

# Doporučený postup diagnostiky a léčby chronické hepatitidy D. Datum vydání doporučení: 2023

Petr Husa<sup>1</sup>, Jan Šperl<sup>2</sup>, Petr Urbánek<sup>3</sup>, Soňa Fraňková<sup>2</sup>, Pavel Dlouhý<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Klinika infekčních chorob Lékařské fakulty MU a FN Brno

<sup>2</sup>Klinika hepatogastroenterologie IKEM Praha

<sup>3</sup>Interní klinika 1. lékařské fakulty UK a ÚVN Praha

<sup>4</sup>Infekční oddělení, Krajská zdravotní, a. s. – Masarykova nemocnice Ústí nad Labem, o. z.

Poprvé se jedná o samostatný český doporučený postup, který se věnuje pouze infekci HDV. Dosud byla infekce HDV zmiňována jen v doporučených postupech týkajících se infekce virem hepatitidy B (HBV), v kapitolách HBV/HDV koinfekce. Základem pro napsání tohoto doporučeného postupu byla doporučení Evropské asociace pro studium jater (EASL) z července 2023.

HDV může infikovat vnímavého hostitele současně s HBV (koinfekce), nebo superinfikovat osobu chronicky infikovanou HBV. HBV/HDV koinfekce obvykle vede k akutní hepatitidě s širokým klinickým spektrem od asymptomatického průběhu, přes mírnou hepatitidu až po akutní jaterní selhání. Do chronicity však přechází jen malá část případů (kolem 2%). Naopak superinfekce HDV na chronickou infekci HBV vede velmi často k těžké akutní hepatitidě, která přechází až v 90 % případů do chronické hepatitidy D (CHD), která je spojena se závažnějšími chronickými výsledky než monoinfekce HBV. Prokázána je častější a rychlejší progresse CHD do jaterní cirhózy, než je tomu u monoinfekce HBV.

Odhaduje se, že celosvětově je 4,5–13 % osob s pozitivitou HBsAg infikováno HDV, což představuje v absolutních číslech 12–72 milionů osob infikovaných HDV. Infekce HDV je zatím v České republice ojedinělá – jedná se maximálně o několik desítek pacientů, a to téměř výlučně cizinců přicházejících z endemických oblastí, především z Mongolska a jiných asijských zemí. S rostoucí migrací osob z endemických oblastí může incidence a prevalence hepatitidy D v naší zemi rychle narůstat. Podle odhadu odborníků je prevalence HDV mezi HBsAg pozitivními pacienty v České republice okolo 1 %.

Až do roku 2020 byla léčba založená na interferonu (IFN) a jedinou možností léčby CHD. Postupně se ukázalo, že léčba pegylovaným interferonem (PEG-IFN) a je účinnější než léčba klasickým (konvenčním, standardním) IFN $\alpha$  – 25 vs. 17 % virologické odpovědi na konci 48týdenní léčby. Následně však u více než poloviny dosud úspěšně léčených pacientů došlo po léčbě k virologickému relapsu. Prodloužením doby léčby PEG-IFN $\alpha$  na 2 roky se podle výsledků většiny klinických studií úspěšnost léčby nezvýšila.

Bulevirtid (BLV) je syntetický lipopeptid, skládající se ze 47 aminokyselin z domény preS1 velkého proteinu HBsAg, který se váže na NTCP, a tím brání vstupu HDV do hepatocytu. V klinických studiích byla testována úspěšnost a bezpečnost léčby BLV v dávkách 2, 5 a 10 mg jednou denně podkožně, a to samostatně, nebo v kombinaci s PEG-IFN $\alpha$ . Protože dosud nebyla stanovena optimální doba léčby BLV, nebyla zatím možnost posoudit setrvalou virologickou odpověď, protože léčba BLV se ve studiích neukončovala. Podle výsledků klinických studií nepřináší vyšší dávka BLV (10 mg) žádný benefit oproti dávce 2 mg jednou denně.

