
 INSTITUT FÜR INTERDISZIPLINÄRE MEDIZIN


Hepatitis D - 2022

BNG Jahrestagung 2022

Dr. P. Buggisch
Leberzentrum Hamburg im
IFI Institut für Interdisziplinäre Medizin
an der Asklepios Klinik St. Georg Hamburg
buggisch@ifi-medizin.de



1

 INSTITUT FÜR INTERDISZIPLINÄRE MEDIZIN

Disclaimer:

Dieser Vortrag wurde vom präsentierenden Redner angefertigt und spiegelt dessen Meinung wider.

Disclosure:

Peter Buggisch hat Honorare für Vorträge/AdvisoryBoards von AbbVie, Alexion, Gilead, Orphalan, Intercept, MSD, Roche, Sanofi, Sobi und Univar bekommen.

2

Virale Hepatitiden

Hepatitis A

Hepatitis B

Hepatitis C

Hepatitis D

Hepatitis E

3

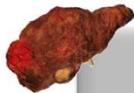
Delta Hepatitis: immer mit Hepatitis B – häufig die schwerste Form der chronischen Virushepatitis



Schätzungsweise sind weltweit mindestens **15-25 Mio. Menschen** infiziert. ²



Innerhalb von 5-10 Jahren entwickeln **70% der Patienten** eine Leberzirrhose. ^{3,4}



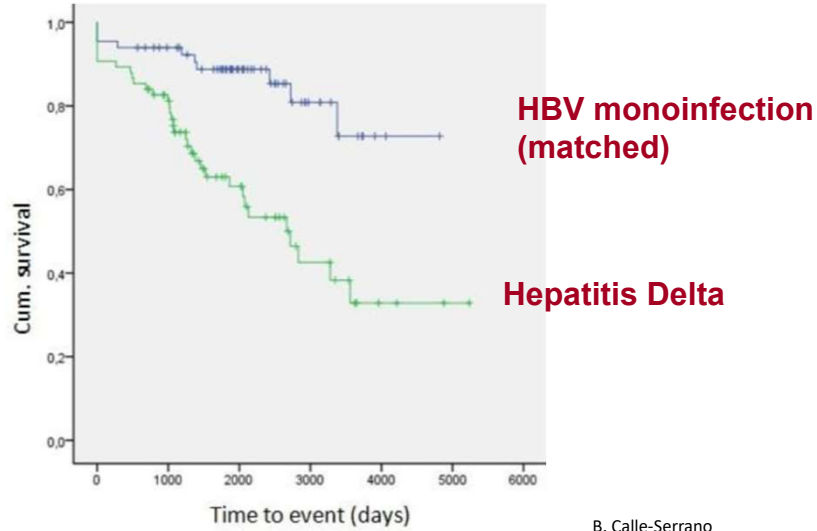
Chronische Hepatitis D geht mit einer **2-3fach erhöhten Mortalitätsrate** und der Entstehung von Leberzellkarzinomen einher. ^{5,6}



80% aller Superinfektionen nehmen einen chronischen Verlauf an und verschlechtern die Prognose drastisch. ⁷

4

Hepatitis D hat einen schlechteren Verlauf als HBV-Monoinfektion



5

HDV und Risiko des Hepatozellulären Karcinoms

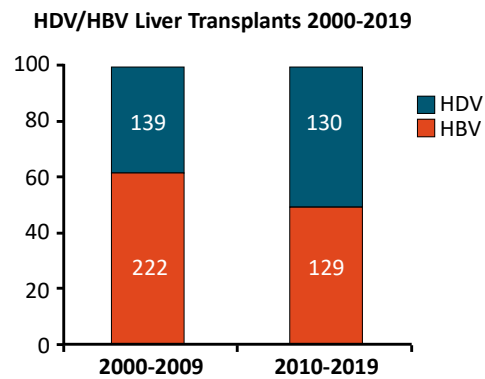
- **HBV/HDV co-infected patients** had **2-fold** increased risk of HCC compared to HBV mono-infected patients
- **HIV/HBV/HDV triple-infected** had **6-fold** increased risk of HCC compared to HIV/HBV co-infected patients
- HDV genotype may influence pathogenicity and progression to HCC

Kamal H et al. J Viral Hep 2021;28:1431–1442.

6

HDV spielt eine disproportionale Rolle für die Notwendigkeit einer Leber Transplantation

- Observational study of residual domestic HDV infections in Torino, Italy from 2000-2019 (N = 193)

