



Highlights 2021: Hepatitis im Kontext von HIV

Jürgen K. Rockstroh

Das Jahr 2021 war ein schwieriges Jahr für die Virushepatitis, da leider durch die unverändert stattfindende COVID-19 Pandemie es zu erheblichen Einschränkungen und Rückschritten hinsichtlich der von der WHO vorgegebenen globalen Hepatitis Eliminations-Ziele gekommen ist. So wurde bislang eine 30% Reduktion neuer Hepatitis B und C Infektionen bis 2020 und eine 90% Reduktion bis 2030 vorgegeben. Darüber hinaus soll eine 10% Reduktion an Hepatitis B und C Erkrankungen bedingten Todesfällen bis 2020 erreicht werden, die 2030 dann sogar 65% betragen soll. Im von der WHO neu aufgelegten globalen Fortschritts Report 2021 zu HIV, Virushepatitis und sexuell übertragene Infektionen zeigt sich aber leider, dass diese Ziele für 2020 nicht nur verfehlt werden, sondern auch große Sorge besteht das mit den COVID-19 bedingten Einschränkungen es noch schwerer wird die vorformulierten Eliminations-Ziele zu erreichen (1). So war dann auch die Zahl der HBV- sowie HCV-Neuinfektionen weltweit mit jeweils 1.5 Millionen noch recht hoch. Dennoch lassen sich auch ein paar positive Trends festhalten. So zeigen neue Daten, dass mittlerweile 9.4 Millionen Menschen weltweit eine HCV Behandlung erhalten haben, was einen fast 10fachen Anstieg gegenüber dem Ausgangswert von einer Million

damals im Jahr 2015 aufweist. Erfreulicherweise ist die Ausweitung des HCV-Therapieangebotes erstmals mit einem Rückgang an HCV assoziierten Todesfällen durch eine fortgeschrittene Leber-Erkrankung verbunden. Insbesondere in Ägypten hat der universelle Zugang zur modern DAA-basierten HCV Therapie zur einer Abnahme HCV-bedingter Mortalität und auch HCV-Neuinfektionen geführt. Trotzdem bleiben HBV und HCV assoziierte Todesfälle weltweit mit 1.1 Millionen erschreckend hoch.

Im diesjährigen InXfo-Newsletter soll auf die Auswirkungen der COVID-19 Pandemie auf Hepatitis-Testangebote sowie neue Therapieeinleitungen eingegangen werden. Des Weiteren sollen Fortschritte bei der HCV-Microelimination vorgestellt und diskutiert werden. Bei der HIV und Hepatitis B Koinfektion gibt es interessante Daten zum Langzeitverlauf unter einer Tenofovirhaltigen dual wirksamen antiviralen Therapie. Neu waren 2021 auch epidemiologische Daten zur Hepatitis Delta (D) Infektion bei HIV-Koinfizierten. Eine große Erneuerung ist darüber hinaus auch das Verfügbarwerden einer neuen Hepatitis D spezifischen Therapie mit Bulevirtid. Dies alles soll anschließend vorgestellt und diskutiert werden.

AUSWIRKUNGEN DER COVID-19 PANDEMIE AUF HEPATITIS TESTANGEBOTE SOWIE THERAPIEINITIIERUNG

Im Rahmen eines gemeinsamen Projektes von EuroTEST, ECDC und WHO wurden mit Hilfe eines Fragebogens die Auswirkungen der COVID-19 Pandemie auf Test-Angebote und Testeinrichtungen für HIV, Virushepatitis und sexuelle übertragbare Erkrankungen für die WHO Europa Region untersucht (2). Insgesamt konnten 98 Fragebögen ausgewertet werden, davon entfielen 36 auf Testeinrichtungen der Sekundärversorgung, 52 auf Community betriebene Testeinrichtungen und 10 auf nationale Testzentren. Verglichen zur pre-COVID-19 Ära gaben 95% der Befragten eine deutliche Reduktion des Testvolumens zwischen März-Mai 2020 und 58% zwischen Juni-August an. Hauptursachen hierfür waren Lockdowns, Einsatz von Personal in der COVID-19 Versorgung, Finanzierungslücken sowie Schwierigkeiten bei der Nachlieferung von Testkits.

