

Journal für
**Gastroenterologische und
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

Aktuelles Management der Hepatitis

Delta

Wranke A, Hardtke S, Wedemeyer H

*Journal für Gastroenterologische
und Hepatologische Erkrankungen*

2015; 13 (4), 11-17

Österreichische Gesellschaft
für Gastroenterologie und
Hepatologie

www.oeggh.at



ÖGGH

Österreichische Gesellschaft
für Chirurgische Onkologie

www.aco-asso.at

acoasso
Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology

Homepage:

**[www.kup.at/
gastroenterologie](http://www.kup.at/gastroenterologie)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase
and Scopus

www.kup.at/gastroenterologie

Member of the



Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 032035263M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Aktuelles Management der Hepatitis Delta

A. Wranke, S. Hardtke, H. Wedemeyer

Kurzfassung: Das Hepatitis-Delta-Virus (HDV) ist das kleinste bekannte RNA-Virus, welches sich nur in Anwesenheit des „Hepatitis B surface antigenes“ (HBsAg) vermehren kann. Somit tritt eine HDV-Infektion ausschließlich zusammen mit einer Hepatitis B- (HBV-) Infektion auf. Von den weltweit ca. 250 Millionen HBV-Infizierten sind geschätzte 2–8 % koinfiziert. Während eine akute Koinfektion mit HDV bei 95 % der Patienten ausheilt, verlaufen Superinfektionen, auf eine bereits bestehende HBV-Infektion bei 90 % der Fälle chronisch. Eine chronische HDV-Infektion zeigte dabei den schwerwiegendsten Verlauf aller Hepatitisinfektionen.

HDV-infizierte Patienten entwickeln durchschnittlich schneller eine Zirrhose, erlangen früher Dekompensationen und weisen kürzere Überlebenszeiten auf. Ebenso ist das Risiko für die Ausbildung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) erhöht. Als Prädiktionsmarker für einen schweren Verlauf kann sowohl der klinische Baseline-Event-Anticipation- (BEA-) Score als auch der anti-HDV-IgM-Status dienen. Die bislang einzige Behandlungsmöglichkeit besteht aus einer Interferon-basierten Therapie. Diese wies sowohl einen antiviralen Effekt als auch ein verbessertes klinisches Outcome auf und führte zu

einer virologischen Ansprechrate von 25–47 %. Die Behandlung ist jedoch mit starken Nebenwirkungen verbunden. Zudem entwickelten über die Hälfte der Patienten nach dem Absetzen der Therapie HDV-RNA-Spätrezidive. Neue Therapieansätze wie HBV-Eintrittshemmer und Prenylierungs-Inhibitoren befinden sich derzeit in Phase 2-Studien. Die Behandlungsleitlinien sollten ebenfalls weiter evaluiert werden.

Schlüsselwörter: Hepatitis Delta, Virologie, Epidemiologie, Diagnose, Therapie

Abstract: Management of Hepatitis Delta – Current standards in diagnosis and treatment. The hepatitis delta virus (HDV) is the smallest of all known animal viruses. It can only exist with the help of the hepatitis B surface antigen (HBsAg). Therefore an infection with hepatitis delta appears solely in patients infected with the hepatitis B virus, either as simultaneous coinfection of both viruses or as superinfection of an already established HBV infection. From the worldwide 350 million HBV-infected patients, about 5% are considered to be coinfecting with HDV. While coinfection presents an acute course of infection, which spontaneously recovered in

95% of patients, superinfection leads in 90% to chronicity, characterized as the most severe of all viral hepatitis infections.

Patients infected with HDV develop progressive cirrhosis, early hepatic decompensation and have shorter survival rates. Likewise the incidence of hepatocellular carcinoma (HCC) is increased. An easy to apply clinical score, the Baseline-Event-Anticipation- (BEA) Score, can help to identify patients with a more severe course. So far, interferon alpha seems to be the only treatment option with antiviral efficacy against HDV, as well as an improved clinical outcome. The more patient-friendly pegylated Interferon lead to an antiviral response in about 25–47% of patients. But this therapy is affected by side-effects. Furthermore, more than half of the patients relapse after end of therapy. Based on this, the risk-benefit ratio must be assessed and every patient needs to be periodically monitored. At present, alternative treatment options like prenylation inhibitors and HBV entry inhibitors are tested in early clinical trials. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2015; 13 (4): 11–7.**

Keywords: Hepatitis Delta, virology, epidemiology, diagnosis, therapy

■ Einleitung

Infektionen mit dem Hepatitis-Delta-Virus (HDV) stellen ein weltweit unterrepräsentiertes Problem dar. Trotz des schwerwiegenden Krankheitsbildes zählt die Detektion in vielen Kliniken nicht zur Routinediagnostik [1, 2].

Vermehrte Informationen zu Diagnose und Therapie sollten deshalb vorangetrieben werden. Das „Hepatitis Delta International Network“ (<http://hepatitis-delta.org>) stellt dabei den ersten Schritt in diese Richtung dar. Mithilfe der größten bisher angelegten HDV-Datenbank soll das klinische Verständnis der Erkrankung weiter erforscht werden. Dafür sind jedoch auch Kenntnisse über die Virologie und Pathogenese des Virus unumgänglich.

■ Virologie

1977 entdeckte Mario Rizzetto das HD-Virus in der Leber von Patienten mit einer fulminanten Hepatitis B- (HBV-) Infektion. In weiteren Studien konnte daraufhin gezeigt werden, dass das Hepatitis Delta-Virus das „Hepatitis B surface antigen“ (HBsAg) als Hüllprotein benötigt [3]. Das 36 nm große, defekte HD-Virion beinhaltet die HDV-RNA sowie eine klei-

ne (S-HDAg) und eine große Form (L-HDAg) des Delta-Antigens (HDAg), die unterschiedliche Funktionen im viralen Zyklus aufweisen. Das S-HDAg wird dabei für die Synthese virusspezifischer RNA benötigt, während das L-HDAg für den Zusammenbau („assembly“) der Viruspartikel zuständig ist. Beide Formen unterscheiden sich lediglich durch einen Basenaustausch an Position 196. Mit 1700 Nukleotiden ist das Genom das kleinste bekannte tierische Virus. Mittels eines einfachen viralen Zyklus sowie der Verwendung wirtseigener RNA-Polymerase und viruseigener Ribozyme kann das HDV replizieren und zirkuläre Moleküle herstellen [4]. HDV kodiert folglich, im Gegensatz zu HCV, HBV und HIV, nicht für seine eigenen Enzyme, sondern benötigt lediglich die Anwesenheit von Wirtsenzymen und S-HBsAg für eine vollständige Herstellung von Viruspartikel. Aus diesem Grund ist es schwer, Angriffsmöglichkeit einer antiviralen Therapie zu finden.