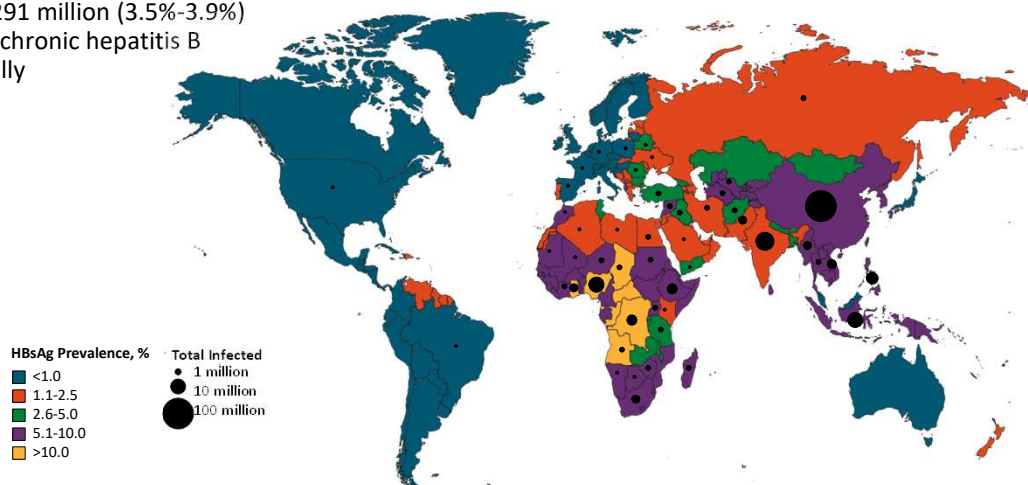


Caviglia. J Adv Res. 2021;33:183.

7

Epidemiology of Hepatitis B Virus

- 257-291 million (3.5%-3.9%) have chronic hepatitis B globally

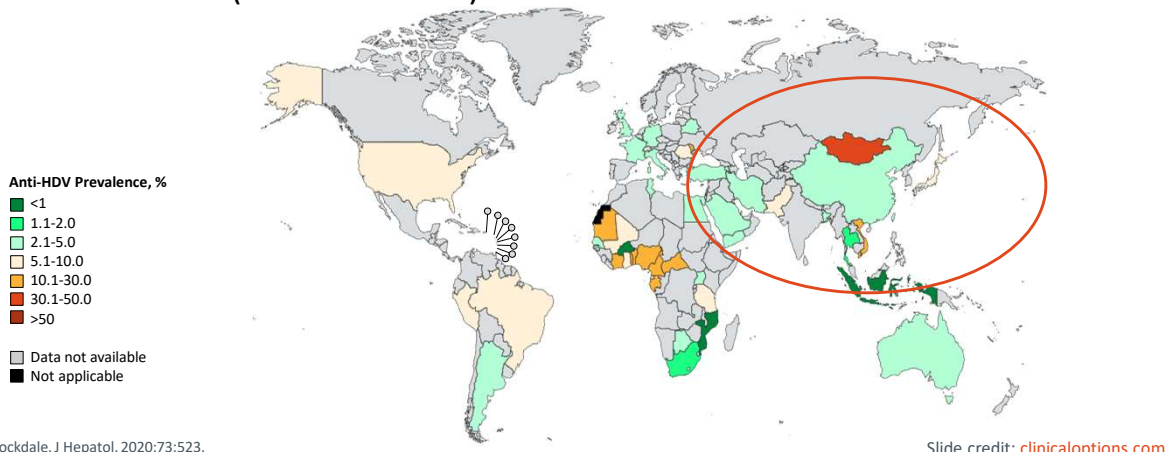


WHO. Global Hepatitis Report 2017. who.int/publications/i/item/global-hepatitis-report-2017
 Polaris Observatory Collaborators. Lancet Gastroenterol & Hepatol. 2018;3:383.

8

Proportion of People With HBV Who Have HDV

- Among HBsAg-positive people with HBV, the estimated prevalence of HDV is 4.5% (95% CI: 3.6-5.7)



9

HDV Prevalence in HBsAg Positive Populations by WHO Region and in General and Hepatology Clinics

WHO Region	General HBsAg+ Populations		HBsAg+ Populations in Hepatology Clinics	
	%	95% CI	%	95% CI
African region	5.97	4.98-7.24	12.26	10.13-14.70
Region of the Americas	5.91	3.02-9.71	3.34	2.58-4.21
Eastern Mediterranean region	3.54	2.10-6.28	17.36	11.15-26.34
European region	3.00	2.09-4.21	19.48	17.31-21.76
South-East Asian region	3.20	0.36-12.4	4.00	3.09-5.15
Western Pacific region	4.09	3.47-4.77	8.07	7.50-8.64
Global	4.49	3.57-5.68	16.42	14.58-18.56

Stockdale. J Hepatol. 2020;73:523

10

Faktoren assoziiert mit HDV-Positivität

- Nationwide retrospective study of 25,603 veterans who tested positive for HBsAg from 1999 to 2013
- Among all HBsAg-positive patients, **only 2175 (8.5%) were tested for HDV**; 3.4% (73/2175) of patients tested positive for HDV