Beim diesjährigen AASLD Meeting wurden dann Daten von Maria Buti über die Auswirkungen der COVID-19 Pandemie auf die globalen Hepatitis Eliminations Ziele vorgestellt (3). Innerhalb einer von der EASL versandten Umfrage, die in 5 Kontinenten an 31 Zentren stattfand, wurden ambulante

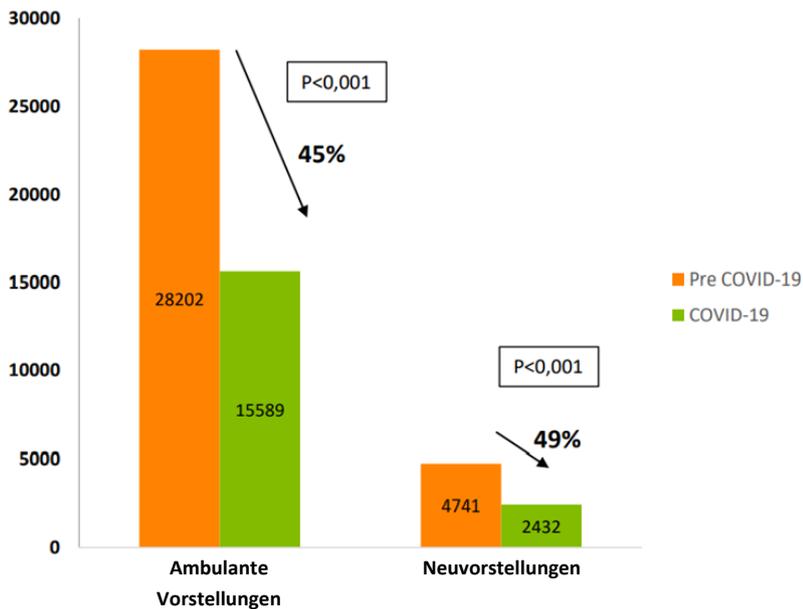


Abbildung 1: Gesamtzahl an ambulanten Vorstellungen

Vorstellungen und Neuvorstellungen von Patienten mit Hepatitis B oder C ausgewertet. Es zeigte sich hinsichtlich der Hepatitis B Konsultationen eine Abnahme von 25% (von 28839 in 2019 zu 21644 in 2020). Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch für die Hepatitis C mit einer Abnahme der HCV-Konsultationen von 44% (von 23.538 zu 13.069). Die Abbildung 1 zeigt die Gesamtzahl der ambulanten Vorstellungen sowie die Zahl der Patienten Neuvorstellungen im Vergleich pre-COVID-19 Ära und während der Pandemie. Die deutliche Abnahme zeigt sich proportional auch bei den Neuvorstellungen. Hinzu kamen drastische Abnahmen bei der Diagnostik mit 50% weniger HBsAG-Tests (in 34% der Zentren), 50% Abnahme der HBV-DNA Bestimmungen (27% der Zentren) und auch 50% Abnahme der HCV Viruslast Bestimmung in 44% der teilnehmenden Zentren. Beindruckend war auch die Abnahme an neuen Therapieeinleitungen um 50% für HCV.

HCV MICROELIMINATION 2021. GIBT ES NEUE ENTWICKLUNGEN?

Mit Einführung der direktwirkenden antiviralen Medikamente (DAAs) und den damit verbundenen hohen Heilungsraten hat sich das Interesse an einer globalen Eliminierung der HCV-Erkrankung als eine Bedrohung der öffentlichen Gesundheit erheblich verstärkt. Wichtige Fortschritte in der Microelimination bei einfach zu erreichenden Patientenpopulationen sind bereits in den letzten Jahren vermehrt für verschiedene Patientengruppen, insbesondere Hämophilie, Dialysepatienten, aber auch Männern, die Sex mit Männern haben,