Weltweit wurden bislang insgesamt acht Genotypen des Hepatitis Delta-Virus gefunden, was auf eine hohe Variabilität des Genoms hindeutet. Am meisten verbreitet ist der Genotyp 1, mit hohen Prävalenzen vor allem in Europa und Nordamerika [5, 6]. Der Genotyp 2 wird hauptsächlich in Ost-Asien, der Genotyp 3 in Südamerika und der Genotyp 4 in Taiwan und Japan beschrieben, während die Genotypen 5–8 hauptsächlich in Afrika verbreitet sind [7].

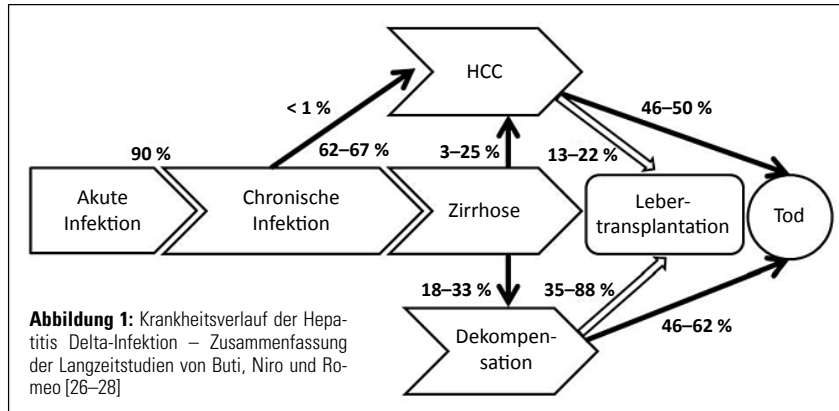
■ Epidemiologie

Von den weltweit ca. 250 Millionen HBsAg-positiven Patienten sind schätzungsweise 2–8 % zusätzlich mit HDV infiziert [8]. Somit existieren weltweit zwischen 15–20 Millio-

Eingelangt am 11.08.2015, angenommen nach Review am 22.09.2015

Aus der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover, Deutschland

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. Heiner Wedemeyer, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover, D-30625 Hannover, Carl-Neuberg-Straße 1, E-mail: Wedemeyer.Heiner@mh-hannover.de



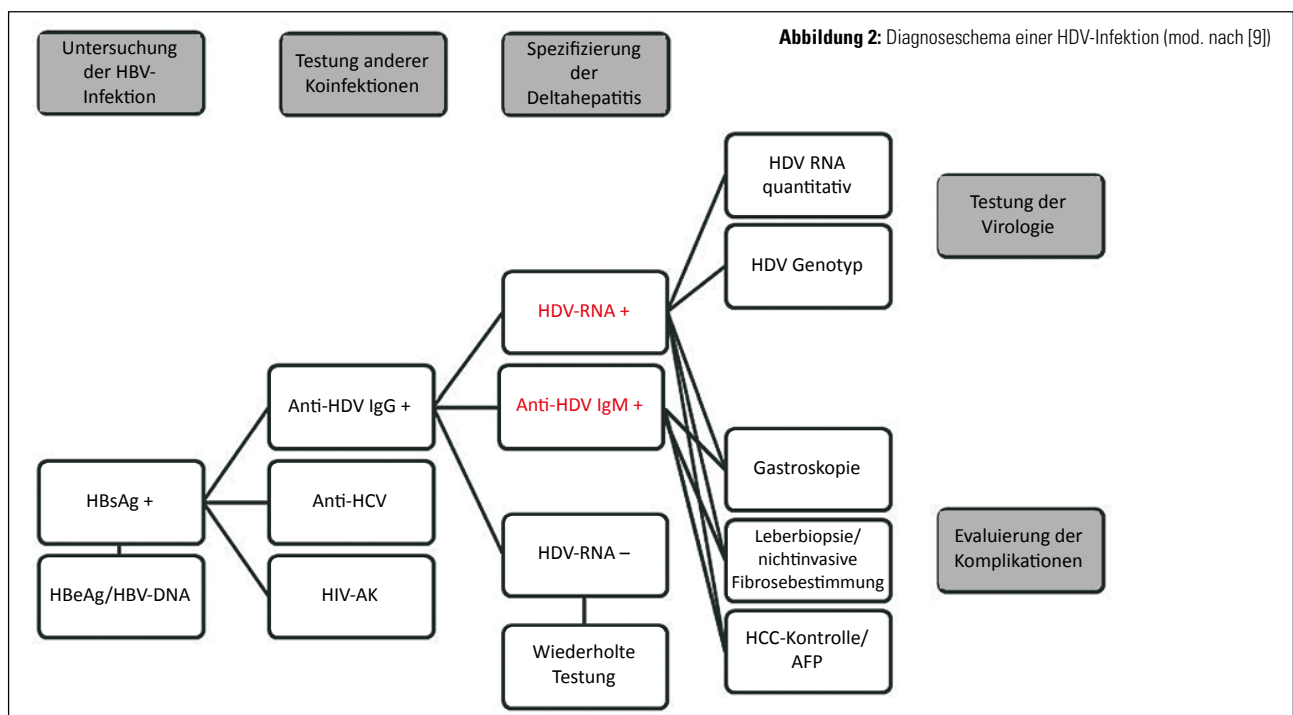
In den meisten Fällen infizierten sich diese Patienten im Kontakt mit Familienmitgliedern und weisen einen chronischen Krankheitsverlauf auf. Aus diesem Grund ist die Impfung aller Familienmitglieder gegen HBV als Präventionsmaßnahme unumgänglich [22]. Eine andere Risikogruppe stellen junge einheimische Drogenkonsumenten dar, die in ihrem Krankheitsverlauf eine schwere akute Hepatitis ausprägen [16, 20, 21]. Eine Studie aus den USA berichtete von 40-prozentigen anti-HDV-Prävalenzen in HBsAg positiven i.v.-Drogenkonsumenten [23]. Aufgrund der ähnlichen

parenteralen Transmissionswege lassen sich nicht selten weitere Koinfektionen vorfinden: So konnten in 14,6 % der HBsAg-positiven HIV-Patienten ebenfalls anti-HDV-Antikörper nachgewiesen werden [24]. Ergebnisse aus Deutschland zeigten weiterhin, dass bis zu einem Drittel der HDV-Infizierten ebenfalls anti-HCV positiv sind [20]. Eine HDV-Infektion ist somit, trotz der Problematik in einigen Gebieten der Welt, eine seltene Erkrankung und seit November 2013 bzw. Januar 2014 sowohl von der FDA als auch der Europäischen Kommission als *Orphan Disease* deklariert worden.