V červenci 2020 dostal BLV od Evropské lékové agentury (EMA) podmíněné oprávnění k použití pro léčbu CHD s kompenzovaným jaterním onemocněním, s doporučením pokračovat v léčbě BLV v dávce 2 mg denně, dokud je patrný klinický benefit. Podmíněná registrace byla změněna na standardní registraci v červenci 2023.

**Klíčová slova:** český doporučený postup, chronická hepatitida D, bulevirtid (BLV), pegylovaný interferon alfa.

prof. MUDr. Petr Husa, CSc.

Klinika infekčních chorob Lékařské fakulty MU a FN Brno

Husa.Petr@fnbrno.cz

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2023;69(8):525-532

Článek přijat redakcí: 9. 10. 2023

Článek přijat po recenzích: 16. 10. 2023

## Diagnosis and therapy of chronic hepatitis D: Czech national guidelines. The date of release: 2023

For the first time, this is a separate Czech recommended practice that focuses only on HDV infection. Until now, HDV infection has been mentioned only in the guidelines on hepatitis B virus (HBV) infection, in the HBV/HDV co-infection chapters. The European Association for the Study of the Liver (EASL) clinical practice guidelines from July 2023 were the basis for writing this guideline.

HDV can co-infect a susceptible host with HBV (co-infection) or superinfect a person chronically infected with HBV. HBV/HDV coinfection usually leads to acute hepatitis with a wide clinical spectrum ranging from an asymptomatic course, to mild hepatitis, to acute liver failure. However, only a small proportion of cases (around 2 %) progress to chronicity. In contrast, superinfection with HDV on chronic HBV infection very often leads to severe acute hepatitis, which progresses to chronic hepatitis D (CHD) in up to 90 % of cases and is associated with more severe chronic outcomes than HBV mono-infection. CHD has been shown to progress more frequently and more rapidly to liver cirrhosis than HBV mono-infection.

Globally, an estimate of 4.5–13 % of HBsAg-positive persons are infected with HDV, representing 12–72 million persons infected with HDV in absolute numbers. HDV infection is still rare in the Czech Republic, with a maximum of a few dozen patients, almost exclusively foreigners coming from endemic areas, mainly from Mongolia and other Asian countries. With the increasing migration of people from endemic areas, the incidence and prevalence of hepatitis D in our country may increase rapidly. Experts estimate that the prevalence of HDV among HBsAg positive patients in the Czech Republic is around 1 %.

Until 2020, interferon (IFN) $\alpha$ -based therapy was the only treatment option for CHD. Gradually, pegylated interferon (PEG-IFN)  $\alpha$  treatment proved to be more effective than treatment with conventional (standard) IFN $\alpha$  – 25 vs. 17 % virological response at the end of 48 weeks of treatment. Subsequently, however, more than half of the patients successfully treated so far experienced virological relapse after treatment. Extending the duration of PEG-IFN $\alpha$  treatment to 2 years did not increase treatment success according to the results of most clinical trials.

Bulevirtide (BLV) is a synthetic lipopeptide consisting of 47 amino acids from the preS1 domain of the large HBsAg protein, which binds to NTCP, thereby preventing HDV from entering the hepatocyte. Clinical trials have tested the efficacy and safety of BLV treatment at doses of 2, 5 and 10 mg once daily subcutaneously, alone or in combination with PEG-IFN $\alpha$ . As the optimal duration of BLV treatment has not yet been established, it has not yet been possible to assess the sustained virological response, as BLV treatment was not discontinued in the studies. According to the results of clinical trials, a higher dose of BLV (10 mg) provides no benefit compared to a dose of 2 mg once daily.

In July 2020, BLV received conditional marketing authorisation from the European Medicines Agency (EMA) for the treatment of CHD and compensated liver disease, with a recommendation to continue BLV treatment at a dose of 2 mg daily until clinical benefit is seen. The conditional marketing authorisation was switched to a standard marketing authorisation in July 2023.

