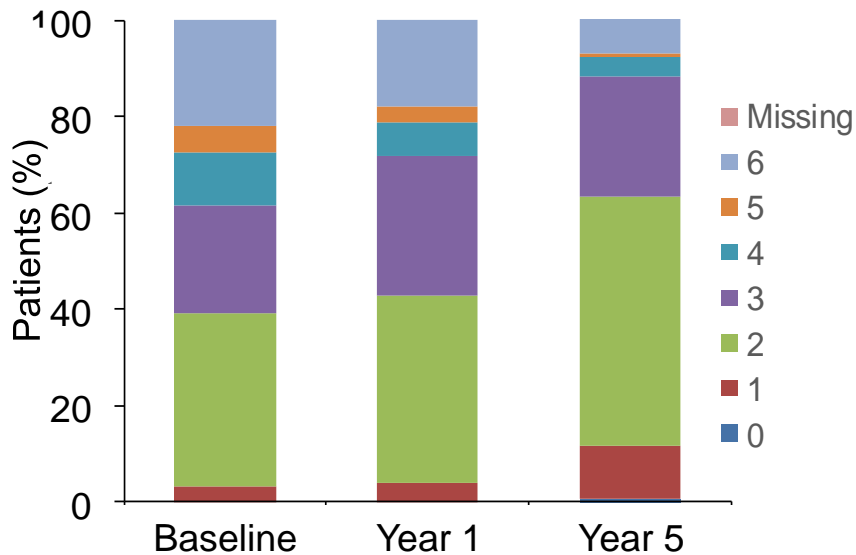
- Studien mit gepaarten Leberbiopsien, Rückbildung der Fibrose

Tenofovir (n=348)

Entecavir (n=57)