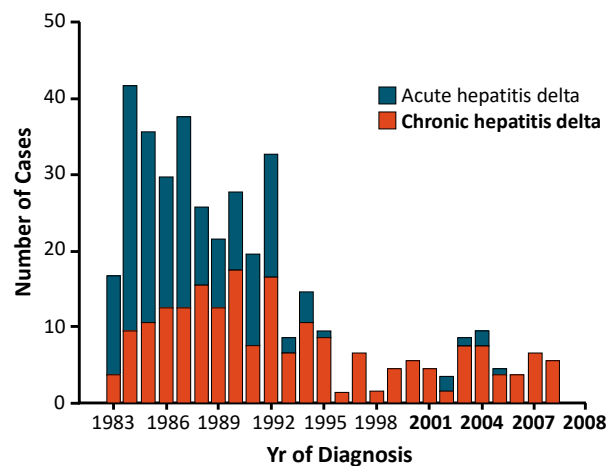
Variable	Unadjusted OR (95% CI)	P Value	Adjusted OR (95% CI)	P Value
HCV antibody positive	7.1 (4.4-11.5)	<.001	3.2 (1.4-7.6)	.007
Substance abuse	3.4 (2.1-5.4)	<.001	2.0 (0.83-5.0)	.119
Cirrhosis	2.4 (1.5-4.1)	.001	3.5 (1.4-8.5)	.006
High-risk profile (ALT \geq 2 ULN and HBV DNA <2000 IU/mL)	4.2 (1.9-9.3)	<.001	3.2 (1.4-7.5)	.007
HBcIgM positive	0.21 (0.07-0.68)	.009	0.18 (0.02-1.5)	.107
HBeAg positive	0.39 (0.21-0.70)	.002	0.50 (0.17-1.4)	.182

Kushner. J Hepatol. 2015;63:586.

11

Veränderte Epidemiologie von HDV in Spanien

- Retrospective, longitudinal Studie von HBsAg-positive Personen mit anti-HDV Antikörper aus einem hepatologischen Zentrum in Barcelona, Spanien von 1983-2008 (N = 398)



Buti. J Viral Hep. 2011;18:434.

12

HDV Prävalenz in Deutschland

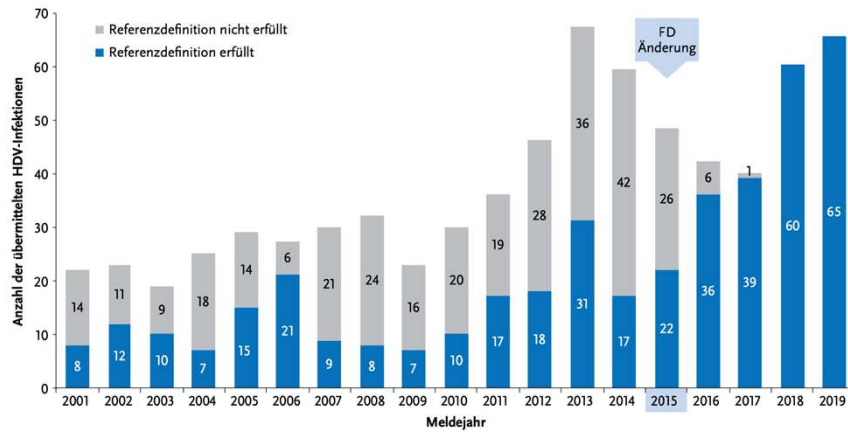


Abb. 6 | An das RKI übermittelte Hepatitis-D-Fälle nach Meldejahr, Deutschland, 2001–2019, (FD=Falldefinition)

Epidemiol. Bull. RKI 30/31 2020

13

Abnehmende HDV Prävalenz

Verbesserung der Gesundheitsversorgung

Veränderung des Sexualverhaltens wegen HIV

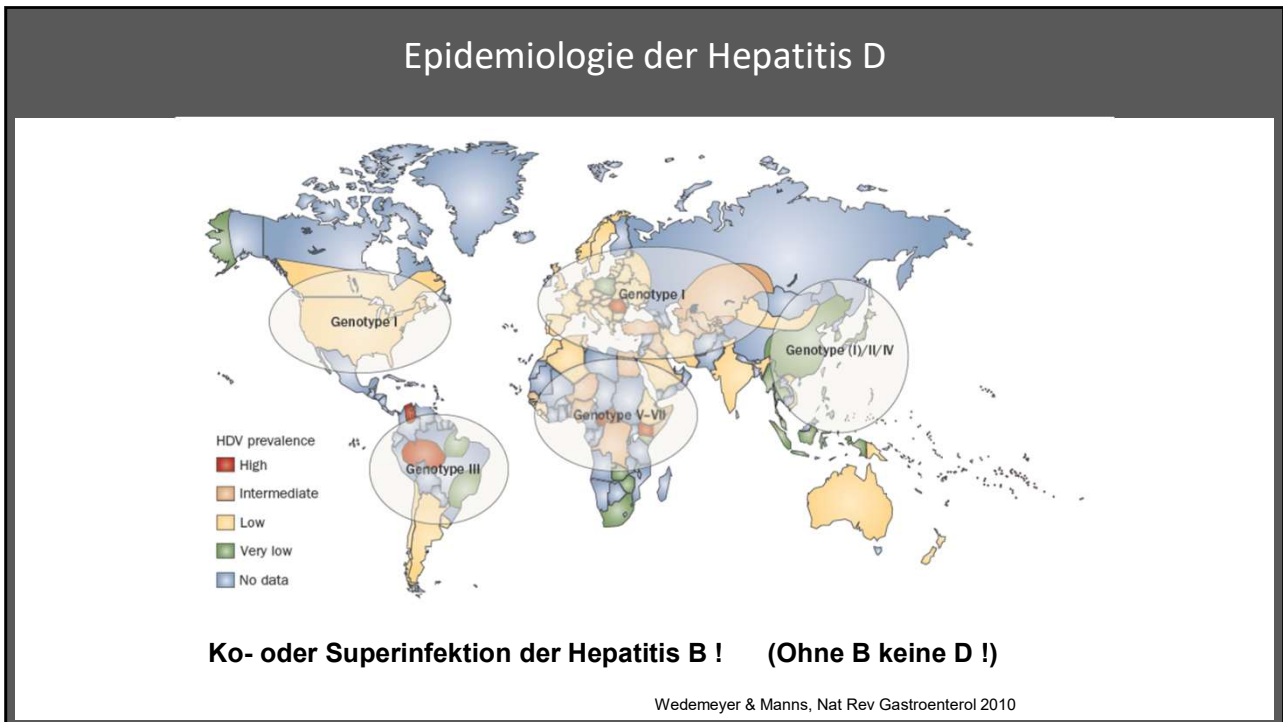
Einführung der allgemeinen Impfung gegen Hepatitis B

