

HEPATITIS D – GRUNDLAGEN UND AKTUELLE ENTWICKLUNGEN ZUR THERAPIE

Prof. Dr. Gerald Denk

Medizinische Klinik und Poliklinik II,
LMU-Klinikum München

VNR: 2760909011862860018 | Gültigkeit: 03.05.2022 – 03.05.2023

1 EINLEITUNG

Weltweit sind über zehn Millionen Menschen mit dem Hepatitis-D-Virus (HDV), dem kleinsten bisher bekannten humanpathogenen Erreger, infiziert [Stockdale et al. 2020]. Zusammen mit einer Infektion mit dem als Helfervirus benötigten Hepatitis-B-Virus (HBV) kann eine Infektion mit HDV zu einer akuten Hepatitis, der Hepatitis D, führen. Geht diese nach sechs Monaten in eine chronische Hepatitis D über, ist diese häufig mit schweren Hepatitis-Verläufen, mit einer erhöhten Inzidenz für die Entwicklung einer Leberzirrhose und mit einem vermehrten Auftreten von hepatozellulären Karzinomen (HCC) assoziiert. In den letzten Jahrzehnten beschränkte sich die Behandlung der chronischen Hepatitis D vorwiegend auf die für die Behandlung der Hepatitis B zugelassenen unspezifisch wirkenden Interferone bzw. pegylierten

Interferone mit all ihren inhärenten, teils gravierenden Nebenwirkungen. Mittlerweile sind neue Medikamente entwickelt worden bzw. in der Entwicklung, die gezielt am Lebenszyklus von HDV ansetzen.

Diese Fortbildung soll Ihnen zunächst einen kompakten Überblick über die Eigenschaften von HDV und den klinischen Verlauf der Hepatitis D geben. Des Weiteren werden der aktuelle wissenschaftliche Kenntnisstand und die derzeit empfohlenen Therapien zur Behandlung der Hepatitis D besprochen. Da diese zum Teil erst vor wenigen Jahren zugelassen wurden oder sich in klinischen Studienphasen zur Zulassung befinden, ist dieser Überblick für alle Ärzte, die Patienten mit einer chronischen Hepatitis D behandeln wollen, von Interesse.

2 DAS HEPATITIS-D-VIRUS

2.1 HISTORIE DES HEPATITIS-D-VIRUS

Das Hepatitis-D-Virus (HDV) wurde 1977 in Italien in Turin von Mario Rizzetto bei Patienten mit chronischer Hepatitis B entdeckt. Da man es zunächst für ein neues Antigen des HBV hielt, wurde es als Delta-Antigen bezeichnet. Später stellte sich heraus, dass es sich um einen eigenen Erreger mit einzelsträngigem Ribonukleinsäure-(RNA-)Genom handelt, woraufhin dieses Virus in Deltavirus umbenannt wurde. Eine frühere Zuordnung zum Bereich Riboviria wurde vom *International Committee on Taxonomy of Viruses* (ICTV) im März 2020 zurückgezogen und der neue Bereich Ribozoviria für die Deltaviren und ähnliche Viren eingerichtet [Walker et al. 2021].

HDV ist der kleinste bekannte Erreger, für welchen der Mensch das einzige natürliche Reservoir ist, und ähnelt hinsichtlich der Genomorganisation und dem Replikationsmechanismus pflanzenpathogenen Virusoiden [Taylor 2014]. Obwohl in einer Vielzahl von Säugetieren HBV-Orthologe gefunden werden konnten, wurden bis auf kürzlich entdeckte HDV-ähnliche Erreger in Vögeln und Schlangen bisher keine HDV-Orthologe beschrieben [Hetzl et al. 2019, Wille et al. 2018]. Mittlerweile sind acht sehr heterogene HDV-Genotypen entdeckt worden, deren Sequenz sich bis zu

ca. 40 % unterscheidet [Deny 2006]. Dabei scheinen verschiedene Genotypen mit einer unterschiedlichen Schwere des Krankheitsverlaufs assoziiert zu sein [Gomes-Gouvêa et al. 2009].

Grundsätzlich kann sich eine HDV-Infektion nur im Rahmen einer gleichzeitigen akuten (Koinfektion) oder einer bestehenden chronischen Infektion (Superinfektion) mit HBV etablieren, da HDV für die Bildung neuer infektiöser Viruspartikel die Hüllproteine von HBV (HBsAg) benötigt, welche ihm den Eintritt in die Zellen ermöglichen.

2.2 AUFBAU UND VIRUSPROTEINE

Die Viruspartikel von HDV haben eine Größe von nur 35 – 37 nm und bestehen aus einer Hülle und einem Ribonukleoprotein (RNP), d. h. einem Komplex aus viraler genomischer RNA und viralen Proteinen. Da HDV ein sogenanntes Satelliten-Virus ist und nicht für seine eigenen Oberflächenproteine kodiert, benötigt es für die Bildung der infektiösen Partikel und deren Aufnahme in Hepatozyten die unterschiedlichen HBsAg des Helfervirus HBV: S-HBsAg (S = *Small* [klein]), M-HBsAg (M = *Medium* [mittel]) und L-HBsAg (L = *Large* [groß]) [Urban et al. 2014].

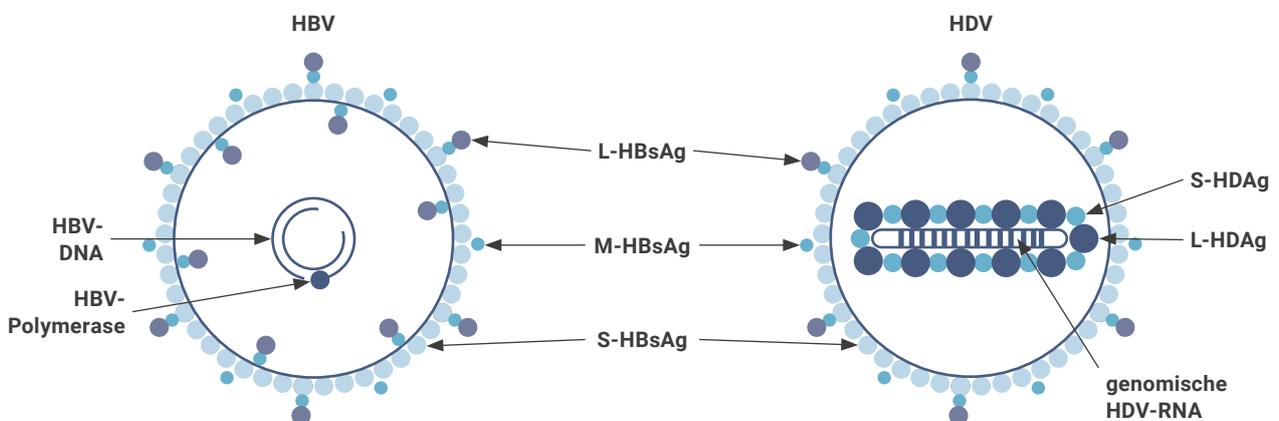


Abbildung 1: Struktur und Aufbau der Viruspartikel von HBV sowie HDV; modifiziert nach [Mentha et al. 2019].

DNA: Desoxyribonukleinsäure; HBsAg: Hepatitis-B-Hüllproteine; HBV: Hepatitis-B-Virus; HDAg: Hepatitis-Delta-Antigen; HDV: Hepatitis-D-Virus; L: *Large* (groß); M: *Medium* (mittel); RNA: Ribonukleinsäure; S: *Small* (klein).

Das RNP, das nach Infektion in den Zellkernen der Hepatozyten vorliegt, enthält das einzelsträngige, zirkuläre RNA-Genom, welches mit beiden Isoformen des Hepatitis-Delta-Antigens (HDAG) komplexiert ist. Von diesen kommen eine große (L-HDAG, L = *Large* [groß]; 27 kD) und eine kleine Version (S-HDAG, S = *Small* [klein]; 24 kD) in etwa gleichen Mengen in den Partikeln vor (Abbildung 1). Die Bildung dieses RNP ist für den nuklearen Import der HDV-RNA und die Bildung der infektiösen HDV-Partikel unerlässlich [Tavanez et al. 2002].

2.3 GENOM UND REPLIKATION

In Untersuchungen aus dem Jahr 2012 konnte gezeigt werden, dass der humane Gallensalztransporter NTCP (*Sodium Taurocholate Cotransporting Polypeptide*), kodiert durch *SLC10A1*, der funktionelle Rezeptor für HBV und HDV in Hepatozyten ist [Yan et al. 2012]. Die Wechselwirkung der Gallensäurebindungsdomäne von NTCP mit der myristoylierten N-terminalen Sequenz von L-HBsAg ist dabei essenziell für die Aufnahme der Viruspartikel von HBV und HDV (Abbildung 1) [Ni et al. 2014]. Nach erfolgreicher Bindung an NTCP und dem Eintritt in die Zelle gelangt das RNP in den Zellkern. Hier erfolgt durch die zelluläre RNA-Polymerase II im Zusammenspiel mit dem viralen S-HDAG in mehreren Schritten die Replikation des viralen Genoms [Greco-Stewart et al. 2007]. Von den RNA-Genomen werden nun u. a. mRNA (*messenger RNA*) transkribiert, in welchen das ursprüngliche Stoppcodon UAG in ein UGG überführt ist. Auf diese Weise entsteht das um 19 Aminosäuren verlängerte L-HDAG, welches an die Membran der Golgi-Vesikel bindet. In diese sind auch die verschiedenen Formen der HBsAg-Moleküle eingelagert, mit welchen L-HDAG interagiert. Die aus viraler genomischer RNA, S-HDAG und L-HDAG bestehende RNP wird so mit

der HBsAg-haltigen Membran umgeben – die dabei entstehenden Partikel knospen in das Lumen der Golgi-Vesikel, werden über diese zur Zelloberfläche transportiert und als infektiöse HDV-Partikel sezerniert [Modrow et al. 2010].