Ishak fibrosis score

Ishak fibrosis score

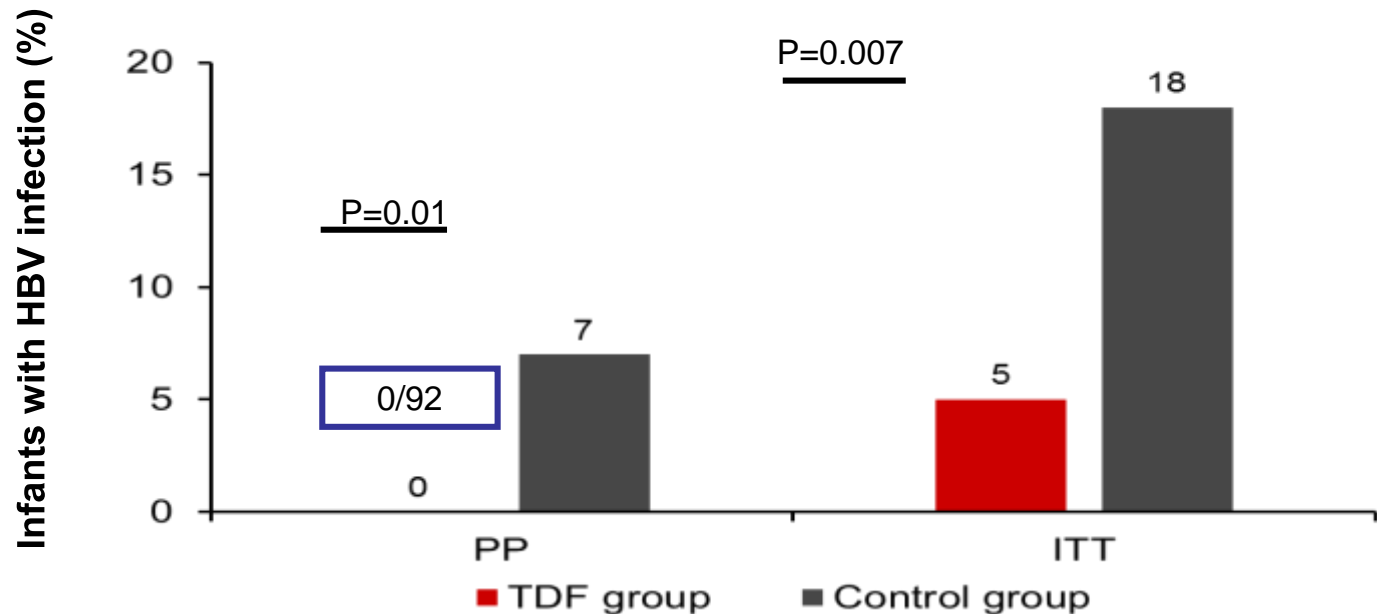


Risiken der HBV Reaktivierung

Disease	Drugs	Virus
<p>BMT</p> <p>SOTs</p> <p>HIV</p> <p>Rheum</p> <p>IBD</p>	<p>HIGH</p> <p>Rituximab</p>	<p>HBsAg- anti-HBc+</p>
	<p>combined therapy</p> <p>MEDIUM</p> <p>TNFa-inhibitors Other biological DMARDs</p> <p>Leflunomide Methotrexate</p> <p>Cyclophosphamide</p> <p>Combination therapies</p> <p>Medium/high-dose prednisone (>7.5 mg/die)</p>	<p>HBsAg+</p>
	<p>LOW</p> <p>Calcineurin inhibitors</p> <p>Azathioprine 6-mercaptopurine</p>	
	<p>NULL</p> <p>Low-dose prednisone (<7.5 mg/die)</p> <p>Sulfasalazine Hydroxychloroquine</p>	
	<p>RISK</p>	

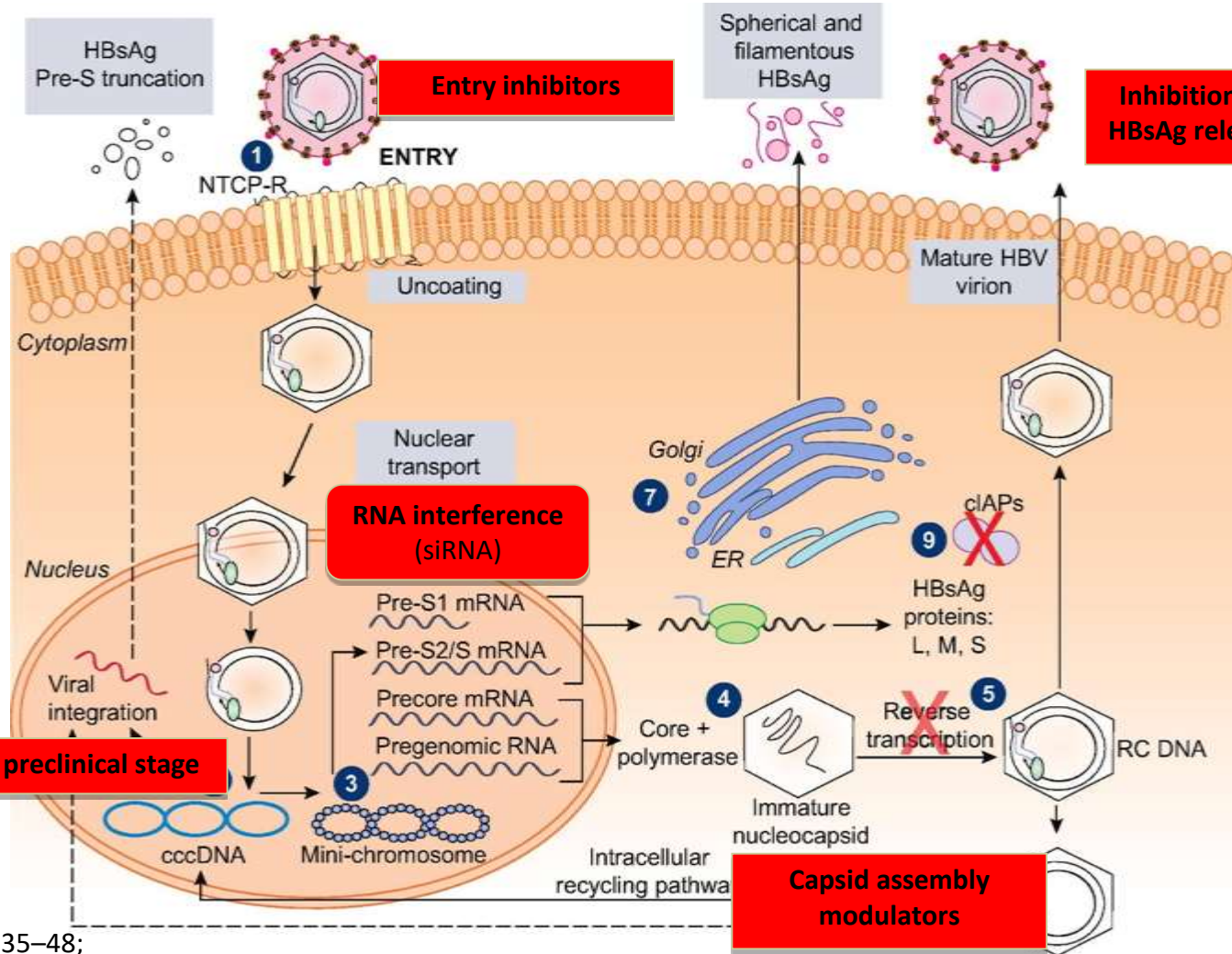
Schwangerschaft: Indikation zur Therapie wenn Viruslast >200.000 IU/ml

