

**Liebe Kolleginnen und Kollegen,
sehr geehrte Damen und Herren,**

ein besonderes Augenmerk liegt in diesem Newsletter auf der Hepatitis-D-Virusinfektion. Diese tritt ausschließlich in Zusammenhang mit einer Hepatitis-B-Virusinfektion auf und ist schwer behandelbar. Neue Therapieansätze sind erfolgversprechend, aber noch lange nicht ausreichend. Dies ist ein gutes Beispiel dafür, wie wichtig es ist, insbesondere junge Kolleginnen und Kollegen für die klinische Forschung zu begeistern. „From bench to bedside and back“ wird in dieser Klinik gelebt und ist für den Fortschritt in der Medizin unabdingbar.

Wichtig ist dabei auch der Austausch der forschenden Arbeitsgruppen untereinander. So haben wir uns schon fast traditionell am 2. September zu einem wissenschaftlichen Retreat zusammengefunden. Mit 160 Teilnehmern und 99 ausgestellten Postern wurde wieder einmal mehr gezeigt, wie aktiv die einzelnen Arbeitsgruppen sind. Unser Forschungsdekan Prof. Frank Bengel wusste dies ebenfalls zu würdigen und zeigte in seinem Vortrag die weiteren Kooperationsmöglichkeiten zwischen der Nuklearmedizin und unserer Klinik auf. Erstmals hatten die Teilnehmer die Möglichkeit, die ausgestellten Poster zu bewerten. Der 1. Preis wurde dabei an Huizhen Suo (AG Yevsa) vergeben – herzlichen Glückwunsch!

Ich wünsche mir, dass wir weiterhin so erfolgreich die Balance zwischen dem klinischen Alltag mit all seinen Herausforderungen und dem visionären Blick auf zukünftige Forschungsfelder finden, immer angetrieben von der Motivation, etwas für unsere Patienten von heute und von morgen bewirken zu können.

Herzliche Grüße

Ihr und Euer



Heiner Wedemeyer

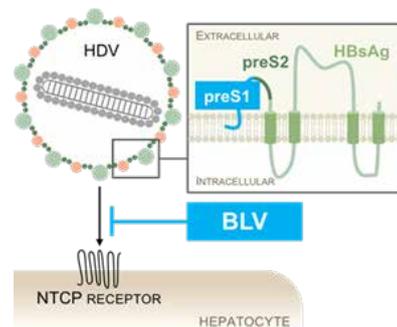
AUS KLINIK UND FORSCHUNG**Hepatitis D wie „Devil“: Ein besonderer Schwerpunkt der Klinik - Von Grundlagenforschung über moderne Diagnostik zu neuen innovativen Therapien**

Katja Deterding, Heiner Wedemeyer

Die Koinfektion mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) und dem Hepatitis-Delta-Virus (HDV) ist eine seltene, aber die mit Abstand aggressivste virale Hepatitis. In zahlreichen Arbeiten zur Hepatitis D aus unserer Klinik in Journalen wie NEJM, Lancet ID, J Hepatol, Gut oder Hepatology haben wir in den letzten 15 Jahren entscheidende Beiträge zur Epidemiologie (Heidrich et al., Deterding et al.), Diagnostik (Mederacke et al., Bremer et al., Sandmann et al.), Immunologie (Lunemann et al., Schirdewahn et al.), zum natürlichen Verlauf (Calle Serrano et al., Wranke et al.) und zur Therapie (Wedemeyer et al.) beigetragen. Die Grundlagen für diese klinische Forschung sind in der Leberstudienambulanz gelegt worden, in der sich insbesondere Katja Deterding und Kerstin Port um die Hepatitis-D-Patienten kümmern und eine der größten „Single-Center-Kohorten“ zur Hepatitis D in Europa aufgebaut haben. Seit 18 Monaten wird das Hepatitis-D-Team durch Helenie Kefalakes verstärkt, die zuvor am NIH in Bethesda (USA) im Labor von Barbara Rehermann geforscht und dort zwei Arbeiten in Gastroenterology zur Bedeutung von CD8+ T-Zellen bei Hepatitis publiziert hat. Neben dem EU-Projekt „D-SOLVE“ (siehe unten) haben Helenie Kefalakes, Lisa Sandmann und Heiner Wedemeyer in den letzten Monaten Forschungsförderungen zur Hepatitis D bei der DFG, dem DZIF, dem Clinician Scientist Programm PRACTIS und dem Exzellenzcluster RESIST eingeworben. Ziel ist es, besser zu verstehen, warum einige Patienten besonders schwere Verläufe erleiden und warum ein sehr unterschiedliches Ansprechen auf die verfügbaren Therapien beobachtet wird.

