

Addendum „Antivirale Therapie der chronischen Hepatitis-D-Virusinfektion“ zur S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

Mai 2023 – AWMF-Registernummer: 021-11

Autoren/Steuergruppe

Lisa Sandmann¹, Thomas Berg², Katja Deterding¹, Nadine Fischer³, Holger Hinrichsen⁴, Jörg Petersen⁵, Frank Tacke⁶, Markus Cornberg^{1,7,8}

Collaborators

Christoph Berg, Peter Buggisch, Stefan Christensen, Sandra Ciesek, Nektarios Dikopoulos, Gunter Flemming, Dieter Glebe, Christoph Höner zu Siederdissen, Patrick Ingiliz, Christoph Jochum, Hartwig Klinker, Jan de Laffolie, Benjamin Maasoumy, Claus Niederau, Kai-Henrik Peiffer, Ulrike Protzer, Christoph Sarrazin, Eckart Schott, Julian Schulze zur Wiesch, Martina Sterneck, Jörg Timm, Egbert Trowe, Florian van Bömmel, Ingo van Thiel, Johannes Vermehren, Heiner Wedemeyer, Sabine Wicker, Stefan Wirth, Anika Wranke, Karsten Wursthorn

Korrespondenzanschrift

Dr. med. Lisa Sandmann
Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie
Medizinische Hochschule Hannover (MHH)
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover
sandmann.lisa@mh-hannover.de

Institute

1. Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie, Infektiologie und Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland
2. Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie und Rheumatologie, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland
3. Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), Berlin, Deutschland
4. Gastroenterologisch-Hepatologisches Zentrum Kiel, Kiel, Deutschland
5. IFI Institut für Interdisziplinäre Medizin an der Asklepios Klinik St Georg, Hamburg, Deutschland
6. Medizinische Klinik m.S. Hepatologie und Gastroenterologie, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland
7. Centre for individualised infection Medicine (CiIM), Hannover, Deutschland
8. Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), partner-site Hannover-Braunschweig, Deutschland

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	4
Tabellenverzeichnis.....	5
1 Informationen zur Leitlinie	6
1.1 Herausgeber	6
1.2 Federführende Fachgesellschaft.....	6
1.3 Geltungsbereich und Zweck	6
1.4 Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligte Fachgesellschaften.....	7
1.5 Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung von Patient*innen.....	7
2 Methodologisches Vorgehen.....	9
2.1 Redaktioneller Hinweis	10
2.1.1 Partizipative Entscheidungsfindung	10
2.1.2 Besonderer Hinweis	10
2.1.3 Geschlechtsneutrale Formulierung	10
1 Leitlinie – Indikation zur antiviralen Therapie	11
1.1 Bei welchen Patienten mit HDV-Infektion soll eine Therapie durchgeführt werden?	11
2 Leitlinie – Therapie	13
2.1 Derzeit verfügbare Therapieoptionen.....	13
2.2 Welche Diagnostik sollte vor Beginn einer antiviralen Therapie bei Patienten mit chronischer HDV-Infektion durchgeführt werden?	17
2.3 Wie soll die antivirale Therapie einer chronischen HDV-Infektion durchgeführt werden?	20
2.4 Wie soll die Therapie mit Bulevirtid durchgeführt werden?	22
2.5 Wann kann die Therapie mit Bulevirtid beendet werden?	27
2.6 Wie soll die Therapie mit pegyliertem Interferon alfa durchgeführt werden?	29
2.7 Wie sollen Patienten mit HBV/HDV-Koinfektion und dekompensierter Lebererkrankung behandelt werden?	31
3 Offene Fragen	33
4 Literaturverzeichnis	34

Abkürzungsverzeichnis

ALT	Alanin-Aminotransferase
anti-HDV	HDV-Antikörper
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BEA	Baseline Event Anticipation
EoFU	end of follow up
EoT	end of treatment
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
HBcrAg	Hepatitis B core related Antigen
HBV	Hepatitis-B-Virus
HBIG	hepatitis B immune globulin
HCC	hepatozellulären Karzinoms
HDV	Hepatitis-D-Virus
HDAg	Hepatitis-D-Antigen
EMA	europäische Arzneimittelbehörde
NA	Nukleos(t)id-Analoga
NTCP	Natrium-Taurocholat-Cotransportpolypeptid (
PEG-IFN	pegyliertes Interferon alfa
s.c.	subkutan
SVR	sustained virlogical response
TDF	Tenofovir disoproxil fumarat

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Steuergruppe	8
Tabelle 2: Teilnehmende der Konsensuskonferenz am 31. Januar 2023	8
Tabelle 3: Virologisches* und biochemisches Ansprechen in wichtigen Studien mit PEG-IFN oder Bulevirtid	15
Tabelle 4: Vor- und Nachteile der verfügbaren Therapiekonzepte mit Bulevirtid bzw. PEG-IFN (Konsens)	21

Konsultationsfassung Mai 2023

1 Informationen zur Leitlinie

1.1 Herausgeber

1.2 Federführende Fachgesellschaft

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

1.3 Geltungsbereich und Zweck

Durch die bedingte Zulassung des viralen Eintrittsinhibitors Bulevirtid durch die Europäische Arzneimittelbehörde steht erstmals eine zugelassene antivirale Therapie für die Behandlung der chronischen Hepatitis-D-Virus (HDV)-infektion zur Verfügung. Diese Entwicklung macht eine Aktualisierung der Empfehlungen des Kapitels der chronischen HDV-Infektion aus der kürzlich erschienenen S3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion [1] notwendig.

Das vorliegende Addendum enthält daher Neuerungen zur antiviralen Therapie der chronischen HDV-Infektion und berücksichtigt Studienergebnisse sowie erste Erfahrungen mit der neu verfügbaren Substanz Bulevirtid. Darüber hinaus enthält das letzte Kapitel wichtige offene Fragen, aus denen sich Forschungsfragen ableiten lassen, deren Beantwortung für das erfolgreiche Management von Patienten mit chronischer HDV-Infektion von großer Bedeutung ist. Die chronische Infektion mit HDV ist immer eine Koinfektion mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV), d. h. sie tritt nur bei HBsAg-positiven Personen auf und gilt in Deutschland als seltene Erkrankung. Dennoch spielt sie aufgrund von Migrationsbewegungen, dem zunehmenden Einsatz von Screening und nicht zuletzt aufgrund neuer therapeutischer Möglichkeiten eine wichtige Rolle im hepatologischen Alltag. Eine chronische HDV-Infektion ist im Vergleich zur HBV-Monoinfektion mit einem höheren Risiko verbunden, eine Leberzirrhose zu entwickeln. Dies wurde in Kohortenanalysen aus den 1980er und 1990er Jahren gezeigt und kürzlich in mehreren systematischen Übersichten bestätigt [2–6]. So zeigte eine Meta-Analyse, dass das relative Risiko, eine Leberzirrhose zu entwickeln, bei anti-HDV-positiven Patienten fast viermal höher war als bei HBV-monoinfizierten Patienten [4]. In diesem Zusammenhang haben Patienten mit nachweisbarer Hepatitis-D-Viruslast (HDV-RNA) ein höheres Risiko für leberassoziierte Komplikationen [7]. Darüber hinaus ist die HDV-Infektion ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) [8,9].

Aufgrund des oben beschriebenen natürlichen Krankheitsverlaufs und der heute zur Verfügung stehenden Behandlungsmöglichkeiten ist eine frühzeitige Erkennung der HDV-Infektion wichtig. Die Empfehlungen der veröffentlichten S3-Leitlinie [1] zu Screening-Indikationen und Diagnoseverfahren bleiben daher unverändert. Alle HBsAg-positiven Personen sollten mindestens einmal mit einem validierten Test auf HDV-Antikörper (anti-HDV) getestet werden. Ein erneutes Screening auf anti-HDV sollte bei HBsAg-positiven Personen immer dann durchgeführt werden, wenn dies klinisch angezeigt ist (z. B. Anstieg der Aminotransferasen oder akute Dekompensation einer chronischen Lebererkrankung), und kann bei Personen, bei denen weiterhin ein Infektionsrisiko besteht, jährlich wiederholt werden. Da der Antikörpernachweis nicht zwischen persistierender und ausgeheilten Hepatitis D unterscheiden kann, sollte bei positivem anti-HDV-Befund ein HDV-RNA-Test mit einem standardisierten und sensitiven Nukleinsäuretest durchgeführt werden. Es ist zu beachten, dass die Sensitivität der

verfügbaren Quantifizierungstests unterschiedlich ist [10] und auch die Extraktionsmethode einen Einfluss auf die gemessene Viruslast hat [11].

1.4 Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligte Fachgesellschaften

Die beteiligten Fachgesellschaften, die an der Konsensuskonferenz und der Delphi-Abstimmung teilnahmen, entsprechen den beteiligten Fachgesellschaften an der S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion“:

- Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)
Stefan Christensen
- Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI)
Hartwig Klinker
- Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. / Bundesverband deutscher Pathologen e.V. (DGP/BDP)
Peter Schirmacher, Andrea Tannapfel
- Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)
Markus Cornberg, Michael P. Manns
- Deutsche Gesellschaft für Transplantationsmedizin e.V. (DTG)
Christian P. Strassburg
- Gesellschaft für Virologie e.V. (GfV)
Sandra Ciesek, Wolfram Gerlich, Dieter Glebe, Ulrike Protzer, Jörg Timm
- Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie & Ernährung e.V. (GPGE) & Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ)
Jan de Laffolie, Gunter Flemming, Patrick Gerner, Thomas Lang, Michael Melter, Stefan Wirth
- Nationales Referenzzentrum HBV/HDV
Christian Schüttler
- Ständige Impfkommission (STIKO)
Wolfgang Jilg, Sabine Wicker

1.5 Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung von Patient*innen

- Deutsche Leberhilfe e.V.
Claus Niederau, Ingo van Thiel
- Lebertransplantierte Deutschland e.V.
Egbert Trowe

1.6 Repräsentativität der Leitliniengruppe: Weitere Institutionen

- Deutsche Leberstiftung (DLS)
Markus Cornberg, Christoph Höner zu Siederdissen, Michael P. Manns, Heiner Wedemeyer

Neben der Steuergruppe ([Tabelle 1](#)) arbeiteten Expert*innen aus verschiedensten Fachrichtungen (Gastroenterologie, Innere Medizin, Pädiatrie, Pathologie, Hepatologie, Virologie, Infektiologie,

Transplantationsmedizin) sowie aus unterschiedlichen Tätigkeitsbereichen (niedergelassen und stationär) – unter Einbezug von Patientenvertretungen – an dem Addendum mit.

Tabelle 1: Steuergruppe

Name	Ort	Zuständigkeit
Thomas Berg	Berlin	DGVS
Markus Cornberg	Hannover	DGVS, DGIM, Dt. Leberstiftung
Katja Deterding	Hannover	DGVS
Holger Hinrichsen	Kiel	DGVS
Jörg Petersen	Hamburg	DGVS
Lisa Sandmann	Hannover	DGVS, DGIM
Frank Tacke	Berlin	DGVS

Die Teilnehmenden der Konsensuskonferenz zeigt die [Tabelle 2](#).

Tabelle 2: Teilnehmende der Konsensuskonferenz am 31. Januar 2023

Teilnehmende	Ort	Fachgesellschaft/Organisation
Steuergruppe		
Thomas Berg	Berlin	DGVS
Markus Cornberg (Koordination)	Hannover	DGVS, Deutsche Leberstiftung
Katja Deterding	Hannover	DGVS, Deutsche Leberstiftung
Holger Hinrichsen	Kiel	DGVS, BNG
Jörg Petersen	Hamburg	DGVS
Frank Tacke	Hannover	DGVS
Lisa Sandmann	Berlin	DGVS, DGIM
Leitlinienexpert*in		
Christoph Berg	Leipzig	DGVS
Peter Buggisch	Hamburg	DGVS
Stefan Christensen	Münster	DAGNÄ
Sandra Ciesek	Frankfurt am Main	DGVS, GfV
Nektarios Dikopoulos	Dornstadt	DGVS
Dieter Glebe	Gießen	GfV, NRZ HBV/HDV
Christoph Höner zu Siederdisen	Hannover	Deutsche Leberstiftung
Patrick Ingiliz	Berlin	DGVS
Christoph Jochum	Berlin	DGVS

Hartwig Klinker	Würzburg	DGI
Benjamin Maasoumy	Hannover	DGVS
Claus Niederau	Oberhausen	DGVS
Kai-Henrik Peiffer	Münster	DGVS
Ulrike Protzer	München	GfV
Christoph Sarrazin	Wiesbaden	DGVS
Eckart Schott	Berlin	DGVS
Juilan Schulze zur Wiesch	Hamburg	DGVS
Jörg Timm	Düsseldorf	GfV
Egbert Trowe	Burgwedel	Lebertransplantierte Deutschland e.V.
Florian van Bömmel	Leipzig	DGVS
Ingo van Thiel	Köln	Deutsche Leberhilfe
Johannes Vermehren	Wiesbaden	DGVS
Heiner Wedemeyer	Hannover	DGVS, Deutsche Leberstiftung
Stefan Wirth	Wuppertal	GPGE, DGKJ
Karsten Wursthorn	Schwerin	DGVS
Methodik & Organisation		
Monika Nothacker (Moderation)	Berlin	AWMF
Torsten Karge	Berlin	CGS
Nadine Fischer	Berlin	DGVS

2 Methodologisches Vorgehen

Die Steuergruppe (*Tabelle 1*) hat am 20. Dezember 2022 ein Kick-off Meeting in Form einer Videokonferenz durchgeführt, um die Inhalte des Addendums zu diskutieren und Fragen zu formulieren. Die Steuergruppe präsentierte einen ersten Vorschlag für die Formulierung der Empfehlungen, ohne jedoch den Empfehlungsgrad zu spezifizieren. Anschließend wurde eine Literaturrecherche durch Frau Dr. Lisa Sandmann durchgeführt, um die Evidenz zu bewerten und erläuternde Texte zu verfassen. Auf der Grundlage der Literaturrecherche und der Evidenzbewertung wurden die Empfehlungen angepasst. Am 31. Januar 2023 fand die strukturierte Konsensuskonferenz als Videokonferenz unter neutraler Moderation von Frau Dr. Monika Nothacker (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF)) statt, an welcher die in *Tabelle 2* aufgeführten Expert*innen teilnahmen. Zwei Vertreter von Patientenorganisationen nahmen ebenfalls an der Konsensuskonferenz teil. Anschließend wurden die vereinbarten Änderungen umgesetzt und die *Empfehlungen 2.3.1* und *2.5.2* ein zweites Mal im Rahmen eines Delphi-Verfahrens abgestimmt. Herr Ingo van Thiel (Deutsche Leberhilfe) hat das finale Manuskript aus Sicht der Patientenorganisationen geprüft und seine Kommentare wurden einbezogen.