Verhinderung der Übertragung von der Mutter auf das Neugeborene:
TDF von Woche 30 – 4 Wochen postpartum



Funktionelle Heilung (HBsAg Verlust) durch neue Medikamente bei begrenzter Therapiedauer?

Stimulation of innate and / or adaptive immunity



Targeting cccDNA – preclinical stage

Capsid assembly modulators

Inhibition of HBsAg release

Petersen J, et al. J Hepatol 2016;65:835–48;

Koffas A, Petersen J, Kennedy PT. Antiviral Research 2020 DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.10478

Dandri M and Petersen J. Infection and drug resistance 2020;13:3873-86

Hepatitis A

Hepatitis B

Hepatitis C

Hepatitis D

Hepatitis E

Delta Hepatitis: schwerste Form der chronischen Virushepatitiden



Chronische Hepatitis D ist die **schwerwiegendste Form der viralen Hepatitis**.¹



Schätzungsweise sind weltweit mindestens **15-25 Mio. Menschen** infiziert.²



Innerhalb von 5-10 Jahren entwickeln **70% der Patienten** eine Leberzirrhose.^{3,4}



Chronische Hepatitis D geht mit einer **2-3fach erhöhten Mortalitätsrate** und der Entstehung von Leberzellkarzinomen einher.^{5,6}

