

HEPATITIS D – GRUNDLAGEN UND AKTUELLE ENTWICKLUNGEN ZUR THERAPIE

Prof. Dr. med. Frank Tacke

Medizinische Klinik m. S. Hepatologie und Gastroenterologie,
Charité – Universitätsmedizin Berlin

VNR: 2760909012946520016 | Gültigkeit: 06.09.2023 – 06.09.2024

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]. HDV benötigt als Helfervirus das Hepatitis-B-Virus (HBV), d. h. bei der Hepatitis D liegt immer eine HBV/HDV-Koinfektion vor. Die HDV-Infektion kann dabei als simultane Infektion mit HBV oder als Superinfektion auftreten. Gerade die HDV-Superinfektion führt zu einer chronischen Hepatitis, der Hepatitis D, die häufig mit schweren Hepatitis-Verläufen, einer erhöhten Inzidenz für die Entwicklung einer Leberzirrhose und einem vermehrten Auftreten von hepatozellulären Karzinomen (HCC) assoziiert ist. In den letzten Jahrzehnten beschränkte sich die Behandlung der chronischen Hepatitis D vorwiegend auf die für die Therapie der Hepatitis B zugelassenen unspezifisch wirkenden Interferone bzw. die pegylierten Interferone mit all ihren inhärenten, teils gravierenden Nebenwirkungen.

Mittlerweile sind neue Medikamente entwickelt worden bzw. in der Entwicklung, die gezielt am Eintritt des Virus in die Leberzellen oder an anderen Stellen des viralen Lebenszyklus ansetzen. Davon erhielt im Jahr 2020 mit Bulevirtid die erste spezifisch gegen HDV wirksame Substanz eine bedingte Marktzulassung in der Europäischen Union.

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 Ärzt*innen, die Patient*innen mit einer chronischen Hepatitis D behandeln wollen, von Interesse.

2 DAS HEPATITIS-D-VIRUS

2.1 EIGENSCHAFTEN UND LEBENSZYKLUS DES HEPATITIS-D-VIRUS

Das Hepatitis-D-Virus (HDV) wurde 1977 in Italien in Turin von Mario Rizzetto bei Patient*innen 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.

HDV ist der kleinste bekannte Erreger (35 – 37 nm Partikelgröße), für welchen der Mensch das einzige natürliche Reservoir ist. Mittlerweile sind acht heterogene HDV-Genotypen entdeckt worden [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 (Simultaninfektion) oder einer bestehenden chronischen Infektion (Superinfektion) mit HBV etablieren, da HDV für die Bildung neuer infektiöser Viruspartikel die Hüllproteine von HBV (HBsAg) benötigt.

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].

Das virale 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. 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*) der funktionelle Rezeptor für HBV und HDV in Hepatozyten ist [Yan et al. 2012]. Die Wechselwirkung von NTCP mit der myristoylierten N-terminalen Sequenz von L-HBsAg ist dabei essenziell für die Aufnahme der Viruspartikel von HBV und HDV [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 die Replikation des viralen Genoms [Greco-Stewart et al. 2007]. Von den RNA-Genomen wird anschließend mRNA (*messenger RNA*) transkribiert, die zur Translation der viralen Proteine genutzt wird. Das 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. 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].

Im Jahr 2021 wurden in Deutschland insgesamt 45 Infektionen mit HDV übermittelt, 4 Fälle mehr als im Vorjahr. Von den 45 HDV-Infektionen betrafen 28 (62 %) Männer und 17 (38 %) Frauen. Die meisten HDV-Infektionen (60 %) wurden bei den 30- bis 49-Jährigen übermittelt [Behnke et al. 2022].

Dabei ist zu bemerken, dass sich die Immigration von Personen aus Regionen, in denen HDV endemisch ist, auf die nationalen Fallzahlen auswirken kann. Eine Studie aus dem Jahr 2010 mit Teilnehmer*innen aus

Deutschland zeigte, dass von HBsAg-positiven Patient*innen, die Antikörper gegen HDV aufwiesen, über 75 % aus HDV-endemischen Regionen wie der Türkei, Osteuropa und Ländern der ehemaligen Sowjetunion kamen (Abbildung 1) [Wedemeyer und Manns 2010]. Die HDV-Prävalenz unter HBV-positiven Personen lag in einer bundesweiten Studie an 74 hepatologischen Schwerpunktzentren bei 1,4 %, in einer Studie an einer deutschen Universitätsklinik bei 5,3 % [Fischer et al. 2012, Roggenbach et al. 2021].

- HDV in der allgemeinen Bevölkerung endemisch
- HDV prävalent in Drogennutzer*innen und Eingewanderten aus endemischen Regionen

