



## Hepatitis B und D – Viele neue Entwicklungen

Prof. Dr. med. Markus Cornberg

Virusinfektionen der Leber können in der akuten Phase zum Leberversagen führen, bei Hepatitis B bis E aber auch zu einer chronischen Hepatitis. Patienten mit chronischer Hepatitis haben das Risiko, eine Leberzirrhose und ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) zu entwickeln. In den letzten Jahren gab es viele neue Entwicklungen im Bereich der chronischen Virushepatitis. So wurde zum Beispiel die Therapie der chronischen Hepatitis C revolutioniert und fast alle Patienten können nun von der Infektion geheilt werden, so dass der Schwerpunkt nicht mehr auf der Entwicklung von Medikamenten, sondern auf Eliminierungsstrategien liegt. Ganz anders verhält es sich bei der Hepatitis B und D. Die chronische Hepatitis B lässt sich zwar sehr gut mit einer antiviralen Therapie kontrollieren, ist aber (noch) nicht heilbar. Damit dies, wie bei der Hepatitis C, auch in Zukunft möglich ist, werden derzeit zahlreiche neue Konzepte zur Heilung der chronischen Hepatitis B entwickelt. Bei der chronischen Hepatitis D stehen wir erst ganz am Anfang, aber hier sind einige wichtige Neuigkeiten. So wurde beispielsweise Bulevirtid (Hepcludex®) kürzlich als erstes Medikament zur Behandlung der chronischen Hepatitis D zugelassen.

### Chronische Hepatitis B – Der Weg zur Heilung

In Deutschland gibt es vermutlich 400.000 bis 500.000 Patienten mit einer chronischen HBV-Infektion, d.h. Personen, die HBsAg positiv sind. Liegt eine Behandlungsindikation vor, gibt es zwei verschiedene Therapiekonzepte. Die Behandlung mit pegyliertem Interferon-alfa (PEG-IFN) ist in erster Linie eine immunmodulatorisch wirkende Therapie, die zeitlich (i.d.R. 48 Wochen) begrenzt ist, aber mit nicht unerheblichen Nebenwirkungen verbunden ist. Die Behandlung mit direkten antiviralen Nukleosid- bzw. Nukleotid-Analoga (NA) sind dagegen sehr gut verträglich und werden daher bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten angewendet; sie muss jedoch in der Regel über einen längeren Zeitraum, in der Regel dauerhaft, eingenommen werden.<sup>[1,2]</sup> Aktuell empfohlen sind nur noch die hochpotenten NA Entecavir und Tenofovir (als TDF oder TAF). Tenofovir Alafenamid (TAF) ist ein Prodrug von Tenofovir und erreicht im Gegensatz zu Tenofovir Disoproxil (TDF) höhere Wirkstoffspiegel am Zielort. Daher ist die Dosis niedriger und die Erhöhung der Nierenretentionsparameter und die Verminderung

der Knochendichte fallen im Vergleich zu TDF deutlich niedriger aus. Die antivirale Wirksamkeit ist aber nicht unterschiedlich.<sup>[3]</sup> Da Entecavir und TDF mittlerweile als Generika verfügbar sind, beschränkt sich der Einsatz von TAF auf Patienten mit Niereninsuffizienz und Osteoporose-Risiko, die Tenofovir unbedingt benötigen.<sup>[2]</sup> NA wirken ausschließlich auf die reverse Transkription und haben daher im Gegensatz zu IFN allerdings kaum einen Einfluss auf die intrahepatische cccDNA und die HBsAg-Produktion. Es wurde berechnet, dass aufgrund der nur sehr langsamen Kinetik der HBsAg-Reduktion unter NA, die Dauer einer Therapie bis zum HBsAg-Verlust vermutlich im Mittel mehr als 50 Jahre beträgt.<sup>[4]</sup> In den meisten Fällen kann eine Therapie nur sicher beendet werden, wenn ein HBsAg Verlust erreicht wird, insbesondere bei HBeAg negativen Patienten. Insofern ist die Therapie mit NAs meist eine langjährige und oft lebenslange Therapie. Aktuell wird aber diskutiert, ob die Therapie mit NA bereits vor Erreichen des HBsAg Verlust sicher beendet werden kann. Ein Abbruch der Therapie führt in den meisten Fällen zu einer Virusreaktivierung. Interessant ist aber, dass bei einigen dieser Patienten das Immunsys-