Für weitergehende Informationen verweisen wir auf den Leitlinienreport dieses Addendums.

2.1 Redaktioneller Hinweis

2.1.1 Partizipative Entscheidungsfindung

Alle Empfehlungen der Leitlinie sind als Empfehlungen zu verstehen, die im Sinne einer partizipativen Entscheidungsfindung zwischen Ärzt*innen und Patient*innen und ggf. den Angehörigen getroffen werden und umzusetzen sind.

2.1.2 Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zur Zeit der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten oder eine Spezialistin zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der DGVS mitgeteilt werden. Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung. In dieser Leitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt. Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der DGVS unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

2.1.3 Geschlechtsneutrale Formulierung

Ausschließlich zum Zweck der besseren Lesbarkeit wird auf die geschlechtsspezifische Schreibweise im Leitlinientext verzichtet. Alle personenbezogenen Bezeichnungen in diesem Addendum sind somit geschlechtsneutral zu verstehen.

1 Leitlinie – Indikation zur antiviralen Therapie

1.1 Bei welchen Patienten mit HDV-Infektion soll eine Therapie durchgeführt werden?

Empfehlung 1.1.1.

neu 2023

Bei allen Patienten mit chronischer HDV-Infektion und nachweisbarer HDV-RNA soll die Möglichkeit einer antiviralen Therapie geprüft werden.

[Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad A, starker Konsens]

Patienten mit hoher entzündlicher Aktivität, fortgeschrittener Fibrose und/oder kompensierter Leberzirrhose sollten dabei vordringlich antiviral behandelt werden.

[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar

Eine chronische Hepatitis-D-Virus (HDV)-Infektion ist mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Leberzirrhose und hepatischer Komplikationen, einschließlich der Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC), verbunden [2–9]. In den ersten Studien zum natürlichen Verlauf der chronischen Hepatitis D kam es bei der Mehrheit der Patienten schnell (innerhalb von 5-10 Jahren) zu einer fortgeschrittenen Lebererkrankung [2,12,13], und bei einer Untergruppe von Patienten entwickelten sich Zirrhose und Dekompensation sogar in weniger als einem Jahr [14]. Ein hoher Krankheitsschweregrad mit raschem Fortschreiten mit einer medianen Zeit bis zur Dekompensation von weniger als 2 Jahren und schlechter Überlebensrate wurde in einer Studie aus Rumänien bestätigt [15]. Die meisten Studien haben gezeigt, dass eine nachweisbare und anhaltende Virämie (HDV-RNA) mit dem schlechtesten Verlauf und den schwerwiegendsten Langzeitfolgen verbunden ist [7,15–18]. Ob die Höhe der Virämie (HDV-RNA-Level) eine prognostische Rolle spielt, ist noch nicht abschließend geklärt. Verfügbare Daten zeigen jedoch, dass eine höhere Viruslast mit höheren Transaminasen und einem schlechteren klinischen Ergebnis verbunden zu sein scheint [19,20].

Das Risiko, klinische Komplikationen der Zirrhose zu entwickeln, war bei Patienten, die mit Interferon alfa bzw. pegyliertem Interferon alfa (PEG-IFN) behandelt wurden, in Kohorten in Ankara [21], Hannover [22], Frankreich [16], Griechenland [23] und Schweden [7] geringer, und ein negatives Testergebnis für HDV-RNA war mit einem günstigeren klinischen Verlauf verbunden.

Wenn zusätzlich zur negativen HDV-RNA ein HBsAg-Verlust erreicht werden konnte, wurde ein noch besseres Langzeitergebnis dokumentiert [22,24]. Der Verlust von HBsAg durch eine antivirale Therapie ist jedoch selten [25,26], sodass derzeit die HDV-Suppression das erste angestrebte Behandlungsziel ist [27]. Im Idealfall erfolgt die Suppression der HDV-RNA unterhalb die Nachweisgrenze von sensitiven Nachweisverfahren. In einer Langzeitbeobachtungsstudie nach einer Therapie mit Interferon alfa (48-wöchige Therapie mit 9 Mio. Einheiten oder 3 Mio. Einheiten) war die hohe Dosis mit einem besseren Überleben im Vergleich zur niedrigen Dosis oder ohne Behandlung verbunden. Interessanterweise zeigten spätere Messungen mit dem inzwischen verfügbaren empfindlicheren *nested* PCR-Test, dass HDV-RNA doch bei allen Patienten nachweisbar war. In der hochdosierten Gruppe wurde bis zum Ende der Behandlung eine im Mittel 100-fache (2 log) Verringerung der HDV-RNA gegenüber dem

Ausgangswert festgestellt, was mit dem berichteten Überlebensvorteil in Verbindung gebracht wurde [28]. Auf der Grundlage dieser Daten schlug ein Expertengremium vor, einen Abfall der HDV-RNA um 2 log oder mehr am Ende der Behandlung als Surrogatmarker für die anfängliche Wirksamkeit einer antiviralen Therapie zu verwenden [29].

Prädiktive Marker, die das Risiko hepatischer Komplikationen vorhersagen, sind noch nicht etabliert. Mithilfe des Baseline Event Anticipation (BEA) Score können Patienten auf der Grundlage von Alter, Geschlecht, Herkunftsland, Bilirubin, Thrombozytenzahl und INR in drei Risikokategorien eingeteilt werden, wobei die höchste Risikogruppe im Vergleich zur niedrigsten Risikogruppe mit einem 25-fach erhöhten Risiko für leberbedingte Komplikationen verbunden ist [30]. Der BEA-Score wurde in zwei unabhängigen Kohorten validiert. Allerdings war auch hier die Kohortengröße begrenzt (n=77 bzw. 62), sodass sich die Verwendung des Scores noch nicht durchgesetzt hat. Die Herkunftsregion kann zum einen aufgrund von lokalen Umweltfaktoren, aber auch aufgrund der regional unterschiedlich prävalenten Virusvarianten (HDV-Genotypen) eine Rolle spielen [16]. So hatten beispielsweise afrikanische Patienten aus Ländern südlich der Sahara ein im Vergleich zu europäischen Patienten geringeres Zirrhoserisiko. Der Nachweis einer HDV-Infektion mit HDV-Genotyp 5 war in diesem Patientenkollektiv wiederum mit einem höheren Zirrhoserisiko im Vergleich zu afrikanischen Patienten, die mit anderen HDV-Genotypen infiziert waren, assoziiert [16]. Ebenso gibt es Hinweise auf unterschiedliche Krankheitsverläufe bei Patienten aus dem Amazonasgebiet, wo eine Infektion mit dem HDV-Genotyp 3 mit einer fortgeschrittenen Lebererkrankung verbunden war [31].

Neben den Aminotransferasen, die Surrogatmarker für die Krankheitsaktivität sind, wurde in einer Kohorte von 80 Patienten aus Deutschland, der Türkei und Griechenland die Gamma-Glutamyltransferase (GGT) unabhängig mit Zirrhose in Verbindung gebracht [32]. Interessanterweise war nur die GGT in der multivariaten logistischen Regression unabhängig mit der Entwicklung von Endpunkten in der Langzeitbeobachtung der HIDIT-I-Studie verbunden [33]. Richtwerte, die in der Praxis Anwendung finden, sind allerdings nicht definiert.

Zu weiteren Faktoren, die bei der Identifizierung von Patienten mit einem höheren Risiko für das Fortschreiten der Lebererkrankung und HCC-Risiko berücksichtigt werden können, gehören der HBV Genotyp (z.B. HBV-C [34]), Koinfektionen (HIV [9]) und Kofaktoren einer chronischen Leberschädigung wie schädlicher Alkoholkonsum [18], Übergewicht [35] und Diabetes mellitus [36].

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung empfehlen wir zur Evaluierung der therapeutischen Möglichkeiten die Vorstellung von Patienten mit HDV-Infektion in einem erfahrenen hepatologischen Zentrum. Hier sollte die Indikation für eine antivirale Behandlung mit Bulevirtid oder PEG-IFN oder die Aufnahme in klinische Studien geprüft und mit den Patienten besprochen werden.

Studien zur antiviralen Therapie bei Patienten mit HCC wurden bisher noch nicht durchgeführt. Im Vordergrund steht bei dieser Patientenpopulation jedoch sicherlich die Transplantation als kurativer Therapieansatz des HCC bzw. die HCC-spezifische Therapie. Es ist denkbar, dass eine antivirale Therapie, z.B. mit Bulevirtid, zur Stabilisierung der Lebererkrankung beitragen kann, sodass eine HCC-Therapie möglich ist und bleibt und daher im Einzelfall ein Grund sein kann, eine antivirale Therapie durchzuführen. Allerdings fehlen hierzu bisher Daten. Daher sollten die Behandlungsmöglichkeiten in einer interdisziplinären Tumorkonferenz diskutiert werden.

2 Leitlinie – Therapie

2.1 Derzeit verfügbare Therapieoptionen

Statement 2.1.1.

neu 2023

Aktuell sind zwei Therapieoptionen verfügbar, bei denen eine antivirale Wirksamkeit gegen HDV in randomisiert-kontrollierten klinischen Studien nachgewiesen wurde:

1. Bulevirtid
2. Pegyliertes Interferon alfa (PEG-IFN).

[Evidenzlevel 2, starker Konsens]

Kommentar

Bulevirtid ist ein synthetisches myristoyliertes Lipopeptid, das aus 47 Aminosäuren der preS1-Domäne des großen HBV-Oberflächenproteins besteht und die Bindung von HBsAg an den Zelleintrittsrezeptor, das Natrium-Taurocholat-Cotransportpolypeptid (NTCP) inhibiert [37,38]. Seit Juli 2020 besteht durch die europäische Arzneimittelbehörde (EMA) die bedingte Zulassung für die Dosis von 2 mg einmal täglich [39]. Diese bedingte Zulassung beruht auf Daten aus Phase-2-Studien, von denen nur ein Teil bislang vollständig und im *Peer-Review* Verfahren veröffentlicht wurde [40].

In klinischen Phase-2- und Phase-3-Studien wurde Bulevirtid sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit PEG-IFN mit unterschiedlichen Dosierungen (2 mg vs. 5 mg vs. 10 mg) und Behandlungsdauern (24, 48, 96, 144 Wochen) untersucht [40–45]. Ein Abfall der HDV-RNA wurde bei einer Bulevirtid-Monotherapie oder einer Kombinationstherapie mit PEG-IFN beobachtet. Die Kombinationstherapie zeigte einen stärkeren Abfall der HDV-RNA, aber die Daten der Phase-2-Studien wurden bisher nur auf Kongressen vorgestellt und noch nicht vollständig veröffentlicht [41–43]. Bei der Monotherapie wurden keine signifikanten Veränderungen der HBsAg-Werte beobachtet, während bei der Kombination mit PEG-IFN ein Rückgang der HBsAg-Werte und ein stärkeres Ansprechen nach der Behandlung beobachtet wurde [41]. Die klinische Phase-3-Studie ist aktuell noch nicht vollständig abgeschlossen. Diese Studie untersucht die Sicherheit und Wirksamkeit der Bulevirtid-Monotherapie 2 mg vs. 10 mg für 144 Wochen vs. 10 mg für 96 Wochen (initial 48-wöchiger verzögerter Behandlungsbeginn). Die Ergebnisse des primären Endpunkts (kombiniertes virologisches und biochemisches Ansprechen, definiert als HDV-RNA-Negativität oder HDV-RNA-Abnahme ≥ 2 log plus ALT-Normalisierung nach 48 Wochen Therapie) wurden als Kongressdaten vorgestellt [44] (Tabelle 3). Die kombinierten Ansprechraten nach 48 Wochen Therapie betragen 45% (2 mg) vs. 48% (10 mg) vs. 2% (verzögerte Behandlung). Die virologischen Ansprechraten lagen bei 71% bzw. 76% bzw. 4%, während eine ALT-Normalisierung bei 51% bzw. 56% der Patienten auftrat, die die 2 mg- oder 10 mg-Dosis erhielten [44]. Im Vergleich zu PEG-IFN ist die Therapie mit Bulevirtid sehr gut verträglich (Details zu Nebenwirkungen und Wechselwirkungen siehe 2.4.1).

Aufgrund der bedingten Zulassung im Jahr 2020 gibt es bereits Fallberichte und Fallserien aus Europa, die den Einsatz von Bulevirtid in der Praxis zeigen. Auf der Grundlage veröffentlichter Real-World-Daten ist das Ansprechen vergleichbar mit den verfügbaren Daten aus klinischen Studien. Der Anteil der

Patienten mit Zirrhose war in diesen Kohorten hoch, was unterstreicht, dass Bulevirtid auch bei (kompensierter) Zirrhose sicher anzuwenden ist [46–50].

Pegyliertes Interferon alfa-2a (PEG-IFN) ist für die Behandlung von Hepatitis B zugelassen [51] und hat auch eine antivirale Wirksamkeit gegen HDV. Der spezifische Wirkmechanismus von Interferon alfa auf HDV ist nicht vollständig geklärt. Diskutiert wird, dass die antivirale Wirkung u.a. aus der Aktivierung des JAK-STAT-Signalwegs resultiert, der zur Transkription von Interferon-stimulierten Genen im Zellkern führt und so einen "antiviralen Zustand" bewirkt. Bei einer HDV-Infektion unterdrückt Interferon alfa zudem die durch Zellteilung vermittelte HDV-Ausbreitung, indem es die HDV-RNA während der Zellteilung destabilisiert [52].

Mit einer Interferon alfa-Therapie (Standard- oder PEG-IFN) wird eine HDV-RNA-Suppression von bis zu 47% erreicht, wobei die höchsten Ansprechraten in kleineren Kohortenstudien dokumentiert sind [53,54]. In den beiden großen prospektiven, randomisierten, kontrollierten HIDIT-Studien lag die Ansprechrate in den PEG-IFN-Monotherapiegruppen am Ende der Therapie bei 23-33%, und zum Zeitpunkt 24 Wochen nach Beendigung der Therapie hatten 23-31% der Patienten eine negative HDV-RNA [25,26] (*Tabelle 3*). Bei etwa 55% der HIDIT-I Patienten, die in der Langzeitbeobachtung von 4,5 (0,5-5,5) Jahren dokumentiert wurden, kam es jedoch zu einem späten HDV-Rückfall [55], und ein noch späterer HDV-Rückfall wurde bis zu 9 Jahre nach der Therapie berichtet [33]. Daher sollte, anders als bei Hepatitis C, der Begriff "sustained virological response" (SVR) nicht verwendet werden und eine langfristige Nachbeobachtung auch nach Ende der antiviralen Behandlung durchgeführt werden.

Anhand dieser Studien sind Langzeiteffekte auf klinische Endpunkte untersucht worden (siehe oben), sodass hier für die Therapie mit PEG-IFN eine gute Datenlage besteht.