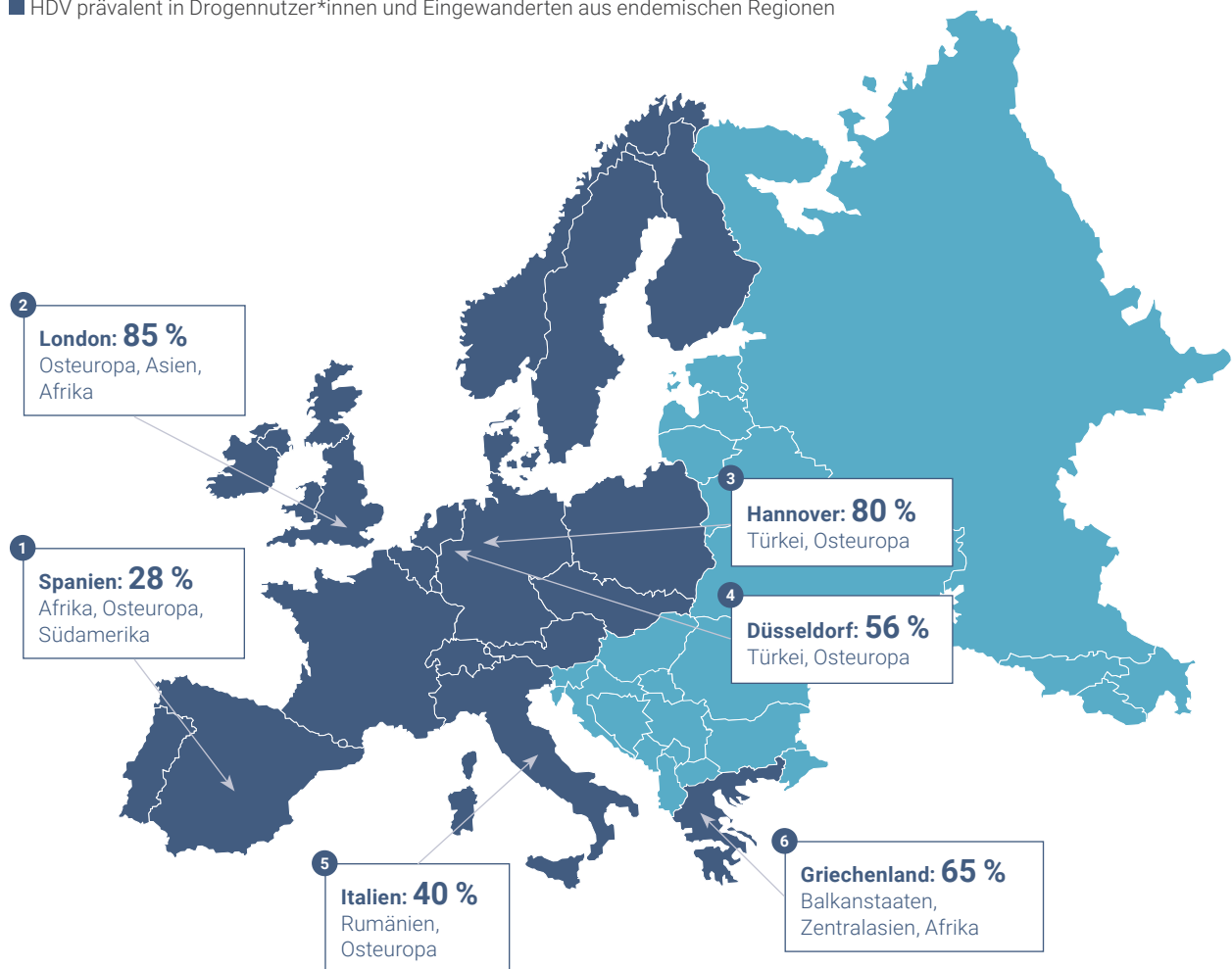


Abbildung 1: Epidemiologie des Hepatitis-D-Virus (HDV) in Europa. Prävalenz der Einwanderung unter HDV-Positiven. Darstellung von Daten aus (1) [Buti et al. 2011], (2) [Cross et al. 2008], (3,4) [Wedemeyer und Manns 2010], (5) [Brancaccio et al. 2014], (6) [Rizzetto und Ciancio 2012]; modifiziert nach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

3 KRANKHEITSVERLAUF UND PATHOPHYSIOLOGIE

Die Übertragungswege von HDV sind mit denen von HBV weitgehend identisch (Übertragung vor allem über Kontakt mit infektiösem Blut oder durch Geschlechtsverkehr). Dabei beträgt die Inkubationszeit der HDV-Infektion zwischen drei und sieben Wochen.

3.1 SIMULTANINFEKTION VS. SUPERINFEKTION

Bei einer simultanen Infektion mit HBV und HDV kommt es zu einer akuten Hepatitis B/D. Die meisten Patient*innen erholen sich von der akuten Simultaninfektion: Nur etwa 5 % der Patient*innen 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 Patient*innen 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 Simultaninfektion 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 Patient*innen, 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 [Alfaite et al. 2020]. So sind etwa 20 % aller Leberzirrhosen bei HBsAg-positiven Patient*innen auf eine simultane HDV-Infektion zurückzuführen [Stockdale et al. 2020]. Das relative Risiko für die Entwicklung einer Leberzirrhose war in einer Metaanalyse für Patient*innen 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 [Alfaite et al. 2020]. Eine aktuelle Untersuchung zum Verlauf der chronischen HDV-Infektion zeigte u. a., dass über 50 % der Patient*innen mit chronischer Hepatitis D im Laufe von drei Jahren eine Leberzirrhose aufweisen und dass sich bei ca. 14 % dieser Patient*innen im weiteren Verlauf ein HCC entwickelt (Abbildung 2) [Miao et al. 2020]. Eine fortgeschrittene chronische Hepatitis D ist deshalb mit einem erhöhten Sterberisiko verbunden: Die Fünf-Jahres-Mortalität ist bei Patient*innen mit chronischer Hepatitis D gegenüber Patient*innen mit chronischer Hepatitis B ungefähr verdoppelt [Fattovich et al. 2000].

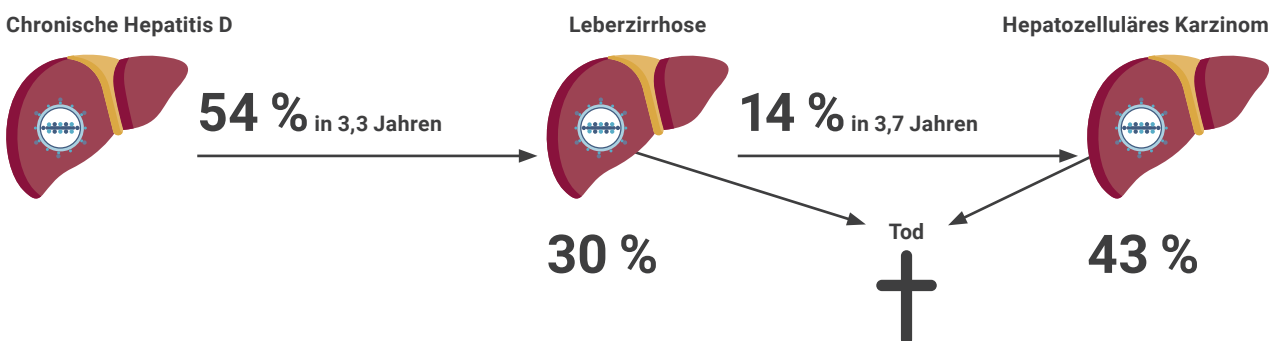


Abbildung 2: Klinische Prognose der chronischen Hepatitis D; modifiziert nach [Miao et al. 2020].