- HDV Infektion ist ganz selten geworden in der heimischen Bevölkerung von wohlhabenden Ländern mit funktionierendem Gesundheitssystem als Effekt des erfolgreichen Impfprogramms gegen Hepatitis B

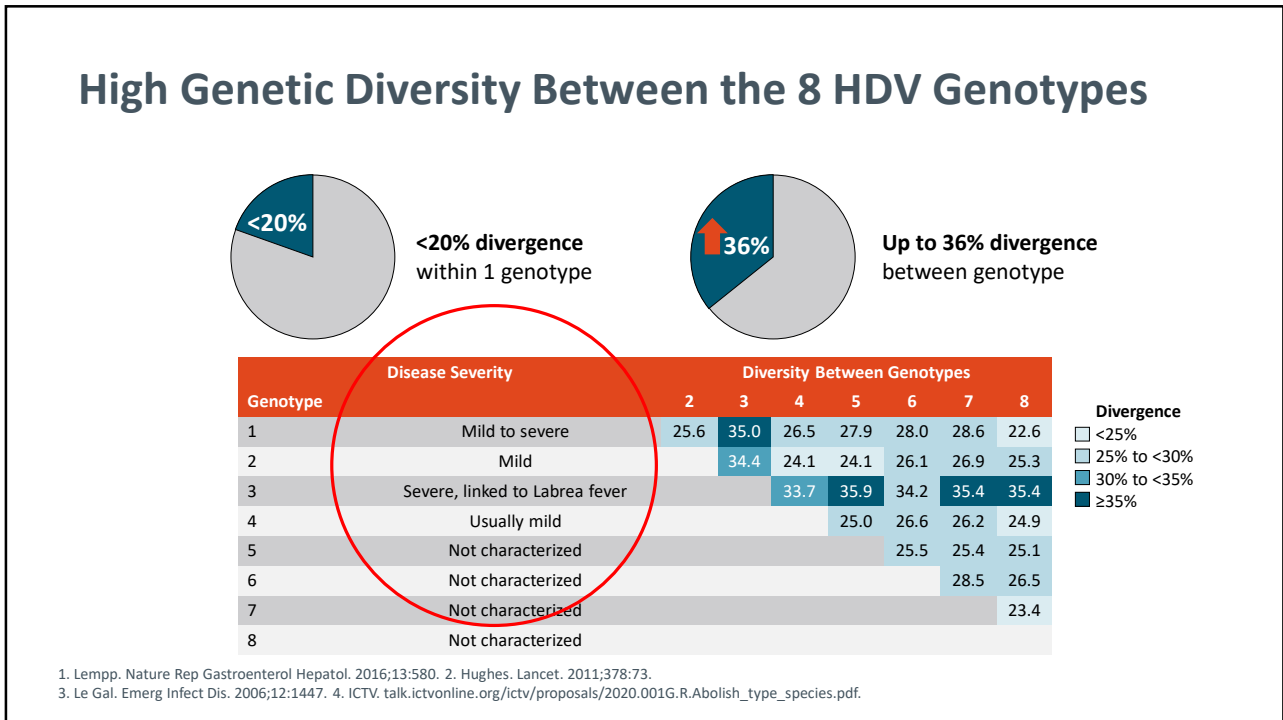
Nutzung von Einmalmaterial im Gesundheitswesen

WHO. Global Hepatitis Report 2017. who.int/publications/i/item/global-hepatitis-report-2017