2.4 EPIDEMIOLOGIE

Hepatitis D kommt weltweit vor [Burdi et al. 2021]. In einer im Jahr 2020 durchgeführten systematischen Übersichtsarbeit wurde berechnet, dass 4,5 % der HBsAg-positiven Personen eine Infektion mit HDV aufweisen und geschätzte ca. zwölf Millionen Menschen weltweit mit HDV infiziert sind [Stockdale et al. 2020].

Das Vorkommen von HDV folgt zwei epidemiologischen Mustern: Während sich die Verbreitung in den Industrienationen in Westeuropa und Nordamerika eher auf vulnerable Gruppen mit Blutexpositionen wie intravenösen Drogengebrauch konzentriert, sind HDV-Infektionen in bestimmten Regionen endemisch unter HBV-Trägern und werden über engen persönlichen Kontakt übertragen. Zu diesen Regionen mit hoher Prävalenz von HDV gehören unter anderem die Türkei, die Republik Moldau, Rumänien sowie West- und Zentralafrika [Gheorghe et al. 2015, Rizzetto 2015, Stockdale et al. 2020].

In diesem Zusammenhang ist zu bemerken, dass sich die Immigration von Personen aus Regionen, in denen HDV endemisch ist, auf die nationalen Fallzahlen auswirkt. Eine Studie aus dem Jahr 2010 mit Teilnehmern aus Deutschland zeigte, dass 8 – 10 % der HBsAg-positiven Patienten Antikörper gegen HDV aufwiesen. Von diesen Patienten kamen über 75 % aus HDV-endemischen Regionen wie der Türkei, Osteuropa und Ländern der ehemaligen Sowjetunion (Abbildung 2) [Wedemeyer und Manns 2010].

3 KRANKHEITSVERLAUF UND PATHOPHYSIOLOGIE

Die Übertragungswege von HDV sind mit denen von HBV weitgehend identisch (Übertragung vor allem über Kontakt mit infektiösem Blut oder durch Ge-

schlechtsverkehr). Dabei beträgt die Inkubationszeit der HDV-Infektion zwischen drei und sieben Wochen.

- HDV in der allgemeinen Bevölkerung endemisch
- HDV prävalent in Drogennutzern und Einwanderern aus endemischen Regionen

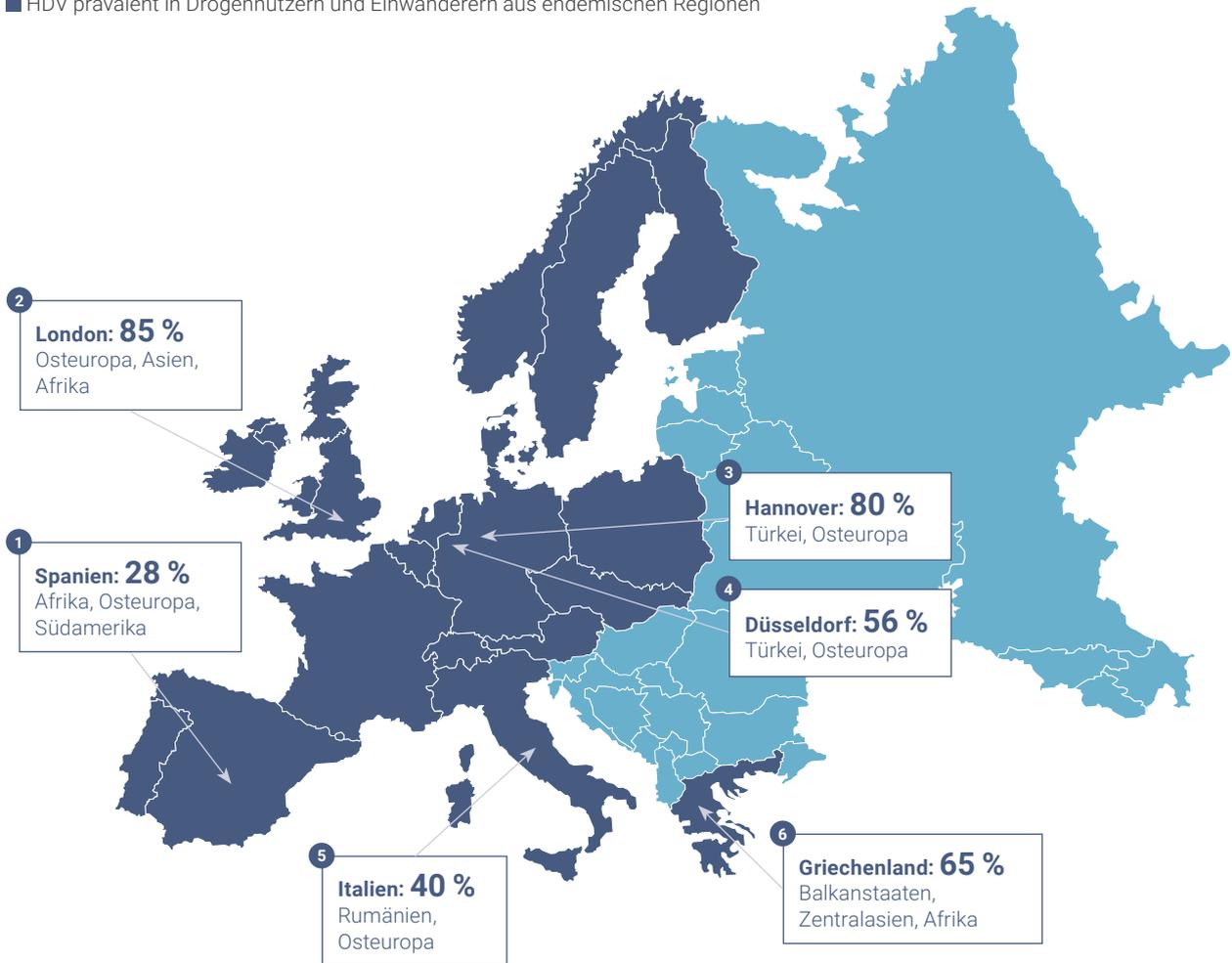


Abbildung 2: Epidemiologie des Hepatitis-D-Virus (HDV) in Europa. Prävalenz der Einwanderung unter HDV-Positiven. Darstellung von Daten aus (1) [Buti et al. 2011], (2) [Cross et al. 2008], (3,4) [Wedemeyer und Manns 2010], (5) [Brancaccio et al. 2014], (6) [Rizzetto und Ciancio 2012]; modifiziert nach [Rizzetto 2015].

3.1 KOINFEKTION VS. SUPERINFEKTION

Bei einer zeitgleichen Koinfektion mit HBV und HDV kommt es zu einer akuten Hepatitis B/D. Klinisch ähnelt der Verlauf dieser Koinfektion der klassischen akuten Hepatitis B mit dem Unterschied, dass bei quantitativer Messung der Alanin-Aminotransferase (ALT) ein biphasischer Verlauf mit zwei Spitzen im Abstand von mehreren Wochen beobachtet werden kann [Masood und John 2021]. Dies liegt daran, dass zuerst eine HBV-Infektion etabliert sein muss, bevor sich im Anschluss HDV ausbreiten kann. Die meisten Patienten erholen sich von der akuten Koinfektion mit HBV und HDV. Nur etwa 5 % der Patienten entwickeln eine chronische Infektion, bei welcher das

Virus länger als sechs Monate nachgewiesen werden kann [Smedile et al. 1982].

Bei Personen mit manifester chronischer Hepatitis B und Expression von HBsAg kann eine fulminante Superinfektion durch HDV auftreten, die sich als schwere akute Hepatitis oder Verschlechterung der bereits bestehenden chronischen Hepatitis B darstellen kann [Masood und John 2021]. Bei Patienten mit chronischer HBV-Infektion kann eine akute HDV-Infektion mit einem Aufflammen der HBV-Infektion verwechselt werden. Zudem können im Falle einer bisher nicht diagnostizierten HBV-Infektion der klinische Verlauf und die initiale Diagnostik zu einer Verwechslung mit einer akuten HBV-Infektion führen, wenn eine mögliche

HDV-Superinfektion bei der Diagnose nicht in Betracht gezogen wird. Der klinische Verlauf einer Superinfektion ist oft schwerer als die Koinfektion mit HBV und HDV [Masood und John 2021]. Da vorhandenes HBsAg bei einer bestehenden chronischen Hepatitis B eine kontinuierliche HDV-Replikation ermöglicht, entwickeln 90 % der Patienten, die von einer Superinfektion betroffen sind, eine chronische Hepatitis D [Smedile et al. 1981].

3.2 KLINISCHE PROGRESSION EINER CHRONISCHEN HEPATITIS D

Eine chronische HDV-Infektion ist im Vergleich zu einer singulären Infektion mit HBV mit einem höheren Risiko für die Entwicklung einer Leberzirrhose verbunden [Alfaiate et al. 2020]. So sind etwa 20 % aller Leberzirrhosen bei HBsAg-positiven Patienten auf eine HDV-Koinfektion zurückzuführen [Stockdale et al. 2020]. Das relative Risiko für die Entwicklung einer Leberzirrhose war in einer Metaanalyse für Patienten mit Nachweis von Anti-HDV-Antikörpern etwa vierfach höher als bei HBV-Monoinfizierten [Miao et al. 2020]. Die HDV-Infektion ist zudem ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms [Alfaiate et al. 2020]. Eine aktuelle Untersuchung zum Verlauf der chronischen HDV-Infektion zeigte u. a., dass über 50 % der Patienten mit chronischer Hepatitis D im Laufe von drei Jahren eine Leberzirrhose aufweisen und dass sich bei ca. 14 % dieser Patienten im weiteren Verlauf ein HCC entwickelt (Abbildung 3) [Miao et al. 2020]. Eine fortgeschrittene chronische Hepatitis D ist deshalb

mit einem erhöhten Sterberisiko verbunden: Die Fünf-Jahres-Mortalität ist bei Patienten mit chronischer Hepatitis D gegenüber Patienten mit chronischer Hepatitis B ungefähr verdoppelt [Fattovich et al. 2000].