tem stimuliert wird und nachfolgend ein Abfall des HBsAg erreicht wird.<sup>[5]</sup> Die Ergebnisse der bisher größten randomisierten Studie wurden kürzlich beim „Digital International Liver Congress (DILC)“ vorgestellt und bestätigen, dass bei einigen Patienten die Wahrscheinlichkeit eines HBsAg-Verlusts nach Absetzen der NA-Therapie höher ist. In dieser Studie mit 158 Patienten (Abbruch n=79; Fortsetzung der NA-Therapie n=79) erreichten 10,3 % der Patienten bis zu 96 Wochen nach Therapieabbruch einen HBsAg-Verlust, während kein Patient in der Kontrollgruppe diesen wichtigen Endpunkt erreichte (Van Bömmel, DILC 2020; LBO-06). Insgesamt hatten 68 % der Patienten bis Woche 96 nach Therapieende noch keine erneute Therapieindikation. Kriterien für die Re-Therapie waren a) bestätigte ALT > 10x ULN oder b) ALT > 5x ULN und ≤ 10x ULN für ≥ 28 Tage oder c) ALT > 2x ULN

und ≤ 5x ULN für ≥ 112 Tage und HBV-DNA > 20.000 IU/mL oder d) bestätigter Anstieg des Gesamtbilirubins um > 1,5x ULN. Diese Studie und eine weitere „Stopp-NA“ Studie aus Australien (Hall et al., DILC 2020; AS-095) bestätigen zudem vorherige Beobachtungen,<sup>[6-8]</sup> dass der virologische Relapse nach Absetzen von Tenofovir (TDF) schneller eintritt als nach Absetzen von Entecavir. Die Ursache für diese Beobachtung ist bislang allerdings noch nicht entschlüsselt und ob der Unterschied eine Bedeutung für HBsAg-Verlust und andere Endpunkte hat, muss noch analysiert werden. Trotz dieser interessanten Ergebnisse, dass ein Abbruch der NA-Therapie bei vielen HBeAg-negativen Patienten (wichtig: ohne fortgeschrittene Fibrose oder Zirrhose) erfolgreich erscheint und bei einigen Patienten sogar eine funktionelle Heilung (HBsAg-Verlust) möglich ist, wird dies aber vor allem bei

Patienten mit bereits vor Therapie niedrigen HBsAg-Spiegeln erreicht. In der Studie STOP-NUC Studie aus Deutschland erreichten z.B. 28 % der Patienten mit HBsAg < 1.000 IU/ml eine funktionelle Heilung (Van Bömmel, DILC 2020; LBO-06). Aufgrund der aber dennoch insgesamt geringen Rate an HBsAg-Verlust mit den gegenwärtigen Möglichkeiten werden aktuell verschiedene neue Therapiekonzepte in präklinischen und frühen klinischen Studien untersucht.<sup>[9]</sup> Tabelle 1 gibt einen Überblick über die wichtigsten Entwicklungen.

Sogenannte **Kapsidinhibitoren oder „Capsid Assembly Modulators“ (CAM) und RNAi (RNA-Interferenz) basierte Therapien** sind am weitesten in der klinischen Entwicklung bei der Hepatitis B und wurden bereits in Studien der Phase 2 untersucht.<sup>[9]</sup> Die **CAM** in Kombination mit NA intensivieren die antivirale

**Tabelle 1: Zusammenfassung neuer antiviraler HBV-Therapien.**

\*Bei Medikamenten, die sich in der präklinischen Entwicklung befinden (Stand 11/2019), ist die Liste nicht vollständig (Tabelle modifiziert nach<sup>[9]</sup>)