Prädiktoren für das Ansprechen bzw. Nichtansprechen auf PEG-IFN wurden bislang nicht prospektiv untersucht. In einer retrospektiven Analyse von Daten aus der HIDIT-I-Studie [25] wurden HDV-RNA und HBsAg als Prädiktoren für das Therapieansprechen auf PEG-IFN (mit oder ohne Adefovir) analysiert. Patienten, die in Woche 24 einen Rückgang der HDV-RNA im Serum um mehr als 2 log aufwiesen, hatten nur ein geringes Risiko für ein Nichtansprechen zum Therapieende. Eine negative HDV-RNA in Behandlungswoche 24 oder 48 erwies sich als eine wichtige Voraussetzung für ein Ansprechen auf die Therapie in Woche 72 (24 Wochen nach Therapieende). Der beste Parameter für die Vorhersage eines Nichtansprechens am Ende der Therapie war beispielsweise ein Rückgang der HDV-RNA um weniger als 1 log in Kombination mit keinem Rückgang der HBsAg-Konzentration in Behandlungswoche 24 (positiver Vorhersagewert von 83%). Ein Nachteil dieser Analyse war, dass nicht für alle Zeitpunkte Serumproben zur Verfügung standen [56]. Post-hoc-Analysen existieren auch für die HIDIT-II Studie [26]. Hier zeigte sich, dass ein niedriges Hepatitis B core related Antigen (HBcrAg) vor Behandlungsbeginn und zu Therapiewoche 24 mit einem Therapieansprechen 24 Wochen nach Ende der Therapie assoziiert war [57]. Allerdings sind die Daten bislang nicht robust genug, um z.B. klare Abbruchregeln für die PEG-IFN-basierte Therapien zu definieren.

Zu berücksichtigen ist, dass PEG-IFN-bedingte Nebenwirkungen (grippeähnliche Symptome, Myelosuppression, psychiatrische Wirkungen) die PEG-IFN-basierte Behandlung bei einigen Patientengruppen einschränken und die Therapie bei fortgeschrittener Zirrhose ab Stadium Child-Pugh B und Dekompensation kontraindiziert ist. Dennoch sind synergistische Effekte von PEG-IFN mit

anderen in der Entwicklung befindlichen Medikamenten aufgrund des besonderen Wirkmechanismus denkbar.

Tabelle 3: Virologisches* und biochemisches Ansprechen in wichtigen Studien mit PEG-IFN oder Bulevirdid

Studie	Kohorten	≥2 log Rückgang der HDV-RNA oder negativ EOT	HDV-RNA negativ EOT	HDV-RNA negativ FU24	ALT normal EOT, FU ²	≥2 log Rückgang HDV-RNA oder negativ plus ALT normal EOT
HIDIT-I, n=90 [25]	a) PEG-IFN plus ADV 48W (31) b) PEG-IFN 48W (n=29) c) ADV 48W (n=30)	a) 26% ¹ b) 31% ¹ c) 0% ¹	a) 23% b) 24% c) 0%	a) 26% b) 31% c) 0%	a) 32%, 35% ² b) 28%, 45% ² c) 7%, 10% ²	n.a.
HIDIT-II, n=120 [26]	a) PEG-IFN plus TDF 96W (n=59) b) PEG-IFN 96W (n=61)	n.a.	a) 48% b) 33%	a) 31% b) 23%	a) 44%, 46% ² b) 38%, 26% ²	n.a.
MYR202, n=118 [40]	a) 2mg BLV plus TDF 24W (n=28) b) 5mg BLV plus TDF 24W (n=32) c) 10mg plus TDF 24W (n=30) d) TDF 24W (n=28)	a) 54% b) 50% c) 77% d) 4%	a) 4% b) 6% c) 3% d) 0%	a) 4% b) 3% c) 0% d) 0%	a) 43% b) 50% c) 40% d) 7%	a) 21% b) 28% c) 37% d) 0%
MYR301, n=150 [44]	a) Keine Therapie 48W (n=51) b) 2mg BLV 48W (n=49) c) 10mg BLV 48W (n=50) <i>Alle Gruppen mit oder ohne TDF</i>	a) 4% b) 71% c) 76%	a) 0% b) 12% c) 20%	n.a.	a) 12% b) 51% c) 56%	a) 2% b) 45% c) 48%

PEG-IFN - pegyliertes Interferon alfa, BLV – Bulevirdid, TDF - Tenofovir disoproxil fumarat, W - Woche, EOT - Ende der Behandlung, FU - Nachbeobachtung, ¹ vom Ausgangswert bis Woche 72, ² 24 Wochen nach Ende der Behandlung, *die Sensitivität der Tests kann sich zwischen den Studien unterscheiden.

Empfehlung 2.1.2.

neu 2023

Nukleos(t)id-Analoga (NA) haben keine direkte antivirale Wirksamkeit gegen HDV. Bei nachweisbarer HBV-Replikation können jedoch Nukleos(t)id-Analoga gegen HBV eingesetzt werden.

[Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens]

Bei Patienten mit Leberzirrhose und nachweisbarer HBV-Replikation sollen NA eingesetzt werden ([siehe auch S3-Leitlinie Hepatitis B, Empfehlung 3.9.1](#))

[Empfehlungsgrad A, starker Konsens]

Kommentar

Im Gegensatz zu den meisten RNA-Viren kodiert HDV nicht für seine eigene Replikase oder RNA-abhängige RNA-Polymerase, sodass direkt antivirale Substanzen wie NA keine direkt antivirale Wirkung haben sollten. Dementsprechend haben zahlreiche Studien gezeigt, dass NAs keine Effektivität gegen HDV haben. Daten liegen für Famciclovir [58], Lamivudin [59], Entecavir [60] und Adefovir [25] vor.

In einer spanischen Kohorte von HBV/HDV/HIV-koinfizierten Patienten wurde allerdings bei 10 von 19 Patienten während einer Langzeittherapie mit Tenofovir disoproxil fumarat (TDF) eine Abnahme der HDV-RNA beobachtet [61]. In einer Kohorte von HBV/HDV/HIV-koinfizierten Patienten aus der Schweiz, die eine TDF-haltige antiretrovirale Therapie erhielten, wiesen 28,6% einen Abfall der HDV-RNA um 2 log auf, und 14,3% hatten innerhalb von 5 Jahren eine negative HDV-RNA. Ein Abfall von HBsAg konnte hier nicht dokumentiert werden. [62]. Es ist nicht klar, ob der Abfall der HDV-RNA bei einigen HBV/HDV/HIV-koinfizierten Patienten direkt durch TDF induziert oder durch Immunphänomene (z.B. Immunrekonstitution bei HIV) verursacht wurde. Es wurde jedoch gezeigt, dass TDF Interferon lambda induzieren kann, das möglicherweise eine antivirale Wirkung gegen HDV hat [63]. TDF in Kombination mit PEG-IFN zeigte jedoch keine zusätzliche Wirkung im Vergleich zu PEG-IFN allein [26], obwohl in der HIDIT-I-Studie die Kombination von PEG-IFN plus Adefovir mit einem stärkeren HBsAg-Abfall und mit einer höheren Rate an HBsAg-Verlust im Vergleich zur PEG-IFN-Monotherapie verbunden war (6,5% (2 von 31 Patienten) vs. 0% in den anderen Behandlungsgruppen) [25].

Der klinische Verlauf von Patienten, die NA erhalten, wurde in retrospektiven Studien untersucht. Es zeigte sich, dass die Ergebnisse bei einer alleinigen NA-Therapie im Vergleich zu PEG-IFN-basierten Therapien noch schlechter ausfielen. Allerdings ist hier ein Bias zu berücksichtigen, da eine alleinige NA-Therapie in der Regel bei Patienten durchgeführt wurde, die Kontraindikationen für PEG-IFN aufwiesen, z.B. aufgrund einer bereits fortgeschrittenen Leberzirrhose [7,22].

Für die Therapie mit NA bei Patienten mit chronischer Hepatitis D und positiver HBV-DNA mit dem Ziel, den Progress der Lebererkrankung durch die Suppression der HBV-DNA zu senken, gibt es bislang wenig Evidenz. Dennoch ist davon auszugehen, dass die Therapieprinzipien, die bei der HBV-Monoinfektion etabliert sind [1], auch bei der Koinfektion mit HDV einen klinischen Nutzen im Sinne einer Reduktion von Komplikationen der Lebererkrankung haben. Daher werden in der täglichen Praxis hinsichtlich der HBV-Virämie die gleichen Behandlungsindikationen wie bei der HBV-Monoinfektion angewendet. In der Mehrzahl der Fälle haben Patienten mit einer Hepatitis D unabhängig vom HBeAg-Status niedrige HBV-DNA-Werte [64,65].

2.2 Welche Diagnostik sollte vor Beginn einer antiviralen Therapie bei Patienten mit chronischer HDV-Infektion durchgeführt werden?

Empfehlung 2.2.1.

neu 2023

Vor Beginn einer antiviralen Therapie sollen der Schweregrad der Lebererkrankung und potentielle Kontraindikationen für eine Therapie evaluiert werden.

[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar

Um das Ausmaß der entzündlichen Veränderungen sowie eine mögliche Beeinträchtigung der Leberfunktion zu beurteilen, sind verschiedene klinisch-biochemische Laboruntersuchungen (z. B. Leberentzündungs- und Lebersyntheseparameter, Gesamtbilirubin), ein Blutbild und ein Gerinnungsstatus erforderlich. Bei Verdacht auf eine fortgeschrittene Lebererkrankung sollten zur Bestimmung der Syntheseleistung der Leber zusätzliche Tests (z.B. INR/Quick-Wert, Albumin) durchgeführt werden. Diese Untersuchungen dienen auch dazu, mögliche Kontraindikationen für eine antivirale Therapie festzustellen (bspw. Thrombopenie und dekompensierte Lebererkrankung als Kontraindikation für eine Therapie mit PEG-IFN). Ein Ultraschall des Abdomens soll erfolgen, um mögliche Raumforderungen in der Leber und Begleiterkrankungen (z.B. Fettleber) zu entdecken und ggf. Anhaltspunkte für Umbauprozesse des Lebergewebes zu gewinnen [66].

Nichtinvasive Verfahren zur Beurteilung der Leberfibrose können zum Einsatz kommen, allerdings sind diese im Kontext der HBV/HDV-Koinfektion bisher nicht gut evaluiert und Grenzwerte zum Ein- bzw. Ausschluss einer Leberzirrhose liegen nicht vor. Vorhandene Daten zum Einsatz nichtinvasiver Verfahren gehen auf kleine, retrospektive Kohortenstudien zurück, bei denen nicht immer eine Korrelation zu histologischen Befunden vorhanden war [67–69]. Daher bleibt die Leberbiopsie zunächst der Goldstandard für die Beurteilung des Stadiums der Leberfibrose bei Patienten mit chronischer HDV-Infektion ohne eindeutige klinische, labortechnische oder bildgebende morphologische Anzeichen einer Leberzirrhose. Darüber hinaus kann eine Beurteilung der Leberhistologie wichtig sein, um Anzeichen einer autoimmunen Hepatitis vor der PEG-IFN-Therapie auszuschließen, die bei Hepatitis D auftreten kann [70] und eine Kontraindikation gegen die PEG-IFN-Therapie darstellt [51].

Neben der laborchemischen und bildgebenden Diagnostik muss vor Beginn der antiviralen Therapie auch die Durchführbarkeit der geplanten Therapie geprüft werden (z.B. Therapieverständnis, Durchführung der subkutanen Gabe, Therapieadhärenz).

Empfehlung 2.2.2.

neu 2023

Die HDV-RNA sollte vor Therapieeinleitung quantifiziert werden.

[Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Kommentar

Bei nachweisbarer HDV-RNA besteht eine Therapieindikation. Neben der Negativierung der Viruslast ist ein aktuell verwendeter virologischer Endpunkt der Therapie auch ein Abfall der Viruslast um ≥ 2 log [27,29] (*siehe 1.1*). Um dies beurteilen zu können, ist eine quantitative Messung der HDV-RNA erforderlich. Aktuell existieren verschiedene Quantifizierungstest unterschiedlicher Hersteller, die mit verschiedenen Extraktionsmethoden kombiniert werden. Zudem gibt es in-house Assays, die in lokalen Laboren etabliert wurden und weiterhin eingesetzt werden. Der internationale WHO-Standard für HDV-RNA wird aus HDV-Genotyp-1-positivem Plasma gewonnen und internationale Standards für Nicht-1-HDV-Genotypen fehlen derzeit. Die erste internationale Qualitätskontrollstudie zur HDV-RNA-Quantifizierung an der 28 Labore beteiligt waren, zeigte eine große Heterogenität hinsichtlich der Testergebnisse: 46% der Labore quantifizierten alle 18 positiven Proben korrekt, während 57% der Labore eine bis zehn Proben falsch negativ bewerteten [10]. Als mögliche Ursachen dieser Unterschiede wurden u.a. die Menge des Probenvolumens, die Extraktionsmethode (manuelle oder automatische Extraktion), unterschiedliche interne Kontrollen und Quantifizierungsstandards, die für die Amplifikation verwendeten Geräte und unterschiedliche Primersequenzen angegeben [71]. Selbst bei Verwendung desselben kommerziell verfügbaren Kits können unterschiedliche Extraktionsmethoden im selben Assay zu signifikanten Unterschieden bei der HDV-RNA-Quantifizierung führen [11]. Daher sollte bei der Verwendung kommerzieller HDV-RNA Quantifizierungsverfahren die vom Hersteller empfohlene Extraktionsmethode eingesetzt werden. Um die Entwicklung der HDV-RNA während des natürlichen Verlaufs oder während der Therapie zuverlässig beurteilen zu können, sollte daher möglichst derselbe Test verwendet werden. Wichtig ist zu beachten, dass sich die untere Detektionsgrenze von Testverfahren zu Testverfahren unterscheidet.

Empfehlung 2.2.3.

neu 2023

Die quantitative Bestimmung von HBV-DNA soll durchgeführt werden.

[Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad A, starker Konsens]

Kommentar

Die Bestimmung der HBV-DNA dient der Indikationsprüfung einer HBV-spezifischen antiviralen Therapie [1]. Bei Patienten mit chronischer HDV-Infektion ist die HBV-DNA oft supprimiert. Sollte die HBV-DNA positiv sein, kann eine Therapie mit NA analog der HBV-Leitlinie erfolgen (*siehe 2.1.2*). Patienten mit nachweisbarer HBV-DNA und Leberzirrhose sollen NA erhalten (*analog zur S3-Hepatitis B Leitlinie*) [1].

Empfehlung 2.2.4.

neu 2023

Die quantitative Bestimmung von HBsAg kann durchgeführt werden.

[Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad 0, starker Konsens]

Kommentar

Die quantitative Bestimmung von HBsAg kann in bestimmten Situationen hilfreich für das therapeutische Management sein. Zeigen Patienten unter Therapie mit PEG-IFN einen HBsAg-Abfall, kann dies ein Grund sein, die Therapiedauer auf über 48 Wochen zu verlängern, um so die Chancen auf einen HBsAg-Verlust zu erhöhen [72,73]. Es gibt jedoch keine eindeutigen prädiktiven HBsAg-Werte, sodass die Entscheidung für eine verlängerte Behandlung mit PEG-IFN eine individuelle Entscheidung bleibt. Eine retrospektive Analyse der HIDIT-I-Studie zeigte, dass ein fehlender HBsAg-Abfall in Kombination mit einer Abnahme des HDV-RNA-Wertes um weniger als 1 log nach 24 Wochen Therapie zukünftige Null-Responder zu Therapieende mit einem positiven Vorhersagewert von 83% identifizierte [56]. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch in einer post-hoc-Analyse der HIDIT-II-Studie, in der hohe HBsAg-Werte vor Therapiestart und zu Therapiewoche 24 mit einem hohen Risiko eines Therapieversagens (positive HDV-RNA 24 Wochen nach Therapieende) assoziiert waren [57]. Dennoch können für die PEG-IFN-Therapie derzeit keine klaren Regeln für das Absetzen der Behandlung definiert werden (*siehe 2.1.1*).

Unter Bulevirtid-Monotherapie zeigte sich in den bisher veröffentlichten Daten kein Effekt auf HBsAg [40], sodass hier eine quantitative Bestimmung für das Therapiemonitoring nicht zwingend erforderlich ist.

Empfehlung 2.2.5.

neu 2023

Auf eine routinemäßige HDV-Genotypisierung kann verzichtet werden.

[Evidenzlevel 3, Empfehlungsgrad 0, starker Konsens]

Kommentar

Es sind 8 HDV-Genotypen beschrieben, von denen der in Deutschland vorherrschende HDV-Genotyp 1 mit einem schlechten Verlauf der chronischen Infektion verbunden zu sein scheint [34]. Es gibt weitere Kohortenstudien, die einen Zusammenhang zwischen dem HDV-Genotyp und der Schwere oder dem Fortschreiten der Lebererkrankung gezeigt haben [16,31]. Patienten mit chronischer Hepatitis D aus Westafrika sind häufig mit HDV-Genotyp 5 infiziert, der mit einem besseren Ansprechen auf eine Therapie mit PEG-IFN verbunden zu sein scheint [74]. Eine andere Studie zeigte, dass afrikanische Patienten im Allgemeinen besser auf die Interferontherapie ansprechen als nicht-afrikanische Patienten [16], sodass die Herkunftsregion oder der Genotyp eine ursächliche Rolle spielen könnten. Derzeit lassen sich aus den Daten im praktischen Alltag keine direkten Konsequenzen für die generelle Therapieindikation oder -kontraindikation oder das Therapiemanagement mit PEG-IFN ableiten. *In vitro* Daten zeigen, dass Bulevirtid eine antivirale Aktivität gegen die HDV-Genotypen 1-8 aufweist. [75]. Daher ist aktuell eine Genotypisierung keine Voraussetzung für den Beginn einer antiviralen Therapie.

2.3 Wie soll die antivirale Therapie einer chronischen HDV-Infektion durchgeführt werden?

Empfehlung 2.3.1.

neu 2023

Die Vor- und Nachteile der verfügbaren Therapiekonzepte mit Bulevirtid bzw. PEG-IFN sollen gegeneinander abgewogen und mit den Patienten besprochen werden.

[Expertenkonsens, starke Empfehlung, Konsens]

Kommentar

Aktuell können mit Bulevirtid ([siehe 2.4](#)) und PEG-IFN ([siehe 2.6](#)) zwei Substanzen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen zur Behandlung der chronischen HDV-Infektion eingesetzt werden. Dabei gibt es je nach Substanz unterschiedliche Vor- und Nachteile, die bei der Therapieentscheidung mit dem Patienten diskutiert werden sollten ([Tabelle 4](#)). Ein wichtiger Aspekt ist das Nebenwirkungsprofil, das für Bulevirtid in der bisherigen Anwendungsbeobachtungszeit von etwa drei Jahren sehr positiv ausfällt ([siehe 2.4](#)). Demgegenüber weist die Therapie mit PEG-IFN Nebenwirkungen auf, die die Lebensqualität während der Behandlung erheblich beeinträchtigen oder zum Therapieabbruch führen können ([siehe 2.6](#)). Ein Vorteil der PEG-IFN-Therapie ist die begrenzte Therapiedauer von 48 Wochen. Die Daten zu Bulevirtid deuten darauf hin, dass das Ansprechen auf die Behandlung nicht durch das Vorliegen einer Zirrhose zu Beginn der Behandlung beeinflusst wird [26,41] und auch Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose behandelt werden können [76] ([siehe 2.7.3](#)). Es gibt auch keine Einschränkungen bei Komorbiditäten wie z.B. Autoimmunerkrankungen. PEG-IFN hingegen ist kontraindiziert bei Patienten mit schweren extrahepatischen Komorbiditäten, Autoimmunerkrankungen oder fortgeschrittener Leberzirrhose [51] ([siehe 2.6](#)). Die Auswahl der Therapieoption sollte sorgfältig abgewogen werden, wobei auch neue therapeutischen Ansätze zu berücksichtigen sind, die derzeit entwickelt werden (wie z.B. die Kombinationstherapie oder neue Substanzen) und die Ansprechrate in naher Zukunft deutlich erhöhen könnten.

Eine Kombinationstherapie mit Bulevirtid und PEG-IFN kann aufgrund der Kombination verschiedener Wirkmechanismen sinnvoll sein [52]. Die Kombinationstherapie aus Bulevirtid und PEG-IFN wird aktuell in Phase-2-Studien (MYR203, MYR204) untersucht, deren Ergebnisse jedoch noch nicht abschließend publiziert sind [42,43]. Bislang sind nur wenige Daten publiziert, wie z.B. eine Fallserie aus Österreich [46] ([siehe 2.4.3](#)). Deutlich größere Patientengruppen werden aktuell in Frankreich im Rahmen des Early-Access-Programms mit Bulevirtid in Kombination mit PEG-IFN behandelt. Wie auch bei den Phase-2-Studien liegen derzeit jedoch nur Zwischenergebnisse vor, die auf Kongressen präsentiert wurden [41,77–79]. Daher kann auf der Grundlage der vorliegenden Daten keine allgemeine Empfehlung für eine Kombinationstherapie gegeben werden. Wenn keine Kontraindikationen für eine Therapie mit PEG-IFN vorliegen, kann die Zugabe von PEG-IFN im Einzelfall sinnvoll erscheinen und mit dem Patienten besprochen werden ([siehe 2.4.3](#)).

Tabelle 4: Vor- und Nachteile der verfügbaren Therapiekonzepte mit Bulevirtid bzw. PEG-IFN (Konsens)

	Vorteile	Nachteile
Bulevirtid	<ul style="list-style-type: none"> - Bedingte Marktzulassung durch die europäische Arzneimittelbehörde [39] - Gute Verträglichkeit [40,41,44] - Ca. 50% virologisches und biochemisches Ansprechen nach 48 Wochen Therapiedauer [40,41,44] - 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 [40,41,44] - Therapiedauer nicht definiert (aktuell Dauertherapie) [39] - Tägliche subkutane Gabe [39]
Pegyliertes Interferon alfa	<ul style="list-style-type: none"> - Begrenzte Therapiedauer [25,26] - Langzeitdaten vorhanden und Effekt auf klinische Endpunkte wurden untersucht [22,28,33] - Wöchentliche Gabe [51] - Bekannte Substanz mit viel Erfahrung in der klinischen Anwendung [54] - HBsAg-Verlust selten, aber möglich [26] 	<ul style="list-style-type: none"> - Nur ca. 25% virologisches Ansprechen 24 Wochen nach Therapieende [54] (Späte HDV-RNA Relapse möglich [55]). - Subkutane Gabe [51] - Nebenwirkungsprofil - Bei Thrombopenie Dosisanpassungen erforderlich [51] bzw. nicht empfohlen [1] - Bei Autoimmunerkrankungen kontraindiziert [51] - Bei Leberzirrhose ab Stadium Child-Pugh B oder dekompensierter Leberzirrhose kontraindiziert [51] - Anwendungsbegrenzung* [51]
Pegyliertes Interferon alfa plus Bulevirtid	<ul style="list-style-type: none"> - Synergistischer Effekt möglich [52] - HBsAg-Verlust möglich [42] - Begrenzte Therapiedauer denkbar [41,42] 	<ul style="list-style-type: none"> - Es liegen noch keine publizierten Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien vor, sondern nur Kongressdaten sowie publizierte Fallserien aus Beobachtungsstudien [41–43,46,77–80]

* PEG-IFN-2a ist indiziert zur Behandlung der HBeAg-positiven und HBeAg-negativen chronischen Hepatitis B bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung, mit Nachweis viraler Replikation, erhöhten Alaninaminotransferase (ALT)-Werten und histologisch verifizierter Leberentzündung und/oder -fibrose [51].

2.4 Wie soll die Therapie mit Bulevirtid durchgeführt werden?

Empfehlung 2.4.1.

neu 2023

Bulevirtid soll in einer Dosis von 2 mg 1x tgl. subkutan eingesetzt werden.

[Evidenzlevel 1, Empfehlungsgrad A, starker Konsens]

Kommentar

Bulevirtid inhibiert die Bindung von HBsAg an den auf Hepatozyten exprimierten Gallensäuretransporter NTCP, den zellulären Eintrittsfaktor für HBV und HDV [37,81]. Hierüber wird eine Neuinfektion von bisher unifizierten Zellen verhindert und die kontinuierliche Gabe bewirkt eine Reduktion des Anteils infizierter Zellen [82]. Auf die durch Zellteilung vermittelte intrahepatische HDV-Ausbreitung hat Bulevirtid keinen direkten Einfluss [83]. Verschiedene Dosierungen (2, 5 und 10 mg) wurden bisher entweder als Monotherapie oder in Kombination mit PEG-IFN in Phase-2- und Phase-3-Studien untersucht [40–45].

In der ersten Phase-1b/2a-Studie bei chronischer HDV-Infektion wurde mit täglichen subkutanen (s.c.) Injektionen von 2 mg Bulevirtid nach 24 Behandlungswochen ein signifikanter Abfall der HDV-RNA erreicht und in Kombination mit PEG-IFN zeigte sich ein stärkerer HDV-RNA-Abfall [45]. Der primäre Endpunkt dieser Pilotstudie, ein Abfall des HBsAg-Wertes um 0,5 log zu einem beliebigen Zeitpunkt, wurde bei keinem Patienten nachgewiesen. In der anschließenden Phase-2-Studie (MYR202) wurde der durch die Bulevirtid-Monotherapie induzierte Abfall der Viruslast bestätigt. Nach 24 Wochen Therapie mit 2, 5 und 10 mg Bulevirtid sank die HDV-RNA um 2,140 log IU/mL, 2,021 log IU/mL bzw. 2,702 log IU/mL. Ein HDV-RNA-Abfall um ≥ 2 log IU/mL wurde bei 54%, 50% und 77% der Patienten erreicht, wobei bei 4%, 6% und 3% der Patienten die HDV-RNA nicht mehr nachweisbar war [40]. Bei 22 Patienten lagen gepaarte Leberbiopsien vor, die auch intrahepatisch einen signifikanten Rückgang der HDV-RNA und eine Verringerung HDV-infizierter Zellen zeigten. Nach Therapieende zeigten 89% (49/55) der Patienten mit virologischem Ansprechen einen erneuten Anstieg der HDV-RNA, der in 22% der Fälle von einem Anstieg der Transaminasen begleitet wurde [40]. Das kombinierte Ansprechen (Abfall der Viruslast ≥ 2 log und normwertige ALT) wurde bei 21%, 28% und 37% der mit 2, 5 und 10 mg Bulevirtid behandelten Patienten erreicht [40] (*Tabelle 3*). In dieser Studie wurde keine dosisabhängige Wirksamkeit festgestellt, sodass in weiteren Studien auch die niedrigere Bulevirtid-Dosis von 2 mg verwendet wurde, die den Gallensäuretransporter nicht vollständig sättigt. Einen Effekt auf die HBsAg-Serumspiegel zeigte sich während der 6-monatigen Bulevirtid-Monotherapie nicht. Die Gesamtergebnisse der Phase-2-Studie wurden durch eine Zwischenanalyse in Woche 48 der laufenden Phase-3-Studie (MYR301) bestätigt. Auch hier ergab sich kein signifikanter Wirksamkeitsvorteil in der Gruppe, die 10 mg gegenüber 2 mg Bulevirtid erhielt [44]. Nach 48 Wochen Therapie zeigten 71% bzw. 76% der mit 2 mg bzw. 10 mg Bulevirtid behandelten Patienten eine ≥ 2 log Abnahme der HDV-RNA. Eine nicht nachweisbare HDV-RNA wurde bei 12% bzw. 20% der mit 2 mg bzw. 10 mg Bulevirtid behandelten Patienten nachgewiesen, und das kombinierte virologische und biochemische Ansprechen lag bei 45% bzw. 48% [44] (*Tabelle 3*). Die Gesamtansprechraten stiegen von Therapiewoche 24 bis Therapiewoche 48 an. Da die optimale Dauer der Bulevirtid-Therapie zum Erreichen eines dauerhaften

virologischen Ansprechens noch nicht bekannt ist, scheint eine Verlängerung der Bulevirtid-Behandlung auf mindestens 1 Jahr derzeit die am besten geeignete Strategie zu sein, um das virologische Ansprechen weiter zu steigern oder aufrechtzuerhalten. Allerdings ist die Therapiedauer bislang nicht definiert (*siehe 2.5.1*). Es existiert mittlerweile ein Fallbericht, in dem eine anhaltende HDV-RNA Suppression 72 Wochen nach dem Ende einer dreijährigen Bulevirtid-Therapie dokumentiert ist. In der Leberbiopsie nach der Therapieende waren die intrahepatische HDV-RNA und das Hepatitis-D-Antigen (HDAg) nicht nachweisbar, allerdings waren <1% der Hepatozyten noch positiv auf HBsAg [84].

Die Therapie mit Bulevirtid wurde gut vertragen und es traten bislang keine schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen auf, die zu Therapieabbrüchen führten [40]. Eine Minderheit der Patienten klagte über leichte Symptome wie Müdigkeit, Übelkeit, Kopfschmerzen oder Schwindel; die Nebenwirkungen an der Injektionsstelle waren mild [40]. In der Anwendung wurden jedoch seltene Fälle von schweren Hautveränderungen u.a. an der Injektionsstelle berichtet. Ein Fallbericht beschreibt das späte Auftreten einer lokalen, T-Zell-vermittelten allergischen Hautreaktionen nach Bulevirtid-Injektion, deren Symptome im Verlauf trotz fortgesetzter Behandlung rückläufig waren [85]. Ein ähnlicher Fall (Überempfindlichkeitsreaktion auf Bulevirtid und Fortsetzung der Therapie nach erfolgreicher Desensibilisierung) wurde aus Wien berichtet [86].