3.3 RISIKOGRUPPEN FÜR EINE HDV-INFEKTION

Da die Übertragungswege von HBV und HDV beinahe identisch sind und eine HDV-Infektion eine Infektion mit HBV voraussetzt, stimmen auch die Bevölkerungsgruppen, für welche ein erhöhtes Risiko einer HDV-Infektion besteht, mit den Risikogruppen für eine HBV-Infektion weitestgehend überein [WHO 2021]:

- > Personen mit bestehender HBV-Infektion
- > Personen aus Gebieten mit endemischem Auftreten von HDV (siehe Kapitel 2.4)
- > Empfänger von Hämodialysen
- > Personen, die mit dem Hepatitis-C-Virus oder dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) infiziert sind
- > Personen, die Drogen injizieren
- > Homosexuelle Männer
- > Prostituierte
- > Indigene Bevölkerungsgruppen

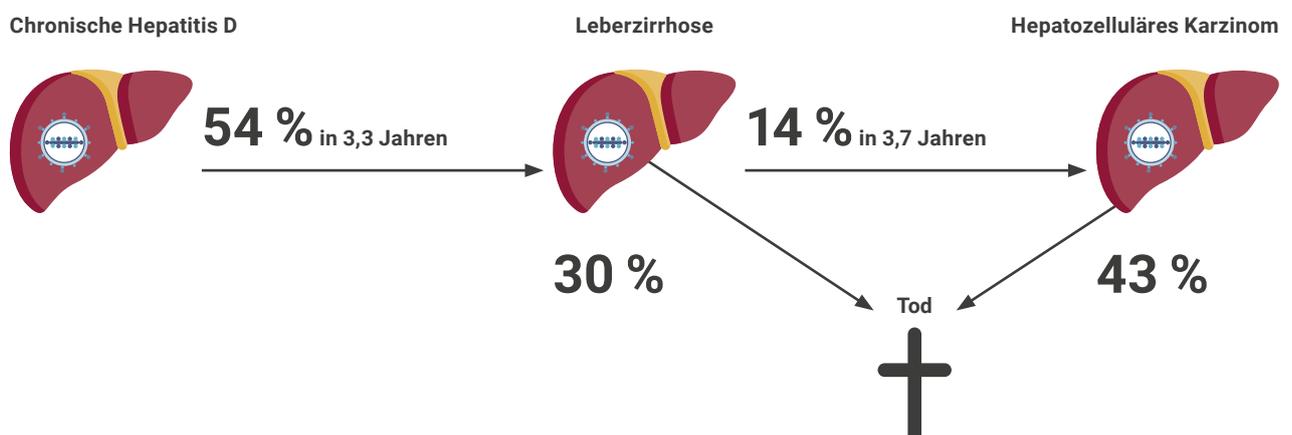


Abbildung 3: Klinische Prognose der chronischen Hepatitis D; modifiziert nach [Miao et al. 2020].

4 DIAGNOSE EINER HEPATITIS-D-VIRUSINFEKTION

4.1 ANTIKÖRPERBILDUNG IM VERLAUF EINER HEPATITIS-D-VIRUSINFEKTION

Im Laufe der Infektion mit HDV werden als Reaktion auf die Expression des Antigens HDAg Anti-HDV-Antikörper der Immunglobulinklassen M (IgM) und G (IgG) produziert [Masood und John 2021]. Da HDV von HBV abhängig ist, ist das Vorhandensein von HBsAg für die Diagnose unerlässlich. Darüber hinaus ist das Vorhandensein von IgM-Antikörpern gegen das Core-Antigen von HBV (Anti-HBc-IgM) für die Diagnose einer akuten HBV/HDV-Koinfektion typisch.

Bei einer akuten HDV-Infektion ist HDAg meist früh und nur für kurze Zeit detektierbar, weshalb oft wiederholte Tests zur Erkennung erforderlich sind. Anti-HDV-Antikörper, die erst im späteren Verlauf einer Infektion auftreten, sind oft die einzige Möglichkeit, um eine akute HDV-Infektion zu diagnostizieren, wenn andere HDV-Infektionsmarker fehlen [Aragona et al. 1987]. Die Produktion der nachweisbaren IgM-Antikörper gegen HDV hängt vom Verlauf der akuten Hepatitis D ab. Ist die HDV-Infektion (wie meist bei einer Koinfektion mit HBV) selbstlimitierend, wird Anti-

HDV-IgM verzögert und nur vorübergehend produziert [Buti et al. 1986]. Etabliert sich hingegen z. B. nach einer Superinfektion eine chronische HDV-Infektion, kann Anti-HDV-IgM in höheren Mengen und über längere Dauer nachgewiesen werden (Abbildung 4) [Rizzetto 2015]. Heutzutage nimmt die Bestimmung der HDV-RNA mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) als Parameter einer aktiven Infektion einen großen Stellenwert ein [Le Gal et al. 2017].

4.2 DIAGNOSE EINER HEPATITIS-D-VIRUSINFEKTION

In der Vergangenheit galt der Nachweis des HDV-Antigens HDAg als Goldstandard für die Diagnose einer aktiven HDV-Infektion [Masood und John 2021]. Da Anti-HDV-Antikörper mit HDAg Immunkomplexe bilden, ist der Nachweis von HDAg im erforderlichen Immunoblot-Assay jedoch schwierig und zeitaufwendig. Daher gilt der Nachweis der HDV-RNA mittels Reverse-Transkriptase-PCR (RT-PCR) als der empfindlichste und praktikabelste Test zur Diagnose einer aktiven HDV-Infektion [Mederacke et al. 2010]. Eine chronische HDV-Infektion ist durch die Persis-

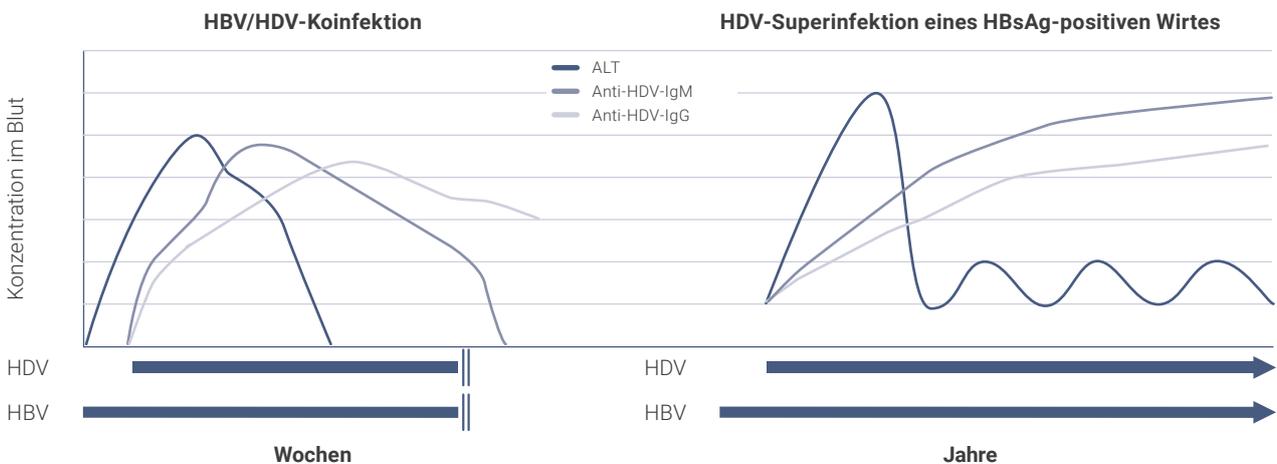


Abbildung 4: Virologische und serologische Marker einer selbstlimitierenden HBV/HDV-Koinfektion (links) sowie einer HDV-Superinfektion eines HBsAg-positiven Wirtes mit anschließender Chronifizierung der HDV-Infektion (rechts); modifiziert nach [Rizzetto 2015].

ALT: Alanin-Aminotransferase; HBV: Hepatitis-B-Virus; HDAg: Hepatitis-Delta-Antigen; HDV: Hepatitis-D-Virus; IgG: Immunglobulin, Subklasse G; IgM: Immunglobulin, Subklasse M; RNA: Ribonukleinsäure.

tenz der nachweisbaren HDV-RNA über mindestens sechs Monate definiert (Abbildung 4). Dabei dient die Quantifizierung der HDV-RNA auch der Therapieüberwachung bei einer chronischen Hepatitis D [Cornberg et al. 2021].

Wer sollte auf eine HDV-Infektion getestet werden?

Aufgrund der hohen Morbidität und Mortalität sollte keine HDV-Koinfektion übersehen werden [Wedemeyer und Manns 2010]. Daher empfiehlt die aktuelle Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) wie auch die europäische Leitlinie der *European Association for the Study of the Liver* (EASL), dass eine HDV-Diagnostik bei allen Hepatitis-B-Patienten sowohl bei neu diagnostizierter HBV-Infektion als auch bei

fehlender HDV-Testung bei bekannter HBV-Infektion durchgeführt werden soll. Insbesondere bei Exazerbation einer chronischen Hepatitis B sollte auch eine Superinfektion mit HDV ausgeschlossen werden [Cornberg et al. 2021].

Wie sollte getestet werden?