Medikament	Phase der Entwicklung	Kommentar
<b>HBV Eintritts-Inhibitoren</b>		
Bulevirtid (Hepcludex® (Myr Pharmaceuticals))	Phase 1/2 (Hepatitis B) Phase 3 (Hepatitis D)	Starke Wirkung auf Serum-HDV-RNA-Spiegel, induzierte ALT-Normalisierung unter Monotherapie. Zulassung für HDV ist erfolgt (siehe Tabelle 2)
<b>Hemmung der Genexpression</b>		
<b>Antisense-Oligonukleotide (ASO)</b>		
GSK3389404 (GlaxoSmith Kline)	Phase 2	Methoxyethyl-Antisense-Oligonukleotid (ASO), konjugiert an N-Acetylgalactosamin (GalNAc)-Einheiten. Akzeptable Sicherheit und pharmakokinetisches Profil in Phase 1. Phase 2 Studie zeigt HBsAg Reduktion (DILC 2020)
<b>RNA Interferenz (RNAi)</b>		
ARC-520 (Arrowhead)	Entwicklung eingestellt	Abnahme des HBsAg-Spiegels bei HBeAg-positiven, aber nicht bei HBeAg-negativen Patienten.
JNJ-3989 (Janssen) früher ARO-HBV-1001 (Arrowhead)	Phase 2	HBsAg-Reduktion bei HBeAg-positiven und HBeAg-negativen Patienten. Die Mehrheit der Patienten erreichte HBsAg < 100 IU/mL. HBsAg Abfall bei 38 % nachhaltig (Woche 48).
AB-729 (Arbutus)	Präklinisch	In-vitro-Aktivität und starke HBsAg-Reduktion bei Mäusen.
ALN-HBV (Alnylam)	Präklinisch	In-vitro und in-vivo Aktivität.
<b>Core protein (Capsid) Assembly Modulators (CAM oder CpAM)</b>		
NVR 3-778 (Novira, Janssen Pharmaceutica)	Entwicklung eingestellt	First in-class CAM zeigte Reduktion von HBV DNA und von HBV RNA, größerer Effekt im Verbindung mit PEG – IFN.
ABI-H0731 (Assembly Bioscience)	Phase 2a	<b>CAM zeigen eine hohe antivirale Wirksamkeit in Studien der Phase 1 und 2a mit &gt;2 log Abnahme der HBV-DNA. Die HBV-RNA-Abnahme ist bei CAM (ABI-H0731) stärker als bei der NA-Therapie.</b>
RO7049389 (Roche)	Phase 2	
JNJ-56136379 (Janssen)	Phase 2	
AB-506 (Arbutus)	Phase 1	
ABI-H2158 (Assembly Bioscience)	Phase 1	
GLS4JHS (Jilin University)	Phase 1/2	
EDP-514 (Enanta)	Präklinisch	
GLP-26 (Emory University)	Präklinisch	
ABI-H3733 (Assembly Bioscience)	Präklinisch	
<b>HBsAg „Relesae“ Inhibitoren</b>		
Nucleic acid polymers (REP compound series) (Replacor)	Phase 2	Kleine Studien mit REP-Verbindungen (i.v.-Anwendung) in Kombination mit TDF und PEG-IFN bei HBV-monoinfizierten und HBV/HDV-co-infizierten Patienten zeigen einen starken HBsAg-Abfall.