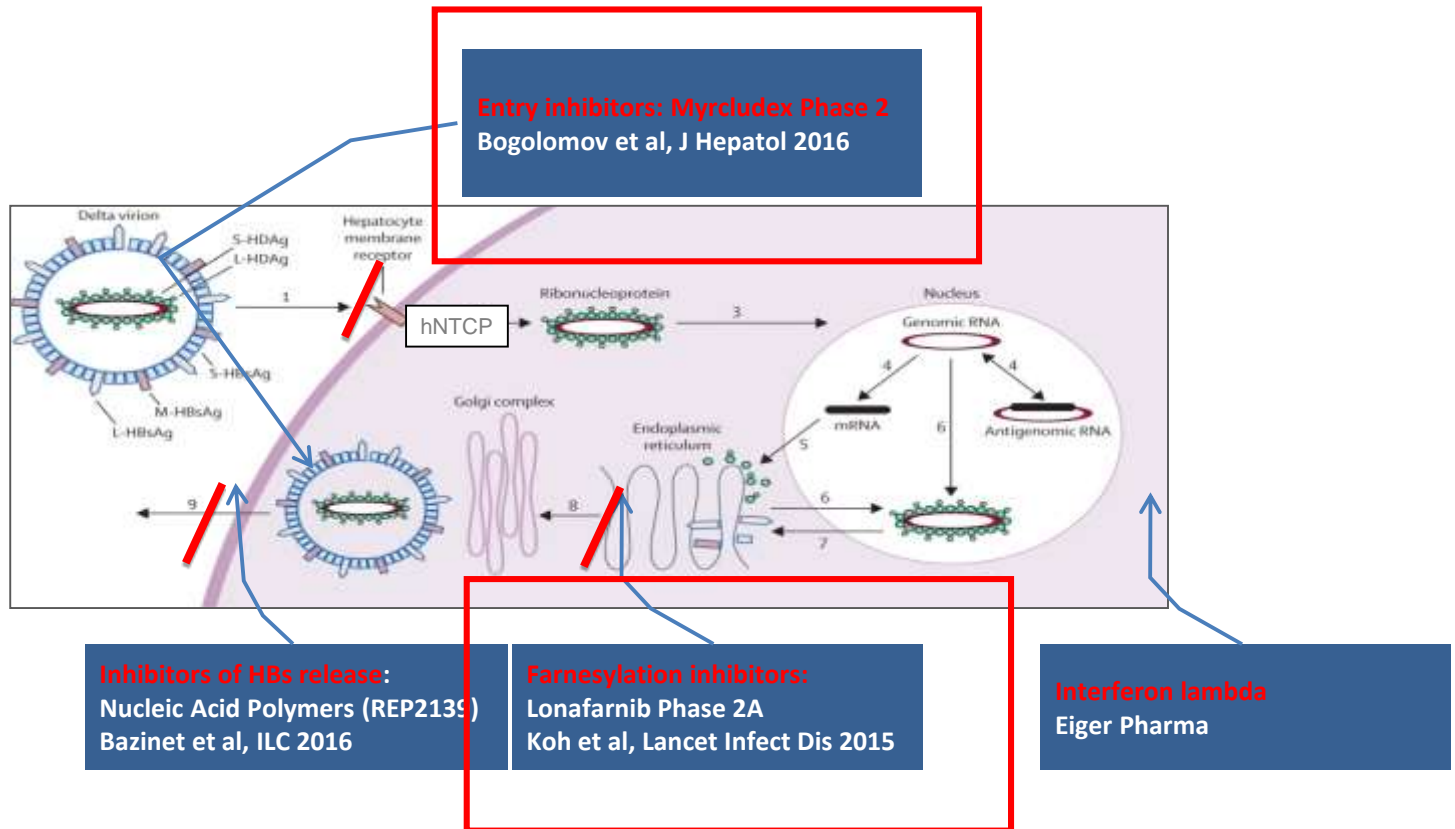


80% aller Superinfektionen nehmen einen chronischen Verlauf an und verschlechtern die Prognose drastisch.⁷

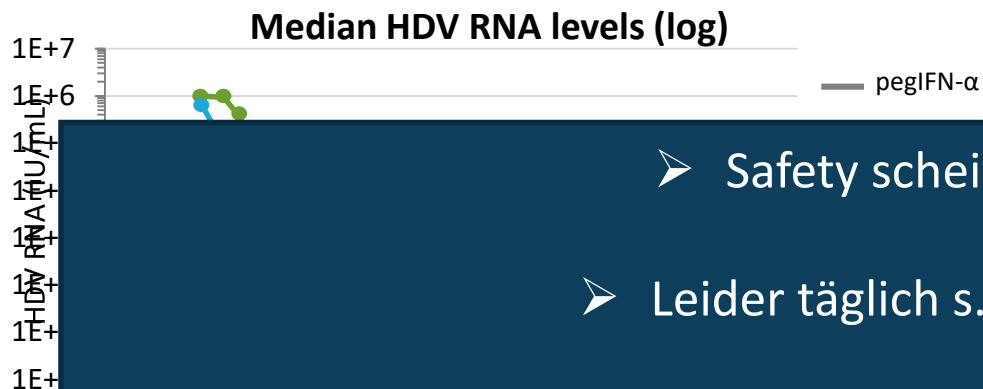
¹ Wedemeyer et al., 2010
² WHO, Global hepatitis report, 2017
³ Rizzetto et al., 1983
⁴ Saracco et al., 1987
⁵ Fattovich et al., 2000

⁶ Rameo et al., 2009
⁷ Negro et al., 2014
<https://www.chirurgie-portal.de/innere-medizin/leberfibrose.html>

Neue Therapieansätze für HDV



Final results of a multicenter, open-label Phase 2 clinical trial (MYR203) to assess safety and efficacy of bulevirtide (**myrcludex B**) with pegIFN- α 2a in patients with **chronic HBV/HDV** co-infection



- Safety scheint relativ gut
- Leider täglich s.c. zu applizieren
- Dauer der Therapie noch unklar
- Teuer
- Zugelassen in D als Hepcludex®
 - (Myrcludex B)