berichtet worden (4). Neu waren dieses Jahr bei der EACS Konferenz im Oktober 2021 weitere Daten aus der Schweizer HCV Treatment-as-prevention Studie (5). In der Schweizer HIV-Kohorte waren alles MSM auf HCV (mit HCV-PCR 2x jährlich) getestet worden und im Falle eines HCV-Nachweises unmittelbar eine HCV-DAA-basierte HCV Therapie angeboten worden (4). Als Folge der Behandlungsintervention und damit Verringerung des Pools möglicher Überträger für eine HCV-Infektion war eine Abnahme der HCV-Neuinfektion in der abschließenden Nachbeobachtungszeit von März-November 2017 von über 50% beobachtet worden. In der aktuellen neuen Auswertung für den Zeitraum Januar-

Dezember 2019 zeigte sich nun erfreulicherweise ein weiterer Rückgang sowohl an HCV-Neuinfektion aber auch HCV-Reinfektionen und insgesamt ein Rückgang prävalenter HCV-Infektionen. Damit scheinen die globalen WHO Hepatitis Eliminationsziele für 2030 zu mindestens in diesem sehr genau definierten Patientenkollektiv erreichbar.

HEPATITIS D BEI HIV-KOINFEKTION. WIE HÄUFIG IST DIESE KOINFEKTION?

Im Verlauf einer akuten oder chronischen Hepatitis B kann es zu einer Simultaninfektion mit Hepatitis-D-Viren kommen. Eine alleinige Hepatitis-D-Infektion kann nicht erfolgen, da das Hepatitis-D-Virus nur dann infektiöse Viruspartikel bilden kann, wenn ihm die HBsAg(Oberflächenprotein des Hepatitis-B-Virus)-haltige Hülle des Hepatitis-B-Virus zur Verfügung steht. Hepatitis D tritt somit stets zusammen mit Hepatitis B auf. In der Mehrzahl der Fälle kommt es bei einer Co-Infektion zu chronischen Verläufen mit der Gefahr einer raschen Entwicklung einer Leberzirrhose und einem erhöhten Risiko für ein hepatozelluläres Karzinom. Im Kontext einer zusätzlichen HIV-Koinfektion kommt es zu einer noch weiter beschleunigten Fibrose Progression. Am häufigsten haben sich bislang HBV/HDV-Koinfektionen bei HIV-Infizierten mit intravenösem Drogengebrauch aber auch Hämophilen nachweisen lassen. Beim diesjährigen CROI wurden nun erstmals Daten aus Taiwan bei HIV-infizierten Patienten (überwiegend MSM) vorgestellt, die systematisch Hepatitis D (HDV/ Antikörper (AK) zwischen 2011-2018

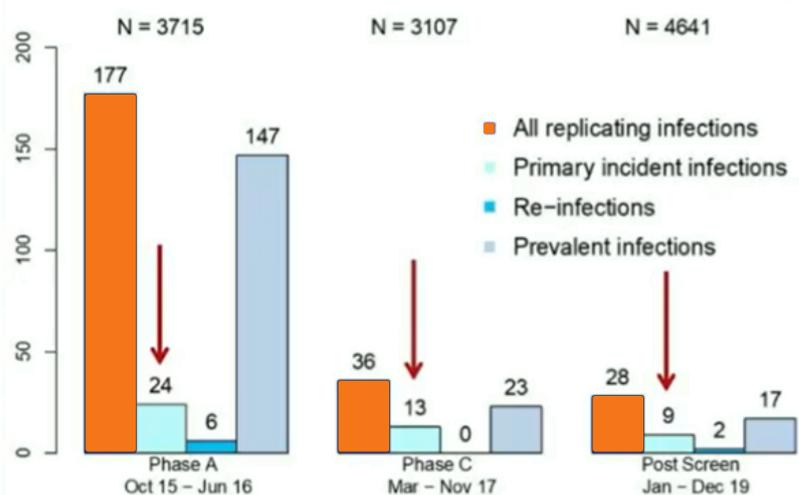


Abbildung 2: HCV Elimination in der Schweizer HIV-Kohorte
Primary incident: Neu diagnostizierte replizierte HCV-RNA; keine vorherige positive HCV Testergebnisse
Reinfection: Positive HCV-RNA mit vorheriger ausgeheilte HCV Infektion
Prävalent: HCV-RNA Nachweis beim Screening mit vormalig positiver HCV-RNA