14



15



16

Fall 1

- H.H, 53 Jahre, männlich. Kommt aus Georgien, Roma, anerkannter Status. HBV seit 1998 bekannt. 87 kg 179 cm, früher kurz IVDA. 3 Kinder + Ehefrau alle getestet negativ.
- keine wesentlichen Vorerkrankungen, 1 Termin verpasst
- Alkohol 1 Glas Wodka/ Tag , Nikotin 10 Zig/die
- Arbeitet als Verputzer auf dem Bau, schafft 50-60 Std/Woche
- Begleiterkrankungen: art. Hypertonus, IgA Nephropathie stabil, HLP
- Medikation : Ramipril 5 mg 2 x 1, Metoprolol 50 mg 1 x 1, Simvastatin 10 mg 1 x 1

17

Fall 1

- Seit Jahren bei gleichem Hausarzt, von dort Entecavir 0,5 mg wegen HBV „weiterverordnet“, dann Wechsel auf Tenofovir
- **GOT 128 U/l, GPT 130 U/L, GGT 178 U/l, Kreat. 1,1 mg/dl, Thrombos 99/nl, Bili 1,4 mg/dl, Albumin 3,4 g/L.**
- **HBV-DNA neg. HBsAg 24234 IU, HbeAg neg. HbeAk pos., AntiHbc pos., Anti-HCV neg. , Anti-HIV neg.**
- Sono-Abdomen mit Umbau, leicht wellige Oberfläche, weißes Bild, Hepato/Splenomegalie
- Zur weiteren Therapie der ASH/NASH überwiesen.
- Keine Varizen
- Was fehlt ?

18

Fall 1

- HDV Antikörpertest positiv.
- HDV Viruslast > 800.000 IU/ml

• **Jeder HbsAg positive Pat. gehört auf Delta getestet**

- **Hohe Transaminasen bei neg. HBV-DNA aber HBsAg pos.**
- Behandeln ? Womit ? Noch weitere Diagnostik?

19

Hepatitis Delta



- NUCs (Tenofovir) haben keinen direkten Effekt auf die HDV-RNA*
- Therapie mit PEG-IFN ist erfolgreich bei ca. 20-30%*
- Bisläng keine Stoppregeln (qHDV-RNA oder qHBsAg)
- Bei deutlichem Abfall des HBsAg ggf. Therapiedauer >48 Wochen (Ziel HBsAg Verlust) (off-Label)
- Spätrelapse nach Therapieende ist möglich**

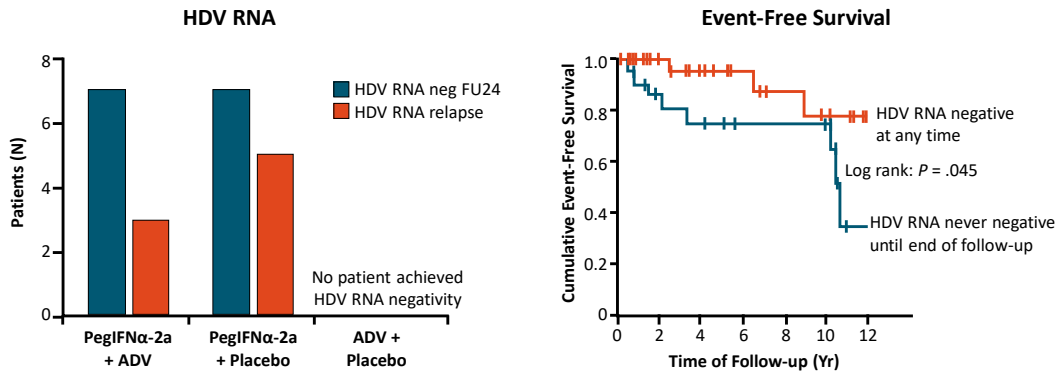
→ **NUCs aber auch PEG-IFN kein wirklich erfolgreicher Therapieansatz**

* Wedemeyer et al. New Engl J Med 2011, 364(4): 322-31; ** Heidrich et al. Hepatology. 2014 Jul;60(1):87-97.

20

HIDIT-I 10-Yr Follow-up: Long-Term Outcomes of PegIFN α -2a for Chronic HDV Infection

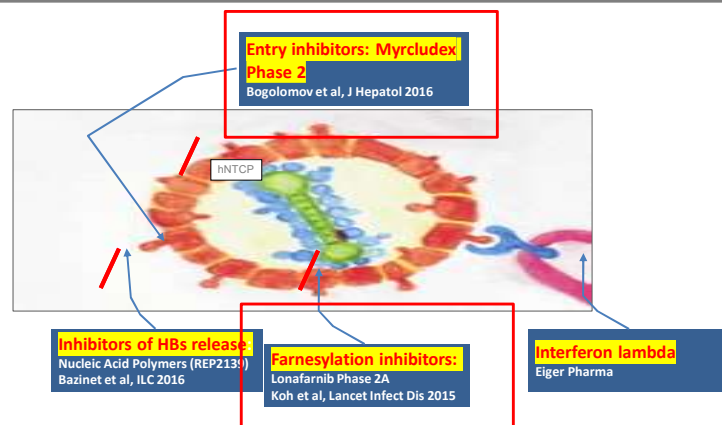
- Follow-up of 60 patients from HIDIT-I: pegIFN α -2a 180 μ g/kg SC QW + ADV 10 mg QD (n = 19) vs pegIFN α -2a 180 μ g/kg SC QW + placebo (n = 20) vs ADV 10 mg QD (n = 21), each for 48 wk



Wranke. J Viral Hepat. 2020;27:1359.