Bulevirtid kann ein Risiko für Arzneimittelinteraktionen darstellen. In-vitro-Daten deuten auf eine mögliche Hemmung der Aufnahmetransporter OATP1B1 und OATP1B3 und eine mögliche Hemmung von CYP3A (indirekte Wege, z. B. durch erhöhte Gallensäuren) hin. Die Ergebnisse der *in-vitro*-Studien deuten jedoch darauf hin, dass dieses Interaktionspotenzial nicht sehr hoch ist. So wurde die *in-vitro*-Hemmung der OATP1B1/3-Transporter durch Bulevirtid nur bei einer Konzentration beobachtet, die *in vivo* nur nach Verabreichung hoher Dosen von Bulevirtid (10 mg s.c.) erreicht wird [87]. Dennoch sollten diese potentiellen Interaktionen bei gleichzeitiger Einnahme von Arzneimitteln, die über diesen Weg metabolisiert werden, (z.B. Statine, HIV- oder HCV-Proteasinhhibitoren) berücksichtigt werden [39]. Ebenso wurde *in vitro* gezeigt, dass auch andere Arzneimittel NTCP inhibieren können [88–90], sodass die gleichzeitige Anwendung (z. B. Sulfasalazin, Irbesartan, Ezetimib, Ritonavir und Ciclosporin A) nicht empfohlen wird [39]. Bei gleichzeitiger Anwendung von Tenofovir und Bulevirtid wurden keine relevanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Tenofovir gezeigt. Allerdings führte die gleichzeitige Gabe von Tenofovir und Bulevirtid bei gesunden Probanden zu einer verminderten Clearance des CYP3A-Substrats Midazolam [91]. In künftigen Studien sollte das Interaktionspotenzial von Bulevirtid sorgfältig untersucht werden.

Aufgrund des Wirkmechanismus von Bulevirtid besteht bei NTCP-sättigenden Konzentrationen eine Hemmung des Gallensalztransportes in die Hepatozyten, welcher zu einer dosisabhängigen Erhöhung der Gallensäuren im Blut führt [40]. In der Phase-2-Studie wurden in Woche 24 bei 64% der 2-mg-Bulevirtid-Gruppe, 75% der 5-mg-Bulevirtid-Gruppe und 87% der 10-mg-Bulevirtid-Gruppe erhöhte Gallensäurekonzentrationen festgestellt (>10 µmol/L) [40]. Die Erhöhung der Gallensäurekonzentrationen war in den bisherigen Studien asymptomatisch und nicht mit Juckreiz assoziiert [40].

Im Juli 2020 erhielt Bulevirtid 2 mg von der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) eine bedingte Zulassung für die Behandlung der chronischen HDV-Infektion, mit der Empfehlung, die Behandlung so lange aufrechtzuerhalten, wie ein klinischer Nutzen zu beobachten ist [39] (*siehe 2.5.2*).

Empfehlung 2.4.2.

neu 2023

Bulevirtid kann mit einem Nukleos(t)id-Analogen kombiniert werden.

[Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad 0, starker Konsens]

Kommentar

In der Phase-2-Studie (MYR202) wurde Bulevirtid in Kombination mit dem NA Tenofovir (TDF) eingesetzt [40]. Hintergrund waren unter anderem Bedenken, dass die Suppression der HDV-RNA möglicherweise zu einem Anstieg der HBV-Replikation führen könnte [27,92,93], was wiederum eine Verschlechterung der Leberfunktion verursachen könnte.

In der Phase-3-Studie (MYR301) wurden nicht alle Patienten mit einem NA (z.B. TDF) behandelt, und selbst in der Gruppe ohne NA-Behandlung wurde während der Bulevirtid-Therapie ein Abfall der HBV-DNA dokumentiert [44]. Es gab keine Hinweise auf ein unterschiedliches virologisches Ansprechen mit oder ohne TDF. Auch in vorherigen Studien mit PEG-IFN zeigte sich durch die Hinzunahme von NA keine Verbesserung des virologischen Ansprechens (HDV-RNA) [25,26]. Unabhängig von diesen Überlegungen gibt es Indikationen für die Behandlung einer HBV-Infektion bei HBV/HDV-Koinfektion: Gründe wären u.a. eine signifikante HBV-DNA-Replikation (HBV-DNA >2.000 IU/ml), eine Leberzirrhose mit nachweisbarer HBV-DNA unabhängig vom HBV-DNA-Level, oder die Prävention einer HBV-Reaktivierung [1]. Die Kombination von NA (Evidenz für TDF) und Bulevirtid war in den klinischen Studien sicher und ohne Arzneimittelwechselwirkungen [40,44] und kann daher bedenkenlos eingesetzt werden [39].

Empfehlung 2.4.3.

neu 2023

In Einzelfällen kann eine Kombinationstherapie mit PEG-IFN durchgeführt werden.

[Evidenzlevel 4, Empfehlungsgrad 0, starker Konsens]

Kommentar

Die Zugabe von PEG-IFN zur Bulevirtid-Therapie kann prinzipiell die Ansprechraten erhöhen, da die Kombinationstherapie synergistische Effekte haben kann [52]. Die Kombination von PEG-IFN und Bulevirtid wurde und wird in klinischen Studien untersucht [41,45]. Die Daten der relevanten Phase-2-Studien MYR203 und MYR204 wurden bisher nur in Form von Kongressbeiträgen [42,43] vorgestellt und in einem Review zusammengefasst [41]. In der MYR203-Studie führte eine 48-wöchige Kombinationstherapie von PEG-IFN mit 2, 5 oder 10 mg Bulevirtid bei 53%, 27% bzw. 7% der jeweiligen Patientengruppen zu einer HDV-RNA-Suppression unterhalb der Nachweisgrenze. Ein ≥ 1 log Abfall des HBsAg trat bei 40%, 13% und 13% der Patienten auf, die mit Bulevirtid 2 mg, 5 mg und 10 mg plus PEG-IFN behandelt wurden. Ein HBsAg-Verlust konnte bei 4/15 (27%) bzw. 1/15 (7%) der Patienten mit 2 und 10 mg Bulevirtid beobachtet werden. Nur Patienten mit HBsAg-Verlust zeigten auch nach der

24-wöchigen Follow-Up Phase eine nicht nachweisbare HDV-RNA. In allen anderen Fällen kam es zu einem Wiederanstieg der HDV-RNA [42].

Die MYR204-Studie (Bulevirtid 2 mg oder 10 mg plus PEG-IFN für 48 Wochen, gefolgt von einer 48-wöchigen Monotherapie mit Bulevirtid 2 mg oder 10 mg im Vergleich zu PEG-IFN für 48 Wochen oder Bulevirtid 10 mg für 96 Wochen) zeigte ebenfalls, dass nur Patienten in den Kombinationstherapie-Armen einen HBsAg-Abfall von ≥ 1 log aufwiesen [43].

Darüber hinaus wurden bereits Real-World-Daten über die Anwendung der Kombinationstherapie PEG-IFN plus Bulevirtid auf Kongressen vorgestellt [77–79], in kleinen Fallserien publiziert [46] und in einer Übersicht kommentiert [41]. Mit der Einschränkung heterogener Behandlungsschemata bestätigen die Gesamtdaten die in klinischen Studien berichteten besseren virologischen Ansprechraten (Abfall HDV-RNA) und die Sicherheit der PEG-IFN/Bulevirtid-Therapie [41]. Vorläufige Daten aus der französischen Early-Access-Kohorte zeigen jedoch nach 2 Jahren PEG-IFN/Bulevirtid-Therapie vergleichbare Daten zur Bulevirtid-Monotherapie in Bezug auf das kombinierte Ansprechen (HDV-RNA-Abfall ≥ 2 log plus ALT-Normalisierung) [78]. In einer Fallserie aus Österreich wurde eine Kombinationstherapie mit PEG-IFN bei Patienten eingeleitet, die nach 24-48 Wochen Bulevirtid-Therapie keinen weiteren Rückgang der HDV-RNA aufwiesen, unabhängig von der Klassifizierung des anfänglichen Ansprechens. Die Zugabe von PEG-IFN führte bei allen acht Patienten zu einem weiteren Rückgang der HDV-RNA ($1,29 \pm 0,19$ [SD] log innerhalb von 12 Wochen) [46]. Die Autoren schlugen einen Response-gesteuerten Algorithmus für die PEG-IFN-Hinzugabe bei suboptimalem Ansprechen auf Bulevirtid vor [46]. Zu den Einschränkungen dieser Studie gehören jedoch das Fehlen eines vordefinierten Behandlungsprotokolls und das Fehlen von Langzeitdaten. Daher ist derzeit unklar, welche Patienten von einer Kombinationstherapie profitieren werden. Außerdem ist nicht bekannt, ob die Kombinationstherapie von Beginn durchgeführt oder erst im Verlauf begonnen werden sollte, nachdem bestimmte Kriterien während der Bulevirtid-Monotherapie erfüllt worden sind. Hier sind die Ergebnisse weiterer klinischer Studien abzuwarten. Aufgrund der langjährigen Erfahrung in der Therapie mit PEG-IFN und den ersten Real-World-Daten kann eine Kombinationstherapie von Bulevirtid plus PEG-IFN durch erfahrene Ärzte in der Behandlung von Hepatitis D im Einzelfall aber eine Option darstellen.

Empfehlung 2.4.4.

neu 2023

Während der Therapie mit Bulevirtid sollen regelmäßige klinische, laborchemische und virologische Kontrollen erfolgen.

[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]

Die Bestimmung von Gallensäuren kann zur Überprüfung der Therapieadhärenz eingesetzt werden.

[Evidenzlevel 3, Empfehlungsgrad 0, starker Konsens]

Kommentar

Während der antiviralen Therapie mit Bulevirtid sollten die in der klinischen Praxis etablierten Verlaufsp Parameter überwacht werden. Dazu gehören Laborparameter einschließlich Leberfunktionsparameter sowie virologische Parameter. Der Endpunkt der aktuellen Phase-3-Studie ist als kombinierter virologischer (≥ 2 log HDV-RNA-Abfall oder unterhalb der Nachweisgrenze) und

biochemischer (ALT-Normalisierung) Endpunkt nach 48 Wochen Therapie definiert [44]. Zur Beurteilung des virologischen Ansprechens auf die Bulevirtid-Therapie sollte mindestens alle 3 Monate eine quantitative Bestimmung der HDV-RNA erfolgen. Eine quantitative Bestimmung der HBV-DNA wird ebenfalls empfohlen, um die Therapieindikation für eine NA-Therapie bzw. das Therapieansprechen unter NA-Therapie beurteilen zu können. Auch wenn während der Bulevirtid-Monotherapie kein Effekt auf das HBsAg beobachtet wurde [40], sollte das HBsAg mindestens einmal jährlich bestimmt werden. Dabei kann eine quantitative Bestimmung erfolgen, um z.B. den Verlauf besser beurteilen zu können. Obwohl ein HBsAg-Verlust selten ist, sind immunologische Ereignisse während der Therapie und auch unabhängig von der Therapie denkbar, die zu einem HBsAg-Verlust führen können. Da ein stabiler HBsAg-Verlust mit einer anhaltenden immunologischen Kontrolle von HDV und HBV einhergeht, wird in diesem Fall eine Beendigung der antiviralen Therapie empfohlen (*siehe 2.4.6*).

Bulevirtid bindet spezifisch NTCP, dessen natürliche Funktion im enterohepatischen Kreislauf eine hepatische Wiederaufnahme von konjugierten Gallensalzen in die Hepatozyten bewirkt. Dies führt zu einer Hemmung des Gallensalztransports bei sättigenden Konzentrationen und zu einem asymptomatischen Anstieg der Gallensäuren im Blut, der dosisabhängig ist [40] (*siehe 2.4.1*). Die Bestimmung der Gallensäuren kann daher helfen, die Therapieadhärenz zu überprüfen, obwohl auch bei Adhärenz die Gallensäurekonzentration im Blut normal sein kann. Eine Korrelation zwischen dem Gallensäurespiegel während der Therapie und dem Ansprechen auf die Therapie konnte bisher allerdings nicht nachgewiesen werden [94].

2.5 Wann kann die Therapie mit Bulevirtid beendet werden?

Empfehlung 2.5.1.

neu 2023

Eine generelle Empfehlung zum Zeitpunkt der Beendigung der Therapie mit Bulevirtid kann aktuell nicht ausgesprochen werden.

[Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens]

Im Falle eines bestätigten HBsAg-Verlusts sollte die Therapie beendet werden.

[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar

Die Phase-3-Studie (MYR301) untersucht den Verlauf nach Absetzen von Bulevirtid nach einer vorherigen Therapiedauer von 96 bis 144 Wochen [44]. Diese Ergebnisse liegen noch nicht vor und sind abzuwarten, um beurteilen zu können, ob nach Beendigung einer Bulevirtid-Therapie von mehr als 96 Wochen ein nachhaltiges Ansprechen erreicht werden kann. Aktuelle Real-World-Daten zeigen einen Wiederanstieg der HDV-RNA nach Beenden von Bulevirtid auch nach einer Therapiedauer von mehr als 48 Wochen [46]. Ein Einzelfallbericht aus Mailand dokumentierte ein anhaltendes virologisches Ansprechen 72 Wochen nach Ende einer dreijährigen Bulevirtid-Therapie, auch wenn kein HBsAg-Verlust erreicht wurde [84]. Eine anhaltende virologische Kontrolle zeigte sich bisher insbesondere mit der Kombinationstherapie PEG-IFN plus Bulevirtid und HBsAg-Verlust [41]. Dabei handelte es sich um Daten nach einer 24-wöchigen Nachbeobachtungszeit. In den PEG-IFN-Studien war der HBsAg-Verlust mit einer dauerhaften HDV-RNA-Suppression verbunden. Die Patienten mit spätem HDV-RNA-Rückfall waren alle noch HBsAg-positiv [55]. Daher empfehlen wir, analog zur Therapie der chronischen HBV-Infektion [1], bei bestätigtem HBsAg-Verlust die antivirale Therapie zu beenden. Ein bestätigter HBsAg-Verlust wird definiert als zwei oder mehr aufeinander folgende negative HBsAg-Befunde im Abstand von mindestens 6 Monaten ohne die Notwendigkeit einer Anti-HBs-Serokonversion [27,95].

Empfehlung 2.5.2.

neu 2023

Die Therapie mit Bulevirtid sollte fortgeführt werden, solange der klinische Nutzen erkennbar ist.