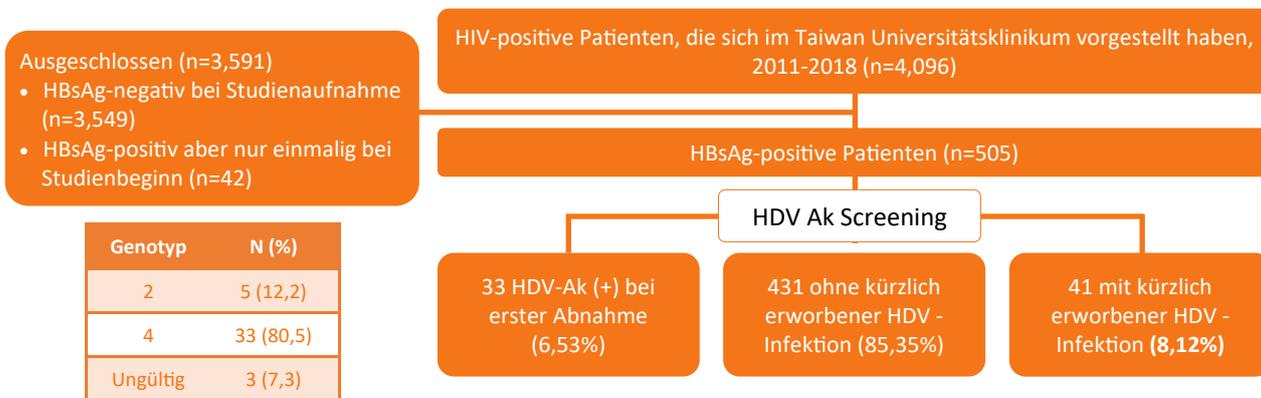


Abbildung 3: Studienablauf und Ergebnisse

in ihrer Kohorte erfasst haben.

Die hohe Rate an HDV-Infektionen unterstreicht noch einmal die Wichtigkeit der entsprechenden HDV-AK-Bestimmung bei allen Patienten mit chronischer HBs-Ag positiver Hepatitis B, die ja auch entsprechend innerhalb der EACS Leitlinie empfohlen wird. Interessant ist hierbei insbesondere die hohe Rate an HDV-Infektionen bei MSM die immerhin 37/41 der HDV-Infektionen aufwiesen. HDV-Infektionen bei MSM in Westeuropa waren bislang eher selten, aber die hohe Rate bei den asiatischen Patienten deutet darauf hin, dass auch bei MSM ein relevantes HDV-Infektionsrisiko besteht.

NEUE HEPATITIS D THERAPIE MIT BULEVIRTID:

WAS KANN MAN ERWARTEN?

Bislang gab es nur wenige Therapiemöglichkeiten der Hepatitis D. Neben einer Transplantation und der Behandlung der Hepatitis B stand lediglich die Interferon-Gabe zur Verfügung, die jedoch wegen der erheblichen Nebenwirkungen und auch zusätzlichen Immunsuppression bei HIV-Patienten nur ungerne eingesetzt wurde. Mit der Entwicklung sogenannter Entry-Inhibitoren steht nun erstmals mit Buleviritid ein vielversprechender Wirkstoff zur Verfügung. Buleviritid ist ein Peptid, dessen Struktur von L-HBsAg, einem Hüllprotein von Hepatitis-B-Viren, abgeleitet ist. Dabei bindet es spezifisch an den Natrium-Taurocholat-Cotransporter (NTCP) und blockiert damit die Bindestelle für die Viren. Beim diesjährigen AASLD wurden nun neue Ergebnisse laufender Behandlungsstudien mit Buleviritid vorgestellt (6,7). Zum einen gab es Ergebnisse aus einer dreiarmligen Behandlungsstudie, wo ein Kontrollarm ohne Behandlung bis Woche 48 mit einem Behandlungsarm von jeweils 2mg und 10mg Buleviritid verglichen wurde. Das Studien Design ist in der Abbildung 4