21

Neue Therapieansätze für HDV



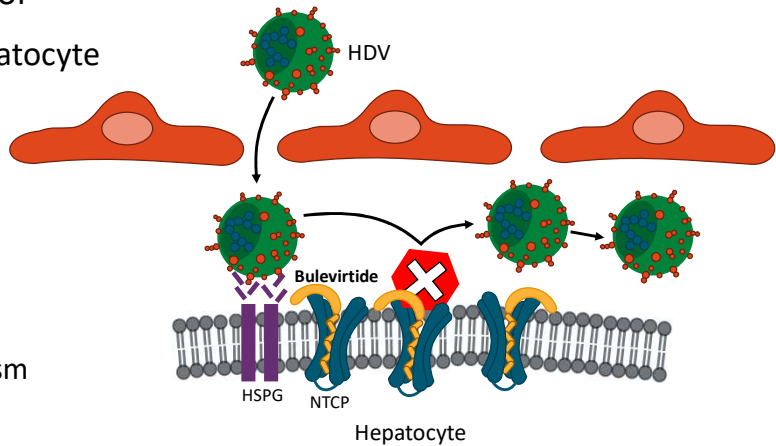
Adapted from Petersen J, Thompson A, Levrero M. Clinical Trial watch HBV and HDV. J Hepatology 2016

22

Bulevirtide

▪ HBV and HDV entry inhibitor

- Binds and blocks the hepatocyte surface protein NTCP
- Inhibits viral replication (virologic response)
- Normalizes ALT (biochemical response)
- Increases bile acids because of its mechanism

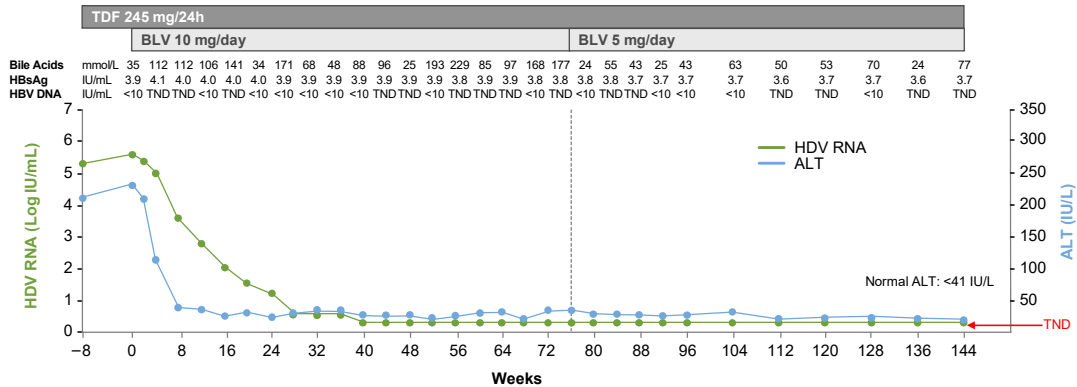


Yardeni. Drugs Today (Barc). 2021;57:433. Gilead press release. November 19, 2021.

23

Bulevirtide (Hepcludex®): **Erstes zugelassenes Medikament zur Therapie der Hepatitis Delta** (01.09.2020)

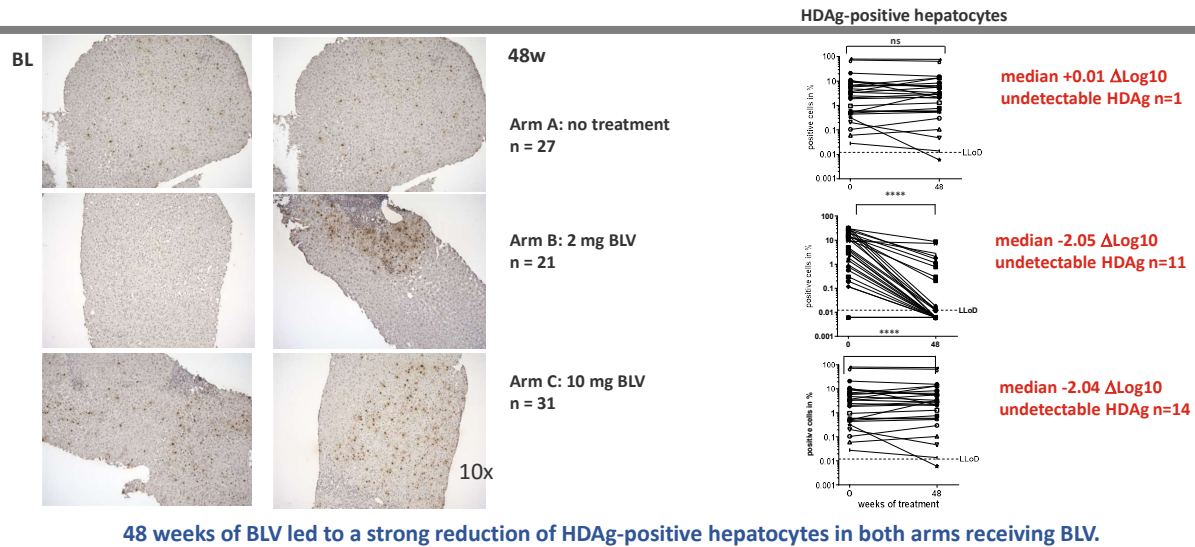
- Zulassung vorläufig beruhend auf Phase II Daten - tgl. s.c. Injektion 2mg mono oder in Kombination mit TDF
- – Label seltene Erkrankungen (orphan disease) – Dauertherapie “solange klinischer Benefit”