Immunmodulatoren (angeborene Immunantworten) – Beispiele		
TLR 7 Agonisten: RO7020531 (Roche) JNJ-4964 (Janssen)	Präklinisch/Phase 1	Antivirale Wirksamkeit (HBV-DNA, HBsAg, Leber-HBV-DNA, HBV-RNA) in einem Mausmodell. Die Kombination RO7020531 mit dem CAM RO7049389 erzielte eine anhaltende HBV-DNA-Unterdrückung und einen HBsAg-Verlust in einem Mausmodell.
TLR8 Agonisten: GS-9688, Selgantolimod (Gilead)	Phase 1/2	Oral Verabreichung, Induziertes IL-12 und IL-18 bei Menschen. Leichter HBsAg Abfall in Phase 2 (DILC 2020)
Inarigivir soproxil (Spring Bank) RIG-I agonist	Entwicklung eingestellt	Duale Wirkungsweise: RIG-I Agonist und Interferenz mit der Interaktion der viralen Polymerase und pgRNA. Die ACHIEVE-Studie zeigte eine dosisabhängige antivirale Reaktion auf HBV-DNA und HBV-RNA. Schwere Lebertoxizität bei 7 Patienten in der CATALYST Phase 2b Studie.
Immunmodulatoren (erworbene Immunantworten) – Beispiele		
Check-point Inhibitoren: Nivolumab (Opdivo®, Bristol-Myers Squibb)	Phase 1	Eine Einzeldosis Nivolumab (mit oder ohne GS4774) zeigte bei einigen Patienten eine HBsAg-Reduktion > 0,5 log <sub>10</sub> .
Therapeutische Impfungen: TG1050/T101 (Transgene/Talsy) CPmut5 (Vaccitech) HepTcell (Altimune) JNJ-64300535 (Janssen) INO-1800 (Inovio) GS-4774 (Globeimmune, Gilead)	Phase 1	Induktion von T-Zell-Antworten in Mausmodellen. Bislang noch keine wegweisenden klinischen Daten.

Therapie, und es besteht Hoffnung, dass die Wiederauffüllung der cccDNA reduziert werden kann und daher die Zeit bis zur funktionellen Heilung deutlich kürzer ist als bei der NA-Therapie. Die ersten Daten der Phase 1 und 2 Studien belegen eine stärkere Suppression der Virusreplikation (HBV-RNA und HBV-DNA) mit der Kombinationstherapie CAM plus NA im Vergleich zu NA alleine. Allerdings wurde bislang noch kein wegweisender Effekt auf das HBsAg beobachtet.

Ganz anders bei den **RNAi basierten Therapien**. Hier gibt es zwei Ansätze; die Therapie mit den Antisense Oligonukleotiden (ASO) und die siRNA (small interfering RNA) Therapie. Die beiden Ansätze unterscheiden sich vermutlich v.a. in der Halbwertszeit, so wurde das ASO in der Studie von GSK (GSK3228836) sechsmal innerhalb von 22 Tagen appliziert (Yuen et al., DILC 2020; AS-067), während die siRNA Therapie in einer Studie von Janssen (JNJ-3989) nur dreimal innerhalb von 56 Tagen verabreicht wurde (Gane et al., DILC 2020; GS-10). In beiden Studien wurde ein deutlicher Abfall des HBsAg beobachtet. Ob dieser HBsAg Abfall allerdings auch bedeutungsvoll und nachhaltig ist, muss sich noch zeigen. In der Langzeitnachbeobachtung der Janssen Studie zeigten immerhin 38 % der Patienten einen bleibenden Abfall des HBsAg >1log nach 48 Wochen. Aktuell laufen Studien, die beide Konzepte kombinieren. Durch die intensivierete Replikationshemmung und die Inhibi-

tion der Protein- (HBsAg) Translation erhofft man sich eine deutliche Steigerung der Ansprechrate. Darüberhinaus gibt es weitere Therapiekonzepte, wie z.B. **Immunmodulierende Substanzen, wie therapeutische Impfungen oder Toll-like Rezeptor (TLR) Agonisten**. Der TLR8 Agonist Selgantolimod führte immerhin zu einem leichten bis moderaten HBsAg-Abfall bei einigen Patienten (Gane et al., DILC 2020; AS-071). Bislang waren die Studien zu den immunmodulierenden Therapie aber nicht wirklich überzeugend; wahrscheinlich müssen die immunmodulierenden Konzepte mit CAM- oder RNAi-basierten Therapien kombiniert werden. Bei allen neuen Entwicklungen muss aber die Sicherheit der neuen Therapien die höchste Priorität haben.<sup>[9]</sup> So wurde kürzlich berichtet, dass sieben Patienten, die mit dem RIG-I Agonisten Inarigivir in einer Phase 2b Studie behandelt wurden, eine schwere Lebertoxizität entwickelt haben (Agarwal et al., DILC 2020; LBP-004) und ein Patient gestorben ist, so dass die Firma Spring Bank die Entwicklung von Inarigivir für Hepatitis B gestoppt hat ([https://ir.springbankpharm.com/news-releases/news-release-details/spring-bank-discontinues-development-inarigivir-treatment-hbv?field\\_nir\\_news\\_date\\_value\[min\]=](https://ir.springbankpharm.com/news-releases/news-release-details/spring-bank-discontinues-development-inarigivir-treatment-hbv?field_nir_news_date_value[min]=)). Der Weg zu einer Heilung von Hepatitis B ist daher nicht leicht. Es gibt viele Entwicklungen, und wir können nur hoffen, dass einige von ihnen wirksam und sicher sind und das Ziel erreichen.