Im August 2020 wurde mit Bulevirtid (Hepcludex®) erstmals ein antivirales Medikament gegen die Hepatitis D zugelassen. Das Hepatitis-B- und Hepatitis-D-Virus nutzen den Gallensalztransporter NTCP als Rezeptor für den Viruseintritt. Bulevirtid ist ein Peptid, das den Eintritt von Viruspartikeln über den NTCP-Rezeptor blockiert. Das Medikament ist von der EMA für Patienten mit kompensierter Lebererkrankung vorläufig zugelassen worden, basierend auf einer kleineren Phase-II-Studie (Wedemeyer et al., Lancet Infect Dis; in press). Derzeit läuft die Phase-III-Zulassungsstudie, in der die Patienten über einen Zeitraum von insgesamt 144 Wochen mit Bulevirtid in zwei unterschiedlichen Dosierungen behandelt werden. Heiner Wedemeyer hat die primären Endpunktergebnisse auf dem ILC 2022 im Juni vorgestellt. Erste Real-World-Daten, die ebenfalls in London präsentiert wurden, können die in den bisherigen Studien erhobenen Daten bestätigen. Christopher Dietz und Katja Deterding haben Daten von mehr als 110 Patienten aus Deutschland zusammenstellen und präsentieren können. In den laufenden Projekten wollen wir untersuchen, wie lange Patienten mit Bulevirtid behandelt werden müssen, welche Faktoren mit einem Ansprechen assoziiert sind und welche Optionen für Patienten bestehen, die trotz Bulevirtid weiter eine Virusvermehrung und eine deutliche Hepatitisaktivität aufweisen.

Abb.: Bulevirtid ist ein Eintrittshemmer am NTCP Rezeptor den das Hepatitis Delta Virus für den Eintritt in die Leberzelle nutzt

**D-SOLVE****Der Weg zur personalisierten Hepatitis-D-Behandlung** - Jennifer Debarry**D-SOLVE**

Das internationale Forschungsprojekt D-SOLVE („Understanding the individual host response against Hepatitis-D-Virus to develop a personalized approach for the management of hepatitis-D“) unter der Leitung von Professor Dr. Heiner Wedemeyer und Koordination des Zentrums für Individualisierte Infektionsmedizin (CiIM) widmet sich der bei weitem schwersten Form der chronischen Virushepatitis, Hepatitis D, und möchte das Verständnis der Erkrankung verbessern. Dabei gilt es vor allem, die individuellen Aspekte, die zu unterschiedlich schweren Krankheitsverläufen führen, zu betrachten.

Hierfür wird das Forschungsteam in einer großen multizentrischen Kohorte Daten und Bioproben von mehr als 500 Hepatitis-D-Patientinnen und -Patienten analysieren und die klinischen Schlüsselfragen nach Viruskontrolle, Krankheitsverlauf und Ansprechen auf eine antivirale Behandlung untersuchen. Ziel ist es, einen neuartigen individualisierten Ansatz für eine Behandlung gegen HDV zu entwickeln, der klar definiert, welche Patienten besonders schnell behandelt werden müssen, wie lange die Behandlung dauern soll und was mit denen geschieht, die nicht gut auf antivirale Medikamente ansprechen. Dies wird helfen, die Krankheitslast zu verringern, die Lebensqualität der Patienten zu verbessern sowie die durch HDV-Infektionen verursachten Kosten im Gesundheitswesen zu senken.