dargestellt. Bei der AASLD wurden nun Ergebnisse einer Substudie von Leberbiopsien Paaren (Baseline und Woche 48) von 66 Patienten aus dieser laufenden Untersuchung vorgestellt. Hier zeigt sich eine signifikante Abnahme intrahepatischer HDV-RNA Spiegel von >2 Log10 nach 48 Wochen Buleviritid Behandlung mit einer HDV-RNA unter Nachweisgrenze bei 33% der Patienten im 2 mg Arm versus 52% im 10mg Arm. Diese Ergebnisse belegen einen Dosis-abhängigen antiviralen Effekt von Buleviritid.

Des Weiteren wurden Ergebnisse aus dem Französischen „Early Access Programm“ vorgestellt die interessanterweise auch HIV-koinfizierte Individuen miteingeschlossen hatte. Das Studiendesign ist in der Abbildung 5 kurz dargestellt.

Das Studienziel war der Vergleich hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit einer alleinigen Buleviritid Therapie (n=77) gegen über der Kombination mit wöchentlichem pegylierten Interferon (n=67). Es fand aber keine Randomisierung statt; die jeweilige Behandlung wurde von behandelnden Ärztlichen Kollegen festgelegt. Im BLV 2

Arm wiesen 14 (18.2%) Patienten eine zusätzliche HIV-Infektion auf gegenüber 7 (103%) im Kombinationsarm. Beide Arme wiesen zwischen 62-63% Patienten mit Leberzirrhose auf, 2/3 waren auf einer HBV-wirksamen Nucleos(t)id Therapie. Das Ansprechen hinsichtlich HDV-RNA und Transaminasen ist in der Abbildung 6a und 6b wieder gegeben.

Die Verträglichkeit der Therapie war insgesamt gut mit nur 2 Abbrüchen auf Grund von Nebenwirkungen im BLV 2 Arm und 3 Abbrüchen im Kombinationsarm mit PEG-IFN. Damit weist diese real-life Studie positive HDV Viruslastabnahmen und Transaminasen Normalisierungen auch unter Buleviritid Monotherapie auf. Fragen bleiben über Dauer der Behandlung und welche Marker am besten als Ansprechen der Therapie zu verwenden sind. Weitergehende Analysen hinsichtlich des Ansprechens z.B. aus der Untergruppe der HIV-Koinfizierten wurden leider nicht präsentiert. Trotzdem dürften dies die ersten Behandlungsdaten zu Buleviritid bei HIV/HBV/HDV-Koinfizierten sein ohne bislang Hinweise für besondere Probleme in dieser Patientengruppe.