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 2023]:

- > Personen mit bestehender HBV-Infektion
- > Personen aus Gebieten mit endemischem Auftreten von HDV (siehe Kapitel 2.4)

- > Empfänger*innen von Hämodialysen
- > Personen, die mit dem Hepatitis-C-Virus oder dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) infiziert sind
- > Personen, die Drogen injizieren
- > Männer, die Sex mit Männern haben
- > Sexarbeiter*innen
- > Indigene Bevölkerungsgruppen

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-Simultaninfektion typisch.

Bei einer akuten HDV-Infektion ist HDAg meist früh und nur für kurze Zeit detektierbar, weshalb oft wiederholte Tests zur Erkennung erforderlich sind oder ein Direktnachweis von HDV-RNA mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) erfolgen sollte. Die Produktion der nachweisbaren IgM-Antikörper gegen HDV hängt vom Verlauf der akuten Hepatitis D ab. Ist die HDV-Infektion (wie meist bei einer Simultaninfektion 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 3) [Rizzetto 2015].

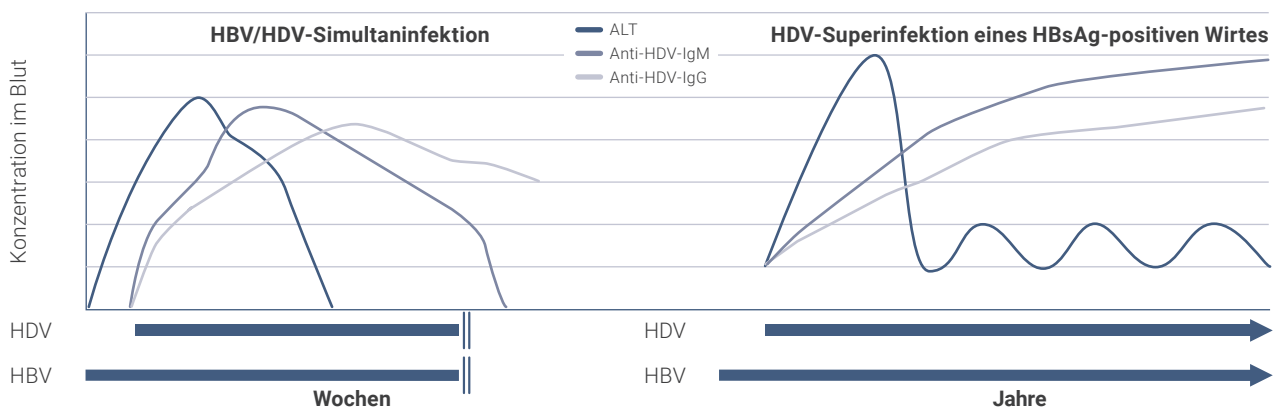


Abbildung 3: Virologische und serologische Marker einer selbstlimitierenden HBV/HDV-Simultaninfektion (links) sowie einer HDV-Superinfektion eines HBsAg-positiven Wirtes mit anschließender Chronifizierung der HDV-Infektion (rechts); modifiziert nach [Rizzetto 2015].

ALT: Alanin-Aminotransferase; HBsAg: Hüllprotein von HBV; HBV: Hepatitis-B-Virus; HDV: Hepatitis-D-Virus; IgG: Immunglobulin, Subklasse G; IgM: Immunglobulin, Subklasse M.

4.2 DIAGNOSE EINER HEPATITIS-D-VIRUSINFEKTION

Heutzutage gilt der Nachweis der HDV-RNA mittels Reverse-Transkriptase-PCR (RT-PCR) als der empfindlichste und praktikabelste Test zur Diagnose einer aktiven HDV-Infektion [Le Gal et al. 2017, Mederacke et al. 2010]. Eine chronische HDV-Infektion ist durch die Persistenz der nachweisbaren HDV-RNA über mindestens sechs Monate definiert (Abbildung 3, Seite 5).

Wer sollte auf eine HDV-Infektion getestet werden?

Aufgrund der hohen Morbidität und Mortalität sollte keine HDV-Infektion 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-Patient*innen sowohl bei neu diagnostizierter HBV-Infektion als auch bei fehlender HDV-Testung bei bekannter HBV-Infektion durchge-

führt werden soll. Insbesondere bei Exazerbation einer chronischen Hepatitis B sollte auch eine Superinfektion mit HDV ausgeschlossen werden [Cornberg et al. 2021, EASL 2017]. So konnte in internationalen Arbeiten gezeigt werden, dass bei automatischer Anti-HDV-Testung bei HBsAg-Nachweis (sog. „Reflex-Testung“) die Rate an erkannten Hepatitis-D-Fällen deutlich erhöht werden kann [Palom et al. 2022].

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 mit einem standardisierten und sensitiven Nukleinsäuretest erfolgen. Zudem sollte vor und während der Therapie einer HDV-Infektion eine Kontrolle der Viruslast durch Monitoring der HDV-RNA-Level erfolgen. Dabei ist zu beachten, dass sich die untere Detektionsgrenze von Testverfahren zu Testverfahren unterscheidet [Sandmann et al. 2023].

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 direkte antivirale Wirksamkeit gegen HDV nachgewiesen werden. Trotzdem können NUC bei nachweisbarer HBV-Replikation gegen HBV eingesetzt werden. Im Falle von Patient*innen mit Leberzirrhose und nachweisbarer HBV-Replikation empfiehlt die aktuelle S3-Leitlinie die Behandlung mit NUC, da diese auch bei

der HBV/HDV-Koinfektion einen klinischen Nutzen im Sinne einer Reduktion von Komplikationen der Lebererkrankung haben. Bei Patient*innen mit chronischer HDV-Infektion soll daher auch eine quantitative Bestimmung von HBV-Desoxyribonukleinsäure(-DNA) durchgeführt werden [Sandmann et al. 2023]. Zu den Molekülen, welche auf eine Wirksamkeit bei HDV-Infektionen untersucht wurden, gehören u. a. Famciclovir [Yurdaydin et al. 2002], Ribavirin [Gunsar et al. 2005], Lamivudin [Yurdaydin et al. 2008], Adefovir [Wedemeyer et al. 2011] und Entecavir [Abbas et al. 2016].