**Key words:** Czech national guidelines, chronic hepatitis D, bulevirtide (BLV), pegylated interferon alfa.

### Preambule

Níže uvedená doporučení pro diagnostiku a terapii infekce virem hepatitidy D (HDV) byla vytvořena členy pracovních skupin pro virové hepatitidy České hepatologické společnosti (ČHS) České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně (ČLS JEP) a Společnosti infekčního lékařství (SIL) ČLS JEP. Poprvé se jedná o samostatný doporučený postup, který se věnuje pouze infekci HDV. Dosud byla infekce HDV zmiňována jen v doporučených postupech týkajících se infekce virem hepatitidy B (HBV), v kapitolách HBV/HDV koinfekce (1, 2). Základem pro napsání tohoto doporučeného postupu byla doporučení Evropské asociace pro studium jater (EASL) z července 2023 (3). Maximální možné dodržování odborných doporučení je podmínkou dosažení efektivní péče o nemocné s virovou hepatitidou D v celostátním měřítku. Předkládaný dokument je oporou při jednání obou odborných společností se státními orgány a s plátcí zdravotní péče.

### Úvod

Virus hepatitidy D (HDV) se v angličtině často označuje jako delta virus, i když taxonomicky správné je označení HDV. Považuje se za defektní virus, jehož životní cyklus je závislý na viru hepatitidy B (HBV), od něhož „využívá“ všechny tři (malý, střední a velký) povrchové proteiny (HBsAg), které slouží jak ke vstupu do hepatocytů, tak k jejich opuštění (3). Podle jiných odborníků je přesnější označení HDV jako satelitního viru, který využívá pro svůj životní cyklus HBV jako hostitelský virus. Taxonomické zařazení HDV se stále vyvíjí. Podle poslední klasifikace patří HDV do rodu Deltavirus čeledi Kolmioviridae, která je částí říše Ribozoviria (4). Jedná se o RNA virus. Nukleová kyselina viru (HDV RNA) kóduje jediný strukturální protein – antigen viru hepatitidy D (HDV), exprimovaný ve dvou izoformách. Zatímco malý protein (S-HDV) je nutný pro replikaci viru, větší (L-HDAG) se podílí na tvorbě obalu zralého virionu. Oba proteiny HDAG se vážají na HDV RNA a vytváří ribonukleo-protein, který je následně obalen všemi třemi izoformami HBsAg. Díky

své struktuře se HDV váže na stejný buněčný receptor jako HBV, a to sodium taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP) cestou interakce pre-S1 domény velkého proteinu HBsAg s NTCP, a tím je umožněn vstup HDV do hepatocytu. Touto unikátní charakteristikou HDV, který se vzájemně ovlivňuje s HBV, ale zároveň je schopen perzistence bez přítomnosti HBV, se vysvětluje, proč je tak obtížné vyléčit infekci HDV (3). Patogenetický mechanismus, kterým působí HDV na jaterní buňky, není zatím znám. HDV infikuje pouze hepatocyty, extrahepatální projevy infekce HDV nebyly zatím popsány.

HDV může infikovat vnímavého hostitele současně s HBV (koinfekce) nebo superinfikovat osobu chronicky infikovanou HBV. HBV/HDV koinfekce obvykle vede k akutní hepatitidě s širokým klinickým spektrem, od asymptomatického průběhu, přes mírnou hepatitidu až po akutní jaterní selhání. Závažné průběhy akutní hepatitidy jsou u HBV/HDV koinfekce častější než při monoinfekci HBV. Do chronicity však přichází jen malá část případů (kolem 2 %). Naopak superinfekce HDV na chronickou infekci HBV vede velmi často k těžké akutní hepatitidě, která přechází až v 90 % případů do chronické hepatitidy D (CHD), která je spojena se závažnějšími chronickými následky než monoinfekce HBV. Prokázána je častější a rychlejší progresse CHD do jaterní cirhózy, než je tomu u monoinfekce HBV.