■ **Klinischer Verlauf**

Akute HBV/HDV-Koinfektion

Eine akute Koinfektion von HBV und HDV ist in der heutigen Zeit, dank der effektiven Impfprogramme, selten vorzufinden. Nichtsdestotrotz wurden zahlreiche Ausbrüche dieser Form der Hepatitis weltweit berichtet [11, 25]. Heutzutage erkranken in erster Linie i.v.-Drogenkonsumenten akut. Glücklicherweise heilt die Koinfektion, im Gegensatz zur Superinfektion, bei bis zu 95 % der Patienten spontan aus [5]. Es muss jedoch



beachtet werden, dass es, verglichen mit HBV-Monoinfektionen, häufig zu einem fulminanten Verlauf der akuten Hepatitis kommt, der bis hin zu akutem Leberversagen und einhergehender Lebertransplantation reicht [25].

Chronische HDV-Infektion

Kann eine akute Infektion nicht ausheilen, wie es im Verlauf von 90 % der Superinfektionen der Fall ist, entwickelt sich eine chronische Hepatitis. Im Gegensatz zur chronischen HHV-Monoinfektion ist diese geprägt von einer hohen Rate an schnell fortschreitender Fibrose, frühen hepatischen Dekompensationen sowie einer gesteigerten Rate an hepatozellulären Karzinomen (HCC) und einer höheren Wahrscheinlichkeit, lebertransplantiert zu werden [2, 26–28] (Abbildung 1). Eine Studie aus dem Südosten der Türkei zeigte exemplarisch, dass die Hälfte der dortigen Fälle von Zirrhosen und HCCs durch HDV bedingt sind [17]. In Taiwan wurden gar Überlebensraten von weniger als 50 % nach 15 Jahren bei Genotyp 1-Infektionen nachgewiesen [29]. Neueste Studien zeigten ähnliche Verläufe für Infektionen mit Genotyp 3, während Genotyp 2-Infektionen mit leichteren Verläufen assoziiert wurden [7, 10, 29]. Das vermehrte Auftreten von Leberzirrhosen zeigt sich dabei nicht nur bei HBV-Koinfektionen, sondern auch bei HIV-Koinfektionen [30]. Während einer Koinfektion werden verschiedenste Inhibitormuster der viralen Replikationen beobachtet. 70–90 % der Delta-Patienten sind HBeAg negativ und weisen eine unterdrückte HBV-Replikation auf [31]. Virale Dominanzen variieren jedoch im Verlauf, so dass ebenfalls erhöhte HBV-DNA-Werte nachgewiesen werden können [32–34]. In Triple-Infektionen mit HCV zeigten weniger als ein Fünftel der Delta-Patienten eine HCV-Replikation, womit auch bei diesen Patienten von einem unterdrückenden Effekt des HDV-Virus ausgegangen wird, der in einem Casereport bis hin zur Ausheilung der HCV-Infektion reichte [20, 35].

■ Diagnose (Abb. 2)

Alle Virushepatiden können durch die Anwesenheit spezifischer Oberflächenantigene und deren Antikörper voneinander unterschieden werden. Das Hepatitis Delta-Virus benötigt für die Infektion neuer Zellen die Anwesenheit des HBsAg. Alle HBsAg-positiven Patienten sollten deshalb auf anti-HDV-IgG getestet werden. Hierbei ist zu beachten, dass diese im Langzeitverlauf negativeren können. In der Mehrheit der Patienten persistieren die Antikörper jedoch, selbst nach Ausheilung oder Lebertransplantation [36]. Bei einem positiven Testergebnis sollte zur Bestätigung einer aktiven Infektion die HDV-RNA bestimmt werden. Aufgrund der fluktuierenden Viruslast wird bei negativer HDV-RNA-Testung eine erneute Testung empfohlen. Die quantitative Testung stellt einen Zugewinn an Erkenntnis dar, da die Höhe der HDV-RNA möglicherweise im Langzeitverlauf mit Zirrhose und HCC assoziiert ist, sowie mit Leberenzymen und histologischen Markern korreliert [10, 37, 38]. Bei positivem Antikörper- und PCR-Ergebnis ist die Evaluierung des Lebergradings und -stagings sowie der Ausschluss eines HCC indiziert. HDV-RNA sollte ebenfalls unter Therapie bestimmt werden, um damit das Therapieansprechen zu kennzeichnen und mögliche Therapieversager schnellstmöglich zu detektieren [39]. Therapiestopp-Regeln in Bezug auf den Abfall der HDV-RNA sind derzeit in Erprobung. Die hohe Variabilität innerhalb des Genoms er-

schwert jedoch die exakte Detektion [40]. Um die Unstimmigkeiten der verschiedenen Verfahren zu begleichen und einen Vergleich zu gewährleisten, wird derzeit von der WHO ein standardisiertes Verfahren zur Detektion von HDV-RNA etabliert [41–43].

Bei RNA-negativen Patienten kann die Detektion von anti-HDV-IgM mittels ELISA eine HDV-Infektion diagnostizieren. Anti-HDV-IgM-Level fallen bei einer selbstlimitierten Hepatitis Delta und bei Therapieerfolg schnell ab und persistieren bei chronisch Infizierten [36]. Die Mehrheit der Patienten weist dabei positive anti-HDV-IgM-Titer auf. Sind jedoch bei einer chronischen Infektion keine anti-HDV-IgM-Titer mehr nachweisbar, entwickeln die Patienten mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit keine leberbedingten Endpunkte. Dementsprechend ist anti-HDV-IgM ein leicht zu testender, kostengünstiger Parameter, der einen entzündlichen Verlauf der Delta-Hepatitis kennzeichnet und darüber hinaus Patienten mit einem schweren Verlauf identifiziert [44]. Zusätzlich kann der Baseline-Event-Anticipations- (BEA-) Score zwischen drei verschiedenen Schweregraden differenzieren. Routineparameter wie Alter über 40 Jahre, männliches Geschlecht, mediterranes Geburtsland, niedrige Thrombozyten sowie hohe INR- und Bilirubin-Werte dienen dabei der Kategorisierung der Risikogruppen [45].