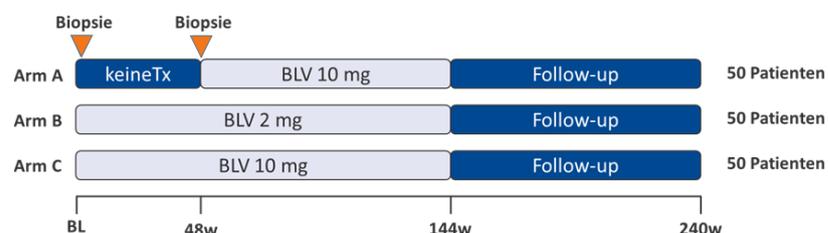


Abbildung 4: Studien Design

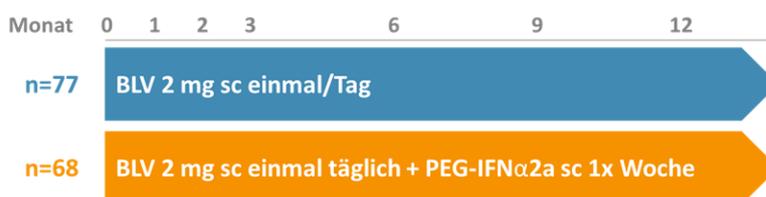


Abbildung 5: Studien Design der Französischen cATU

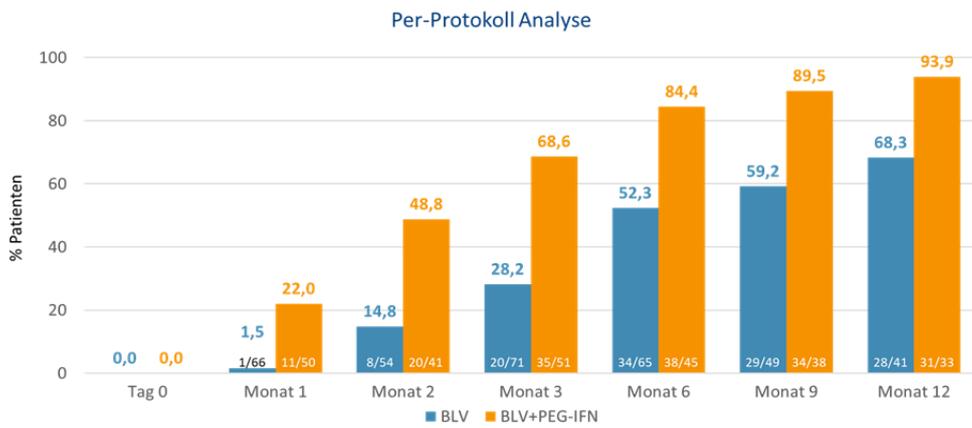


Abbildung 6a: Ergebnisse: HDV RNA unter Nachweisgrenze oder ≥ 2 log₁₀ IU/mL
Abnahme von Baseline

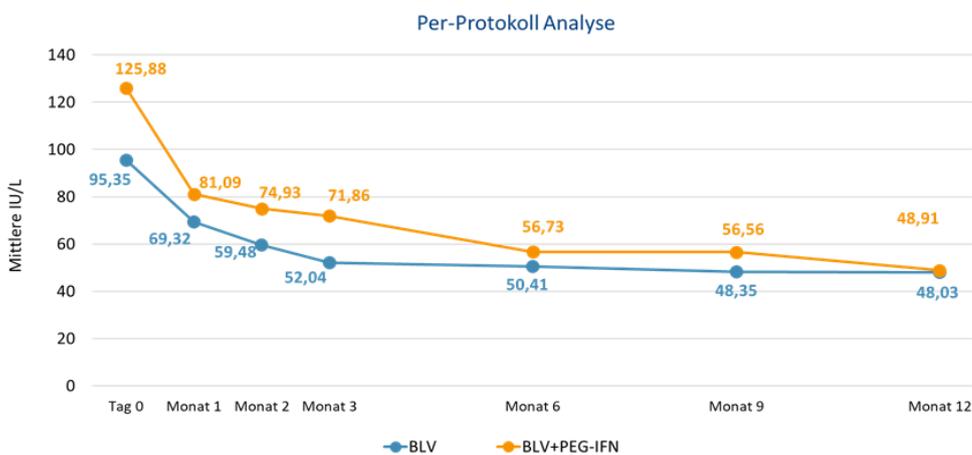


Abbildung 6b: ALT im Verlauf



Literaturverweis auf www.inxfo.de



Autor dieser Ausgabe

Prof. Dr. med. Jürgen K. Rockstroh
Universitätsklinikum Bonn
Campus-Venusberg 1, 53127 Bonn, Deutschland