Geograficky se vyskytují výrazné rozdíly v prevalenci HDV, které závisí na cestách přenosu infekce, sociálních a ekonomických podmínkách v dané oblasti, vakcinaci proti HBV, migračních vlnách a genetické heterogenitě HDV. Severní Evropa, Severní Amerika a Japonsko jsou tradičně považovány za oblasti s nízkou endemicitou HDV. Na druhé straně je infekce HDV velmi častá v jiných geografických oblastech či populačních skupinách, označovaných jako endemická ohniska. Nejvyšší prevalence je reportována z Mongolska, Pákistánu, Moldavska, subsaharské Afriky, centrální Asie, ostrovů v Pacifiku, Amazonie a východní Evropy (5, 6, 7). Odhaduje se, že v určitých kohortách osob v zemích se střední nebo nízkou ekonomickou úrovní je prevalence infekce HDV u HBsAg pozitivních osob mezi 10 a 70 %. Konkrétně se v této souvislosti mluví o subsaharské Africe, Indii, Mongolsku a západní Brazílii, kde je navíc vysoký výskyt infekce HBV. Migrace osob z těchto hyperendemických oblastí by mohla ovlivnit zatím příznivou epidemickou situaci v oblastech s nízkým výskytem HDV (5, 8).

HDV infekce je zatím v České republice ojedinělá – jedná se maximálně o několik desítek pacientů, a to téměř výlučně cizinců přicházejících z endemických oblastí, především z Mongolska a jiných asijských zemí. S rostoucí migrací osob z endemických oblastí může incidence a prevalence hepatitidy D v naší zemi rychle narůstat. Podle odhadu odborníků je prevalence HCV mezi HBsAg pozitivními pacienty v České republice okolo 1 %.

Komplikacemi virové hepatitidy D může být fulminantní hepatitida, rychlá progresse chronické hepatitidy do jaterní cirhózy, dekompenzace jaterní cirhózy či vývoj HCC. Jaterní proces je akcelerován při současně infekci HIV/HBV/HDV.

## Screening infekce HDV

- Screening na přítomnost anti-HDV protilátek by měl být proveden validovaným testem alespoň jednou u všech HBsAg pozitivních jedinců.

- Opětné testování na anti-HDV protilátky by mělo být provedeno u HBsAg-pozitivních osob, kdykoli je to klinicky indikováno (např. v případě vzplanutí aktivity aminotransferáz nebo akutní dekompenzace chronického onemocnění jater) a může být provedeno 1x ročně u těch, kteří zůstávají v riziku infekce.

Tři velké metaanalýzy publikované v poslední době prokázaly přítomnost protilátek anti-HDV ve všeobecné populaci mezi 0,11 % a 0,98 %, u všech HBsAg pozitivních mezi 4,5 % a 13,02 % a ve 14,6–18,6 % mezi osobami navštěvujícími hepatologická pracoviště. Tato čísla korespondují s odhadem, že celosvětově se někdy v průběhu života infikovalo HDV 12–72 milionů osob (6, 7, 8). Zatímco Evropská asociace pro studium jater (EASL) a Asijsko-Pacifická asociace pro studium jater (APASL) doporučují testovat všechny HBsAg pozitivní osoby na přítomnost protilátek anti-HDV (9, 10), Americká asociace pro studium jater (AASLD) doporučuje toto testování jen pro rizikové skupiny obyvatelstva (11). Zkušenosti ukazují, že při aplikování amerického přístupu k testování uniká významná část (kolem 19 %) osob s pozitivitou anti-HDV stanovení diagnózy. Navíc je třeba si uvědomit, že i v zemích, kde je doporučeno testovat všechny HBsAg pozitivní osoby, se tak velmi často neděje. Tím zůstává významná část lidí infikovaných HDV neobjevena. Nejúčinnější se při screeningu infekce jeví metoda reflexního testování, která je založena na automatickém testování přítomnosti protilátek anti-HDV při průkazu positivity HBsAg. Aplikace reflexního testování vedla k pětinásobnému nárůstu průkazu infekce HDV. Většina diagnostikovaných osob byla mladá, 60 % z nich nemělo žádné rizikové faktory pro infekci HDV a 60 % nově diagnostikovaných již mělo pokročilou fibrózu (12). Všechna tato čísla ukazují na mimořádný význam reflexního testování všech HBsAg pozitivních osob. V České republice se tento přístup aplikuje jen v několika málo centrech.