Ebenfalls sollten serologische Marker der HBV-Infektion bestimmt werden. Der HBeAg-Status ist bei 10–20 % der Koinfizierten positiv. Desweiteren sollten die quantitativen Werte von HBsAg, vor allem bei Patienten unter Therapie, bestimmt werden. Diese korrelieren sowohl mit HDV-RNA als auch mit der Entzündlichkeit der Leberhistologie [38]. Eine Negativierung stellt den primären Endpunkt einer antiviralen Therapie dar [46]. Der Nachweis von HBV-DNA kann negativ ausfallen, da diese in allen Phasen der HBV/HDV-Koinfektion unterdrückt sein kann [31]. Nichtsdestotrotz sollte diese quantifiziert werden. Eine hohe Viruslast stellt bei Monoinfektionen einen wichtigen Prädiktor für eine Progression dar und sollte ab HBV-DNA-Werten von > 2000 IU/ml mittels einer Nukleotid/Nukleosidanaloga-basierten Therapie behandelt werden [47–49]. Ebenso sollte der HBV-Genotyp bestimmt werden, da dieser, im Gegensatz zu den HDV-Genotypen, für die Therapieentscheidung hilfreich sein kann. Bei einer Genotyp A-Infektion, welche in Europa jedoch seltener vorkommt als Infektionen mit dem Genotyp D, konnte in HBV-Monoinfektionen ein verbessertes Ansprechen auf Interferon festgestellt werden [50]. Weiterhin empfiehlt es sich, auf Koinfektionen mit HCV und HIV aufgrund ähnlicher Transmissionswege zu testen. Ein Ausschluss dieser viralen Infektionen muss aufgrund der Häufung an Koinfektionen gegeben sein [20, 24].

Zum heutigen Zeitpunkt zählt die Testung von HDV in nur wenigen Kliniken zum Routineblutbild. Nur etwa ein Drittel der HBsAg-positiven Patienten werden auf HDV-Antikörper getestet [1, 2].

■ Therapie

Das Hepatitis Delta-Virus besitzt eine sehr einfache Struktur und keine enzymatische Aktivität, die eine Angriffsmöglichkeit einer antiviralen Therapie darstellen könnte. Somit gibt

es bisher keinen Therapieansatz, der das Virus spezifisch eindämmt.

Interferon

Seit Mitte der 1980er wurde Interferon-alpha erstmals für die Therapie einer HDV-Infektion genutzt [51]. Dieser Studie folgten viele andere, die sich in ihrem Therapieplan, ihrer Patientenzahl sowie ihren Ansprechraten von 0 bis 45 % erheblich unterschieden und aufgrund unterschiedlichster Therapieendpunkte schwierig untereinander zu vergleichen sind [9]. Weitere Probleme stellten die hohen Raten an Rückfällen nach Therapieende und die starken Nebenwirkungen dieser Therapie dar. Studien ab 1990 zeigten, dass größere Langzeiterfolge wie die Normalisierung der ALT-Werte und eine HDV-RNA-Reduktion mit der Anwendung hoher Dosen von Interferon erzielt werden konnten. Bei diesen Patienten wurde ebenfalls das HCC-Risiko gemindert und der Langzeitverlauf verbessert [52, 53]. Eine weitere Frage stellte sich bei der Dauer einer Interferon-basierten Therapie. Einige Studien befürworteten die verlängerte Gabe von Interferon, mit einer Ausheilung der Delta-Hepatitis nach zwölfjähriger Therapie [54, 55], wohingegen andere Studien keinen Unterschied in der Gabe über 12 Monate oder 24 Monate feststellten [56].

Seit 2006 wird das patientenfreundlichere pegylierte Interferon (PEG-IFN) verwendet, das aufgrund seiner verlängerten Halbwertszeit nur noch einmal die Woche injiziert werden muss und damit eine höhere Tolerabilität aufweist [9]. Patienten, die bereits erfolglos mit IFN therapiert wurden, erreichten mit PEG-IFN Ansprechraten von bis zu 20 % [57, 58]. Studien mit PEG-IFN für 48 Wochen zeigten erstmalig eine HDV-RNA-Negativität bei ca. einem Viertel der Patienten (17–47 %), biochemisches Ansprechen (25–40 %), jedoch keine HBsAg-Serokonversion [57–64]. Die HIDIT-1-Studie stellt die bis dato größte multizentrische Studie zur HDV-Therapie dar. Bei 91 Patienten wurde anhand von vier Therapiearmen der virologische Effekt von PEG-IFN in Kombination mit Adefovir oder beide Medikamente jeweils einzeln getestet [60]. Insgesamt konnten 28 % der Patienten nach 48 Wochen Therapie ausheilen. Desweiteren zeigte sich in der Kombinationstherapie von PEG-IFN und Adefovir zusätzlich ein Abfall des HBsAg um durchschnittlich 1,1 log, der bei 4 von 30 Patienten bis hin zu einer HBsAg-Clearance reichte. Diese Ergebnisse konnten in einer griechischen Studie bestätigt werden [65]. Beachtet werden muss jedoch, dass es in der HIDIT-1-Studie bei 56 % der Patienten mit ursprünglich anhaltender HDV-RNA-Negativität 24 Wochen nach Therapieende im Langzeitverlauf zu Spätrezidiven kam. Patienten mit vermeintlichem virologischen Ansprechen entwickelten keine Endpunkte, unabhängig davon, ob sie im späteren Verlauf HDV-RNA aufwiesen oder nicht [39]. Dieser positive Langzeiteffekt wurde ebenfalls in einer griechischen Studie gezeigt [2].

Die Vorteile dieser Behandlung müssen jedoch gegen die Nebenwirkungen einer Interferon-basierten Therapie abgewogen werden. Bei einer dekompensierten Zirrhose mit einer Thrombozytenzahl unter 90.000/ μ l ist eine IFN-basierte Therapie streng kontraindiziert [66]. Unter der Therapie ist es unabdingbar, die Patienten regelmäßig zu monitorisieren.

Ob eine verlängerte Interferon-basierte Therapie die Rate an Rezidiven minimiert, ist eine Schlüsselfrage, die mit der HIDIT-2-Studie beantwortet werden soll. Erste Daten der HIDIT-2-Studie, die die Therapie mit PEG-IFN und der Kombinationstherapie mit zusätzlich Tenofovir für jeweils 96 Wochen vergleicht, wurden 2013 präsentiert. 47 % der Patienten negativierten ihre HDV-RNA unabhängig davon, ob sie eine Kombinationstherapie erhielten oder lediglich PEG-IFN. Doch auch in dieser Studie traten nach Therapieende HDV-RNA-Rückfälle auf, so dass eine verlängerte Interferon-basierte Therapie über ein Jahr hinaus generell nicht empfohlen wird [67].

Ob die HBsAg- und HDV-RNA-Kinetik während der Therapie eine Schlüsselrolle in der Erstellung von Stoppregeln für die Therapie darstellt, muss in größeren Studien evaluiert werden. Eine Analyse der HIDIT-1-Studie identifizierte ein Nichtansprechen anhand der HDV-RNA-Werte in der 24. Therapiewoche [68]. Desweiteren soll ein flacher Abfall der HDV-RNA in der zweiten Hälfte der Therapie ein Therapieversagen kennzeichnen [69].