Loglio A, et al. EASL 2021. #PO-1448

24

Histologie für HDV antigen (HDAg)



Lena Allweiss et al, AASLD 2021, #223, Viral Hepatitis oral session Non-HBV, Non-HCV, Nov 15, 2021

25

Safety and Efficacy of 2 mg Bulevirtide in Patients with Chronic HBV/HDV Co-Infection: First Real-World Results

French Early Access Program



Victor de Ledinghen, Dominique Guyader, Sophie Métivier, Marie-Noëlle Hilleret, Hélène Fontaine, Bruno Roche, Nathalie Ganne-Carrié, Louis d'Alteroche, Véronique Loustaud-Ratti, Anne Gervais, Christiane Stern, Laurent Alric, Isabelle Fouchard-Hubert, Tarik Asselah, Karine Lacombe, Fabien Zoulim, Jérôme Dumortier, Anne Minello, Caroline Lascoux-Combe, Léon Muti, Isabelle Ollivier-Hourmand, Dominique Larrey, Vincent Leroy, Isabelle Rosa, Julie Chas, Frédéric Heluwaert, Patrick Borentain, Isabelle Archambeaud, Bernard Prouvost-Keller, Si Nafa Si Ahmed, Dominique Roulot

French collaborative study. Bordeaux, Rennes, Toulouse, Grenoble, Paris, Tours, Limoges, Angers, Lyon, Dijon, Clermont-Ferrand, Montpellier, Caen, Annecy, Marseille.

Victor de Ledinghen, AASLD 2021, #21, HBV oral session approved therapies, Nov 13, 2021

26

Hepatitis Delta - Bulevirtide

Beyond cATU Study Design



- Multicenter, prospective and retrospective observational study
- No randomization
- Virologic efficacy defined as HDV RNA undetectable or decrease by $\geq 2 \log_{10}$ from BL or undetectable HDV RNA
- Biochemical efficacy defined as normal ALT levels (ALT < 40 IU/L)
- Treatment regimen, duration and modifications were at the discretion of the physician

Nucleos(t)ide analogues for treatment of underlying HBV infection were allowed if indicated by treatment guidelines. Normal ALT < 40 IU/L. HDV RNA undetectable defined as below lower limit of detection, dependent on local lab used but most labs <100 IU/mL. [Parasit 1: Advances with Approved HBV Therapies Video](#)

Victor de Ledinghen, AASLD 2021, #21, HBV oral session approved therapies, Nov 13, 2021

27

Hepatitis Delta - Bulevirtide

Baseline Characteristics

	BLV 2 mg N=77	BLV 2 mg + PEG-IFN N=68
Mean age, y (SD)	41.6 (11.8)	40.8 (10.4)
Men, n (%)	54 (70)	45 (66)
Cirrhosis, n (%)	48 (62.3)	43 (63.2)
Mean liver stiffness, kPa (SD)*	15.4 (11.0)	14.3 (12.1)
Mean FIB-4 (SD)*	3.03 (2.6)	2.23 (1.4)
Mean ALT, IU/L (SD)	69.3 (35.7)	82.9 (40.5)
Median HDV-RNA, log ₁₀ IU/mL (IQR)	6.26 (1.3)	6.25 (1.5)
Undetectable HBV DNA, n (%)	49/72 (68.1)	40/61 (65.6)
HBeAg positive, n (%)*	9 (7.5)	5 (8.2)
Current NUC use, n (%)	64 (83.1)	49 (72.1)
HIV infection, n (%)	14 (18.2)	7 (10.3)

Study not powered to compare the two treatment regimens. *missing data for 10-13 patient