## Diagnostika aktivní infekce HDV

- HDV RNA by měla být provedena u všech osob s průkazem protilátek anti-HDV, a to pomocí standardizované a senzitivní polymerázové řetězové reakce (PCR) s reverzní transkripcí, která je schopna prokázat aktivní infekci HDV.

Průkazem positivity protilátek anti-HDV (třídy IgG nebo celkových) lze identifikovat osoby, které se někdy ve svém životě infikovaly HDV. Anti-HDV protilátky perzistují i po eliminaci viru. Pro průkaz aktivní infekce HDV je proto nutná detekce přítomnosti HDV RNA v séru nebo v plazmě. Podle výsledků systematické review a metaanalýzy byla HDV RNA prokázána u 58,5 % osob s pozitivitou protilátek anti-HDV ze souboru více než 5 000 osob anti-HDV pozitivních (8).

V klinické praxi se používá široké spektrum komerčních i in-house esejí pro průkaz HDV RNA. Standardizované a validované PCR esejí v reálném čase nejsou v současnosti dostupné v naprosté většině zemí světa. V České republice provádí průkaz HDV RNA jen Národní referenční laboratoř pro virové hepatitidy Státního zdravotního ústavu a několik komerčních laboratoř. Jedná se o průkaz kvalitativní, maximálně semikvantitativní. Kvantitativní průkaz HDV RNA zatím není v naší republice dostupný.

Význam detekce HDV RNA standardizovanými a validovanými testy je o to větší, že neexistuje žádná alternativní metoda pro průkaz aktivní infekce HDV. HDAg lze detekovat u pacientů s akutní infekcí HDV jen asi 2 týdny, po kterých HDAg ze séra vymizí a objeví se protilátky. HDAg tedy nelze prokázat v pozdějších stádiích akutní infekce a u chronické infekce HDV, protože je vázán v imunitních komplexech, které tvoří s homologními protilátkami. Proto detekce HDAg nemá v klinické praxi význam. Protilátky anti-HDV IgM se objevují v průběhu akutní hepatitidy D jako první (v průběhu 2–3 týdnů po vzniku infekce) a pokud nedojde k přechodu infekce do chronicity, postupně ze séra mizí a jsou nahrazovány protilátkami anti-HDV IgG. U chronické hepatitidy D nacházíme pozitivní jak protilátky třídy IgM (výše jejich titru koreluje s aktivitou chronické hepatitidy), tak ve vysokém titru i protilátky třídy IgG. Hladina protilátek anti-HDV IgM dobře koreluje s aktivitou jaterního procesu u CHD. Nejde však o přímý průkaz replikace HDV a není proto vhodný pro její monitoraci (13).

Podle předběžných zpráv hladina HBV DNA koreluje s aktivitou nemoci a její progresí. Jsou však potřeba další důkazy pro toto tvrzení s použitím standardizovaných esejí pro kvantitativní průkaz HDV RNA. Hladina HDV RNA během chronické infekce HDV fluktuuje, může být dočasně neprokazatelná. Proto pro přesnou definici stavu infekce HDV nestačí jedno testování, ale je potřebné testovat opakovaně, a to nejméně 2x v intervalu 3–6 měsíců. Recentní studie popisují signifikantní pokles hladiny HBV DNA u osob dlouhodobě infikovaných HDV, a to zejména cirhotiků. Tento pokles hladiny HBV DNA může být spojen i s poklesem aktivity aminotransferáz (14, 15, 16).