Two-tailed Fisher's Test: $p=0.0209$, $p=0.0022$

Hepatitis A

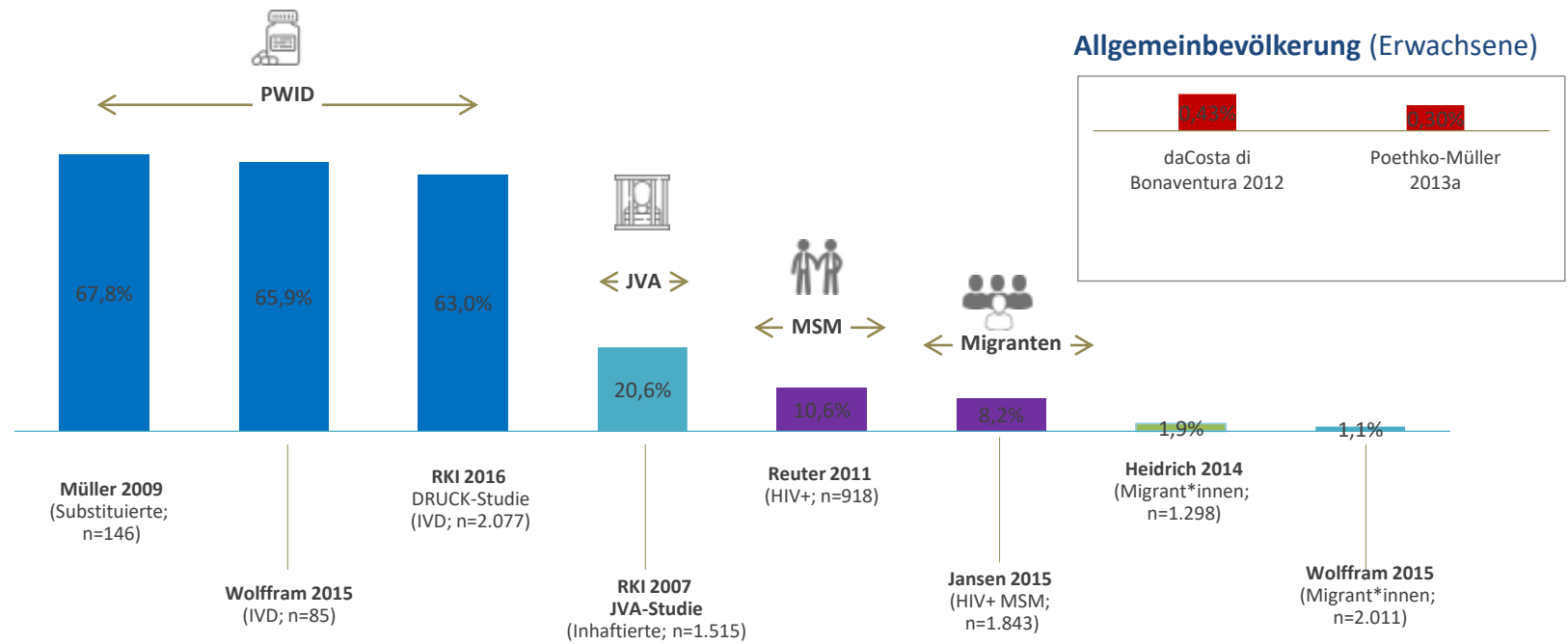
Hepatitis B

Hepatitis C

Hepatitis D

Hepatitis E

HCV-Prävalenz bei Risikogruppen



Therapieindikation: Seit 2015 wurde alles viel einfacher

- Die Bundesregierung (4/ 2016) unterstützt das Programm der WHO, die chronische Hepatitis C bis 2030 zu eradizieren.
- **Jeder Patient** mit einer chronischen Hepatitis C ist ein Kandidat für eine Behandlung.
- Wir heilen heute fast alle Patienten mit chronischer Hepatitis C

Therapie HCV: Deutschland (2020)