Somit sind aktuell nur zwei Therapieoptionen verfügbar, bei denen eine antivirale Wirksamkeit gegen HDV in klinischen Studien nachgewiesen wurde: die spezifisch antiviral wirkende Substanz Bulevirtid sowie die pegylierte Form des proinflammatorischen Zytokins Interferon α (PEG-IFN α) [Sandmann et al. 2023].

Bulevirtid – die einzige zugelassene Therapie zur Behandlung einer chronischen Hepatitis D

Im Juli 2020 wurde mit Bulevirtid erstmals ein Arzneimittel zur Behandlung der chronischen Hepatitis D bedingt zugelassen [EMA 2020]. Zwischenzeitlich wurde die bedingte Zulassung von Bulevirtid in eine Vollzulassung umgewandelt [EC 2023]. 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 4) [Urban et al. 2014].

Bulevirtid, welches im Rahmen der Behandlung täglich subkutan verabreicht wird, wurde in mehreren klinischen Studien bei Patient*innen mit HBV/HDV-Koinfektion getestet [Kang und Syed 2020]. Die Ergebnisse der initialen Studien zeigten, dass die Monotherapie mit Bulevirtid zu einem dosisabhängigen Abfall der HDV-RNA führt. Darüber hinaus wurde die Therapie mit Bulevirtid in einer Dosierung von 2, 5 und 10 mg in Kombination mit Tenofovir in einer größeren Phase-II-Studie (MYR202) untersucht [Wedemeyer et al. 2023]. Nach 24 Wochen der Therapie konnte bei 54, 50 bzw. 77 % der Patient*innen

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 Patient*innen mit chronischer Hepatitis D getestet [Wedemeyer et al. 2019a]. In dieser Studie erhielten 60 Patient*innen 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 Patient*innen, 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 Patient*innen, 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 48-wöchigen Therapie (Abbildung 5) [Wedemeyer et al. 2022]. Zudem zeigen erste Fallberichte zur Therapie mit Bulevirtid eine Verbesserung der ALT auch bei Patient*innen mit Leberzirrhose [Loglio et al. 2019, Degaspero et al. 2022].

WIRKMECHANISMUS VON BULEVIRTID

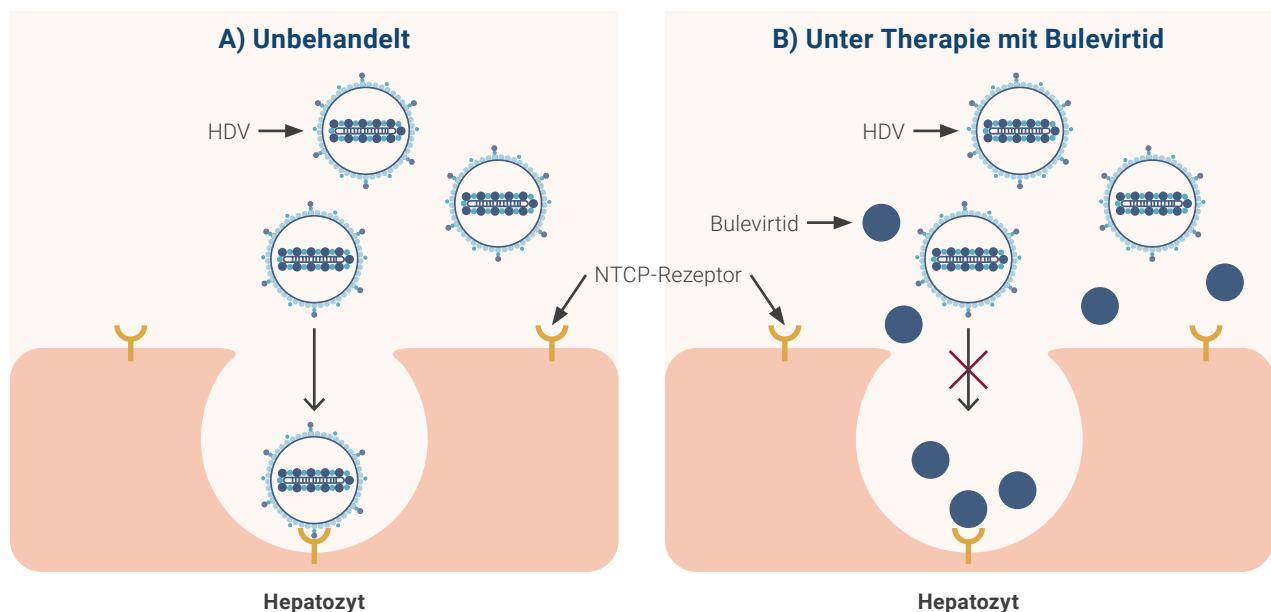


Abbildung 4: Schematische Darstellung des Wirkmechanismus von Bulevirtid; modifiziert nach [DZIF 2020].

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

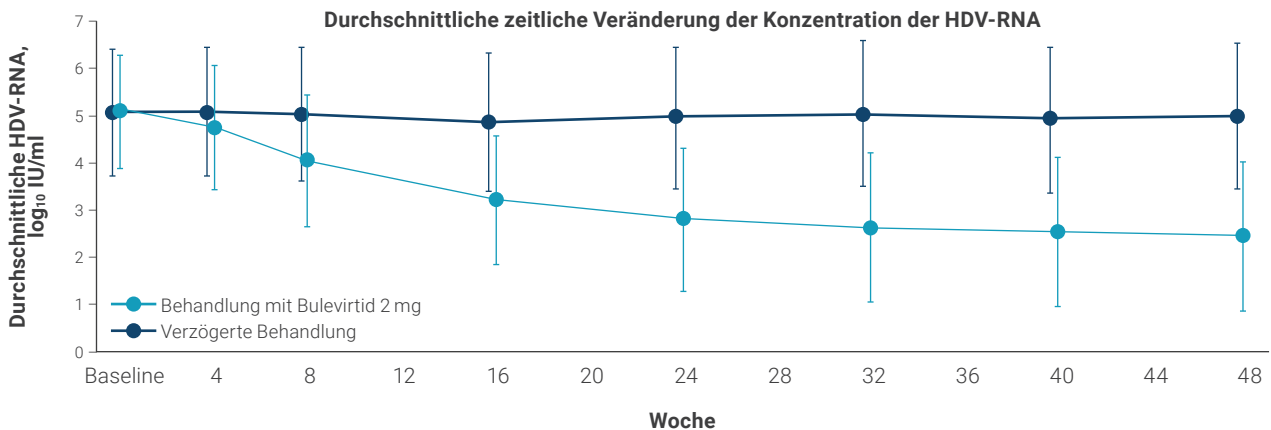


Abbildung 5: Reduktion der Konzentration von HDV-RNA unter Monotherapie mit 2 mg Bulevirtid bei Teilnehmer*innen der Phase-III-Studie MYR301; modifiziert nach [Wedemeyer et al. 2022].