### Průkaz markerů infekce HBV u pacientů s akutní nebo chronickou infekcí HDV

- U pacientů s akutní hepatitidou je nutný průkaz anti-HBc IgM pro rozlišení HBV/HDV koinfekce od superinfekce HDV na chronickou infekci HBV.
- HBeAg, protilátky anti-HBe a hladina HBV DNA by měly být testovány, protože aktivní infekce HBV může zhoršit průběh infekce HDV.

Diagnóza akutní HBV/HDV koinfekce je založena na současném průkazu markerů akutní infekce HBV (HBsAg, anti-HBc IgM a IgG) a akutní infekce HDV (anti-HDV IgM a IgG, HDV RNA v séru). Nejspecifičtějším markerem HBV/HDV koinfekce je pozitivita anti-HDV IgM současně s prů-

kazem vysokého titru anti-HBc IgM. CHD je většinou diagnostikována průkazem vysokého titru anti-HDV IgG, často spojeného s pozitivitou anti-HDV IgM, a pozitivitou HDV RNA v séru. Kvantifikace HBsAg má význam především při léčbě pegylovaným interferonem (PEG-IFN) α, protože pokles hladiny HBsAg během této léčby je příznivým prediktivním faktorem pro dosažení eliminace HDV (17).

### Kdy použít neinvazivní testy (NIT) detekce fibrózy a kdy jaterní biopsii u pacientů s hepatitidou D?

- Zatím jsou k dispozici pouze limitovaná data o korelaci histologického nálezu a výsledků NIT u pacientů s CHD.
- Zatím nebyly stanoveny cut-off hodnoty k posouzení pokročilosti jaterního procesu u CHD.
- Jaterní biopsie je doporučena v případech, kdy její výsledek může napomoci stanovení gradingu a stagingu jaterního procesu nebo stanovení přítomnosti jaterní cirhózy, pokud klinické projevy nebo výsledky zobrazovacích metod nedávají dostatečnou jistotu.

### Kteří pacienti s CHD jsou ve vyšším riziku progresse onemocnění?

- Mezi faktory, které je třeba vzít do úvahy při posuzování vyššího rizika progresse onemocnění u CHD, patří elevace aktivity aminotransferáz, vyšší hladina gama-glutamyltransferázy (GGT), pokročilé stadium jaterního onemocnění, perzistence HDV RNA, vysoká hladina HBV DNA v séru, koinfekce s jinými viry, abúzus alkoholu, obezita a diabetes mellitus.

Pozitivní a negativní faktory ovlivňující závažnost jaterního postižení při infekci HDV jsou v tabulce 1 (3).

Podle výsledků švédské studie s 337 anti-HDV pozitivními pacienty, z nichž 233 bylo viremických, bylo riziko jaterní cirhózy 3,8x a HCC 2,6x vyšší u viremických pacientů než u pacientů s negativitou HDV RNA. Prevalence jaterní cirhózy byla v době stanovení diagnózy infekce HDV u viremických pacientů 29,6 %, zatímco u neviremických 8,8 %. Pravděpodobnost absence jaterní cirhózy byla u viremických osob po 5, 10 a 15 letech sledování 82 %, 64 % a 51 %. Rovněž původ infikovaných osob se ukázal jako nezávislý předpovědní faktor pro vznik závažných konečných stadií chronické infekce HDV. Naprostá