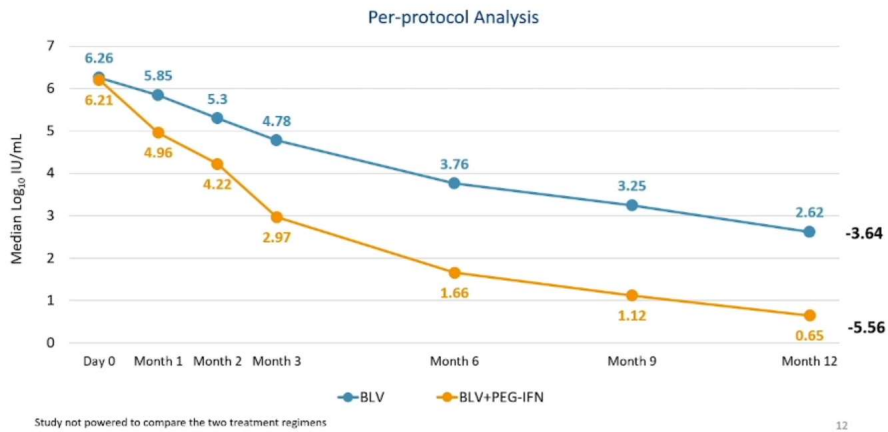
9

Victor de Ledinghen, AASLD 2021, #21, HBV oral session approved therapies, Nov 13, 2021

28

Hepatitis Delta - Bulevirtide

Efficacy: Changes in HDV RNA Over Time



Victor de Ledinghen, AASLD 2021, #21, HBV oral session approved therapies, Nov 13, 2021

29

Hepatitis Delta - Bulevirtide

Efficacy: Changes in ALT over time

Per-protocol Analysis

Mean IU/L

- Hepcludex mit guten Ergebnissen
- Safety scheint relativ gut
- Leider s.c. zu applizieren, täglich
- Dauer der Therapie noch unklar

Study not powered to compare the two treatment regimens

Victor de Ledinghen, AASLD 2021, #21, HBV oral session approved therapies, Nov 13, 2021

30

MYR301: Interim Safety Analysis of High- vs Low-Dose Bulevirtide Monotherapy in Patients With HDV

- No serious AEs causing discontinuation of study drug; more ISRs with bulevirtide 10 mg vs 2 mg
- **Elevations in total bile acids** across **all** bulevirtide arms were **asymptomatic**

Safety Outcome, n (%)	No Treatment (n = 51)	Bulevirtide 2 mg (n = 49)	Bulevirtide 10 mg (n = 50)
AEs			
▪ Any AE	25 (51)	32 (65)	36 (72)
▪ Grade 3/4 AE	2 (4)	2 (4)	1 (2)
▪ Any serious AE	1 (2)	0	0
▪ Discontinuation due to AE	0	0	0
▪ Death	0	0	0
AEs of interest			
▪ ISRs	0	3 (6)	13 (26)
▪ Liver-related AEs	0	0	0
Grade 3/4 laboratory abnormalities			
▪ Thrombocytopenia	2 (4)	0	0
▪ Leukopenia	1 (2)	0	1 (2)
▪ Neutropenia	1 (2)	0	0

Wedemeyer. EASL 2021. Abstr 2730.

31

Hepatitis Delta – Hepcludex – praktische Probleme

- Täglich s.c. zu spritzen
- Wechsel der Injektionsstelle zu empfehlen (lokale Reaktion)
- Keine „Fertigspritzen“, Substanz muss verdünnt u. aufgezogen werden
- Immer noch teuer , rund 100.000€ / Jahr Therapiekosten
- Keine Therapiedauer definiert „solange Nutzen für den Patienten“
- Aber erstmals wirklich erfolgreiche Therapie in Aussicht

32

Fall 1

- Fibroscan 23,6 kpa --- Zirrhose
- Beginn einer Therapie mit Hepcludex®, Tenofovir weiter
- Umfangreiche Erklärung
- Ersten Spritzen in der Praxis
- Nach 12 Wochen:
GOT 86 U/I, GPT 96 U/L, GGT 79 U/I, Kreat. 1,2 mg/dl, Thrombos 97/nl, Bili 1,5 mg/dl, Albumin 3,5 g/L. HBV-DNA neg. **HDV-RNA 500.000 IU/ml**
- Nach 24 Wochen :
GOT 66 U/I, GPT 78 U/L, GGT 80 U/I, Kreat. 1,2 mg/dl, Thrombos 98/nl, Bili 1,3 mg/dl, Albumin 3,5 g/L. HBV-DNA neg. **HDV-RNA 200.000 IU/ml**
- Noch motiviert, aber genervt von Spritzen

33

FAZIT Hepatitis D

- Sehr aggressive Form der Hepatitis
- Risikoländer und Gruppen beachten
- **Dran Denken !! – immer einmal testen—Routine**
- Erstmals Therapie gut möglich
- Auswahl der Patienten schwierig, Fibrose ?
- Mehr Erfahrung nötig
- Impfung gegen Hepatitis B effektivster Schutz

34

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!



Peter Buggisch
Leberzentrum Hamburg im
IFI Institut für Interdisziplinäre Medizin
an der Asklepios Klinik St. Georg Hamburg

email: buggisch@ifi-medizin.de