Im Screening-Test werden Anti-HDV-Antikörper über Immunoassays bestimmt. Da der Nachweis von Anti-HDV nicht zwischen einer persistierenden und einer ausgeheilten Hepatitis D unterscheiden kann, sollte bei positivem Anti-HDV ein Virusnachweis durch Bestimmung der HDV-RNA im Blut mittels CE-zertifizierter HDV-RNA-Nachweistests nach Angaben des Herstellers erfolgen. Zudem sollte vor und während der Therapie einer HDV-Infektion z. B. mit Interferon-alpha (IFN α) ein Monitoring der HDV-RNA erfolgen [Cornberg et al. 2021].

5 BEHANDLUNG DER CHRONISCHEN HEPATITIS D

HBV-spezifische Therapien mit Nukleosid- und Nukleotidanaloga wirken nicht gegen HDV

Nukleosid- und Nukleotidanaloga (NUC) hemmen die Aktivität der reversen Transkriptase von HBV und reduzieren somit wirkungsvoll die HBV-Replikation. Allerdings hat die verminderte Replikation von HBV nur einen geringen Einfluss auf eine bestehende HBsAg-Expression. Obwohl theoretisch erwartet werden könnte, dass die Hemmung des Helfervirus den Lebenszyklus von HDV beeinflusst, konnte für mehrere NUC in bisherigen Untersuchungen keine Wirksamkeit gegen HDV nachgewiesen werden. Zu den Molekülen, welche auf eine Wirksamkeit bei HDV-Infektionen untersucht wurden, gehören u. a. Famciclovir [Yurdaydin et al. 2002], Ribavirin (in Kombination mit pegyliertem IFN α [Gunsar et al. 2005]), Lamivudin [Yurdaydin et al. 2008] und Entecavir [Abbas et al. 2016].

Behandlung der chronischen Hepatitis B/D mit Interferonen (IFN)

Bis vor kurzem stand für die Therapie der chronischen HBV/HDV-Koinfektion in vielen Fällen nur das für die Behandlung der Hepatitis B zugelassene pegylierte IFN α (PEG-IFN α) zur Verfügung. Die subkutane Gabe von PEG-IFN α führt dabei zu einer systemischen Stimulation spezifischer Oberflächenrezeptoren (z. B. IFN α -Rezeptor 1) auf Immunzellen, was in diesen Zellen zur Expression proinflammatorischer und antiviraler Gene führt.

Die Erfolgsraten der Behandlung mit PEG-IFN α sind jedoch gering. Eine Unterdrückung der Replikation nachweisbarer HDV-RNA konnte lediglich bei ca. 25 % der Patienten nach 48 Wochen Behandlung erreicht werden [Wedemeyer et al. 2011]. Zudem bedeutet eine Inhibition der HDV-Replikation zu Therapieende keine lebenslange Ausheilung der HDV-Infektion, da in längerfristigen Beobachtungen Rezidive nach Ende der Therapie nachgewiesen wurden [Heidrich et al. 2014]. Ferner zeigen aktuelle Studien, dass eine niedrige Virämie zu Therapieende mit einem

erhöhten Risiko für ein spätes Rezidiv assoziiert ist [Bremer et al. 2021]. Mit einer erfolgreichen Therapie ist allerdings eine Verbesserung der Prognose der Patienten assoziiert [Wranke et al. 2020], weshalb nach aktuellen Leitlinien der Einsatz von PEG-IFN α bei allen Patienten mit chronischer HBV/HDV-Koinfektion und einer kompensierten Lebererkrankung trotz der nur für Hepatitis B geltenden Zulassung geprüft werden sollte [Cornberg et al. 2021].

Weder die Verlängerung der PEG-IFN α -Therapiedauer auf 96 Wochen noch die Hinzunahme von Tenofovir-disoproxil führte in größeren Studien zu einer signifikanten Verbesserung der Ansprechraten [Wedemeyer et al. 2019b]. Auch weisen Interferone häufig schwere Nebenwirkungen wie z. B. Fieber, hämatologische Toxizität und erhöhte Transaminasen-Konzentrationen auf, weshalb sie bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose oft nicht eingesetzt werden können. Das bedeutet, dass eine Behandlung der HDV-Infektion gerade bei jenen Patienten, die es am dringendsten benötigen, häufig nicht möglich ist [Deterding und Wedemeyer 2021].

Bulevirtid – ein neues antivirales Arzneimittel zur Behandlung einer chronischen Hepatitis D

Im Juli 2020 wurde mit Bulevirtid erstmals ein antivirales Arzneimittel zur Behandlung der chronischen Hepatitis D bedingt zugelassen [EMA 2020]. Bulevirtid ist ein myristoyliertes Lipopeptid, welches den Aminosäuren 2–48 des Membranproteins L-HBsAg von HBV entspricht. Dieses Lipopeptid bindet an den NTCP-Rezeptor auf der basolateralen Membran der Hepatozyten und besetzt die Bindestelle des Rezeptors für andere Moleküle. Da HBV und HDV über Bindung an den NTCP-Rezeptor den Viruseintritt in die Leberzelle vermitteln, fungiert Bulevirtid als Eintrittshemmer für beide Viren (Abbildung 5) [Urban et al. 2014].

Bulevirtid, welches im Rahmen der Behandlung täglich subkutan verabreicht wird, wurde in mehreren Phase-II-Studien bei Patienten mit HBV/HDV-Koinfektion getestet [EMA 2020, Kang und Syed 2020]. Die Ergebnisse der Studien zeigten, dass die Monotherapie mit Bulevirtid zu einem dosisabhängigen Abfall der HDV-RNA führt. Darüber hinaus wurde die Therapie mit Bulevirtid in einer größeren Phase-IIb-Dosisfindungsstudie untersucht. Bulevirtid wurde subkutan in einer Dosierung von 2, 5 und 10 mg in Kombination mit Tenofovir gegeben [Wedemeyer et al. 2018]. Am Ende

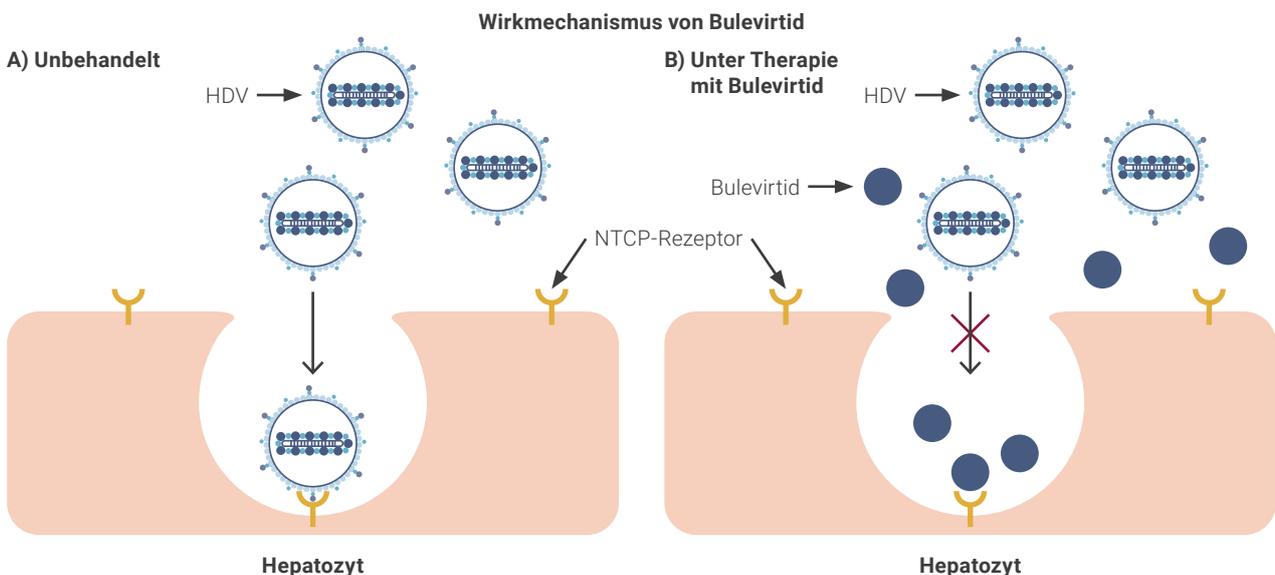


Abbildung 5: Schematische Darstellung des Wirkmechanismus von Bulevirtid; modifiziert nach [DZIF 2020].

HDV: Hepatitis-D-Virus; NTCP: *Sodium Taurocholate Cotransporting Polypeptide*.

der Therapie konnte bei 46, 47 bzw. 77 % der Patienten eine Reduktion der HDV-RNA $> 2 \log_{10}$ nachgewiesen werden. Zusätzlich kam es zu einer signifikanten, nicht dosisabhängigen Verbesserung der Transaminasen (ALT). Die Kombinationstherapie von Bulevirtid mit PEG-IFN α wurde in einer weiteren multizentrischen Phase-II-Studie (MYR203) bei Patienten mit chronischer Hepatitis D getestet [Wedemeyer et al. 2019a]. In dieser Studie erhielten 60 Patienten entweder 180 μ g PEG-IFN α oder 2 mg Bulevirtid plus PEG-IFN α bzw. 5 mg Bulevirtid plus PEG-IFN α oder 2 mg Bulevirtid über 48 Wochen. Der mediane logarithmische Abfall der HDV-RNA-Konzentration war in der Gruppe der Kombinationstherapien stärker ($-4,81$ und $-5,59 \log_{10}$ für die Kombination mit 2 mg und 5 mg Bulevirtid) verglichen mit Patienten, die eine Monotherapie mit PEG-IFN α oder 2 mg Bulevirtid erhalten hatten ($-1,30$ und $-2,84 \log_{10}$). Zudem waren 53,3 % der Patienten, denen 2 mg Bulevirtid in Kombination mit PEG-IFN α verabreicht worden war, auch noch 24 Wochen nach Therapieende HDV-RNA-negativ. Vorläufige Ergebnisse aus der laufenden Phase-III-Studie (MYR301) zeigen auch für die Monotherapie mit 2 mg Bulevirtid täglich eine signifikante Reduktion der HDV-Replikation nach einer 24-wöchigen Therapie (Abbildung 6) [Wedemeyer et al. 2021]. Zudem zeigen erste Fallberichte zur Therapie mit Bulevirtid eine Verbesserung der ALT auch bei Patienten mit Leberzirrhose [Loglio et al. 2019].