**Tab. 1.** Příznivé a nepříznivé faktory, které ovlivňují závažnost onemocnění při chronické infekci HDV (3)

Mírnější onemocnění	Závažnější onemocnění
HDV genotyp 2 a 5	Genotypy 1 nebo 3 (?)
Virologická odpověď na léčbu PEG-IFN	Perzistující HDV RNA/vyšší virová nálož (?)
Nižší zánětlivě nekrotický proces (AST/ALT)	Replikace HBV/genotyp HBV (?)
	Koinfekce HIV, HCV
	Vyšší věk
	Mužské pohlaví
	Geografický původ infikované osoby
	Vyšší zánětlivě nekrotický proces (AST/ALT)
	Vyšší GGT/nížší pseudocholinesteráza
	Diabetes mellitus/obezita
	Abúzus alkoholu

většina (82 %) osob se závažným průběhem nepocházela z Evropy, 44,8 % jich bylo z Asie (18).

V současnosti je známo 8 genotypů HBV, 1–8. Genotyp 1 je celosvětově rozšířen a infekce tímto genotypem probíhá většinou závažněji než infekce genotypem 2, který je převážně asijský a průběh infekce je mírnější. Genotyp 3 se vyskytuje v Jižní Americe a klinický průběh infekce je nejzávažnější. Infekce genotypem 4 byla popsána na Tchaj-wanu a v Japonsku a infekce genotypy 5–8 v různých zemích střední a západní Afriky. Infekce genotypem 5 pravděpodobně vede k pomaleji progredující CHD s lepší odpovědí na PEG-IFNa. Jsou však potřeba další studie, které by lépe popsaly vliv genotypů HDV a HBV, původu infikovaných osob, vlivů hostitelských a zevních na závažnost progresu onemocnění.

Trojité infekce HDV/HBV/HCV většinou vede k závažnějšímu průběhu onemocnění než duální infekce HDV/HBV. HDV je většinou dominujícím virem při této kombinované infekci.

Vyšší aktivita ALT a AST je doprovodným markerem aktivity jaterního onemocnění. Jejich aktivita v průběhu CHD většinou klesá, což platí především pro pacienty s jaterní cirhózou. Vyšší aktivitu GGT nacházíme často u pacientů s jaterní steatózou, obezitou a diabetem, tedy komorbiditami, které jsou spojeny s agresivnějším průběhem chronických virových hepatitid obecně. Proto by pacienti s CHD měli být vedeni ke zdravému životnímu stylu, který omezí vliv těchto metabolických faktorů (18, 19, 20).

## Surveillance HCC u CHD

- Surveillance HCC u pacientů s CHD a pokročilou fibrózou nebo cirhózou je založena na ultrasonografickém vyšetření jater opakovaném každých 6 měsíců, bez ohledu na anti-HDV terapii.

Doporučení pro surveillance HCC jsou u CHD stejná jako u jiných chronických hepatitid ve stadiu pokročilé jaterní fibrózy nebo jaterní cirhózy. U CHD však zatím nejsou jasně stanoveny cut-off hodnoty k posouzení pokročilosti jaterního procesu při elastografickém vyšetření jater. Proto je třeba vzít do úvahy klinické projevy pokročilého jaterního onemocnění, výsledky zobrazovacích a laboratorních vyšetření. Podle výsledků několika klinických studií jsou pacienti s CHD ve větším nebezpečí vzniku HCC než osoby monoinfikované HBV. Toto zvýšené riziko HCC je udáváno různě, ale jedná se nejméně o dvojnásobek (21). Na rozdíl od chronické hepatitidy B a C, kde je hlavním rizikovým faktorem pro vznik HCC jaterní cirhóza, u CHD to zatím nebylo přesvědčivě prokázáno. Situace je dále komplikována skutečností, že izolované výsledky testů APRI, FIB-4, Fibrotestu a Fibroscanu nejsou přesnými prediktory přítomnosti jaterní cirhózy u daného pacienta. Kombinací výsledků těchto metod lze dosáhnout přesvědčivějšího výsledku – APRI < 2 nebo FIB-4 < 3,27 a Fibroscan < 12,5 kPa pravděpodobně vylučují jaterní cirhózu u pacienta s CHD (22).