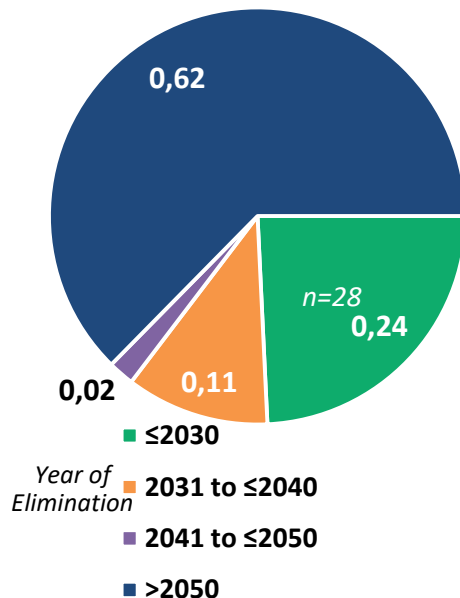
	Genotyp spezifisch	Pangenotypisch
Proteaseinhibitor (PI) + NS5A-Inhibitor	Grazoprevir + Elbasvir (GT1, 4)	Glecaprevir + Pibrentasvir
NS5A-Inhibitor + nukleotidischer Polymeraseinhibitor (NUC)	Ledipasvir + Sofosbuvir (GT1, 4-6)	Velpatasvir + Sofosbuvir
Proteaseinhibitor (PI) + NS5A-Inhibitor + nukleotidischer Polymeraseinhibitor (NUC)		Voxilaprevir + Velpatasvir + Sofosbuvir

Globaler Zeitplan für die HCV-Eliminierung in Ländern mit hohem Einkommen



Updated analysis of timing of HCV elimination based on a Markov disease progression model for 45 high-income countries

Länderstatus im Hinblick auf die HCV-Eliminierungsziele der WHO für 2030



n=1

11 Länder sind auf dem richtigen Weg zur HCV-Eliminierung bis 2030

- | | |
|------------------|---------------------|
| 2021 Iceland | 2028 Australia |
| 2021 Spain | 2029 Italy |
| 2024 Sweden | 2030 Canada |
| 2025 France | 2030 Germany |
| 2025 Switzerland | 2030 United Kingdom |
| 2027 Japan | |

Nur 24% der Länder mit hohem Einkommen sind auf dem Weg zur HCV-Eliminierung bis 2030. Screening und Ausweitung der Behandlung sind entscheidend, um die Eliminierung von HCV zu ermöglichen.

Empfehlungen des bng zur Therapie der chronischen Hepatitis C

- **Update Oktober 2019**
- **Wahrscheinlich keine neuen Zulassungen in den nächsten Jahren**



Hepatitis A

Hepatitis B

Hepatitis C

Hepatitis D

Hepatitis E

Hepatitis A

- Fäkal-orale Übertragung
(kontaminierte Nahrung, Kindergarten, Sexualkontakte)
- Keine Chronizität , Infektiosität ca. 1 Woche
- Prolongierte Verläufe aber nicht selten!
- Schwerere Verläufe bei älteren/ sehr jungen Patienten beschrieben
- Wahrscheinlich lebenslange Immunität
(auch nach Impfung)

HAV häufig Reise-assoziiert

- Studie in 13 europäischen Ländern HAV 2009 - 2015
- 18.839 bestätigte HAV-Fälle
 - 28% reiseassoziiert
- Davon knapp 40% Kinder < 15 Jahre

Hepatitis A

Rank	Destination country	Region	Travel-associated cases		
			n	%	% <15 years
1	Turkey	Other European countries	318	12.3	61.3
2	Egypt	Africa	279	10.8	14.7
3	Morocco	Africa	200	7.7	52.0
4	Pakistan	Asia	140	5.4	73.6
5	Afghanistan	Asia	130	5.0	80.0
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					
14					
14	France	EU 28	31	1.2	6.5
16	Ethiopia	Africa	29	1.1	79.3
17	Peru	Central and South America	28	1.1	25.0
18	Croatia	Africa	26	1.0	26.9
19	Philippines	Asia	25	1.0	24.0
20	Greece	EU 28	24	0.9	8.3
20	Thailand	Asia	24	0.9	8.3
Other destinations			731	28.3	25.2
Total			2,581	100	36.9

40% aller Reise-assoziierten Hepatitis-A-Fälle bei Reisen in die Türkei, Ägypten, Marokko, Pakistan und Afghanistan

Hepatitis A

- Impfen vor Reisen in Risikoländer (noch auf dem Weg zum Flughafen mgl..)
- 2 Impfungen 0/6-12 Monate bei gesunden Erwachsene
- Keine Booster Impfung bei gesunden Erwachsenen notwendig ¹
- Impfung schützt auch bei “Outbreak“