Nukleotid- und Nukleosidanaloga

Nukleotid- und Nukleosidanaloga (Nucs) blockieren die HBV-Polymerase und werden erfolgreich in der Therapie einer HBV-Monoinfektion eingesetzt. Eine Repression der HBsAg-Produktion soll ebenfalls die weitere Ausbreitung von HDV eindämmen. Klinische Studien zeigten jedoch, dass sowohl Lamivudin als auch Famciclovir und Adefovir keine signifikante Reduktion des HBsAg oder der HDV-RNA erzielten [55, 60, 70–73]. Auch Ribavirin und Entecavir konnten die Rate an HDV-RNA-Reduktion nicht steigern [56, 58, 74, 75]. Bei HBV/HDV-Koinfizierten erbrachte bisher lediglich die Kombination aus PEG-IFN und Adefovir einen vermehrten HBsAg-Abfall [60]. Diese Therapie wird deshalb im Falle von kompensierten Zirrhosen empfohlen [76]. Aufgrund der Verschlechterung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) um bis zu 20 % gilt diese Kombinationstherapie jedoch nicht als Erstlinientherapie, sondern sollte nach individuellem Risikoprofil abgewogen werden [77]. Eine Nuc-Therapie der HBV-Infektion ist bei Zirrhose und zusätzlich bei Patienten mit einer HBV-DNA-Viruslast > 2000 IU/ml indiziert, unabhängig des Ansprechens auf HDV [78]. In der HAART-Langzeittherapie HIV-Infizierter von im Mittel fünf bis sechs Jahren konnte auch bei Delta-Patienten ein signifikanter Abfall der HDV-RNA beobachtet werden, was auf einen positiven Effekt nach jahrelanger Gabe von Polymeraseinhibitoren hindeutet. Desweiteren konnte mittels Langzeittherapie mit Tenofovir eine Verbesserung der Leberarchitektur erreicht werden. Das nebenwirkungsarme Tenofovir sollte dementsprechend bei Patienten angewendet werden, die sich keiner Interferon-basierten Therapie unterziehen können [79, 80].

Neue Therapieansätze

HDV benötigt für seine Propagation die Prenylierung des L-HDAg. Wird dieser Schritt durch Prenylierungsinhibitoren beeinträchtigt, zeigen sowohl *In-vivo*- als auch *In-vitro*-Modelle eine Hemmung der Fertigstellung des Virus. Prenylierungsinhibitoren werden bereits in der Krebstherapie angewendet [81]. Das Therapeutikum (Lonafarnib) weist in den bisherigen Phase-I- und -II-Studien einen dosisabhängigen antiviralen Ef-

fekt auf. Die optimale Dosis muss jedoch noch in Bezugnahme möglicher Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Gewichtsverlust evaluiert werden [82]. Eine weitere alternative Therapie besteht in der Anwendung myristoylierter Proteine. Sie leiten sich vom N-terminalen Ende der PräS1-Domäne des L-HBsAg ab [83]. Diese Struktur bindet an das Natrium-Taucholate-Kotransporter-Polypeptid des Gallensäure-Transporters und gewährt dadurch sowohl HBV als auch HDV den Viruseintritt. Wird dieser Rezeptor durch das myristylierte Lipoprotein (Mycludex-B) blockiert, konnte sowohl in vitro als auch in vivo eine Etablierung der Infektion verhindert werden [84]. Dieses Präparat befindet sich derzeit in der Phase-IIa-Studie. Nach 24 Wochen Therapie wies die Mehrheit der Patienten eine HDV-RNA-Reduktion auf. Eine Kombinations-therapie mit PEG-IFN wird derzeit getestet [85].

Transplantation

Eine Lebertransplantation ist aufgrund des rasanten schweren Verlaufs einer HDV-Infektion die einzige Therapieoption für Lebererkrankungen im Endstadium. Dabei besteht ein hervorragendes 5-Jahres-Überleben von mehr als 88 %, was besser ist als bei Transplantationen anderer Ursache oder HBV-Monoinfektionen. Während HDV-RNA und HBsAg in den ersten fünf Tagen nach der Transplantation negativ werden, kann das HDV-Antigen für weitere Jahre in der transplantierten Leber detektiert werden und stellt damit eine HDV-Latenz in Abwesenheit von HBV dar [86, 87]. Eine passive Immunprophylaxe durch HBIG sowie der Einsatz einer antiviralen Therapie mit Polymeraseinhibitoren wird deshalb empfohlen, um eine mögliche Reaktivierung einer latenten HDV-Infektion durch HBV, wie sie in Mausmodellen nachgewiesen werden konnte, zu verhindern [88, 89]. Desweiteren tritt eine Reinfektion mit HDV signifikant geringer auf als bei HBV- oder HCV-Monoinfektionen, wobei der Verlauf einer Reinfektion, verglichen mit HBV-Monoinfektionen, wesentlich milder verläuft [90].

■ Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass aufgrund der Schwere einer HDV-Infektion alle HBsAg-positiven Patienten auf HDV-RNA getestet werden sollten. Studien sowohl aus Europa als auch den USA beschrieben, dass dies in der klinischen Praxis zu selten durchgeführt wird. Mittels des BEA-Scores können Patienten mit einem schweren Verlauf, die dringend eine Therapie benötigen, von Patienten, mit einem milderen Verlauf, die sich nicht einer Interferon-basierten Therapie und deren starken Nebenwirkungen aussetzen sollten, unterschieden werden. Als weiterer klinischer Parameter dient anti-HDV-IgM zur Identifizierung von Patienten mit einem hohen Entzündungsgrad. Die Kategorisierung anhand des klinischen Schweregrads soll unnötige Therapieversuche bei weniger drastischen Krankheitsverläufen verhindern.

Die derzeit effektivste Therapie bestehend aus der wöchentlichen Gabe von pegyliertem Interferon, die jedoch bei nur einem Viertel der Patienten wirksam ist, von denen wiederum 56 % Spätrezidive ihrer Infektion erlangten. Die Risiko-Nutzen-Abwägung sollte deshalb individuell geprüft werden. Die Evaluierung von Stoppregeln während der Behandlung ist in Erprobung und soll ein ineffektives Weiterbehandeln verhindern. Ebenso wichtig ist die Erforschung neuer

Therapieansätze. Die Anwendung myristoylierter Proteine stellt dabei erfolgsversprechende Aussichten dar. Daneben ist es wichtig, ein internationales Netzwerk aufzubauen, um die Pathogenese und den klinischen Verlauf der Erkrankung expliziter zu erforschen. Mehr Informationen zu Hepatitis Delta finden Sie unter: <http://hepatitis-delta.org/hdin-database>

■ Relevanz für die Praxis und Fragen

Die HDV-Infektion stellt die schwerwiegendste Hepatitisform dar. Patienten mit einem hohen Risikoprofil oder einer unklaren HBV-Infektion sollten deshalb auf eine HDV-Koinfektion getestet werden.