[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar

Da ein HBsAg-Verlust unter Bulevirtid-Therapie nur selten erreicht wird und die Dauer der Therapie bisher nicht definiert ist ([siehe 2.5.1](#)), wird im aktuellen Zulassungstext von Bulevirtid eine Fortführung der Therapie empfohlen, solange dies mit einem klinischen Nutzen verbunden ist [39]. Diese Formulierung ist sinnvoll, weil das Nicht-Ansprechen auf die Bulevirtid-Therapie bisher nicht definiert wurde. Nicht alle Patienten erreichen das in der Phase-3-Studie definierte kombinierte Ansprechen (HDV-RNA-Abnahme ≥ 2 log plus ALT-Normalisierung), aber die Patienten können dennoch ein virologisches oder biochemisches Ansprechen erreichen, eine klinische Verbesserung oder

Stabilisierung der Lebererkrankung zeigen. Das frühzeitige Absetzen der Bulevirtid-Therapie, ohne dass ein HBsAg-Verlust erreicht wurde, kann möglicherweise zu einem Wiederanstieg der HDV-RNA führen (*siehe 2.5.1*), was wiederum zu immunologischen Reaktionen führen kann. Ein ALT-Anstieg kann das Risiko einer hepatischen Dekompensation bei Patienten mit Zirrhose erhöhen, aber theoretisch auch mit positiven Effekten verbunden sein (z. B. Viruskontrolle). Bei einem Patienten mit kompensierter Zirrhose, der nach Erreichen von virologischem und biochemischem Ansprechen Bulevirtid nach 48 Wochen Therapie absetzte, folgte auf den anfänglichen virologischen und biochemischen Relapse eine Normalisierung der ALT in Verbindung mit niedrigen HDV-RNA- und HBsAg-Werten [96]. Systematische Daten zur Beendigung der Bulevirtid-Therapie liegen jedoch noch nicht vor. Real-World-Daten zeigen, dass eine Therapiedauer von mehr als 48 Wochen sicher durchgeführt werden kann [78]. Bei zwei Patienten aus Mailand, die drei Jahre lang kontinuierlich mit Bulevirtid behandelt wurden, blieben das virologische und biochemische Ansprechen während des gesamten Behandlungszeitraums erhalten. Bei einem Patienten mit fortgeschrittener kompensierter Leberzirrhose verbesserten sich nach drei Jahren Bulevirtid-Therapie die Leberfunktionstests deutlich, die Ösophagusvarizen bildeten sich zurück, und die histologischen und laborchemischen Merkmale einer HDV-assoziierten autoimmunen Hepatitis besserten sich [96]. In diesem Einzelfallbericht blieb die HDV-RNA auch 72 Wochen nach Beendigung der dreijährigen Bulevirtid-Therapie negativ und auch die intrahepatischen HDV-Marker (HDV-RNA, HDAg) waren nicht nachweisbar, obwohl HBsAg noch positiv war [84].

Obwohl ein Nichtansprechen auf die Bulevirtid-Therapie bisher nicht definiert wurde, kann bei Patienten, die trotz nachgewiesener Behandlungadhärenz nach 48 Wochen Bulevirtid-Therapie kein signifikantes virologisches und biochemisches Ansprechen (HDV-RNA-Rückgang <1 log und keine Verbesserung der ALT-Werte) aufweisen, ein Abbruch der Therapie erwogen werden.

2.6 Wie soll die Therapie mit pegyliertem Interferon alfa durchgeführt werden?

Empfehlung 2.6.1.

neu 2023

Die Therapiedauer mit PEG-IFN sollte 48 Wochen betragen.

[Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Eine Therapieverlängerung kann bei einem Abfall des HBsAg und guter Verträglichkeit mit dem Ziel eines HBsAg-Verlustes erwogen werden.

[Evidenzlevel 3, Empfehlungsgrad 0, starker Konsens]

Kommentar

Die Mehrzahl der bisherigen Studien zur Therapie der chronischen Hepatitis D mit PEG-IFN hat eine Therapiedauer von 48 Wochen untersucht [54]. In der HIDIT-I-Studie wurde bei 23% bzw. 24% von 60 Patienten, die mit 48 Wochen PEG-IFN mit oder ohne Adefovir behandelt wurden, eine Suppression der HDV-RNA unter die Nachweisgrenze am Ende der Therapie erreicht. Der Anteil der Patienten mit negativer HDV-RNA lag 24 Wochen nach Ende der Behandlung bei 26 bzw. 31% [25]. Eine weitere randomisierte Studie des Kompetenznetzes Hepatitis untersuchte eine verlängerte PEG-IFN-Therapie von 96 Wochen bei 120 Patienten, wobei die Hälfte der Patienten zusätzlich mit Tenofovir (TDF) behandelt wurde. Am Ende der Therapie waren 48 Patienten (40%) HDV-RNA-negativ, während 46 Patienten bereits in den ersten 48 Wochen der Therapie HDV-RNA-negativ wurden, so dass nur wenige Patienten dieses Ziel während der Therapieverlängerung bis Woche 96 erreichten. Bei 40% der Patienten (19/48), die am Ende der Therapie eine negative HDV-RNA aufwiesen, kam es jedoch während der Nachbeobachtung (24 Wochen nach Beendigung der Behandlung) trotz der verlängerten Therapie zu einem viralen Relapse, so dass nur 26,7% der Patienten 24 Wochen nach Ende der Therapie eine negative HDV-RNA aufwiesen [26]. Eine Therapiedauer von 96 Wochen hat somit die Zahl der Patienten mit dauerhafter HDV-RNA-Suppression nicht deutlich erhöht, sodass eine Verlängerung der Therapie über 48 Wochen hinaus nicht generell gerechtfertigt ist. Wird während der Behandlung mit PEG-IFN ein Abfall des HBsAg-Wertes beobachtet, kann eine Fortsetzung der Behandlung über 48 Wochen hinaus sinnvoll sein. In diesen Fällen kann das Ziel des HBsAg-Verlustes bei einigen Patienten erreicht werden [72,73]. Ein HBsAg-Verlust wird als funktionelle Heilung der zugrunde liegenden HBV-Infektion definiert [27], wodurch auch die HDV-Infektion prinzipiell geheilt wird. Ein HBsAg-Verlust ist mit einem verbesserten langfristigen klinischen Ergebnis verbunden [22,27]. Im Fall einer Therapieverlängerung mit PEG-IFN sollte die Therapiedauer individuell an den HBsAg-Abfall angepasst werden. Quantitative HBsAg-Bestimmungen sollten in diesem Fall alle 3-6 Monate durchgeführt werden. Fallserien aus Italien und Deutschland [97], der Türkei [21] und den USA [72,73] haben HBsAg-Verluste nach einer Therapiedauer von bis zu 6 Jahren beschrieben. Bei einer verlängerten Therapie sollten jedoch die Verträglichkeit der Behandlung und das Risiko für schwere Nebenwirkungen berücksichtigt werden.

Prospektive Behandlungsstudien, die eine kürzere Therapiedauer mit PEG-IFN als 48 Wochen untersucht haben, liegen nicht vor. Derzeit gibt es keine Evidenz für den Nutzen einer Therapieverkürzung im Sinne einer Response-gesteuerten Therapie auf Basis der HDV-RNA-Kinetik

während der Behandlung (keine Analogie zur mittlerweile obsoleten Hepatitis-C-Therapie mit PEG-IFN) ([siehe 2.1.1 und 2.2.4](#)).

Daten über die Auswirkungen des Stadiums der Lebererkrankung sind in gewisser Weise widersprüchlich, auch wenn die meisten Studien darauf hindeuten, dass PEG-IFN bei Patienten mit oder ohne kompensierte Leberzirrhose gleichermaßen wirksam ist [26,98]. Wichtig ist, dass PEG-IFN bei Leberzirrhose ab Stadium Child-Pugh B oder dekompensierter Leberzirrhose kontraindiziert ist [51].

Empfehlung 2.6.2.

neu 2023

Während und nach der Therapie mit PEG-IFN sollen regelmäßige sicherheitsrelevante Blutuntersuchungen durchgeführt sowie interferontypische Nebenwirkungen eruiert werden.

[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar

Ein Abfall der Leukozyten und Thrombozyten ist bei einer IFN-basierter Therapie häufig. Daher sollten Kontrollen des Blutbildes erfolgen (initial nach 2-4 Wochen, danach alle 4-12 Wochen) und abhängig vom Befund eine Dosisanpassung entsprechend der Fachinformation durchgeführt werden. Eine IFN-basierte Therapie kann eine autoimmune Thyreopathie induzieren [99]. Daher sollte eine Kontrolle des TSH vor und während der Therapie alle 8-12 Wochen erfolgen. ALT-Bestimmungen sollten aufgrund möglicher ALT-Flares alle 4-12 Wochen erfolgen. Patienten mit fortgeschrittener Leberfibrose sollten engmaschig (alle 4 Wochen) kontrolliert werden.

2.7 Wie sollen Patienten mit HBV/HDV-Koinfektion und dekompensierter Lebererkrankung behandelt werden?

Empfehlung 2.7.1.

neu 2023

Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose oder akuter fulminanter Hepatitis D sollen für eine Lebertransplantation evaluiert werden.

[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar

Wenn eine antivirale Therapie mit Bulevirtid oder PEG-IFN aufgrund einer fortgeschrittenen Leberzirrhose mit entsprechenden Komplikationen nicht möglich ist, stellt eine Lebertransplantation eine mögliche Therapieoption dar. Patienten, die sich wegen Hepatitis D einer Lebertransplantation unterziehen, haben im Vergleich zu anderen Indikationen eine sehr gute Prognose nach der Lebertransplantation [100]. Reinfektionen mit HBV und HDV können mittels passiver Immunisierung gegen HBV (HBIG) und gleichzeitiger Gabe von NA gegen HBV verhindert werden. Im Gegensatz zur HBV-Monoinfektion sollte HBIG hier nicht abgesetzt werden, da hierzu bisher Daten fehlen und eine HBV Reaktivierung möglicherweise auch mit einer HDV Reaktivierung einhergeht (*siehe Kapitel 4.3 der S3-Hepatitis B Leitlinie*) [1].

Empfehlung 2.7.2.

neu 2023

Die Therapie mit PEG-IFN soll bei dekompensierter Lebererkrankung nicht durchgeführt werden.

[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]

Kommentar

Der Einsatz von PEG-IFN ist bei Patienten mit Leberzirrhose ab Stadium Child-Pugh B oder dekompensierter Leberzirrhose kontraindiziert [51]. Daher soll PEG-IFN in diesem Patientenkollektiv nicht eingesetzt werden [1].

Empfehlung 2.7.3.

neu 2023

Eine Therapie mit Bulevirtid kann bei Patienten mit dekompensiertem Stadium der Erkrankung nach Abwägung der Risiken und des Nutzens im Einzelfall durchgeführt werden.

[Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens]

Tritt während der Therapie mit Bulevirtid eine Dekompensation ein, sollte die Therapie fortgesetzt werden.

[Evidenzlevel 4, Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Kommentar

Für den Einsatz von Bulevirtid bei dekompensierter Leberzirrhose liegen aktuell keine Daten aus randomisierten klinischen Studien vor. Aufgrund der bisher begrenzten Datenlage kann der generelle Einsatz von Bulevirtid bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose aktuell noch nicht empfohlen werden. Aufgrund des Wirkmechanismus der Substanz scheint eine Verschlechterung der Leberfunktion unter Therapie jedoch wenig wahrscheinlich. Bisher veröffentlichte Einzelfallberichte zeigen keine Verschlechterung der Leberfunktion unter Bulevirtid-Therapie bei Patienten mit einer Leberzirrhose und portaler Hypertension. Bei einigen Patienten mit fortgeschrittener aber nicht dekompensierter Leberzirrhose wurde sogar eine Verbesserung der Leberfunktion berichtet und der Anstieg der Gallensäuren war auch bei diesen Patienten asymptomatisch [47]. In der Deutschen Real-World Kohorte wurden insgesamt 5 Patienten mit dekompensierter Zirrhose (Child-Pugh B: n = 4; Child-Pugh C: n = 1) mit Bulevirtid behandelt. Bei 4 Patienten sanken die ALT-Werte und die Thrombozytenzahl stieg an. Bei einem Patienten mit refraktärem Aszites kam es zu einer vorübergehenden Verbesserung des Aszites. Bei einem weiteren Patienten, der zu Beginn der Behandlung kompensiert war und während der Therapie eine Dekompensation (Aszites) entwickelte, wurde Bulevirtid sicher fortgesetzt und die Ursache der Dekompensation auf eine andere auslösende Ursache zurückgeführt [50]. Das Absetzen der Therapie mit Bulevirtid kann zu einem Wiederanstieg der HDV-RNA führen. Daher besteht insbesondere bei Patienten mit dekompensierter Leberfunktion die Befürchtung, dass ein Wiederanstieg der HDV-RNA nach Absetzen der Bulevirtid-Therapie zu einer weiteren Verschlechterung der Leberfunktion führen könnte. Patienten mit fortgeschrittener bzw. dekompensierter Leberzirrhose sollten generell in einem Zentrum betreut werden, um auch die Indikation zur Lebertransplantation rechtzeitig stellen zu können ([siehe 2.7.1](#)).

Empfehlung 2.7.4.

neu 2023

Bei nachweisbarer HBV-DNA soll eine Therapie mit NA durchgeführt werden ([siehe auch S3-Leitlinie Hepatitis B, Empfehlung 3.9.2](#)).

[Evidenzlevel 1, Empfehlungsgrad A, starker Konsens]

Kommentar

Analog zur Hepatitis B Leitlinie empfehlen wir auch bei HBV/HDV-koinfizierten Patienten mit Leberzirrhose und nachweisbarer HBV-DNA den Beginn einer antiviralen Therapie zur Behandlung der HBV-Infektion [1]. HBV-monoinfizierte Patienten mit fortgeschrittenen Lebererkrankungen sind auch durch milde Symptome der chronischen Hepatitis („Flares“) gefährdet und bereits niedrige HBV-DNA-Level sind in dieser Patientengruppe mit einem erhöhten HCC-Risiko assoziiert [1,101–103]. Die dauerhafte HBV-DNA-Suppression durch eine antivirale Therapie verhindert demgegenüber hepatische Dekompensationen, HCC, Lebertransplantation und Tod [1,104]. Ob dies analog auf HBV/HDV-koinfizierte Patienten übertragen werden kann, bei denen die HBV-DNA häufig nur niedrig positiv nachweisbar ist, wurde bisher nicht systematisch untersucht. Aufgrund der guten Verträglichkeit der NA und dem nachgewiesenen Nutzen bei HBV-monoinfizierten Patienten empfehlen wir den Einsatz auch bei HBV/HDV-koinfizierten Patienten mit Leberzirrhose und nachweisbarer HBV-DNA.

3 Offene Fragen

Um die Behandlung von Patienten mit HBV/HDV-Koinfektion zu verbessern, sind weitere Forschungsaktivitäten erforderlich. Im Folgenden haben wir wichtige offene Fragen formuliert, deren Beantwortung für weitere Fortschritte wichtig ist.