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

Bei Teilnehmer*innen der klinischen Studien kam es langfristig häufig zu einem Wiederanstieg der HDV-RNA nach Beendigung der Bulevirtid-Therapie [Wedemeyer et al. 2023]. Dies lässt vermuten, dass möglicherweise eine noch längere Therapiedauer notwendig sein wird, um eine dauerhafte Reduktion der HDV-Replikation zu erreichen. Dies wird zurzeit in Phase-III-Studien untersucht. Laut Leitlinien kann daher aktuell keine generelle Empfehlung zum Zeitpunkt der Beendigung der Therapie mit Bulevirtid ausgesprochen werden und diese sollte fortgeführt werden, solange der klinische Nutzen erkennbar ist. Nur im Falle eines bestätigten HBsAg-Verlusts sollte die Behandlung beendet werden [Sandmann et al. 2023].

Insgesamt wurde die Therapie mit Bulevirtid gut vertragen und es wurden bisher keine schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen registriert, die zu Therapieabbrüchen führten [Sandmann et al. 2023]. Da NTCF für die Aufnahme von Gallensäuren in die Hepatozyten von Bedeutung ist, konnten im Verlauf der antiviralen Therapie mit Bulevirtid asymptotische, dosisabhängige Erhöhungen der Gallensäuren im Blut der Patient*innen beobachtet werden, die sich jedoch nach Beendigung der antiviralen Therapie wieder normalisierten [Deterding und Wedemeyer 2021]. Im Rahmen einer Therapie mit Bulevirtid sollen regelmäßige klinische, laborchemische und virologische Kontrollen erfolgen. Dabei kann die Bestimmung der Gallensäuren helfen, die Therapieadhärenz zu überprüfen (obwohl auch bei Adhärenz die Gallensäurekonzentration im Blut normal sein kann) [Sandmann et al. 2023].

Bulevirtid ist in einer Dosierung von 2 mg täglich durch subkutane Injektion als Monotherapie oder in Kombination mit einem NUC zur Behandlung der HBV-Grundinfektion für erwachsene Patient*innen mit Hepatitis D und kompensierter Lebererkrankung zugelassen und von aktuellen Therapieleitlinien empfohlen [EMA 2020, Sandmann et al. 2023]. Inzwischen liegen aus Deutschland *Real-World*-Daten vor, die die Sicherheit von Bulevirtid und eine effektive Reduktion von Viruslast und Transaminasen in der überwiegenden Mehrzahl der behandelten Patient*innen zeigen [Zöllner et al. 2022, Dietz-Fricke et al. 2023].

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

Die subkutane Gabe des pegylierten Zytokins IFN α (PEG-IFN α) induziert die systemische Stimulation spezifischer Oberflächenrezeptoren (z. B. IFN α -Rezeptor 1) auf Immunzellen, was in diesen Zellen zur Expression proinflammatorischer und antiviraler Gene führt.

Die dauerhaften Erfolgsraten der Behandlung mit PEG-IFN α sind jedoch gering. Eine Unterdrückung der Replikation nachweisbarer HDV-RNA konnte lediglich bei ca. 25 % der Patient*innen 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 Patient*innen assoziiert [Wranke et al. 2020], weshalb nach aktuellen Leitlinien der Einsatz von PEG-IFN α bei allen Patient*innen 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, weshalb die Therapiedauer mit PEG-IFN α laut aktuellen Leitlinien 48 Wochen betragen sollte [Sandmann et al. 2023, Wedemeyer et al. 2019b]. Eine Therapieverlängerung kann bei einem Abfall des HBsAg und guter Verträglichkeit mit dem Ziel eines HBsAg-Verlustes jedoch erwogen werden.

Interferone weisen häufig deutliche Nebenwirkungen wie z. B. Fieber, hämatologische Toxizität und erhöhte Transaminasen-Konzentrationen auf, weshalb während und nach der Therapie mit PEG-IFN α regelmäßige sicherheitsrelevante Blutuntersuchungen durchgeführt sowie interferontypische Nebenwirkungen eruiert werden sollen [Sandmann et al. 2023]. Aufgrund der Nebenwirkungen kann eine Therapie mit PEG-IFN α oft nicht bei Patient*innen mit fortgeschrittener Leberzirrhose eingesetzt werden und ist bei Patient*innen mit schweren extrahepatischen Komorbiditäten, Autoimmunerkrankungen oder dekompensierter Lebererkrankung kontraindiziert. Das bedeutet, dass eine Behandlung der HDV-Infektion gerade bei jenen Patient*innen, die es am dringendsten benötigen, häufig nicht möglich ist [Deterding und Wedemeyer 2021].

Indikationen und leitliniengerechte Empfehlungen zur antiviralen Therapie mit Bulevirtid oder PEG-IFN α

Da eine chronische HDV-Infektion mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Leberzirrhose und weiterer hepatischer Komplikationen (z.B. HCC) verbunden ist, empfiehlt die aktuelle S3-Leitlinie, dass bei allen Personen mit chronischer HDV-Infektion und nachweisbarer HDV-RNA die Möglichkeit einer antiviralen Therapie geprüft werden soll [Sandmann et al. 2023]. Da es beim natürlichen Verlauf der chronischen Hepatitis D häufig zu einem raschen Fortschreiten der Erkrankung kommt, sollten Patient*innen mit hoher entzündlicher Aktivität, fortgeschrittener Fibrose und/oder kompensierter Leberzirrhose vordringlich antiviral behandelt werden [Sandmann et al. 2023].