### Chronische Hepatitis D – Neues Medikament

Das Hepatitis-D-Virus (HDV) ist ein defektes RNA-Virus, das für seine Übertragung das Hepatitis-B-Oberflächenantigen (HBsAg) des Hepatitis-B-Virus (HBV) benötigt.<sup>[10]</sup> Die weltweite Prävalenz der HDV-Infektion ist schwierig einzuordnen. Während in bestimmten Regionen wie der Mongolei, Pakistan oder dem westlichen Amazonasgebiet weit mehr als 15–20 % der HBsAg-Träger Antikörper gegen HDV aufweisen, liegt die Prävalenz in einigen europäischen Ländern und den USA bei deutlich unter 5 % der HBV-infizierten Personen.<sup>[10]</sup> Sowohl die FDA als auch die EMA gewährten der Hepatitis D den Status einer seltenen Krankheit (Orphan Disease Status), aber bislang fehlt eine realistische epidemiologische Einordnung. Kürzlich wurden verschiedene systematische Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen zu diesem Thema veröffentlicht, die eine weltweite Prävalenz zwischen 12 und 70 Millionen angeben.<sup>[11–13]</sup> Die hohe Spannweite spricht für eine Unsicherheit und unzureichende Datenqualität. Auch in Deutschland gibt es eigentlich nur eine grobe Schätzung von 10.000–15.000 Patienten. Die chronische HDV-Infektion ist mit einem schweren Verlauf der Hepatitis assoziiert, der häufig zu einem raschen Fortschreiten der Fibrose, einer hepatischen Dekompensation und der Entwicklung eines Leberzellkarzinoms führt.<sup>[10]</sup> Daher sind effektive The-

rapieoptionen entscheidend. Bis vor kurzem stand nur PEG-IFN als therapeutische Option zur Verfügung. Die Erfolgsaussichten (HDV-RNA Suppression) einer PEG-IFN Therapie, die meist 48 Wochen durchgeführt wird, liegen bei ca. 25–30 %, wobei allerdings späte Virusreaktivierungen vorkommen.<sup>[14]</sup> Eine längere Therapiedauer von 96 Wochen ist nicht erfolgreicher.<sup>[15]</sup> Die Therapie mit PEG-IFN kann jedoch bei vielen Patienten mit Hepatitis D nicht angewendet werden, da es Kontraindikationen gibt und die Leberzirrhose sehr oft zu weit fortgeschritten ist.<sup>[1]</sup> Neue Therapiemöglichkeiten werden bereits in Phase 3 Studien getestet.<sup>[9]</sup> Aufgrund des „Orphan Disease Status“ können Medikamente schneller entwickelt werden. Ganz aktuell hat die Europäische Arzneimittelbehörde EMA den HDV-Entry Inhibitor Bulevirtid (Hepcludex®) in einer Dosierung von