Bei Teilnehmern der klinischen Studien kam es langfristig häufig zu einem Wiederanstieg der HDV-RNA nach Beendigung der antiviralen Therapie. Dies lässt vermuten, dass zukünftig möglicherweise eine noch längere Therapiedauer notwendig sein wird, um eine dauerhafte Reduktion der HDV-Replikation zu erreichen. Dies wird aktuell in Phase-III-Studien untersucht. Insgesamt traten unter der Behandlung mit Bulevirtid keine wesentlichen Nebenwirkungen auf. Da NTCP für die Aufnahme von Gallensäuren in die Hepatozyten von Bedeutung ist, konnten im Verlauf der antiviralen Therapie mit Bulevirtid asymptomatische, dosisabhängige Erhöhungen der Gallensäuren im Blut der Patienten beobachtet werden, die sich jedoch nach Beendigung der antiviralen Therapie wieder normalisierten [Deterding und Wedemeyer 2021].

Bulevirtid ist einer Dosierung von 2 mg täglich durch subkutane Injektion als Monotherapie oder in Kombination mit einem Nukleosid-/Nukleotidanalogon zur Behandlung der HBV-Grundinfektion seit Juli 2020 für erwachsene Patienten mit Hepatitis D und kompensierter Lebererkrankung bedingt zugelassen [EMA 2020]. Für den Einsatz von Bulevirtid bei Patienten mit chronischer Hepatitis B/D wird im Rahmen der Behandlungsleitlinie in Kürze ein Addendum mit Anwendungshinweisen erstellt [Cornberg et al. 2021].

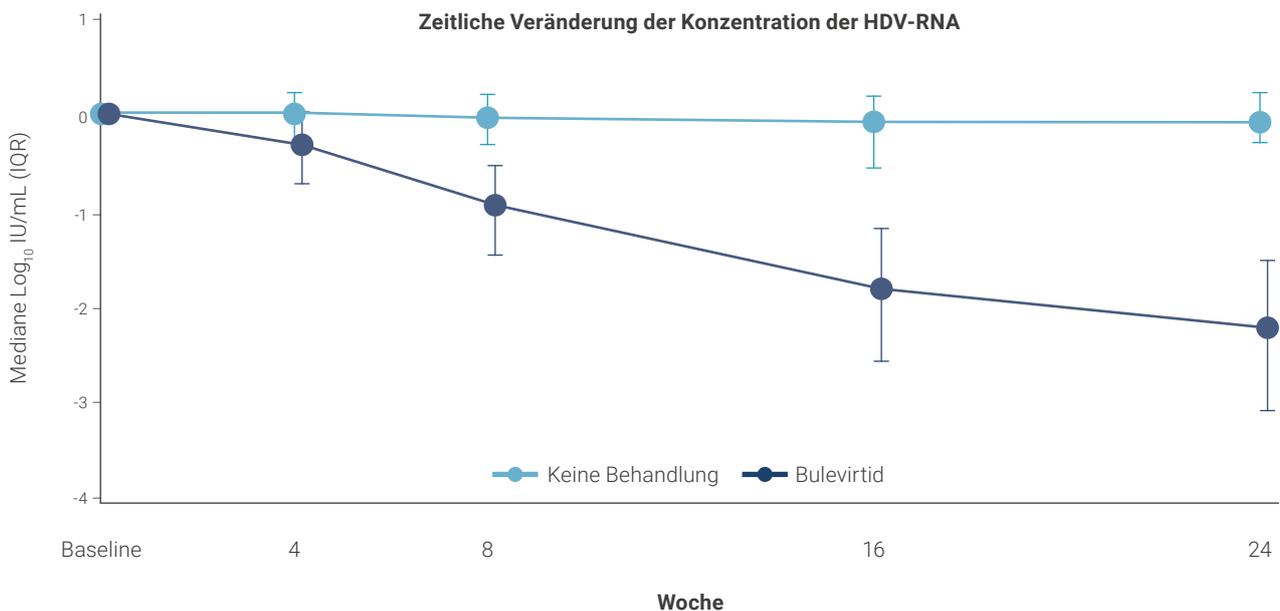


Abbildung 6: Reduktion der Konzentration von HDV-RNA unter Monotherapie mit 2 mg Bulevirtid bei Teilnehmern der Phase-III-Studie MYR301; modifiziert nach [Wedemeyer et al. 2021].

HDV: Hepatitis-D-Virus; IQR: Interquartilsabstand; RNA: Ribonukleinsäure.

6 POTENZIELLE NEUE THERAPEUTIKA FÜR DIE CHRONISCHE HEPATITIS D

Da HDV für seine Replikation die RNA-Polymerasen der Wirtszelle nutzt, verbleiben als Angriffspunkte für neue Medikamente wenige virale Funktionen wie z. B. die Ribozym-Aktivität in der viralen RNA [Chia et al. 1997]. Bisher war die Entwicklung antiviraler Moleküle, die spezifisch auf diesen Schritt abzielen, jedoch nicht erfolgreich. Alternative Strategien, die derzeit entwickelt werden, basieren entweder auf der unspezifischen Stimulation des Immunsystems (wie im Fall von IFN λ) oder greifen zelluläre Prozesse an, die im Rahmen des viralen Lebenszyklus bei Eintritt (Bulevirtid, siehe Kapitel 5) bzw. Bildung und Freisetzung viraler Partikel beteiligt sind (Lonafarnib und REP2139, Abbildung 7).

6.1 LONAFARNIB

Lonafarnib ist ein oral wirksamer Inhibitor der Farnesyltransferase. Dieses Enzym ist an der Modifikation von Proteinen durch Prenylierung beteiligt. Die Prenylierung von L-HDAG ist eine für die Bildung infektiöser HDV-Partikel essenzielle Modifikation, da dadurch eine

Interaktion des HDV-RNP mit den HBV-Membranen am Golgi-Apparat ermöglicht wird. Lonafarnib wirkt somit als Hemmer der Entstehung reifer infektiöser HDV-Partikel [Bordier et al. 2002].

In der klinischen Phase-I-Studie wurde Lonafarnib in zwei unterschiedlichen Dosierungen (100 mg 2 × täglich oder 200 mg 2 × täglich) versus Placebo über 28 Tage bei 14 Patienten mit chronischer Hepatitis D verabreicht [Koh et al. 2015]. Beide Dosisgruppen zeigten einen signifikanten Abfall der HDV-RNA im Vergleich zur Placebogruppe. Gleichzeitig konnte kein Effekt auf das HBsAg im Verlauf der Monotherapie mit Lonafarnib verzeichnet werden. Bei einigen Patienten wurde jedoch im Laufe der Therapie ein Anstieg der nachweisbaren HBV-DNA beobachtet. Dies deutet darauf hin, dass sich die Replikation der HBV-DNA erhöhen kann, wenn die HDV-RNA-Replikation unterdrückt wird. Häufige Nebenwirkungen von Lonafarnib waren in den ersten Studien überwiegend gastrointestinale Nebenwirkungen wie Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen und Gewichtsverlust (über zwei Kilogramm).

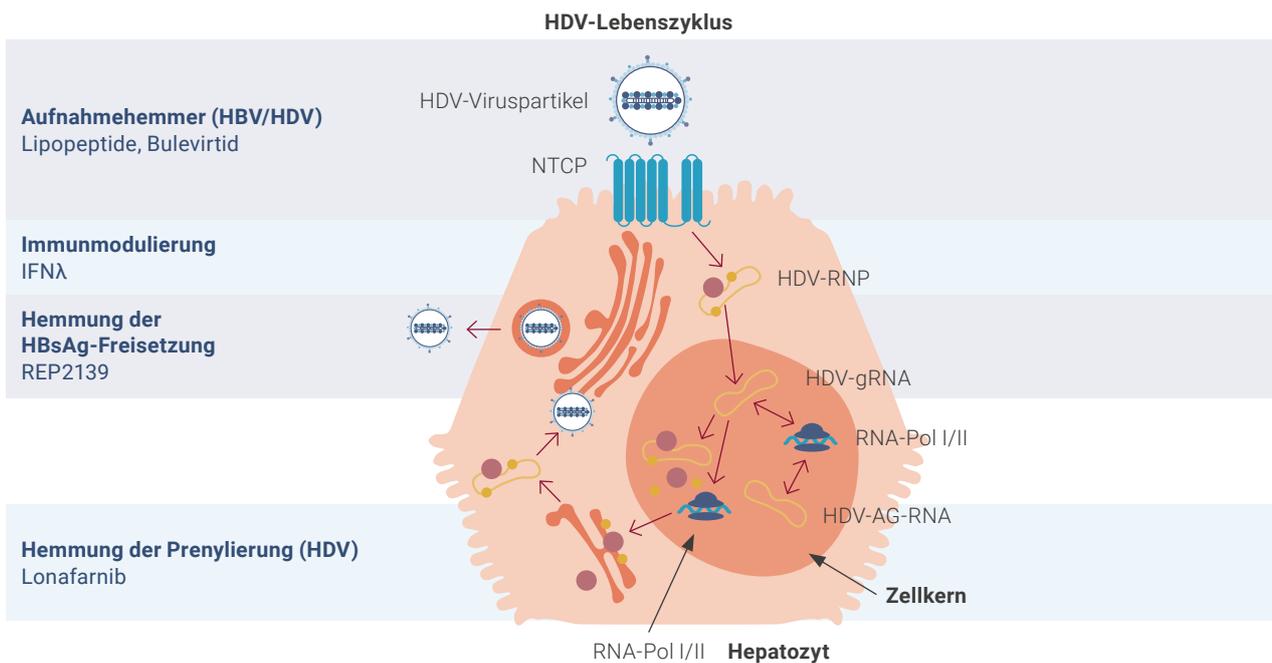


Abbildung 7: Angriffspunkte neuer HDV-Therapeutika; modifiziert nach [Lampertico 2021].