Vor Beginn einer antiviralen Therapie sollen alle Patient*innen ausführlich untersucht werden, um den Schweregrad der Lebererkrankung und potentielle Kontraindikationen für eine Therapie festzustellen [Sandmann et al. 2023]. Ist aufgrund einer fortgeschrittenen Erkrankung keine antivirale Therapie möglich, bleibt nur die Lebertransplantation als Therapieoption, weshalb Personen mit dekompensierter Leberzirrhose oder akuter fulminanter Hepatitis D für eine Lebertransplantation evaluiert werden sollen [Cornberg et al. 2021].

Die zwei zur Behandlung der chronischen HDV-Infektion einsetzbaren Wirkstoffe Bulevirtid und PEG-IFN α nutzen unterschiedliche Wirkmechanismen, weshalb sie unterschiedliche Vor- und Nachteile aufweisen, die bei der Therapieentscheidung gegeneinander abgewogen und mit den Patient*innen besprochen werden sollen (siehe Tabelle 1, Seite 10). In Einzelfällen kann jedoch auch eine *Off-Label*-Kombinationstherapie mit beiden Wirkstoffen in Betracht gezogen werden, da diese synergistische Effekte haben kann [Sandmann et al. 2023].

Tabelle 1: Vor- und Nachteile der verfügbaren Therapiekonzepte mit Bulevirtid bzw. PEG-IFN α , modifiziert nach [Sandmann et al. 2023].

	Vorteile	Nachteile
Bulevirtid	<ul style="list-style-type: none"> - Marktzulassung durch die europäische Arzneimittelbehörde - Gute Verträglichkeit - Ca. 50 % virologisches und biochemisches Ansprechen nach 48 Wochen Therapiedauer - Ein Einsatz bei fortgeschrittener Leberzirrhose scheint sicher zu sein 	<ul style="list-style-type: none"> - Langzeitdaten aufgrund der neuen Verfügbarkeit noch nicht vorhanden - Effekt auf klinische Endpunkte bisher noch nicht untersucht - Kein Effekt auf HBsAg - Therapiedauer nicht definiert (aktuell Dauertherapie) - Tägliche subkutane Gabe
PEG-IFNα	<ul style="list-style-type: none"> - Begrenzte Therapiedauer - Langzeitdaten vorhanden und Effekt auf klinische Endpunkte wurden untersucht - Wöchentliche Gabe - Bekannte Substanz mit viel Erfahrung in der klinischen Anwendung - HBsAg-Verlust selten, aber möglich 	<ul style="list-style-type: none"> - Nur ca. 25 % virologisches Ansprechen 24 Wochen nach Therapieende (Später HDV-RNA-Relaps möglich) - Nicht spezifisch für Behandlung der Hepatitis D zugelassen - Nebenwirkungsprofil - Bei Thrombopenie Dosisanpassungen erforderlich bzw. nicht empfohlen - Bei Autoimmunerkrankungen kontraindiziert - Bei Leberzirrhose ab Stadium <i>Child-Pugh B</i> oder dekompensierter Leberzirrhose kontraindiziert - Anwendungsbegrenzung* - Subkutane Gabe
PEG-IFNα plus Bulevirtid[#]	<ul style="list-style-type: none"> - Synergistischer Effekt möglich - HBsAg-Verlust möglich - Begrenzte Therapiedauer denkbar 	<ul style="list-style-type: none"> - Es liegen noch keine publizierten Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien vor, sondern nur Kongressdaten sowie publizierte Fallserien aus Beobachtungsstudien

* PEG-IFN α ist indiziert zur Behandlung der HBsAg-positiven und HBsAg-negativen chronischen Hepatitis B bei erwachsenen Patient*innen mit kompensierter Lebererkrankung, mit Nachweis viraler Replikation, erhöhten Alaninaminotransferase-(ALT-)Werten und histologisch verifizierter Leberentzündung und/oder -fibrose.

[#] Kombinationstherapie als Off-Label-Anwendung.

HBsAg: Hepatitis-B-Hüllproteine; HDV: Hepatitis-D-Virus; PEG-IFN α : Pegyliertes Interferon α ; 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 6).

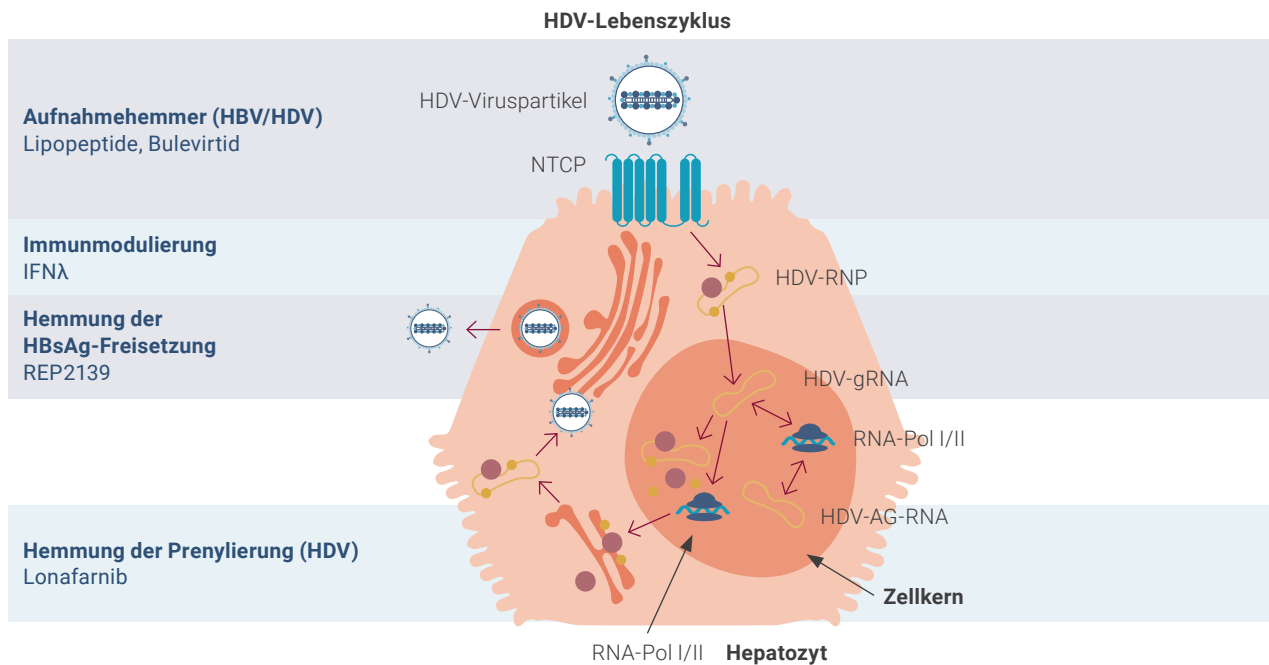


Abbildung 6: Angriffspunkte neuer HDV-Therapeutika; modifiziert nach [Lampertico 2021].