2 mg s.c. einmal täglich als Therapie für die Hepatitis D bei kompensierter Lebererkrankung zugelassen. Bulevirtid ist ein Lipopeptid, das die Funktion des HBV-Rezeptors NTCP in sehr geringer Konzentration blockiert.<sup>[16]</sup> Basis für diese bedingte Marktzulassung sind die Ergebnisse von zwei Phase 2 Studien, die Bulevirtid bei Patienten mit chronischer Hepatitis D getestet haben. Die Ergebnisse der Myr-202 Studie sind in Tabelle 2 dargestellt. Der primäre Endpunkt der Studie, eine nicht nachweisbare HDV-RNA-Konzentration oder eine Verringerung um  $\geq 2 \log_{10}$  von Studienbeginn bis Woche 24, wurde in der jetzt zugelassenen Dosierung von 2 mg bei ca. 50 % der Patienten erreicht.<sup>[17]</sup> Wichtig ist, dass die Leberwerte (ALT) sich bei mehr als 40 % normalisierten. Die Therapie war laut den Kongressberichten und auch aus eigener Erfahrung sehr gut verträglich. Eine wichtige

Nebenwirkung ist eine asymptomatische und dosisabhängige Erhöhung der Gallensäuren im Blut. Die Erhöhung der Gallensäuren ist nicht mit Juckreiz assoziiert und nach Therapieende reversibel. Nach Beendigung der Therapie, kommt es bei den meisten Patienten zu einem virologischen Relapse,<sup>[17]</sup> so dass die optimale Behandlungsdauer noch nicht definiert ist. Die Bulevirtid-Therapie sollte daher als Dauertherapie fortgesetzt werden. Eine Beendigung der Therapie sollte dann erfolgen, wenn kein Therapieansprechen oder ein Virusdurchbruch beobachtet wird oder ein HBsAg-Verlust bzw. anti-HBs Seroconversion erreicht wird. Gemäß der Fachinformation darf die Behandlung nur durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Behandlung von Patienten mit chronischer Hepatitis D erfahren ist.

**Tabelle 2. Ergebnisse der Phase 2 Studie „Myr-202“ nach 24 Wochen Therapie mit Bulevirtid**  
([https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200731148491/anx\\_148491\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200731148491/anx_148491_de.pdf)).

Endpunkt	Arm A (n=28): 2 mg Bulevirtid + TDF	Arm B (n=32): 5 mg Bulevirtid + TDF	Arm C (n=30): 10 mg Bulevirtid + TDF	Arm D (n=28): TDF
nicht nachweisbarer HDV-RNA oder einer Verringerung um $\geq 2 \log_{10}$ von Studienbeginn bis Woche 24	54 %	50 %	77 %	3,6 %
nicht nachweisbarer HDV-RNA oder einer Verringerung um $> 2 \log_{10}$ und normalen ALT- Werten in Woche 24	21 %	28 %	37 %	0,0 %
ALT- Normalisierung	43 %	50 %	40 %	7,1 %

Bulevirtid wird auch in Kombination mit PEG-IFN untersucht und weitere Medikamente mit unterschiedlichen Wirkmechanismen befinden sich in der präklinischen und klinischen Entwicklung.<sup>[9]</sup> Der Prenylierungsinhibitor Lonafarnib ist hierbei als weiteres Medikament zu nennen, das bereits in Phase 3 Studien getestet wird.

Literaturnachweis auf [www.inxfo.de](http://www.inxfo.de)

## Unsere Experten

**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. biol., PD Dr. med. Jens Verheyen **Arzt- und Medizinrecht:** Christoph Klein – Rechtsanwalt

Mit freundlicher Unterstützung von

abbvie



Die Auswahl der Themengebiete lag in der alleinigen Verantwortung des Autors. Die Firmen, die InXfo unterstützen, haben hierauf keinen Einfluss genommen und übernehmen für die Inhalte keine Verantwortung. Die Therapieleitlinien der entsprechenden Fachgesellschaften zu den jeweiligen Erkrankungen und die Fachinformationen sind bei der Auswahl von Arzneimitteln auf jeden Fall zu beachten.