Das D-SOLVE-Konsortium führt dabei mit den Partnern (Deutschland: Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung und CIPA Helmholtz-Zentrum für Informationssicherheit, Schweden: Karolinska Institut und Karolinska Universitätskrankenhaus, Frankreich: INSERM, Italien: Poliklinik Mailand, Rumänien: Nationales Institut für Infektionskrankheiten „Professor Doctor Matei Bals“) eine hervorragende klinische, immunologische, bioinformatische und virologische Expertise auf dem Gebiet der HDV aus führenden Zentren in Europa zusammen. Das Vorhaben wird von der Europäischen Union über vier Jahre mit insgesamt 6,75 Millionen Euro gefördert (Horizon Europe Grant No 101057917). Davon gehen rund zwei Millionen Euro an die MHH.

VERANSTALTUNGEN

- 28.09.2022 **Moderne abdominale Sonographie**
- 05.10.2022 **Neuroendokrine Neoplasien**
- 12.10.2022 **Aktuelle Diabetologie 2022**
- 02.11.2022 **Lipidzirkel II**
- 03.12.2022 **52. Hannoversches Seminar für Gastroenterologie**
- 10.12.2022 **Entzündung und Infektion an der Leine**



Organisation und Information:

Verena Mehr Tel. 0511 532 6490
kongress-ghe@mh-hannover.de

Mirjam Schöl Tel. 0511 532 3906
www.mhh.de/ghe-anmeldung

FÖRDERUNGEN, PREISE UND AUSZEICHNUNGEN

EU-Projekt D-SOLVE: € 6,75 Mio. von der Europäischen Union. Laufzeit 4 Jahre. (Horizon Europe Grant No 101057917), s. Seite 1.

AG Cantz: € 317.000 vom **Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)** für das Projekt „NANOsoGT - Normative Analyse neuer somatischer genomischer Therapien – TP3 „Biomedizin“. Förderbeginn Oktober 2022. Laufzeit 3 Jahre.

AG Heidrich (in Kooperation mit Yang Li): € 152.785 als Advanced Clinician Scientist Stipendium des **Deutschen Zentrums für Infektionsforschung (DZIF)** für das Projekt "Identification of glycoalkalix metabolizing enzymes in members of the biliary microbiota in patients with primary sclerosing cholangitis (PSC)". Förderbeginn 01.11.2022. Laufzeit 2 Jahre (Förder-Nr. TI 07.012_Heidrich_00).

AG Behrendt: € 148.576 im Rahmen des **DZIF Clinical Leave Stipendiums** von Katja Dinkelborg für das Projekt „Investigating the potential of neutralizing antibodies as therapeutic option for chronic HEV infections.“ Förderbeginn November 2022. Laufzeit 18 Monate.

AG Kühnel: € 120.000 von der **Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG)** aus dem Programm „Forschungs Großgeräte der Länder“ für die Anschaffung eines Durchflusszytometers.

AG Kühnel: € 116.131 vom **Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)** für das Projekt „GBi3S: Tumormimmunaktivierung durch das onkolytische Adenovirus oncAd-FMX“, Förderungsbeginn Oktober 2022, Laufzeit 1 Jahr (Förderkennzeichen 16LW0220).

AG Tran: € 41.200 von der **Gesellschaft der Freunde der MHH e.V.** für das Projekt „Lange nicht-codierende RNAs als Quelle krebsspezifischer Polypeptide: Potenzielle Biomarker und Modulatoren der Krebsentstehung“, Laufzeit 01.01. bis 31.12.2023.

Bernd Heinrich: Verleihung des **Nachwuchsforschungspreises „Leberkrebs“** der **Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)** für herausragende wissenschaftliche Leistungen zur Erforschung des hepatozellulären Karzinoms im Rahmen der DGVS-Jahrestagung im September 2022 (dotiert mit € 5.000).

Christoph Gerdes: Promotionspreis 2022 des "Vereins der Freunde und Förderer der medizinischen Fakultät der Georgia Augusta zu Göttingen e.V." für seine Doktorarbeit "Nanobody-basierter Sensor für die Zell-zu-Zell-Übertragung von alpha-Synuclein bei Morbus Parkinson" (dotiert mit € 750).