HBsAg: HBsAg: Hepatitis-B-Hüllproteine; ER: Endoplasmatisches Retikulum; gRNA: Genomische RNA; HBV: Hepatitis-B-Virus; HDV: Hepatitis-D-Virus; IFN: Interferon; NTCP: *Sodium Taurocholate Cotransporting Polypeptide*; Pol: Polymerase; RNA: Ribonukleinsäure; RNP: Ribonukleoprotein.

In den darauffolgenden Phase-II-Studien wurde Lonafarnib sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit Ritonavir als Booster und in Kombination mit PEG-IFN α eingesetzt. Die Ergebnisse zeigten, dass die Kombinationstherapie aus niedrig dosiertem Lonafarnib mit Ritonavir oder PEG-IFN α bezüglich der viralen Effektivität und Verträglichkeit der Monotherapie mit hoch dosiertem Lonafarnib überlegen war [Yurdaydin et al. 2018b]. In einer weiteren Studie war auch ein Dreifachregime aus 50 mg Lonafarnib mit Ritonavir als Booster und PEG-IFN α der Monotherapie mit Lonafarnib in Bezug auf Effektivität und Verträglichkeit überlegen [Yurdaydin et al. 2018a]. In der folgenden Dosis-Eskalationsstudie LOWR HDV-4 wurden Medikamentendosen von 50, 75 und 100 mg Lonafarnib in Kombination mit Ritonavir 100 mg verabreicht [Wedemeyer et al. 2017]. Nach 24-wöchiger antiviraler Therapie hatten sechs von 21 Patienten (29 %) eine HDV-RNA < 250 IU/ml [Koh et al. 2017]. Ob diese Reduktion langanhaltend ist, ist jedoch unklar. Im Rahmen der LOWR-HDV-1-Studie stiegen unter einer achtwöchigen Behandlung mit Lonafarnib plus Ritonavir oder Lonafarnib plus PEG-IFN α bei fast allen Teilnehmern innerhalb von 4 – 24 Wochen nach Ende der Behandlung die HDV-RNA-Konzentrationen auf ähnliche Level wie vor der Behandlung [Yurdaydin et al. 2018b]. Die bisher durchgeführten Studien weisen zudem darauf hin, dass die antivirale Therapie mit Lonafarnib durch die verursachten gastrointestinalen Nebenwirkungen limitiert ist.

6.2 REP2139

Nukleinsäurepolymere (NAP) sind amphipathische Moleküle mit einem breiten antiviralen Spektrum. Obwohl ihre genauen Wirkmechanismen noch nicht detailliert erforscht sind, scheint ihre Wirkung gegen HBV auf einer Hemmung der HBsAg-Freisetzung aus Hepatozyten zurückzuführen zu sein [Blanchet et al. 2019]. Für HDV wurde eine zusätzliche Wechselwirkung mit HDAg beschrieben, die für die beobachtete antivirale Wirkung verantwortlich sein könnte. Darüber hinaus wird angenommen, dass die drastische Senkung der Konzentration zirkulierender HBsAg-Moleküle bei den Patienten eine Normalisierung der humoralen Immunantwort gegen infektiöse HBV-Partikel fördert [Bazinet et al. 2017].

Das NAP REP2139 wurde in einer kleinen Phase-II-Studie zwölf Patienten mit chronischer Hepatitis D und kompensierter Lebererkrankung einmal wöchentlich intravenös (i.v.) verabreicht. Nach 15 Wochen wurde zusätzlich PEG-IFN α über weitere 15 Wochen appliziert. Im Anschluss erhielten die Patienten PEG-IFN α als Monotherapie über 33 Wochen. Das HBsAg fiel bei allen Patienten während der Therapiedauer ab und am Ende der antiviralen Therapie waren fünf von zwölf Patienten HBsAg-negativ und anti-HBsAg-positiv. 18 Monate nach Ende der Therapie war die HDV-RNA bei sieben Patienten negativ und fünf Patienten waren HBsAg-negativ [Bazinet et al. 2018].

Daneben wurde in dieser Studie ein Anstieg der ALT bei fast 50 % der Patienten nachgewiesen [Bazinet et al. 2018]. Während der Nachbeobachtung normalisierten sich bei diesen Patienten die ALT-Werte jedoch wieder und keine weiteren Veränderungen der Leberfunktion wurden beobachtet. Obwohl die Ergebnisse der Studien mit REP2139 insgesamt vielversprechend sind, sind größere Phase-III-Studien erforderlich, um Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung besser beurteilen zu können.

6.3 PEGYLIERTES IFN λ

IFN λ ist ein Typ-III-Interferon, dessen strukturelle Merkmale, Rezeptoreigenschaften und biologische Aktivitäten sich von IFN α unterscheiden. Die durch IFN λ induzierten antiviralen Effekte werden jedoch durch ähnliche systemische Wirkungsweisen wie bei IFN α vermittelt. In humanisierten Mäusen konnte gezeigt werden, dass IFN λ eine mit IFN α vergleichbare antivirale Wirkung gegen HDV hat [Giersch et al. 2017]. In ersten Studien mit Patienten mit chronischer Hepatitis B führte die Verabreichung von IFN λ als PEG-IFN λ zu antiviralen Effekten, die mit denen von PEG-IFN α gleichwertig sind. PEG-IFN λ wird derzeit in klinischen Phase-II-Studien sowohl in monotherapeutischer Gabe (NCT02765802) als auch in Kombination mit Lonafarnib und Ritonavir (NCT03600714) evaluiert.

7 FAZIT

Die durch das Hepatitis-D-Virus verursachte chronische Hepatitis D ist die schwerste Form der chronischen Virushepatitis, in deren Verlauf ein besonders hohes Risiko für Leberzirrhose und Leberkrebs besteht. In den letzten drei Jahrzehnten galten die für die Hepatitis-B-Behandlung zugelassenen systemisch wirkenden Interferone als einzig potentiell wirksame Therapieoption bei einer HBV/HDV-Koinfektion. Aufgrund der Nebenwirkungen und des Umstands, dass bei vielen Patienten mit Leberzirrhose eine derartige Therapie kontraindiziert bzw. nur begrenzt wirksam ist, stellt eine Lebertransplantation für viele Betroffene oft die letzte Therapieoption dar. Die aktuelle Entwicklung neuer und spezifischerer Arzneimittel, die an verschiedenen Stellen des viralen Lebenszyklus die Vermehrung von

HDV hemmen, gibt behandelnden Ärzten Hoffnung, dass eine chronische Hepatitis D in Zukunft besser kontrollierbar wird und diese mit weniger Nebenwirkungen für die Patienten am Fortschreiten zu zirrhotischen bzw. neoplastischen Stadien gehindert werden kann. Erfolgsraten von Therapien von über 50 % HDV-RNA-negativer Teilnehmer nach Behandlung stimmen zudem optimistisch, dass eine Heilung einer HDV-Infektion eines Tages ggf. durch eine Kombination mehrerer virusspezifischer Medikamente möglich sein kann. Dafür sind jedoch weitere klinische Studien notwendig, auch, um das Virus und dessen Interaktion mit dem menschlichen Wirt noch besser zu verstehen und so weitere Angriffspunkte für die Entwicklung antiviraler Therapeutika zu ermitteln.