**Herausgeber:** InXfo GmbH, Lutterothstraße 73, 20255 Hamburg  
**Logistik-Team:** Patrick Braun, Leonie Meemken, Eva Wolf  
**Technischer Support:** Stefan Preis, Clinovate  
**Foto:** Ursula Karner



## Autor dieser Ausgabe



**Prof. Dr. med. Markus Cornberg**  
Infektiologie mit Schwerpunkt Hepatologie

Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover, Carl-Neuberg-Str.1, 30625 Hannover  
Centre for Individualised Infection Medicine (CiIM), c/o CRC Hannover, Feodor-Lynen-Straße 15, 30625 Hannover, Germany

cornberg.markus@mh-hannover.de

## Literatur

1. Cornberg M, Protzer U, Petersen J, et al. Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis B virus infection the German guideline. *Z Gastroenterol.* 2011; 49(7):871–930.
2. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017; 67(2):370–398.
3. Agarwal K, Brunetto M, Seto WK, et al. 96 weeks treatment of tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2018; 68(4):672–681.
4. Cornberg M, Wong VWS, Locarnini S, Brunetto M, Janssen HLA, Chan HLY. The role of quantitative hepatitis B surface antigen revisited [Internet]. *J Hepatol.* Elsevier B.V.; 2017 [cited 2020 Jul 4]. p. 398–411. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27575311/>
5. Wübbolding M, Cornberg M, Höner zu Siederdisen C. Evidence-Based Approach to Stopping Oral Antiviral Therapy in Chronic HBV. *Curr Hepatol Reports.* Springer Science and Business Media LLC; 2019; 18(4):512–521.
6. Zu Siederdisen CH, Hui AJ, Sukeepaisarnjaroen W, et al. Contrasting timing of virological relapse after discontinuation of tenofovir or entecavir in Hepatitis B e antigen-negative patients. *J Infect Dis.* 2018; 218(9):1480–1484.
7. Kuo M Te, Hu TH, Hung CH, et al. Hepatitis B virus relapse rates in chronic hepatitis B patients who discontinue either entecavir or tenofovir. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019; 49(2):218–228.
8. Su TH, Yang HC, Tseng TC, et al. Distinct Relapse Rates and Risk Predictors after Discontinuing Tenofovir and Entecavir Therapy. *J Infect Dis.* 2018; 217(8):1193–1201.
9. Cornberg M, Suk-Fong Lok A, Terrault NA, Zoulim F. Guidance for design and endpoints of clinical trials in chronic hepatitis B - Report from the 2019 EASL-AASLD HBV Treatment Endpoints Conference†. *J Hepatol* [Internet]. 2020; 72(3):539–557. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.201>
10. Wedemeyer H, Manns MP. Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: Update and challenges ahead [Internet]. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* Nat Rev Gastroenterol Hepatol; 2010 [cited 2020 Jul 6]. p. 31–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20051970/>
11. Stockdale AJ, Kreuels B, Henrion MYR, et al. The global prevalence of hepatitis D virus infection: systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 2020; .
12. Chen HY, Shen DT, Ji DZ, et al. Prevalence and burden of hepatitis D virus infection in the global population: A systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2019; 68(3):512–521.
13. Miao Z, Zhang S, Ou X, et al. Estimating the Global Prevalence, Disease Progression, and Clinical Outcome of Hepatitis Delta Virus Infection. *J Infect Dis.* 2020; 221(10):1677–1687.
14. Wranke A, Wedemeyer H. Antiviral therapy of hepatitis delta virus infection — progress and challenges towards cure. *Curr. Opin. Virol.* 2016. p. 112–118.
15. Wedemeyer H, Yurdaydin C, Hardtke S, et al. Peginterferon alfa-2a plus tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis D (HIDIT-II): a randomised, placebo controlled, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis.* 2019; 19(3):275–286.
16. Bogomolov P, Alexandrov A, Voronkova N, et al. Treatment of chronic hepatitis D with the entry inhibitor myrcludex B: First results of a phase Ib/IIa study. *J Hepatol.* 2016; 65(3).
17. Wedemeyer H, Bogomolov P, Blank A, et al. Final results of a multicenter, open-label phase 2b clinical trial to assess safety and efficacy of Myrcludex B in combination with Tenofovir in patients with chronic HBV/HDV co-infection. *J Hepatol.* 2018; 68:53.