- Welche Maßnahmen sind erforderlich, um die Quantifizierung von HDV-RNA zu standardisieren?
- Wie zuverlässig sind nicht-invasive Verfahren wie z.B. die Elastographie bei der Beurteilung von Leberfibrose bei Patienten mit HBV/HDV-Koinfektion?
- Welche prädiktiven Marker können das Ansprechen oder Nicht-Ansprechen der Behandlung besser vorhersagen, um eine Response-gesteuerte Therapie sowohl mit PEG-IFN als auch mit Bulevirtid oder einer Kombinationstherapie zu ermöglichen?
- Welche Langzeiteffekte (Nebenwirkungen, Medikamenteninteraktionen und Effektivität) können während oder nach einer Therapie mit Bulevirtid bei Patienten beobachtet werden?
- Wie können Patientinnen in der Schwangerschaft antiviral behandelt werden?
- Ist die Therapie mit Bulevirtid langfristig potenziell kurativ oder wird hierdurch die HDV-RNA nur passager unterdrückt?
- Wie lange sollten Patienten mit Bulevirtid behandelt werden, um eine vollständige virologische Kontrolle ohne Rückfallrisiko zu erreichen?
- Kann die antivirale Therapie mit Bulevirtid nach einem HBsAg-Verlust sicher abgesetzt werden?
- Kann eine Therapie mit Bulevirtid vor HBsAg-Verlust beendet werden?
- Ist Bulevirtid auch bei Patienten mit dekompensierter Lebererkrankung sicher und wirksam anwendbar, und wie unterscheidet sich die Dosierung bei diesen Patienten von der Dosierung bei Patienten mit erhaltener Leberfunktion?
- Welche Strategien sollten bei der Kombinationstherapie mit Bulevirtid und anderen antiviralen Substanzen angewendet werden und welche Patienten profitieren am meisten davon?

4 Literaturverzeichnis

- [1] Cornberg M, Sandmann L, Protzer U, Niederau C, Tacke F, Berg T, et al. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion – (AWMF-Register-Nr. 021-11). *Z Gastroenterol* 2021;59:691–776. <https://doi.org/10.1055/a-1498-2512>.
- [2] Fattovich G, Boscaro S, Noventa F, Pornaro E, Stenico D, Alberti A, et al. Influence of hepatitis delta virus infection on progression to cirrhosis in chronic hepatitis type B. *J Infect Dis* 1987;155:931–5. <https://doi.org/10.1093/infdis/155.5.931>.
- [3] Fattovich G, Giustina G, Christensen E, Pantalena M, Zagni I, Realdi G, 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;46:420–6. <https://doi.org/10.1136/gut.46.3.420>.
- [4] Miao Z, Zhang S, Ou X, Li S, Ma Z, Wang W, et al. Estimating the Global Prevalence, Disease Progression, and Clinical Outcome of Hepatitis Delta Virus Infection. *J Infect Dis* 2020;221:1677–87. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz633>.
- [5] Stockdale AJ, Kreuels B, Henrion MYR, Giorgi E, Kyomuhangi I, de Martel C, et al. The global prevalence of hepatitis D virus infection: Systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2020;73:523–32. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.04.008>.
- [6] Béguelin C, Moradpour D, Sahli R, Suter-Riniker F, Lüthi A, Cavassini M, et al. Hepatitis delta-associated mortality in HIV/HBV-coinfected patients. *J Hepatol* 2017;66:297–303. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.10.007>.
- [7] Kamal H, Westman G, Falconer K, Duberg A-S, Weiland O, Haverinen S, et al. Long-Term Study of Hepatitis Delta Virus Infection at Secondary Care Centers: The Impact of Viremia on Liver-Related Outcomes. *Hepatology* 2020;72:1177–90. <https://doi.org/10.1002/hep.31214>.
- [8] Alfaiate D, Clément S, Gomes D, Goossens N, Negro F. Chronic hepatitis D and hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Hepatol* 2020;73:533–9. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.02.030>.
- [9] Kamal H, Fornes R, Simin J, Stål P, Duberg A-S, Brusselaers N, et al. Risk of hepatocellular carcinoma in hepatitis B and D virus co-infected patients: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Viral Hepat* 2021. <https://doi.org/10.1111/jvh.13577>.
- [10] Le Gal F, Brichler S, Sahli R, Chevret S, Gordien E. First international external quality assessment for hepatitis delta virus RNA quantification in plasma. *Hepatology* 2016;64:1483–94. <https://doi.org/10.1002/hep.28772>.
- [11] Bremer B, Anastasiou OE, Ciesek S, Wedemeyer H. Automated nucleic acid isolation methods for HDV viral load quantification can lead to viral load underestimation. *Antivir Ther* 2019;24:117–23. <https://doi.org/10.3851/IMP3281>.
- [12] Rizzetto M, Verme G, Recchia S, Bonino F, Farci P, Aricò S, et al. Chronic hepatitis in carriers of hepatitis B surface antigen, with intrahepatic expression of the delta antigen. An active and progressive disease unresponsive to immunosuppressive treatment. *Ann Intern Med* 1983;98:437–41. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-98-4-437>.
- [13] Yurdaydin C, Idilman R, Bozkaya H, Bozdayi AM. Natural history and treatment of chronic delta hepatitis. *J Viral Hepat* 2010;17:749–56. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2010.01353.x>.
- [14] Saracco G, Rosina F, Brunetto MR, Amoroso P, Caredda F, Farci P, et al. Rapidly progressive HBsAg-positive hepatitis in Italy. The role of hepatitis delta virus infection. *J Hepatol* 1987;5:274–81. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(87\)80032-6](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(87)80032-6).
- [15] Gheorghe L, Iacob S, Simionov I, Vadan R, Gheorghe C, Iacob R, et al. Natural history of compensated viral B and D cirrhosis. *Rom J Gastroenterol* 2005;14:329–35.
- [16] Roulot D, Brichler S, Layese R, BenAbdesselam Z, Zoulim F, Thibault V, et al. Origin, HDV genotype and persistent viremia determine outcome and treatment response in patients with chronic hepatitis delta. *J Hepatol* 2020;73:1046–62. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.06.038>.
- [17] Palom A, Rodríguez-Tajes S, Navascués CA, García-Samaniego J, Riveiro-Barciela M, Lens S, et al. Long-term clinical outcomes in patients with chronic hepatitis delta: the role of persistent viraemia. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;51:158–66. <https://doi.org/10.1111/apt.15521>.
- [18] Romeo R, Del Ninno E, Rumi M, Russo A, Sangiovanni A, de Franchis R, et al. A 28-year study of

- the course of hepatitis Delta infection: a risk factor for cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2009;136:1629–38. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.01.052>.
- [19] Romeo R, Foglieni B, Casazza G, Spreafico M, Colombo M, Prati D. High serum levels of HDV RNA are predictors of cirrhosis and liver cancer in patients with chronic hepatitis delta. *PLoS One* 2014;9:e92062. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092062>.
- [20] Ricco G, Popa DC, Cavallone D, Iacob S, Salvati A, Tabacelia D, et al. Quantification of serum markers of hepatitis B (HBV) and Delta virus (HDV) infections in patients with chronic HDV infection. *J Viral Hepat* 2018;25:911–9. <https://doi.org/10.1111/jvh.12895>.
- [21] Yurdaydin C, Keskin O, Kalkan Ç, Karakaya F, Çaliskan A, Kabaçam G, et al. Interferon Treatment Duration in Patients With Chronic Delta Hepatitis and its Effect on the Natural Course of the Disease. *J Infect Dis* 2018;217:1184–92. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix656>.
- [22] Wranke A, Serrano BC, Heidrich B, Kirschner J, Bremer B, Lehmann P, et al. Antiviral treatment and liver-related complications in hepatitis delta. *Hepatology* 2017;65:414–25. <https://doi.org/10.1002/hep.28876>.
- [23] Manesis EK, Vourli G, Dalekos G, Vasiliadis T, Manolaki N, Hounta A, et al. Prevalence and clinical course of hepatitis delta infection in Greece: a 13-year prospective study. *J Hepatol* 2013;59:949–56. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.07.005>.
- [24] Niro GA, Smedile A, Ippolito AM, Ciancio A, Fontana R, Olivero A, et al. Outcome of chronic delta hepatitis in Italy: a long-term cohort study. *J Hepatol* 2010;53:834–40. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.06.008>.
- [25] Wedemeyer H, Yurdaydin C, Dalekos GN, Erhardt A, Çakaloğlu Y, Değertekin H, et al. Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta. *N Engl J Med* 2011;364:322–31. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0912696>.
- [26] Wedemeyer H, Yurdaydin C, Hardtke S, Caruntu FA, Curescu MG, Yalcin K, et al. Peginterferon alfa-2a plus tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis D (HIDIT-II): a randomised, placebo controlled, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2019;19:275–86. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30663-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30663-7).
- [27] Cornberg M, Lok AS-F, Terrault NA, Zoulim F, 2019 EASL-AASLD HBV Treatment Endpoints Conference Faculty. Guidance for design and endpoints of clinical trials in chronic hepatitis B - Report from the 2019 EASL-AASLD HBV Treatment Endpoints Conference. *J Hepatol* 2020;72:539–57. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.11.003>.
- [28] Farci P, Roskams T, Chessa L, Peddis G, Mazzoleni AP, Scioscia R, et al. Long-term benefit of interferon alpha therapy of chronic hepatitis D: regression of advanced hepatic fibrosis. *Gastroenterology* 2004;126:1740–9. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.03.017>.
- [29] Yurdaydin C, Abbas Z, Buti M, Cornberg M, Esteban R, Etzion O, et al. Treating chronic hepatitis delta: The need for surrogate markers of treatment efficacy. *J Hepatol* 2019;70:1008–15. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.12.022>.
- [30] Calle Serrano B, Großhennig A, Homs M, Heidrich B, Erhardt A, Deterding K, et al. Development and evaluation of a baseline-event-anticipation score for hepatitis delta. *J Viral Hepat* 2014;21:e154-163. <https://doi.org/10.1111/jvh.12251>.
- [31] Melo Da Silva E, Kay A, Lobato C, Muwonge R, Zoulim F, Brites C, et al. Non-F HBV/HDV-3 coinfection is associated with severe liver disease in Western Brazilian Amazon. *J Med Virol* 2019;91:1081–6. <https://doi.org/10.1002/jmv.25411>.
- [32] Zachou K, Yurdaydin C, Drebber U, Dalekos GN, Erhardt A, Cakaloglu Y, et al. Quantitative HBsAg and HDV-RNA levels in chronic delta hepatitis. *Liver Int* 2010;30:430–7. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2009.02140.x>.
- [33] Wranke A, Hardtke S, Heidrich B, Dalekos G, Yalçin K, Tabak F, et al. Ten-year follow-up of a randomized controlled clinical trial in chronic hepatitis delta. *J Viral Hepat* 2020;27:1359–68. <https://doi.org/10.1111/jvh.13366>.
- [34] Su C-W, Huang Y-H, Huo T-I, Shih HH, Sheen I-J, Chen S-W, et al. Genotypes and viremia of hepatitis B and D viruses are associated with outcomes of chronic hepatitis D patients. *Gastroenterology* 2006;130:1625–35. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.01.035>.
- [35] Berzigotti A, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Morillas R, et al. Obesity is an independent risk factor for clinical decompensation in patients with cirrhosis. *Hepatology*

- 2011;54:555–61. <https://doi.org/10.1002/hep.24418>.
- [36] El-Serag HB, Hampel H, Javadi F. The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: a systematic review of epidemiologic evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:369–80. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2005.12.007>.
- [37] Li W, Urban S. Entry of hepatitis B and hepatitis D virus into hepatocytes: Basic insights and clinical implications. *J Hepatol* 2016;64:S32–40. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.02.011>.
- [38] Petersen J, Dandri M, Mier W, Lütgehetmann M, Volz T, von Weizsäcker F, et al. Prevention of hepatitis B virus infection in vivo by entry inhibitors derived from the large envelope protein. *Nat Biotechnol* 2008;26:335–41. <https://doi.org/10.1038/nbt1389>.
- [39] Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA). https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hepcludex-epar-product-information_de.pdf n.d.
- [40] Wedemeyer H, Schöneweis K, Bogomolov P, Blank A, Voronkova N, Stepanova T, 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;23:117–29. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00318-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00318-8).
- [41] Lampertico P, Roulot D, Wedemeyer H. Bulevirtide with or without pegIFN α for patients with compensated chronic hepatitis delta: From clinical trials to real-world studies. *J Hepatol* 2022;77:1422–30. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.06.010>.
- [42] Wedemeyer H, Schöneweis K, Bogomolov PO, Voronkova N, Chulanov V, Stepanova T, et al. 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. *Journal of Hepatology* 2019;70:e81. [https://doi.org/10.1016/S0618-8278\(19\)30141-0](https://doi.org/10.1016/S0618-8278(19)30141-0).
- [43] Asselah T, Arama SS, Bogomolov P, Bourliere M, Fontaine H, Gherlan GS, et al. Safety and Efficacy of Bulevirtide Monotherapy and in Combination with Peginterferon Alfa-2a in Patients with Chronic Hepatitis Delta: 24 Weeks Interim Data of MYR204 Phase 2b Study. *Journal of Hepatology* 2021;75:S291.
- [44] Wedemeyer H, Aleman S, Brunetto M, Blank A, Andreone P, Bogomolov P, 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. *Journal of Hepatology* 2022;77:S4–5. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(22\)00433-0](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(22)00433-0).
- [45] Bogomolov P, Alexandrov A, Voronkova N, Macievich M, Kokina K, Petrachenkova M, et al. Treatment of chronic hepatitis D with the entry inhibitor myrcludex B: First results of a phase Ib/IIa study. *J Hepatol* 2016;65:490–8. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.04.016>.
- [46] Jachs M, Schwarz C, Panzer M, Binter T, Aberle SW, Hartl L, et al. Response-guided long-term treatment of chronic hepatitis D patients with bulevirtide-results of a “real world” study. *Aliment Pharmacol Ther* 2022;56:144–54. <https://doi.org/10.1111/apt.16945>.
- [47] Degasperi E, Anolli MP, Uceda Renteria SC, Sambarino D, Borghi M, Perbellini R, et al. Bulevirtide monotherapy for 48 weeks in patients with HDV-related compensated cirrhosis and clinically significant portal hypertension. *J Hepatol* 2022;77:1525–31. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.07.016>.
- [48] Herta T, Hahn M, Maier M, Fischer J, Niemeyer J, Hönemann M, et al. Efficacy and Safety of Bulevirtide plus Tenofovir Disoproxil Fumarate in Real-World Patients with Chronic Hepatitis B and D Co-Infection. *Pathogens* 2022;11:517. <https://doi.org/10.3390/pathogens11050517>.
- [49] Zöllner C, Hofmann J, Lutz K, Tacke F, Demir M. Real-life experiences with bulevirtide for the treatment of hepatitis delta-48 weeks data from a German centre. *Liver Int* 2022;42:2403–7. <https://doi.org/10.1111/liv.15408>.
- [50] Dietz-Fricke C, Tacke F, Zöllner C, Demir M, Schmidt HH, Schramm C, et al. Treating hepatitis D with bulevirtide – Real-world experience from 114 patients. *JHEP Rep* 2023. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2023.100686>.
- [51] Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA). https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pegasys-epar-product-information_de.pdf n.d.
- [52] Zhang Z, Ni Y, Lempp FA, Walter L, Mutz P, Bartenschlager R, et al. Hepatitis D virus-induced