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

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 Patient*innen 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 Patient*innen 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).

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. 2018]. 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. 2022]. 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 Patient*innen (29 %) eine HDV-RNA < 250 IU/ml [Koh et al. 2017]. Zudem zeigen vorläufige Daten aus der laufenden Phase-III-Studie D-LIVR nach 48 Wochen Behandlung mit der Kombination von Lonafarnib mit Ritonavir bzw. mit der Kombination aus Lonafarnib, Ritonavir und PEG-IFN α eine Reduktion der HDV-RNA $\geq 2 \log_{10}$ bei 14,6 % bzw. 32 % der behandelten Patient*innen (Placebo-Gruppe: 3,8 %) [Etzion et al. 2022]. 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 Teilnehmer*innen innerhalb von 4 – 24 Wochen nach Ende der Behandlung die HDV-RNA-Konzentrationen auf ähnliche Level wie vor der Behandlung [Yurdaydin et al. 2018]. 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 Patient*innen 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 Patient*innen 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 Patient*innen PEG-IFN α als Monotherapie über 33 Wochen. Das HBsAg fiel bei allen Patient*innen während der Therapiedauer ab und am Ende der antiviralen Therapie waren fünf von zwölf Patient*innen HBsAg-negativ und anti-HBsAg-positiv. 18 Monate nach Ende der Therapie war die HDV-RNA bei sieben Patient*innen negativ und fünf Patient*innen waren HBsAg-negativ [Bazinet et al. 2018].

Daneben wurde in dieser Studie ein Anstieg der ALT bei fast 50 % der Patient*innen nachgewiesen [Bazinet et al. 2018]. Während der Nachbeobachtung normalisierten sich 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 vergleich-

bare antivirale Wirkung gegen HDV hat [Giersch et al. 2017]. In ersten Studien mit Patient*innen 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 Patient*innen 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 Ärzt*innen Hoffnung, dass eine chronische Hepatitis D in Zukunft besser kontrollierbar sein wird. Mit Bulevirtid wurde ein neues, täglich subkutan injizierbares Medikament zugelassen, welches mit geringen Nebenwirkungen die virologischen und biochemischen Parameter der HDV-Infektion deutlich verbessert. Die aktuellen Erfolge 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
- Alfaiate 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
- 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
- Behnke A-L**, Brandl M, Wohlleben J, et al. Virushepatitis B und D im Jahr 2021. *Epidemiologisches Bulletin* 2022(30):3 – 21
- 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 HIDIT-II study. *Liver Int* 2021;41(2):295 – 9
- 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
- Degasperi E**, Anolli MP, Uceda Renteria SC, et al. Bulevirtide monotherapy for 48 weeks in patients with HDV-related compensated cirrhosis and clinically significant portal hypertension. *J Hepatol* 2022;77(6):1525 – 31
- 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
- Dietz-Fricke C**, Tacke F, Zöllner C, et al. Treating hepatitis D with bulevirtide – real-world experience from 114 patients. *JHEP Rep* 2023;5(4):100686
- 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: 27.07.2023
- EC**. Union Register of medicinal products for human use – Hepcludex: Product information. 2023. <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1446.htm>, abgerufen am: 27.07.2023
- 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 Aug;67(2):370 – 398
- EMA**. Hepcludex. Public Assessment Report. 2020. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hepcludex>, abgerufen am: 27.07.2023
- Etzion O**, Hamid SS, Asselah T, et al. Week 48 results of the phase 3 D-LIVR study, a randomized double-blind, placebo-controlled trial evaluating the safety and efficacy of lonafarnib-boosted with Ritonavir with or without peginterferon alfa in patients with chronic hepatitis delta. *J Hepatol* 2023;78:S10
- 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
- Fischer C**, Mauss S, Zehnter E, et al. Epidemiologie und Klinik von Patient*innen mit chronischer Hepatitis B (CHB) in Deutschland – Ergebnisse einer bundesweiten Querschnittstudie. *Z Gastroenterol* 2012;50(01):22 – 9
- 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**, Yurdadayin C, Kabaçam G, et al. Late HDV RNA relapse after peginterferon alpha-based therapy of chronic hepatitis delta. *Hepatology* 2014;60(1):87 – 97
- 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

- 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
- Palom A**, Rando-Segura A, Vico J, et al. Implementation of anti-HDV reflex testing among HBsAg-positive individuals increases testing for hepatitis D. *JHEP Rep* 2022;4(10):100547
- 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)
- Roggenbach I**, Chi X, Lempp FA, et al. HDV seroprevalence in HBsAg-positive patients in China occurs in hotspots and is not associated with HCV mono-infection. *Viruses* 2021;13(9):1799
- Sandmann L**, Berg T, Deterding K, et al. Addendum „Antivirale Therapie der chronischen Hepatitis-D-Virusinfektion“ zur S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion. 2023. <https://www.dgvs.de/wissen/leitlinien/leitlinien-dgvs/hepatitis-b/>, abgerufen am: 27.07.2023
- 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
- Tavanez JP**, Cunha C, Silva MC, et al. Hepatitis delta virus ribonucleoproteins shuttle between the nucleus and the cytoplasm. *RNA* 2002;8(5):637 – 46
- Urban S**, Bartenschlager R, Kubitz R, et al. Strategies to inhibit entry of HBV and HDV into hepatocytes. *Gastroenterology* 2014;147(1):48 – 64
- Wedemeyer H**, Aleman S, Brunetto M, et al. Efficacy and safety of bulevirtide monotherapy given at 2 mg or 10 mg dose level once daily for treatment of chronic hepatitis delta: week 48 primary end point results from a phase 3 randomized, multicenter, parallel design study. *J Hepatol* 2022;77:S4 – S5
- 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**, Schöneweis K, Bogomolov P, et al. 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. *Lancet Infect Dis* 2023;23(1):117 – 29
- 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. 2023. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-d>, abgerufen am: 27.07.2023
- 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**, Keskin O, Kalkan Ç, et al. Optimizing lonafarnib treatment for the management of chronic delta hepatitis: the LOWR HDV-1 study. *Hepatology* 2018;67(4):1224 – 36
- Yurdaydin C**, Keskin O, Yurdcu E, et al. A phase 2 dose-finding study of lonafarnib and ritonavir with or without interferon alpha for chronic delta hepatitis. *Hepatology* 2022;75(6):1551 – 65
- Zöllner C**, Hofmann J, Lutz K, et al. Real-life experiences with bulevirtide for the treatment of hepatitis delta – 48 weeks data from a German centre. *Liver Int* 2022;42(11):2403 – 7