Chemsex-Beratung: Dr. med. Martin Viehweger **Datenmanagement:** Dr. med. Stefan Preis **Dermatologie:** Dr. med. Robert Jablonka **Diabetologie/Endokrinologie:** Dr. med. Sebastian Noe **Genetik:** Dr. rer. nat. Dipl. Biol. Eckart Schnakenberg **Gynäkologie:** PD Dr. med. Andrea Gingelmaier **Hepatology:** Prof. Dr. med. Markus Cornberg, Dr. med. Patrick Ingiliz, PD Dr. med. Johannes Vermehren, PD Dr. med. Christian Wasmuth **Immunologie:** Dr. med. Hans Heiken **Infektiologie:** Dr. med. Silke Heldwein, Dr. med. Tim Kümmerle, Dr. med. Anja Meurer, Prof. Dr. med. Jürgen Rockstroh, PD Dr. med. Christoph Wyen, PD Dr. med. Christoph D. Spinner **Kardiologie:** Dr. med. Jost Stalke **Klinische Forschung:** Dr. Eva Wolf, MPH **Lipidologie:** Prof. Dr. med. Werner Richter **Nephrologie:** Dr. med. Ansgar Rieke **Neurologie:** Prof. Dr. med. Gabriele Arendt **Onkologie:** PD Dr. med. Christian Hoffmann, Dr. med. Jan Siehl **Pädiatrie:** Dr. med. Cornelia Feiterna-Sperling **Pharmazie:** Nikola Hanhoff – Pharm., Leonie Meemken – Pharm. **Pneumologie:** Dr. med. Meike Probst **Psychiatrie:** Dr. med. Christian Perro **Suchtmedizin:** Dr. med. Uwe Naumann, Dr. med. Nazifa Qurishi **Virologie:** Patrick Braun - Dipl.biolog., PD Dr. med. Jens Verheyen **Arzt- und Medizinrecht:** Christoph Klein – Rechtsanwalt

Die Inhalte dieses Newsletters wurden unabhängig erstellt und unterliegen keiner Beeinflussung von Seiten der Sponsoren. Durch die fortschreitende Forschung auf dem Gebiet HIV/Hepatitis kann keine Verantwortung und Haftung für die Vollständigkeit oder Richtigkeit der Newsletter-Inhalte von Seiten InXfo übernommen werden.

Herausgeber: InXfo GmbH, Lutterothstraße 73, 20255 Hamburg

Logistik-Team: Patrick Braun, Leonie Meemken, Eva Wolf

Technischer Support: Stefan Preis, Clinovate



Literatur

1	https://www.who.int/publications/i/item/9789240027077
2	Simões D, Stengaard AR, Combs L, Raben D; EuroTEST COVID-19 impact assessment consortium of partners. Impact of the COVID-19 pandemic on testing services for HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections in the WHO European Region, March to August 2020. <i>Euro Surveill.</i> 2020 Nov;25(47):2001943.
3	Buti M, Maticic M, Negro F, et al. COVID-19 impact on viral hepatitis B and C elimination. Preliminary results in 31 centres worldwide. AASLD, The Liver Meeting, November 12-15, 2021. Parallel session 4: COVID-19 Clinical.
4	Braun DL, Hampel B, Ledergerber B, et al. A Treatment-as-Prevention Trial to Eliminate Hepatitis C Among Men Who Have Sex With Men Living With Human Immunodeficiency Virus (HIV) in the Swiss HIV Cohort Study. <i>Clin Infect Dis.</i> 2021 Oct 5;73(7):e2194-e2202.
5	Kusejko K, Stöckle M, Beguelin C, et al. A systematic re-screening for hepatitis C RNA among men who have sex with men living with HIV in the Swiss HIV Cohort Study two years following a nation-wide elimination program reveals a sustainable effect towards hepatitis C elimination. 18th European AIDS Conference, EACS 2021, October 27-30, 2021, London. Abstract OS2/3.
6	Shu-Yuan H, Li-Hsin S, Yi-Ching S et al. Recent trends of hepatitis D virus infection among people living with HIV in Taiwan, 2011-2018. CROI 2021, March 6-10, 2021, Abstract 463
7	Allweiss L, Volmari A, Ladiges Y et al. Strong intrahepatic decline of hepatitis D virus RNA and antigen after 48 weeks of treatment with Bulevirtide in chronic HBV/HDV co-infected patients: Interim results from a multicenter, open-label, randomized phase 3 clinical trial (MYR301). AASLD, The Liver Meeting, November 12-15, 2021.
8	De Lédinghen V, Guyader D, Métivier S et al. Safety and Efficacy of 2 mg Bulevirtide in Patients with Chronic HBV/HDV Co-Infection: First Real-World Results French Early Access Program. AASLD, The Liver Meeting, November 12-15, 2021.