8 LITERATUR

- Abbas Z**, Memon MS, Umer MA, et al. Co-treatment with pegylated interferon alfa-2a and entecavir for Hepatitis D: a randomized trial. *World J Hepatol* 2016;8(14):625
- Alfaite D**, Clément S, Gomes D, et al. Chronic hepatitis D and hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Hepatol* 2020;73(3):533 – 9
- Aragona M**, Macagno S, Caredda F, et al. Serological response to the hepatitis delta virus in hepatitis D. *Lancet* 1987;1(8531):478 – 80
- Bazinet M**, Pântea V, Cebotarescu V, et al. Safety and efficacy of REP 2139 and pegylated interferon alfa-2a for treatment-naïve patients with chronic hepatitis B virus and hepatitis D virus co-infection (REP 301 and REP 301-LTF): a non-randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2(12):877 – 89
- Bazinet M**, Pantea V, Cebotarescu V, et al. Establishment of persistent functional remission of HBV and HDV infection following REP 2139 and pegylated interferon alpha 2a therapy in patients with chronic HBV/HDV co-infection: 18 month follow-up results from the REP 301-LTF study. *J Hepatol* 2018;68:S509
- Blanchet M**, Sinnathamby V, Vaillant A, et al. Inhibition of HBsAg secretion by nucleic acid polymers in HepG2. 2.15 cells. *Antiviral Res* 2019;164:97 – 105
- Bordier BB**, Marion PL, Ohashi K, et al. A prenylation inhibitor prevents production of infectious hepatitis delta virus particles. *J Virol* 2002;76(20):10465 – 72
- Brancaccio G**, Giuberti T, Verucchi G, et al. Epidemiological evolution of chronic hepatitis delta in Italy. An analysis of the Master-B cohort. *Dig Liver Dis* 2014;46:e12 – e3
- Bremer B**, Anastasiou OE, Hardtke S, et al. Residual low HDV viraemia is associated HDV RNA relapse after PEG-IFNa-based antiviral treatment of hepatitis delta: results from the HIDI-II study. *Liver Int* 2021;41(2):295 – 9
- Burdi S**, Harder T, Ullrich A, et al. Virushepatitis B und D im Jahr 2020. *Epid Bull* 2021(29):3 – 21
- Buti M**, Esteban R, Jardí R, et al. Serological diagnosis of acute delta hepatitis. *J Med Virol* 1986;18(1):81 – 5
- Buti M**, Homs M, Rodriguez-Frias F, et al. Clinical outcome of acute and chronic hepatitis delta over time: a long-term follow-up study. *J Viral Hepat* 2011;18(6):434 – 42
- Chia J-S**, Wu H-L, Wang H-W, et al. Inhibition of hepatitis delta virus genomic ribozyme self-cleavage by aminoglycosides. *J Biomed Sci* 1997;4(5):208 – 16
- Cornberg M**, Sandmann L, Protzer U, et al. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion. *Z Gastroenterol* 2021;59(7):691 – 776
- Cross TJ**, Rizzi P, Horner M, et al. The increasing prevalence of hepatitis delta virus (HDV) infection in South London. *J Med Virol* 2008;80(2):277 – 82
- Deny P**. Hepatitis delta virus genetic variability: from genotypes I, II, III to eight major clades? *Hepatitis Delta virus* 2006:151 – 71
- Deterding K**, Wedemeyer H. Neue und aktuelle Therapieoptionen bei Hepatitis D. *Gastro-News* 2021;8(1):38 – 40
- DZIF**. Hepcludex: First drug for hepatitis D has been approved. 2020. <https://www.dzif.de/en/hepcludex-first-drug-hepatitis-d-has-been-approved>, abgerufen am: 08.02.2022
- EMA**. Hepcludex. EMA - Public Assessment Report. 2020. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hepcludex>, abgerufen am: 08.02.2022
- Fattovich G**, Giustina G, Christensen E, et al. Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. The European Concerted Action on Viral Hepatitis (Eurohep). *Gut* 2000;46(3):420 – 6
- Georghe L**, Csiki IE, Iacob S, et al. Hepatitis delta virus infection in Romania: prevalence and risk factors. *J Gastrointest Liver Dis* 2015;24(4):413 – 21

- Giersch** K, Homs M, Volz T, et al. Both interferon alpha and lambda can reduce all intrahepatic HDV infection markers in HBV/HDV infected humanized mice. *Sci Rep* 2017;7(1):1 – 11
- Gomes-Gouvêa** MS, Soares MCP, Bensabath G, et al. Hepatitis B virus and hepatitis delta virus genotypes in outbreaks of fulminant hepatitis (Labrea black fever) in the western Brazilian Amazon region. *J Gen Virol* 2009;90(11):2638 – 43
- Greco-Stewart** VS, Miron P, Abraham A, et al. The human RNA polymerase II interacts with the terminal stem-loop regions of the hepatitis delta virus RNA genome. *Virology* 2007;357(1):68 – 78
- Gunsar** F, Akarca US, Ersoz G, et al. Two-year interferon therapy with or without ribavirin in chronic delta hepatitis. *Antivir Ther* 2005;10(6):721
- Heidrich** B, Yurdaydin C, Kabaçam G, et al. Late HDV RNA relapse after peginterferon alpha-based therapy of chronic hepatitis delta. *Hepatology* 2014;60(1):87 – 97
- Hetzel** U, Szirovicza L, Smura T, et al. Identification of a novel deltavirus in *boa* constrictors. *MBio* 2019;10(2):e00014 – 19
- Kang** C, Syed YY. Bulevirtide: first approval. *Drugs* 2020;80(15):1601 – 5
- Koh** C, Canini L, Dahari H, et al. Oral prenylation inhibition with lonafarnib in chronic hepatitis D infection: a proof-of-concept randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2A trial. *Lancet Infect Dis* 2015;15(10):1167 – 74
- Koh** C, Surana P, Han T, et al. A phase 2 study exploring once daily dosing of ritonavir boosted lonafarnib for the treatment of chronic delta hepatitis – end of study results from the LOWR HDV-3 study. *J Hepatol* 2017;66:S101 – S2
- Lampertico** P. Medscape. Novel treatment options for hepatitis D. 2021
- Le Gal** F, Dziri S, Gerber A, et al. Performance characteristics of a new consensus commercial kit for hepatitis D virus RNA viral load quantification. *J Clin Microbiol* 2017;55(2):431 – 41
- Loglio** A, Ferenci P, Uceda Renteria SC, et al. Excellent safety and effectiveness of high-dose myrcludex-B monotherapy administered for 48 weeks in HDV-related compensated cirrhosis: a case report of 3 patients. *J Hepatol* 2019;71(4):834 – 9
- Masood** U, John S. Hepatitis D. (Hrsg.), StatPearls. StatPearls Publishing, 2021
- Mederacke** I, Bremer B, Heidrich B, et al. Establishment of a novel quantitative Hepatitis D virus (HDV) RNA assay using the Cobas TaqMan platform to study HDV RNA kinetics. *J Clin Microbiol* 2010;48(6):2022 – 9
- Mentha** N, Clément S, Negro F, et al. A review on hepatitis D: from virology to new therapies. *J Adv Res* 2019;17:3 – 15
- 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 – 87
- Modrow** S, Falke D, Truyen U, et al. *Molekulare Virologie*. Spektrum Akademischer Verlag, 2010
- Ni** Y, Lempp FA, Mehrle S, et al. Hepatitis B and D viruses exploit sodium taurocholate co-transporting polypeptide for species-specific entry into hepatocytes. *Gastroenterology* 2014;146(4):1070 – 83. e6
- Rizzetto** M. Hepatitis D virus: introduction and epidemiology. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2015;5(7):a021576
- Rizzetto**, M. & Ciancio, A. Epidemiology of Hepatitis D. *Semin Liver Dis* 32, 211 – 219 (2012).
- Smedile** A, Dentico P, Zanetti A, et al. Infection with the delta agent in chronic HBsAg carriers. *Gastroenterology* 1981;81(6):992 – 7
- Smedile** A, Farci P, Verme G, et al. Influence of delta infection on severity of hepatitis B. *Lancet* 1982;2(8305):945 – 7
- Stockdale** AJ, Kreuels B, Henrion MYR, et al. The global prevalence of hepatitis D virus infection: systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2020;73(3):523 – 32
- Tavanetz** JP, Cunha C, Silva MC, et al. Hepatitis delta virus ribonucleoproteins shuttle between the nucleus and the cytoplasm. *RNA* 2002;8(5):637 – 46
- Taylor** JM. Host RNA circles and the origin of hepatitis delta virus. *World J Gastroenterol* 2014;20(11):2971
- Urban** S, Bartenschlager R, Kubitz R, et al. Strategies to inhibit entry of HBV and HDV into hepatocytes. *Gastroenterology* 2014;147(1):48 – 64
- Walker** PJ, Siddell SG, Lefkowitz EJ, et al. Changes to virus taxonomy and to the International Code of Virus Classification and Nomenclature ratified by the *International Committee on Taxonomy of Viruses* (2021). *Arch Virol* 2021;166(9):2633 – 48
- Wedemeyer** H, Aleman S, Andreone P, et al. Bulevirtide monotherapy at low and high doses in patients with chronic hepatitis delta: 24-week interim data of the phase 3 MYR301 study. 2021. https://www.natap.org/2021/EASL/EASL_14.htm, abgerufen am: 08.02.2022
- 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:S3
- Wedemeyer** H, Manns MP. Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: update and challenges ahead. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7(1):31 – 40
- Wedemeyer** H, Port K, Deterding K, et al. A phase 2 dose-escalation study of lonafarnib plus ritonavir in patients with chronic hepatitis D: final results from the lonafarnib with ritonavir in HDV-4 (LOWR HDV-4) study. *J Hepatol* 2017;66:S24
- Wedemeyer** H, Schöneweis K, Bogomolov P, et al. GS-13-Final results of a multicenter, open-label phase 2 clinical trial (MYR203) to assess safety and efficacy of myrcludex B in cwith PEG-interferon alpha 2a in patients with chronic HBV/HDV co-infection. *J Hepatol* 2019a;70:e81
- Wedemeyer** H, Yurdaydin C, Dalekos GN, et al. Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta. *N Engl J Med* 2011;364(4):322 – 31
- 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* 2019b;19(3):275 – 86
- WHO**. Hepatitis D. 2021. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-d>, abgerufen am: 08.02.2022
- Wille** M, Netter HJ, Littlejohn M, et al. A divergent hepatitis D-like agent in birds. *Viruses* 2018;10(12):720
- Wranke** A, Hardtke S, Heidrich B, et al. Ten-year follow-up of a randomized controlled clinical trial in chronic hepatitis delta. *J Viral Hepat* 2020;27(12):1359 – 68
- Yan** H, Zhong G, Xu G, et al. Sodium taurocholate cotransporting polypeptide is a functional receptor for human hepatitis B and D virus. *elife* 2012;1:e00049
- Yurdaydin** C, Bozkaya H, Gürel S, et al. Famciclovir treatment of chronic delta hepatitis. *J Hepatol* 2002;37(2):266 – 71
- Yurdaydin** C, Bozkaya H, Önder F, et al. Treatment of chronic delta hepatitis with lamivudine vs lamivudine+ interferon vs interferon. *J Viral Hepat* 2008;15(4):314 – 21
- Yurdaydin** C, Kalkan C, Karakaya F, et al. Subanalysis of the LOWR HDV-2 study reveals high response rates to lonafarnib in patients with low viral loads. *J Hepatol* 2018a;68:S89
- Yurdaydin** C, Keskin O, Kalkan Ç, et al. Optimizing lonafarnib treatment for the management of chronic delta hepatitis: The LOWR HDV-1 study. *Hepatology* 2018b;67(4):1224 – 36



Die Lernkontrollfragen
lassen sich online unter
[https://cmemedipoint.de/
infektiologie/hepatitis-d](https://cmemedipoint.de/infektiologie/hepatitis-d)

LERNKONTROLLFRAGEN

Bitte kreuzen Sie jeweils nur **eine** Antwort an.