<https://cmemedipoint.de/infektiologie/hepatitis-d/>

LERNKONTROLLFRAGEN

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

1. Welche Aussage zur Hepatitis-D-(HDV)-Infektion ist **korrekt**?

- A. Die Hepatitis D tritt ausschließlich in Afrika (Subsahara) auf.
- B. Die Hepatitis D tritt ausschließlich bei Patient*innen mit bestehender Hepatitis-B-(HBV-) Infektion auf.
- C. Die Hepatitis D reduziert das Auftreten von Leberzirrhose und hepatozellulärem Karzinom im Vergleich zu einer chronischen Hepatitis B.
- D. Für die Hepatitis D gibt es keine medikamentösen Therapieoptionen.
- E. Die Diagnose einer Hepatitis D kann nur über die Leberbiopsie gestellt werden.

2. 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, die Drogen injizieren
- E. Personen mit einer Autoimmunerkrankung

3. Welcher Suchtest sollte für die Delta-Hepatitis eingesetzt werden?

- A. Anti-Hepatitis-C-Virus-(HCV-)Test
- B. Anti-HDV-Test
- C. HBcrAg-Test
- D. AAV2-RNA-Test
- E. Rhesus-Test

4. Was sollte nach einem positiven Screening-Test auf Hepatitis Delta passieren?

- A. Test auf HDV-RNA und Evaluation, ob eine Therapie notwendig ist
- B. Leberbiopsie zur Diagnosesicherung oder Ausschluss
- C. Augenärztliche Untersuchung zum Ausschluss extrahepatischer Manifestationen
- D. Quantiferon-Test, weil eine immunsuppressive Therapie eingeleitet werden sollte
- E. Test auf Adenoviren und EBV, um seltene andere Helfer-Viren für HDV zu identifizieren

5. Welches Medikament ist zur Therapie der Hepatitis D geeignet und zugelassen?

- A. Rituximab
- B. Azathioprin
- C. Carbamazepin
- D. Ribavirin
- E. Bulevirtid

6. Welche Aussage zu Bulevirtid ist richtig?

- A.** Bulevirtid bindet an den NTCP-(*Sodium-Taurocholate-Cotransporting-Polypeptide*-) Rezeptor der Hepatozyten, wodurch der Eintritt für Hepatitis-B- und Hepatitis-D-Viren gehemmt wird.
- B.** Bulevirtid wird typischerweise in der Dosierung 2×200 mg p. o. eingesetzt.
- C.** Während sich die Transaminasen unter der Therapie reduzieren, bleibt die HDV-Viruslast meist konstant.
- D.** Die antivirale Therapie mit Bulevirtid wird, je nach Genotyp, für 8 – 12 Wochen durchgeführt und danach beendet.
- E.** Bulevirtid darf nur in Kombination mit Interferonen eingesetzt werden, um Resistenzen zu vermeiden.

7. Welche Aussage zu Laborveränderungen unter Bulevirtid-Therapie ist richtig?

- A.** Bulevirtid führt regelhaft zu einer Erhöhung der Alanin-Aminotransferase (ALT).
- B.** Bulevirtid führt regelhaft zu einer Erhöhung der Thrombozyten.
- C.** Bulevirtid führt regelhaft zu einer Erhöhung der Ferritin-Spiegel.
- D.** Bulevirtid führt regelhaft zu einer Erhöhung der Gallensäure-Spiegel.
- E.** Bulevirtid führt regelhaft zu einer Erhöhung der Lipase.

8. Welche Aussage zu pegyliertem Interferon α (PEG-IFN α) ist falsch?

- A.** Die zeitlich befristete Therapie mit PEG-IFN α kann bei einem Teil der Patient*innen zu einer dauerhaften Suppression von HDV führen.
- B.** PEG-IFN α wird subkutan einmal wöchentlich injiziert.
- C.** PEG-IFN α beeinflusst nicht die Funktion von Immunzellen.
- D.** PEG-IFN α ist bei dekompensierter Leberzirrhose kontraindiziert.
- E.** PEG-IFN α hat viele Nebenwirkungen, z. B. Fieber und Myalgien.

9. 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.

10. Welche Aussage zu Lonafarnib ist richtig?

- A.** Lonafarnib wird bereits seit vielen Jahren in China und Indien zur Behandlung der Delta-Hepatitis eingesetzt.
- B.** Lonafarnib wirkt als Hemmer der viralen Polymerase von HDV.
- C.** Lonafarnib ist ein Inhibitor der Farnesyltransferase, wodurch die Prenylierung des Large-Hepatitis-Delta-Antigens (L-HDAg) gehemmt wird.
- D.** Da Lonafarnib keine zellulären Prozesse in der Leber beeinflusst, hat es praktisch keine Nebenwirkungen.
- E.** Lonafarnib wird alle 4 Wochen als Kurzinfusion intravenös verabreicht.

IMPRESSUM

AUTOR

Prof. Dr. med. Frank Tacke

Medizinische Klinik m. S. Hepatologie und Gastroenterologie
Charité – Universitätsmedizin Berlin

INTERESSENKONFLIKTE

Forschungsförderung von Allergan, BMS, Inventiva und Gilead.

Beratungs- und Vortragstätigkeit für AbbVie, Allergan, Alnylam, Astra Zeneca, BMS, Falk, Gilead, Intercept, Inventiva, Merz, Novartis, Novo Nordisk, und Pfizer.

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 Gilead Sciences GmbH mit insgesamt 9.376 € 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.