Emily Bosselmann: € 500 Reisestipendium der **Deutschen Transplantationsgesellschaft (DTG)** zur Teilnahme an der Jahrestagung 2022 für den Beitrag "Non-invasive prediction of subclinical graft injury after liver transplantation using peripheral blood microparticles".

Freya Wellhöner: Förderung im Rahmen des **Early Career Mentoring-Programms** des Gleichstellungsbüros der MHH für 1 Jahr ab Oktober 2022.

HERZLICH WILLKOMMEN



Lea Marie Bartsch
Assistenzärztin



Maria-Luisa Beerboom
Studienkoordinatorin
Ambulante
Hepatology



Marie Griemsmann
Assistenzärztin



Saskia Neumann
Medizinische
Fachangestellte
Ambulante
Hepatology



Christian Niehaus
Assistenzarzt



Ronja Schmeink
Freiwilliges
Wissenschaftliches
Jahr AG Mederacke



Imke Ulbrich
Freiwilliges Soziales
Jahr Veranstaltungs-
management



Leyla Valiyeva
Assistenzärztin



Lea Sophie Wagner
Freiwilliges Wissen-
schaftliches Jahr
AG Maasoumy

PUBLIKATIONEN – HIGHLIGHTS

Vogel A ... Saborowski A (AG Vogel / AG Saborowski)

Hepatocellular Carcinoma (Review). *The Lancet (Seminar)*. 2022 Sep 6. Online ahead of print.

Wedemeyer H ... Urban S (AG Wedemeyer)

Safety and efficacy of bulevirtide in combination with tenofovir disoproxil fumarate in patients with hepatitis B virus and hepatitis D virus coinfection (MYR202): a multicentre, randomised, parallel-group, open-label, phase 2 trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2022 Sep; in press.

Rovai A ... Krooss S*, Ott M* (AG Ott)

In vivo adenine base editing reverts C282Y and improves iron metabolism in hemochromatosis mice. *Nature Communications*. 2022 Sep 5;13(1):5215.doi: 10.1038/s41467-022-32906-9. * equal contribution

Schulte B*, Tergast TL* ... Maasoumy B (AG Maasoumy)

Metamizole-Associated Risks in Decompensated Hepatic Cirrhosis. *Deutsches Ärzteblatt*. 2022 Sep 30. Online ahead of print. * equal contribution

John K, ... Bantel H (AG Bantel)

Non-Invasive Detection of Fibrotic NASH in NAFLD Patients with Low or Intermediate FIB-4. *Journal of Clinical Medicine*. 2022 Jul 28;11(15):4394. doi: 10.3390/jcm11154394.

GREMIEN UND ÄMTER

PD Dr. med. Katja Deterding: Berufung in die Ethikkommission der Medizinischen Hochschule Hannover.

JUNGE FORSCHENDE STELLEN SICH VOR

Dr. med. Valerie Ohlendorf, Assistenzärztin und seit Juli 2022 Clinical Scientist im PRACTIS-Programm

„Infektionen stellen eine häufige Komplikation bei PatientInnen mit Leberzirrhose dar. Ursächlich hierfür ist unter anderem eine Dysfunktion des Immunsystems, die als „cirrhosis-associated immune dysfunction (CAID)“ bezeichnet wird. Im Rahmen meines PRACTIS-Projekts beschäftige ich mich u.a. mit den immunologischen Veränderungen der CAID sowie deren Einfluss auf den klinischen Verlauf von bakteriellen Infektionen und den Einfluss auf die Effektivität von Impfungen bei PatientInnen mit Leberzirrhose.

Zudem möchten wir untersuchen, ob und inwiefern die immunologischen Veränderungen durch die Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) reversibel sind. Langfristig soll hierdurch ein besseres Verständnis der CAID bei PatientInnen mit Leberzirrhose erreicht und eine verbesserte individualisierte Behandlung ermöglicht werden.“

Impressum:

Herausgeber: Prof. Dr. med. Heiner Wedemeyer
Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und
Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1 | 30625 Hannover
gastroenterologie@mh-hannover.de
Redaktion: Inga Budde, Petra Huber, Mirjam Schöl
Satz & Layout: Digitale Medien der MHH