1. Welche Aussage zum Hepatitis-D-Virus (HDV) ist **falsch**?

- a) HDV wurde 1977 bei Patienten mit chronischer Hepatitis B entdeckt.
- b) Bei HDV handelt es sich um einen Erreger, der pflanzenpathogenen Virusoiden ähnelt.
- c) HDV ist der kleinste nur humanpathogene Erreger.
- d) Eine Infektion mit HDV kann sich nur im Rahmen einer gleichzeitigen, akuten oder bestehenden chronischen Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) etablieren.
- e) HDV ist ein DNA-Virus.

2. Welche Aussage zur Epidemiologie der Hepatitis D ist **richtig**?

- a) Hepatitis D kommt nur in wenigen Regionen der Welt vor.
- b) Ca. 30 % der HBsAg-positiven Personen weisen eine Infektion mit HDV auf.
- c) Die gemeldeten Fälle von Hepatitis D beschränken sich in Deutschland auf Fälle in Gruppen mit Blutexpositionen wie intravenösem Drogengebrauch.
- d) Bei einer deutschen Studie aus dem Jahr 2010 kamen über 75 % der Teilnehmer mit Antikörpern gegen HDV aus HDV-endemischen Regionen wie der Türkei, Osteuropa und Ländern der ehemaligen Sowjetunion.
- e) Weltweit sind geschätzte 300 Millionen Personen mit HDV infiziert.

3. Welche Aussage zum Krankheitsverlauf einer HDV-Infektion ist **falsch**?

- a) Nach einer akuten Koinfektion mit HBV und HDV entwickeln etwa 5 % der Patienten eine chronische Infektion.
- b) Bei Personen mit bestehender chronischer Hepatitis B kann eine fulminante Superinfektion durch HDV auftreten, die sich als schwere akute Hepatitis darstellen kann.

- c) Laut einer Untersuchung weisen über 50 % der Patienten mit chronischer Hepatitis D im Laufe von drei Jahren eine Leberzirrhose auf.
- d) Eine HDV-Infektion ist ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms.
- e) Die Fünf-Jahres-Mortalität ist bei Patienten mit chronischer Hepatitis D vergleichbar mit Patienten mit chronischer Hepatitis B.

4. Welche Personen gehören **nicht** zur Risikogruppe einer HDV-Infektion?

- a) Personen mit bestehender HBV-Infektion
- b) Personen aus Gebieten mit endemischem Auftreten von HDV
- c) Empfänger von Hämodialysen
- d) Personen mit einer Tumorerkrankung
- e) Personen, die Drogen injizieren

5. Welche Aussage zur Diagnose einer Hepatitis-D-Virusinfektion ist **richtig**?

- a) Das Vorhandensein von IgM-(Immunglobulin-M-) Antikörpern gegen das Core-Antigen von HBV (Anti-HBc-IgM) ist für die Diagnose einer chronischen Hepatitis D typisch.
- b) Die Detektion des HDV-Antigens HDAg ist oft die einzige Möglichkeit, um eine HDV-Infektion zu diagnostizieren.
- c) Etabliert sich nach einer Superinfektion eine chronische HDV-Infektion, kann Anti-HDV-IgM in höheren Mengen und über längere Dauer nachgewiesen werden.
- d) Die Quantifizierung der DNA dient der Therapieüberwachung bei einer akuten Hepatitis D.
- e) Die aktuelle Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) empfiehlt, dass eine HDV-Diagnostik nur bei Risikogruppen durchgeführt werden soll.

6. Welche Aussage zur Behandlung der chronischen Hepatitis D ist falsch?

- a) In bisherigen Untersuchungen konnte für Nukleosid- und Nukleotidanaloga keine Wirksamkeit gegen HDV nachgewiesen werden.
- b) Bis zum Jahr 2020 stand zur Behandlung der chronischen Hepatitis B/D nur das für die Behandlung der Hepatitis B zugelassene pegylierte Interferon-alpha (PEG-IFN α) zur Verfügung.
- c) PEG-IFN α wirkt hochspezifisch nur auf HDV-infizierte Zellen.
- d) Interferone weisen häufig schwere Nebenwirkungen wie z. B. Fieber, hämatologische Toxizität und erhöhte Transaminasen auf.
- e) Aufgrund von Nebenwirkungen können Interferone bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose oft nicht eingesetzt werden, obwohl gerade jene Patienten eine Behandlung am dringendsten benötigen.

7. Welche Aussage zu Bulevirtid ist falsch?

- a) Bulevirtid ist ein myristoyliertes Lipopeptid, welches den Aminosäuren 2 – 48 des Membranproteins L-HBsAg von HBV entspricht.
- b) Bulevirtid bindet an den NTCP-(*Sodium-Taurocholate-Cotransporting-Polypeptide*-)Rezeptor an der basolateralen Membran der Hepatozyten und besetzt die Bindestelle des Rezeptors für andere Moleküle.
- c) Bulevirtid fungiert als Eintrittshemmer für Hepatitis-B- und Hepatitis-D-Viren.
- d) In einer Phase-II-Studie waren 53,3 % der Patienten, denen 2 mg Bulevirtid in Kombination mit PEG-IFN α verabreicht worden war, auch noch 24 Wochen nach Therapieende HDV-RNA-negativ.
- e) Bei Teilnehmern der klinischen Studien kam es zu keinem Wiederanstieg der HDV-RNA nach Beendigung der antiviralen Therapie.

8. Welche Aussage zu Lonafarnib ist richtig?

- a) Lonafarnib ist ein subkutan zu verabreichender Inhibitor der Farnesyltransferase, die an der Modifikation von Proteinen durch Prenylierung beteiligt ist.
- b) Lonafarnib wirkt als Hemmer der viralen Polymerase von HDV.

- c) Die Prenylierung von L-HDAg ist eine für die Bildung infektiöser HDV-Partikel essenzielle Modifikation, da dadurch eine Interaktion des HDV-Ribonukleoproteins mit den HBV-Membranen am Golgi-Apparat ermöglicht wird.
- d) In einer klinischen Phase-I-Studie zeigten beide Lonafarnib-Gruppen einen signifikanten Anstieg der HDV-RNA im Vergleich zur Placebogruppe.
- e) Die bisher durchgeführten Studien haben gezeigt, dass die antivirale Therapie mit Lonafarnib keine Nebenwirkungen aufweist.

9. Welche Aussage zu REP2139 ist falsch?

- a) Nukleinsäurepolymere (NAP) sind amphipathische Moleküle mit einem breiten antiviralen Spektrum.
- b) Für HDV wurde eine Wechselwirkung mit HDAg beschrieben, die für die beobachtete antivirale Wirkung von REP2139 verantwortlich sein könnte.
- c) Im Rahmen der Phase-II-Studie wurde ein Anstieg der Alanin-Aminotransferase (ALT) bei fast 50 % der Patienten nachgewiesen.
- d) 18 Monate nach Ende der Therapie war die HDV-RNA bei sieben von zwölf Patienten negativ.
- e) REP2139 wurde von der europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) im August 2021 zur Behandlung von chronischer Hepatitis D zugelassen.

10. Welche Aussage zu pegyliertem IFN λ (PEG-IFN λ) ist richtig?

- a) Die strukturellen Merkmale, Rezeptoreigenschaften und biologischen Aktivitäten von IFN λ unterscheiden sich nicht von IFN α .
- b) In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass IFN λ eine deutlich niedrigere antivirale Wirkung gegen HDV hat als IFN α .
- c) PEG-IFN λ hat keine systemischen Effekte und wirkt nur durch eine spezifische Bindung von HBV-Viruspartikeln.
- d) PEG-IFN λ ist nicht für die Behandlung der chronischen Hepatitis D zugelassen.
- e) Die Entwicklung von PEG-IFN λ befindet sich noch in präklinischen Phasen.

IMPRESSUM

AUTOR

Prof. Dr. Gerald Denk

Medizinische Klinik und Poliklinik II,
LMU-Klinikum München

INTERESSENKONFLIKTE DES AUTORS

Honorare für Beratungs-, Vortrags- und Lehrtätigkeit und Reiseunterstützung von AbbVie, Alexion, Falk Foundation, Gilead, Intercept, Novartis, Orphalan und Univar

REDAKTION & LAYOUT

Dr. Johannes Kühle & Stefanie Blindert
KW MEDIPOINT, Bonn

Die Zertifizierung dieser Fortbildung durch die Bayerische Landesärztekammer wurde von CME MEDIPOINT, Neusäß organisiert.

Diese Fortbildung wurde von der Gilead Sciences GmbH mit insgesamt 15.966,- € finanziert.
Die Ausarbeitung der Inhalte der Fortbildung wird dadurch nicht beeinflusst.

BEGUTACHTUNG

Diese Fortbildung wurde von zwei unabhängigen Gutachtern auf wissenschaftliche Aktualität, inhaltliche Richtigkeit und Produktneutralität geprüft. Jeder Gutachter unterzeichnet eine Konformitätserklärung.

Diese Fortbildung ist auf www.cmemedipoint.de online verfügbar.