- interferon response and administered interferons control cell division-mediated virus spread. *J Hepatol* 2022;77:957–66. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.05.023>.
- [53] Farci P, Mandas A, Coiana A, Lai ME, Desmet V, Van Eyken P, et al. Treatment of chronic hepatitis D with interferon alfa-2a. *N Engl J Med* 1994;330:88–94. <https://doi.org/10.1056/NEJM199401133300202>.
- [54] Sandmann L, Wedemeyer H. Interferon-based treatment of chronic hepatitis D. *Liver Int* 2022. <https://doi.org/10.1111/liv.15410>.
- [55] Heidrich B, Yurdaydin C, Kabaçam G, Ratsch BA, Zachou K, Bremer B, et al. Late HDV RNA relapse after peginterferon alpha-based therapy of chronic hepatitis delta. *Hepatology* 2014;60:87–97. <https://doi.org/10.1002/hep.27102>.
- [56] Keskin O, Wedemeyer H, Tüzün A, Zachou K, Deda X, Dalekos GN, et al. Association Between Level of Hepatitis D Virus RNA at Week 24 of Pegylated Interferon Therapy and Outcome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:2342-2349.e1-2. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.05.029>.
- [57] Sandmann L, Yurdaydin C, Deterding K, Heidrich B, Hardtke S, Lehmann P, et al. HBcrAg Levels Are Associated With Virological Response to Treatment With Interferon in Patients With Hepatitis Delta. *Hepatol Commun* 2021. <https://doi.org/10.1002/hep4.1821>.
- [58] Yurdaydin C, Bozkaya H, Gürel S, Tillmann HL, Aslan N, Okçu-Heper A, et al. Famciclovir treatment of chronic delta hepatitis. *J Hepatol* 2002;37:266–71. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(02\)00162-9](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(02)00162-9).
- [59] Niro GA, Ciancio A, Tillman HL, Lagget M, Olivero A, Perri F, et al. Lamivudine therapy in chronic delta hepatitis: a multicentre randomized-controlled pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:227–32. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2005.02542.x>.
- [60] Kabaçam G, Onder FO, Yakut M, Seven G, Karatayli SC, Karatayli E, et al. Entecavir treatment of chronic hepatitis D. *Clin Infect Dis* 2012;55:645–50. <https://doi.org/10.1093/cid/cis459>.
- [61] Soriano V, Vispo E, Sierra-Enguita R, Mendoza C de, Fernández-Montero JV, Labarga P, et al. Efficacy of prolonged tenofovir therapy on hepatitis delta in HIV-infected patients. *AIDS* 2014;28:2389–94. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000417>.
- [62] Béguelin C, Friolet N, Moradpour D, Sahli R, Suter-Riniker F, Lüthi A, et al. Impact of Tenofovir on Hepatitis Delta Virus Replication in the Swiss Human Immunodeficiency Virus Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2017;64:1275–8. <https://doi.org/10.1093/cid/cix125>.
- [63] Murata K, Asano M, Matsumoto A, Sugiyama M, Nishida N, Tanaka E, et al. Induction of IFN- λ 3 as an additional effect of nucleotide, not nucleoside, analogues: a new potential target for HBV infection. *Gut* 2018;67:362–71. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312653>.
- [64] Heidrich B, Deterding K, Tillmann HL, Raupach R, Manns MP, Wedemeyer H. Virological and clinical characteristics of delta hepatitis in Central Europe. *J Viral Hepat* 2009;16:883–94. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2009.01144.x>.
- [65] Sureau C, Negro F. The hepatitis delta virus: Replication and pathogenesis. *J Hepatol* 2016;64:S102–16. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.02.013>.
- [66] European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017;67:370–98. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.021>.
- [67] Da BL, Surana P, Takyar V, Kleiner DE, Heller T, Koh C. Vibration-controlled transient elastography for the detection of cirrhosis in chronic hepatitis D infection. *J Viral Hepat* 2020;27:428–36. <https://doi.org/10.1111/jvh.13235>.
- [68] Da BL, Surana P, Kleiner DE, Heller T, Koh C. The Delta-4 fibrosis score (D4FS): A novel fibrosis score in chronic hepatitis D. *Antiviral Res* 2020;174:104691. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2019.104691>.
- [69] Lutterkort GL, Wranke A, Yurdaydin C, Budde E, Westphal M, Lichtiginghagen R, et al. Non-invasive fibrosis score for hepatitis delta. *Liver Int* 2017;37:196–204. <https://doi.org/10.1111/liv.13205>.
- [70] Enc F, Ulasoglu C. A case of autoimmune hepatitis following pegylated interferon treatment of chronic hepatitis delta. *North Clin Istanb* 2020;7:407–10. <https://doi.org/10.14744/nci.2019.47701>.
- [71] Stelzl E, Ciesek S, Cornberg M, Maasoumy B, Heim A, Chudy M, et al. Reliable quantification of

- plasma HDV RNA is of paramount importance for treatment monitoring: A European multicenter study. *J Clin Virol* 2021;142:104932. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2021.104932>.
- [72] Heller T, Rotman Y, Koh C, Clark S, Haynes-Williams V, Chang R, et al. Long-term therapy of chronic delta hepatitis with peginterferon alfa. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:93–104. <https://doi.org/10.1111/apt.12788>.
- [73] Hercun J, Kim GE, Da BL, Rotman Y, Kleiner DE, Chang R, et al. Durable virological response and functional cure of chronic hepatitis D after long-term peginterferon therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2021;54:176–82. <https://doi.org/10.1111/apt.16408>.
- [74] Spaan M, Carey I, Bruce M, Shang D, Horner M, Dusheiko G, et al. Hepatitis delta genotype 5 is associated with favourable disease outcome and better response to treatment compared to genotype 1. *J Hepatol* 2020;72:1097–104. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.12.028>.
- [75] Wang W, Lempp FA, Schlund F, Walter L, Decker CC, Zhang Z, et al. Assembly and infection efficacy of hepatitis B virus surface protein exchanges in 8 hepatitis D virus genotype isolates. *J Hepatol* 2021;75:311–23. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.03.025>.
- [76] Dietz-Fricke C, Tacke F, Zöllner C, Demir M, Schmidt HH, Schramm C, et al. Treating hepatitis D with bulevirtide - Real-world experience from 114 patients. *JHEP Rep* 2023;5:100686. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2023.100686>.
- [77] Fontaine H, Fougere-Leurent C, Gordien E, Scholtes C, Metivier S, Lédinghen V de, et al. Real life study of bulevirtide in chronic hepatitis delta: preliminary results of the ANRS HD EP01 BuleDelta prospective cohort. *Journal of Hepatology* 2022;77:S72. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(22\)00540-2](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(22)00540-2).
- [78] De Ledinghen V, Hermabessière P, Metivier S, Bardou-Jacquet E, Hilleret M-N, Loustaud-Ratti V, et al. Bulevirtide, with or without peg- interferon, in HDV infected patients in a real-life setting. Two-year results from the French multicenter early access program. *Hepatology* 2022;76:S26–8.
- [79] Lédinghen V de, Metivier S, Bardou-Jacquet E, Hilleret M-N, Loustaud-Ratti V, Ganne-Carrié N, et al. Treatment with Bulevirtide in patients with chronic HBV/HDV co-infection. Safety and efficacy at month 18 in real-world settings. *Journal of Hepatology* 2022;77:S840. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(22\)01975-4](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(22)01975-4).
- [80] Asselah T, Loureiro D, Le Gal F, Narguet S, Brichler S, Bouton V, et al. Early virological response in six patients with hepatitis D virus infection and compensated cirrhosis treated with Bulevirtide in real-life. *Liver Int* 2021;41:1509–17. <https://doi.org/10.1111/liv.14950>.
- [81] Nkongolo S, Hollnberger J, Urban S. [Bulevirtide as the first specific agent against hepatitis D virus infections-mechanism and clinical effect]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2022;65:254–63. <https://doi.org/10.1007/s00103-022-03486-2>.
- [82] Volz T, Allweiss L, Ben MBarek M, Warlich M, Lohse AW, Pollok JM, et al. The entry inhibitor Myrcludex-B efficiently blocks intrahepatic virus spreading in humanized mice previously infected with hepatitis B virus. *J Hepatol* 2013;58:861–7. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.12.008>.
- [83] Giersch K, Bhadra OD, Volz T, Allweiss L, Riecken K, Fehse B, et al. Hepatitis delta virus persists during liver regeneration and is amplified through cell division both in vitro and in vivo. *Gut* 2019;68:150–7. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314713>.
- [84] Anolli MP, Degasperis E, Allweiss L, Sangiovanni A, Maggioni M, Scholtes C, et al. A 3-Year Course Of Bulevirtide Monotherapy May Cure Hdv Infection In Cirrhotics. *J Hepatol* 2023;S0168-8278(22)03475-4. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.12.023>.
- [85] Behrendt P, Traidl S, Böker KHW, Wedemeyer H, Deterding K. T-cell driven allergic cutaneous reaction complicating treatment of hepatitis delta virus infection with bulevirtide. *Liver Int* 2022;42:1770–1. <https://doi.org/10.1111/liv.15330>.
- [86] Schwarz C, Chromy D, Bangert C, Schwarz M, Jachs M, Reiberger T, et al. Immediate-type hypersensitivity reaction to bulevirtide and successful desensitization in a patient with HBV/HDV-associated compensated cirrhosis. *J Hepatol* 2022;77:254–5. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.03.004>.
- [87] Blank A, Meier K, Urban S, Haefeli WE, Weiss J. Drug-drug interaction potential of the HBV and HDV entry inhibitor myrcludex B assessed in vitro. *Antivir Ther* 2018;23:267–75.

- <https://doi.org/10.3851/IMP3206>.
- [88] Nkongolo S, Ni Y, Lempp FA, Kaufman C, Lindner T, Esser-Nobis K, et al. Cyclosporin A inhibits hepatitis B and hepatitis D virus entry by cyclophilin-independent interference with the NTCP receptor. *J Hepatol* 2014;60:723–31. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.11.022>.
- [89] Lempp FA, Urban S. Inhibitors of hepatitis B virus attachment and entry. *Intervirology* 2014;57:151–7. <https://doi.org/10.1159/000360948>.
- [90] Donkers JM, Zehnder B, van Westen GJP, Kwakkenbos MJ, IJzerman AP, Oude Elferink RPJ, et al. Reduced hepatitis B and D viral entry using clinically applied drugs as novel inhibitors of the bile acid transporter NTCP. *Sci Rep* 2017;7:15307. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-15338-0>.
- [91] Blank A, Eidam A, Haag M, Hohmann N, Burhenne J, Schwab M, et al. The NTCP-inhibitor Myrcludex B: Effects on Bile Acid Disposition and Tenofovir Pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* 2018;103:341–8. <https://doi.org/10.1002/cpt.744>.
- [92] Schaper M, Rodriguez-Frias F, Jardi R, Taberner D, Homs M, Ruiz G, et al. Quantitative longitudinal evaluations of hepatitis delta virus RNA and hepatitis B virus DNA shows a dynamic, complex replicative profile in chronic hepatitis B and D. *J Hepatol* 2010;52:658–64. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.10.036>.
- [93] Wedemeyer H. Re-emerging interest in hepatitis delta: new insights into the dynamic interplay between HBV and HDV. *J Hepatol* 2010;52:627–9. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.02.001>.
- [94] Deterding K, Xu C-J, Port K, Dietz-Fricke C, Jiang X, Maasoumy B, et al. Bile acid increase during bulevirtide treatment of hepatitis D is not associated with a decline in HDV RNA. *J Viral Hepat* 2023. <https://doi.org/10.1111/jvh.13831>.
- [95] Lok AS, Zoulim F, Dusheiko G, Chan HLY, Buti M, Ghany MG, et al. Durability of Hepatitis B Surface Antigen Loss With Nucleotide Analogue and Peginterferon Therapy in Patients With Chronic Hepatitis B. *Hepatol Commun* 2020;4:8–20. <https://doi.org/10.1002/hep4.1436>.
- [96] Loglio A, Ferenci P, Uceda Renteria SC, Tham CYL, Scholtes C, Holzmann H, et al. Safety and effectiveness of up to 3 years' bulevirtide monotherapy in patients with HDV-related cirrhosis. *J Hepatol* 2022;76:464–9. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.10.012>.
- [97] Niro GA, Smedile A, Fontana R, Olivero A, Ciancio A, Valvano MR, et al. HBsAg kinetics in chronic hepatitis D during interferon therapy: on-treatment prediction of response. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44:620–8. <https://doi.org/10.1111/apt.13734>.
- [98] Kabaçam G, Dalekos GN, Çakaloğlu Y, Zachou K, Bock T, Erhardt A, et al. Pegylated interferon-based treatment in patients with advanced liver disease due to chronic delta hepatitis. *Turk J Gastroenterol* 2012;23:560–8. <https://doi.org/10.4318/tjg.2012.0538>.
- [99] Andrade LJ de O, D'Oliveira A, Silva CAC, Nunes P, França LS, Malta AMA, et al. A meta-analysis of patients with chronic hepatitis C treated with interferon-alpha to determine the risk of autoimmune thyroiditis. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2011;41:104–10.
- [100] Roche B, Samuel D. Liver transplantation in delta virus infection. *Semin Liver Dis* 2012;32:245–55. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1323630>.
- [101] Kim JH, Sinn DH, Kang W, Gwak G-Y, Paik Y-H, Choi MS, et al. Low-level viremia and the increased risk of hepatocellular carcinoma in patients receiving entecavir treatment. *Hepatology* 2017;66:335–43. <https://doi.org/10.1002/hep.28916>.
- [102] Sinn DH, Lee J, Goo J, Kim K, Gwak G-Y, Paik Y-H, et al. Hepatocellular carcinoma risk in chronic hepatitis B virus-infected compensated cirrhosis patients with low viral load. *Hepatology* 2015;62:694–701. <https://doi.org/10.1002/hep.27889>.
- [103] Zoutendijk R, Reijnders JGP, Zoulim F, Brown A, Mutimer DJ, Deterding K, et al. Virological response to entecavir is associated with a better clinical outcome in chronic hepatitis B patients with cirrhosis. *Gut* 2013;62:760–5. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302024>.
- [104] Lok ASF, McMahon BJ, Brown RS, Wong JB, Ahmed AT, Farah W, et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2016;63:284–306. <https://doi.org/10.1002/hep.28280>.