Die derzeitige Standardtherapie besteht aus der wöchentlichen Gabe von pegyliertem Interferon. Die Nebenwirkungen einer Interferon-basierten Therapie sind sehr hoch. Aus diesem Grund sind Patienten unter Therapie regelmäßig zu überwachen.

Um einer HDV-Infektion vorzubeugen, ist eine Impfung gegen HBV essentiell.

Damit weitere Informationen zur HDV-Infektion ermittelt werden können, sollte das „Hepatitis Delta International Network“ weiter ausgebaut werden.

1) Welches Protein ist für HDV essentiell?

- a) HBV-DNA
- b) HBsAg
- c) HBeAg
- d) HCV-RNA

2) Was ist heutzutage Standard in der Therapie der HDV-Infektion?

- a) Sofosbuvir
- b) Interferon
- c) Immunmodulatoren
- d) PEG-IFN

3) Welche Eigenschaft besitzt das HDV-Genom?

- a) Ribosomale Aktivität
- b) Integrase-Aktivität
- c) Bereitstellung von Enzymen
- d) Reverse Transkriptase Aktivität

4) Was stellt die beste Prävention einer HDV-Infektion dar?

- a) Gesunde Ernährung
- b) HBV-Impfung
- c) Rauchen
- d) Kaffeetrinken

Lösung

■ Interessenkonflikt

Anika Wranke und Svenja Hardtke geben keine Interessenkonflikte an. Heiner Wedemeyer erhielt Honorare für Reden

und beratende Tätigkeiten der folgenden Firmen: Abbott, Abbvie, BMS, Boehringer Ingelheim, BMS, Eiger, Gilead Sciences, Janssen, Merck/MSD, MyrGmbH, Novartis, Novira, Roche Diagnostics, Roche, Siemens und Transgene.

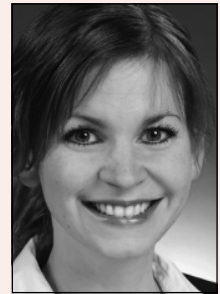
Literatur:

1. Cross TJ, Rizzi P, Horner M, et al. The increasing prevalence of hepatitis delta virus (HDV) infection in South London. *J Med Virol* 2008; 80: 277–82.
2. Manesis EK, Vourli G, Dalekos G, et al. Prevalence and clinical course of hepatitis delta infection in Greece: a 13-year prospective study. *J Hepatol* 2013; 59: 949–56.
3. Rizzetto M. The delta agent. *Hepatology* 1983; 3: 729–37.
4. Taylor JM. Virology of hepatitis D virus. *Semin Liver Dis* 2012; 32: 195–200.
5. Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. *Lancet* 2011; 378: 73–85.
6. Radjef N, Gordien E, Ivaniushina V, et al. Molecular phylogenetic analyses indicate a wide and ancient radiation of African hepatitis delta virus, suggesting a deltavirus genus of at least seven major clades. *J Virol* 2004; 78: 2537–44.
7. Deny P. Hepatitis delta virus genetic variability: from genotypes I, II, III to eight major clades? *Curr Top Microbiol Immunol* 2006; 307: 151–71.
8. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet* 2015; Jul 28, e-pub ahead of print.
9. Wedemeyer H, Manns MP. Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: update and challenges ahead. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 31–40.
10. Braga WS, de Oliveira CM, de Araujo JR, et al. Chronic HDV/HDV co-infection: predictors of disease stage – a case series of HDV-3 patients. *J Hepatol* 2014; 61: 1205–11.
11. Tsartsalt-Od B, Takahashi M, Nishizawa T, et al. High prevalence of dual or triple infection of hepatitis B, C, and delta viruses among patients with chronic liver disease in Mongolia. *J Med Virol* 2005; 77: 491–9.
12. Andernach IE, Leiss LV, Tagmadza ZS, et al. Characterization of hepatitis delta virus in sub-Saharan Africa. *J Clin Microbiol* 2014; 52: 1629–36.
13. Abbas Z. Hepatitis D in Pakistan. *J Coll Physicians Surg Pak* 2012; 22: 547–8.
14. Kay A, Melo da Silva E, Pedreira H, et al. HBV/HDV co-infection in the Western Brazilian Amazonia: an intriguing mutation among HDV genotype 3 carriers. *J Viral Hepat* 2014; 21: 921–4.
15. Han M, Littlejohn M, Yuen L, et al. Molecular epidemiology of hepatitis delta virus in the Western Pacific region. *J Clin Virol* 2014; 61: 34–9.
16. Gaeta GB, Strofollini T, Chiaramonte M, et al. Chronic hepatitis D: a vanishing Disease? An Italian multicenter study. *Hepatology* 2000; 32: 824–7.
17. Degertekin H, Yalcin K, Yakut M, Yurdaydin C. Seropositivity for delta hepatitis in patients with chronic hepatitis B and liver cirrhosis in Turkey: a meta-analysis. *Liver Int* 2008; 28: 494–8.
18. Wedemeyer H, Heidrich B, Manns MP. Hepatitis D virus infection – not a vanishing disease in Europe! *Hepatology* 2007; 45: 1331–2; author reply 1332–3.
19. Le Gal F, Castelneau C. Hepatitis D virus infection – Not a vanishing disease in Europe! Reply. *Hepatology* 2007; 45: 1332–3.
20. 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.
21. Erhardt A, Hoernke M, Heinzel-Pleines U, Sagor A, Gobel T, Haussinger D. Retrospective analysis of chronic hepatitis D in a West German University Clinic over two decades: migratory pattern, prevalence and clinical outcome. *Z Gastroenterol* 2010; 48: 813–7.
22. Niro GA, Casey JL, Gravinese E, et al. Intrafamilial transmission of hepatitis delta virus: molecular evidence. *J Hepatol* 1999; 30: 564–9.
23. Kucirka LM, Farzadegan H, Feld JJ, et al. Prevalence, correlates, and viral dynamics of hepatitis delta among injection drug users. *J Infect Dis* 2010; 202: 845–52.
24. Soriano V, Grint D, d'Arminio Monforte A, et al. Hepatitis delta in HIV-infected individuals in Europe. *AIDS* 2011; 25: 1987–92.
25. Flodgren E, Bengtsson S, Knutsson M, et al. Recent high incidence of fulminant hepatitis in Samara, Russia: molecular analysis of prevailing hepatitis B and D virus strains. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 3311–6.
26. Buti M, Homs M, Rodriguez-Frias F, et al. Clinical outcome of acute and chronic hepatitis delta over time: a long-term follow-up study. *J Viral Hepat* 2011; 18: 434–42.
27. Niro GA, Smedile A, Ippolito AM, et al. Outcome of chronic delta hepatitis in Italy: a long-term cohort study. *J Hepatol* 2010; 53: 834–40.
28. Romeo R, Del Ninno E, Rumi M, 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.
29. Su CW, Huang YH, Huo TI, 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.
30. Fernandez-Montero JV, Vispo E, Barreiro P, et al. Hepatitis delta is a major determinant of liver decompensation events and death in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 1549–53.
31. Heidrich B, Serrano BC, Idilman R, et al. HBeAg-positive hepatitis delta: virological patterns and clinical long-term outcome. *Liver Int* 2012; 32: 1415–25.
32. Schaper M, Rodriguez-Frias F, Jardi R, 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.
33. Wedemeyer H. Re-emerging interest in hepatitis delta: new insights into the dynamic interplay between HBV and HDV. *J Hepatol* 2010; 52: 627–9.
34. Raimondo G, Brunetto MR, Pontisso P, et al. Longitudinal evaluation reveals a complex spectrum of virological profiles in hepatitis B virus/hepatitis C virus-coinfected patients. *Hepatology* 2006; 43: 100–7.
35. Deterding K, Pothakamuri SV, Schlaphoff V, et al. Clearance of chronic HCV infection during acute delta hepatitis. *Infection* 2009; 37: 159–62.
36. Mederacke I, Yurdaydin C, Dalekos GN, et al. Anti-HDV immunoglobulin M testing in hepatitis delta revisited: correlations with disease activity and response to pegylated interferon-alpha2a treatment. *Antivir Ther* 2012; 17: 305–12.
37. 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.
38. Zachou K, Yurdaydin C, Drebber U, et al. Quantitative HBSAg and HDV-RNA levels in chronic delta hepatitis. *Liver Int* 2010; 30: 430–7.
39. Heidrich B, Yurdaydin C, Kabacam G, et al. Late HDV RNA relapse after peginterferon alpha-based therapy of chronic hepatitis delta. *Hepatology* 2014; 60: 87–97.
40. Brichler S, Le Gal F, Butt A, Chevreton S, Gordien E. Commercial real-time reverse transcriptase PCR assays can underestimate or fail to quantify hepatitis delta virus viremia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 734–40.
41. Mederacke I, Bremer B, Heidrich B, et al. Establishment of a novel quantitative hepatitis D virus (HDV) RNA assay using the Cobas TaqMan platform to study HDV RNA kinetics. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 2022–9.
42. Katsoulidou A, Manesis E, Rokka C, et al. Development and assessment of a novel real-time PCR assay for quantitation of hepatitis D virus RNA to study viral kinetics in chronic hepatitis D. *J Viral Hepat* 2013; 20: 256–62.
43. Botelho-Souza LF, dos Santos Ade O, Borzacov LM, Honda ER, Villalobos-Salcedo JM, Vieira DS. Development of a reverse transcription quantitative real-time PCR-based system for rapid detection and quantitation of hepatitis delta virus in the western Amazon region of Brazil. *J Virol Methods* 2014; 197: 19–24.
44. Wrnke A, Heidrich B, Ernst S, et al. Anti-HDV IgM as a marker of disease activity in hepatitis delta. *PLoS One* 2014; 9: e101002.
45. Calle Serrano B, Grosshennig A, Homs M, et al. Development and evaluation of a baseline-event-anticipation score for hepatitis delta. *J Viral Hepat* 2014; 21: e154-63.
46. Rizzetto M, Smedile A. Pegylated interferon therapy of chronic hepatitis D: in need of revision. *Hepatology* 2015; 61: 1109–11.
47. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 1521–31.
48. Papatheodoridis GV, Lampertico P, Manolakopoulos S, Lok A. Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients receiving nucleos(t)ide therapy: a systematic review. *J Hepatol* 2010; 53: 348–56.
49. Zoutendijk R, Reijnders JG, Zoulim F, 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.
50. Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, et al. Pegylated interferon alpha-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* 2005; 365: 123–9.
51. Rizzetto M, Rosina F, Saracco G, et al. Treatment of chronic delta hepatitis with alpha-2b recombinant interferon. *J Hepatol* 1986; 3 (Suppl 2): S229–33.
52. Farci P, Mandas A, Coiana A, et al. Treatment of chronic hepatitis D with interferon alpha-2a. *N Engl J Med* 1994; 330: 88–94.
53. Farci P, Roskams T, Chessa L, et al. Long-term benefit of interferon alpha therapy of chronic hepatitis D: regression of advanced hepatic fibrosis. *Gastroenterology* 2004; 126: 1740–9.
54. Lau DT, Kleiner DE, Park Y, Di Bisceglie AM, Hoofnagle JH. Resolution of chronic delta hepatitis after 12 years of interferon alpha therapy. *Gastroenterology* 1999; 117: 1229–33.
55. Niro GA, Ciano A, Tillman HL, et al. Lamivudine therapy in chronic delta hepatitis: a multicenter randomized-controlled pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 227–32.
56. Gursar F, Aklaras US, Ersoz G, et al. Two-year interferon therapy with or without ribavirin in chronic delta hepatitis. *Antivir Ther* 2005; 10: 721–6.
57. Castelneau C, Le Gal F, Ripault MP, et al. Efficacy of peginterferon alpha-2b in chronic hepatitis delta: relevance of quantitative RT-PCR for follow-up. *Hepatology* 2006; 44: 728–35.
58. Niro GA, Ciano A, Gaeta GB, et al. Pegylated interferon alpha-2b as monotherapy or in combination with ribavirin in chronic hepatitis delta. *Hepatology* 2006; 44: 713–20.
59. Erhardt A, Gerlich W, Starke C, et al. Treatment of chronic hepatitis delta with pegylated interferon-alpha2b. *Liver Int* 2006; 26: 805–10.
60. Wedemeyer H, Yurdaydin C, Dalekos GN, et al. Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta. *N Engl J Med* 2011; 364: 322–31.
61. Ormeci N, Bolukbas F, Erden E, et al. Pegylated interferon alfa-2B for chronic delta hepatitis: 12 versus 24 months. *Hepatogastroenterology* 2011; 58: 1648–53.
62. Karaca C, Soyer OM, Baran B, et al. Efficacy of pegylated interferon-alpha treatment for 24 months in chronic delta hepatitis and predictors of response. *Antivir Ther* 2013; 18: 561–6.
63. Abbas Z, Memon MS, Mithani H, Jafri W, Hamid S. Treatment of chronic hepatitis D patients with pegylated interferon: a real-world experience. *Antivir Ther* 2014; 19: 463–8.
64. Heller T, Rotman Y, Koh C, et al. Long-term therapy of chronic delta hepatitis with peginterferon alfa. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 93–104.
65. Manesis EK, Schina M, Le Gal F, et al. Quantitative analysis of hepatitis D virus RNA and hepatitis B surface antigen serum levels in chronic delta hepatitis improves treatment monitoring. *Antivir Ther* 2007; 12: 381–8.
66. Heidrich B, Manns MP, Wedemeyer H. Treatment options for hepatitis delta virus infection. *Curr Infect Dis Rep* 2013; 15: 31–8.
67. Wedemeyer H, Yurdaydin C, Caruntu FA, et al. Pegylated-interferon-alpha-2a plus Tenofovir or Placebo for the Treatment of Hepatitis Delta. 49th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL 2014). London, April 24–28th, 2014.
68. Keskin O, Wedemeyer H, Tuzun A, et al. Association Between Level of Hepatitis D Virus RNA at Week 24 of Pegylated Interferon Therapy and Outcome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; Jun 1: e-pub ahead of print.
69. Guedj J, Rotman Y, Cotler SJ, et al. Understanding early serum hepatitis D virus and hepatitis B surface antigen kinetics during pegylated interferon-alpha therapy via mathematical modeling. *Hepatology* 2014; 60: 1902–10.
70. Wolters LM, van Nunen AB, Honkoop P, et al. Lamivudine-high dose interferon combination therapy for chronic hepatitis B patients co-infected with the hepatitis D virus. *J Viral Hepat* 2000; 7: 428–34.
71. Lau DT, Doo E, Park Y, et al. Lamivudine for chronic delta hepatitis. *Hepatology* 1999; 30: 546–9.