Hepatitis A

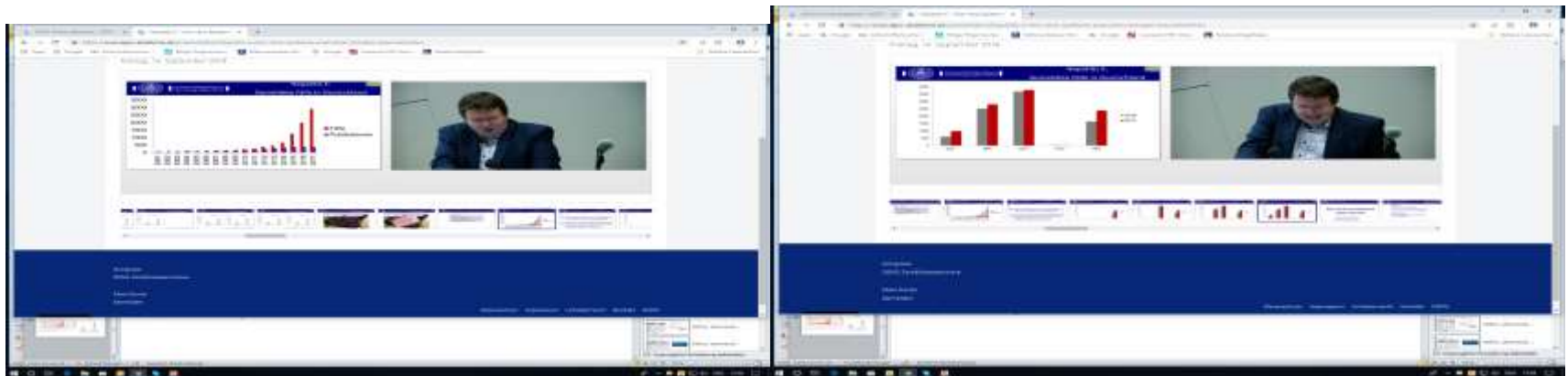
Hepatitis B

Hepatitis C

Hepatitis D

Hepatitis E

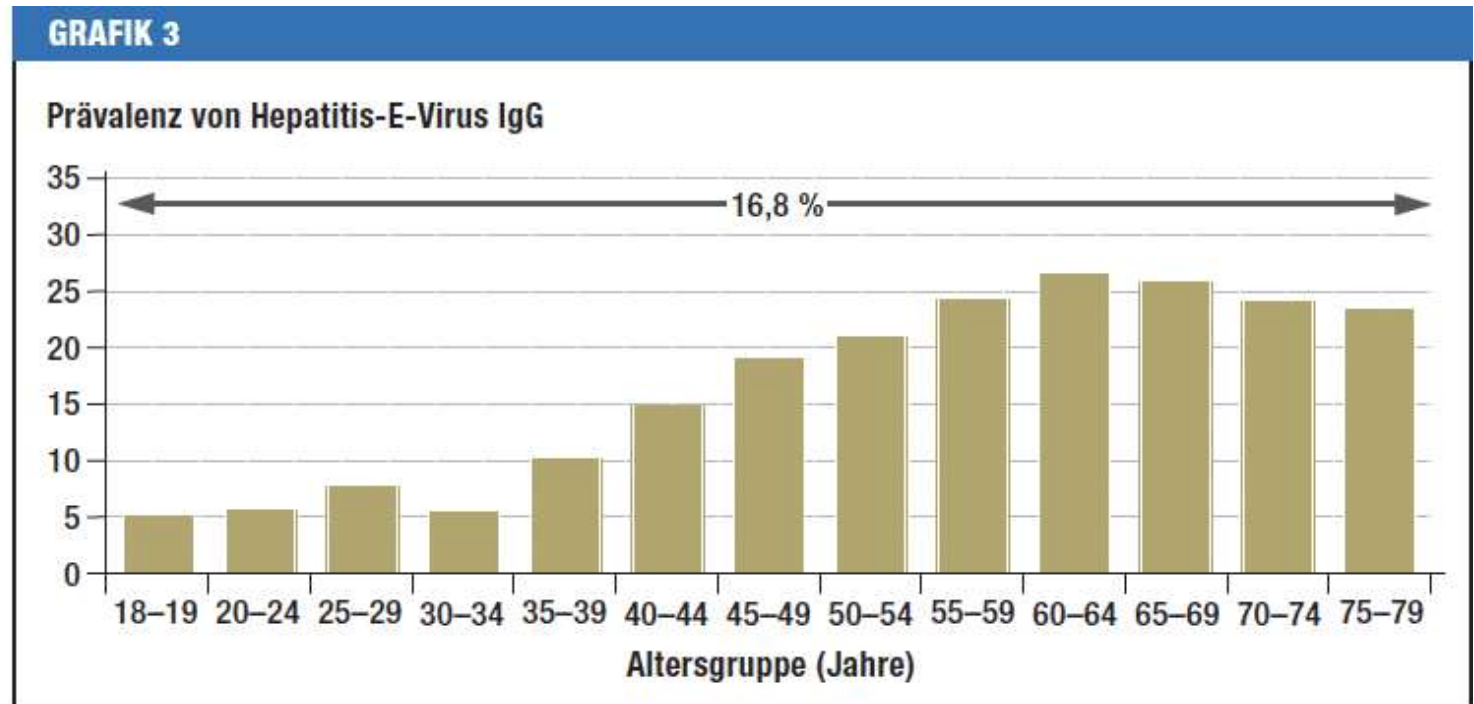
Hepatitis E – gemeldete Fälle Deutschland