72. Yurdaydin C, Bozkaya H, Onder FO, et al. Treatment of chronic delta hepatitis with lamivudine vs lamivudine + interferon vs interferon. *J Viral Hepat* 2008; 15: 314–21.
73. Yurdaydin C, Bozkaya H, Gurel S, et al. Famciclovir treatment of chronic delta hepatitis. *J Hepatol* 2002; 37: 266–71.
74. Garripoli A, Di Marco V, Cozzolongo R, et al. Ribavirin treatment for chronic hepatitis D: a pilot study. *Liver* 1994; 14: 154–7.
75. Kabacam G, Onder FO, Yakut M, et al. Entecavir treatment of chronic hepatitis D. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 645–50.
76. Kabacam G, Dalekos GN, Cakaloglu Y, et al. Pegylated interferon-based treatment in patients with advanced liver disease due to chronic delta hepatitis. *Turk J Gastroenterol* 2012; 23: 560–8.
77. Mederacke I, Yurdaydin C, Grosshennig A, et al. Renal function during treatment with adefovir plus peginterferon alpha-2a vs either drug alone in hepatitis B/D co-infection. *J Viral Hepat* 2012; 19: 387–95.
78. Calle Serrano B, Manns MP, Wedemeyer H. Hepatitis delta and HIV infection. *Semin Liver Dis* 2012; 32: 120–9.
79. Sheldon J, Ramos B, Toro C, et al. Does treatment of hepatitis B virus (HBV) infection reduce hepatitis delta virus (HDV) replication in HIV-HBV-HDV-coinfected patients? *Antivir Ther* 2008; 13: 97–102.
80. Soriano V, Vispo E, Sierra-Enguita R, et al. Efficacy of prolonged tenofovir therapy on hepatitis delta in HIV-infected patients. *AIDS* 2014; 28: 2389–94.
81. Bordier BB, Ohkanda J, Liu P, et al. In vivo antiviral efficacy of prenylation inhibitors against hepatitis delta virus. *J Clin Invest* 2003; 112: 407–14.
82. Koh C, Canini L, Dahari H, et al. Oral prenylation inhibition with lonafarnib in chronic hepatitis D infection: a proof-of-concept randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2A trial. *Lancet Infect Dis* 2015; 15: 1167–74.
83. Urban S, Bartenschlager R, Kubitz R, Zoulim F. Strategies to inhibit entry of HBV and HDV into hepatocytes. *Gastroenterology* 2014; 147: 48–64.
84. Ni Y, Lempp FA, Mehrle S, et al. Hepatitis B and D viruses exploit sodium taurocholate co-transporting polypeptide for species-specific entry into hepatocytes. *Gastroenterology* 2014; 146: 1070–83.
85. Urban S, Bogomolov P, Voronkova N, et al. A proof-of-concept Phase 2a clinical trial with HBV/HDV entry inhibitor Myrcludex B. 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver (AASLD 2014). Boston, November 07-11, 2014.
86. Mederacke I, Filmann N, Yurdaydin C, et al. Rapid early HDV RNA decline in the peripheral blood but prolonged intrahepatic hepatitis delta antigen persistence after liver transplantation. *J Hepatol* 2012; 56: 115–22.
87. Smedile A, Casey JL, Cote PJ, et al. Hepatitis D viremia following orthotopic liver transplantation involves a typical HDV virion with a hepatitis B surface antigen envelope. *Hepatology* 1998; 27: 1723–9.
88. Rosenau J, Kreutz T, Kujawa M, et al. HBsAg level at time of liver transplantation determines HBsAg decrease and anti-HBs increase and affects HBV DNA decrease during early immunoglobulin administration. *J Hepatol* 2007; 46: 635–44.
89. Giersch K, Helbig M, Volz T, et al. Persistent hepatitis D virus mono-infection in humanized mice is efficiently converted by hepatitis B virus to a productive co-infection. *J Hepatol* 2014; 60: 538–44.
90. Samuel D, Muller R, Alexander G, et al. Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med* 1993; 329: 1842–7.

Anika Wranke

Geboren 1989. 2009–2015 Medizinstudentin der Medizinischen Hochschule Hannover. Seit 2012 Erstellung ihrer Dissertation zum Thema „Hepatitis Delta: Evaluierung neuer Biomarker zur Vorhersage des Krankheitsverlaufs“ in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. med. Heiner Wedemeyer.



Richtige Lösungen: 1b, 2d, 3a, 4b

[!\[\]\(c8d96c8885d3000a912c2582004aed63_img.jpg\) Zurück](#)

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)