- Anti-HEV IgG Seroprävalenz nahm in den Industrienationen in den letzten 10 Jahren leicht ab
- Gesteigerte Awareness in der Ärzteschaft

Seroprävalenz in Deutschland nach Alter

Prävalenz
von anti-HEV-Anti-
körpern in verschie-
denen Altersgrup-
pen in Deutschland
(Nachweis mittels
Blot-Verfahren [10])



Hepatitis E Genotype 3 Infection: Zoonose !



Bei Schweinemett ca. 30 - 40 % Chance auf HEV

Aber

Lidl ruft Wakame-Salat zurück „HEV“

HEV RNA has frequently been detected in meat of commercial pigs!

E.g. Bouwknecht et al. J Food Prot Dec 2007;

Feagins et al., J Gen Virol 2007; Kulkarni et al, J Med Virol 2008;

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Februar 2008

Hepatitis E Virus and in Organ Transplant Recipients

Ribavirin hilft (3 Monate) (+Zink)

...nar, M.D., Ph.D., Janick Selves, M.D., Jean-Michel Mansuy, M.D.,
Leila Ouezzani, M.D., Jean-Marie Péron, M.D., Ph.D., Joëlle Guitard, M.D.,
Olivier Cointault, M.D., Laure Esposito, M.D., Florence Abravanel, Pharm.D.,
Marie Danjoux, M.D., Dominique Durand, M.D., Jean-Pierre Vinel, M.D.,
Jacques Izopet, Pharm.D., Ph.D., and Lionel Rostaing, M.D., Ph.D.

Hepatitis E – Impfung (Hecolin, Innovax Biotech, China)

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Long-Term Efficacy of a Hepatitis E Vaccine

Jun Zhang, M.Sc., Xue-Feng Zhang, M.Sc., Shou-Jie Huang, M.Sc.,
Ting Wu, Ph.D., Yue-Mei Hu, M.Sc., Zhong-Ze Wang, B.Sc., Hua Wang, M.D.,
Han-Min Jiang, B.Sc., Yi-Jun Wang, M.Sc., Qiang Yan, M.Sc., Meng Guo, B.Sc.,
Xiao-Hui Liu, B.Sc., Jing-Xin Li, M.Sc., Chang-Lin Yang, B.Sc., Quan Tang, B.Sc.,
Ren-Jie Jiang, M.Sc., Hui-Rong Pan, Ph.D., Yi-Min Li, M.D., J. Wai-Kuo Shih, Ph.D.,
Mun-Hon Ng, Ph.D., Feng-Cai Zhu, M.Sc., and Ning-Shao Xia

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!



Jörg Petersen
IFI Institut an der
Asklepios Klinik St. Georg
Hamburg
email: petersen@ifi-medizin.de