Než bude k dispozici více informací o výskytu HCC u pacientů s CHD bez jaterní cirhózy, zdá se racionální doporučit surveillance HCC u pacientů s pokročilou jaterní fibrózou, zejména těch s dalšími rizikovými faktory pro vznik HCC: abúzus alkoholu, kouření, obezita,

rodinná anamnéza HCC, potenciální možnost expozice aflatoxinům (zejména u osob ze subsaharské Afriky) a HIV nebo HCV koinfekcí (3).

Mechanismus vedoucí ke vzniku HCC u osob s CHD nebyl zatím vysvětlen. Onkogenní potenciál HBV je sice dobře znám, ale molekulární charakteristiky HCC u osob s infekcí HDV se liší od HCC od osob s monoinfekcí HBV (23).

Zatím nebylo jasně prokázáno, zda pozitivita HDV RNA v séru a její výše ovlivňují vznik HCC. Proto by měla probíhat surveillance HCC u HDV RNA pozitivních i negativních osob s pokročilou jaterní fibrózou nebo cirhózou (18, 24).

Infekce genotypem 1 HDV je dle výsledků klinických studií spojena se signifikantně vyšším rizikem vzniku cirhózy (25). Při trojnásobné infekci HDV/HBV/HIV je 6–9x vyšší riziko HCC ve srovnání s duální infekcí HBV/HIV (26, 27).

Cílem surveillance HCC je diagnostikovat nádor v časném stadiu, kdy je možná kurativní terapie. Monitorování hladiny alfa-fetoproteinu (AFP) je nedostatečně přesné pro účinnou surveillance HCC. Kombinací sonografického vyšetření a monitorování hladin AFP lze u pacientů s jaterní cirhózou zvýšit pravděpodobnost detekce časného HCC, ale za cenu nárůstu falešně pozitivních výsledků. Proto EASL i AASLD doporučení uvádějí, že monitorování AFP je dobrovolné a nepovinné (28, 29).

Pokud je sonografické vyšetření jater obtížné či neproveditelné (zejména u těžké obezity a steatózy jater), lze využít jiné zobrazovací metody – CT nebo MRI s kontrastem.

Protože má surveillance HCC zlepšit přežívání pacientů s HCC, je nákladově efektivní (cost-effective) pouze u pacientů vhodných pro léčbu HCC nebo transplantaci jater (3).

## Monitorování pacientů s CHD a jejich selekce pro léčbu

- Pacienti s CHD by měli být sledováni v intervalu 6–12 měsíců – bilirubin, ALT, AST, GGT, krevní obraz, ultrasonografie jater při vstupním vyšetření a dále dle pokročilosti procesu, NIT.
- Součástí vyšetření by mělo být kvantitativní stanovení HDV RNA, HBV DNA a HBsAg v séru.

Při iniciálním vyšetření je nutné stanovit fázi HDV/HBV koinfekce a posoudit aktivitu, stadium a případné kofaktory jaterního onemocnění. Nejméně 25 % pacientů s infekcí HDV má jaterní cirhózu již při vstupním vyšetření, a to i v mladém věku (30). Perzistence HDV RNA se považuje za nepříznivý prognostický ukazatel, ale může dojít ke spontánnímu vymizení až u 28 % sledovaných, což může být spojeno s redukcí aktivity aminotransferáz. Zda má spontánní vymizení HDV RNA pozitivní vliv na dlouhodobou prognózu, si vyžaduje další výzkum (24). Kvantitativní stanovení HDV RNA v séru by mělo být prováděno u neléčených pacientů minimálně jednou ročně. V případě spontánního vymizení by se mělo kvantitativní vyšetření HDV RNA opakovat za 3–6 měsíců, aby se rozlišila definitivní eliminace od fluktuací virové replikace. U pacientů s pokročilou fibrózou nebo jaterní cirhózou by mělo klinické a biochemické sledování pokračovat bez ohledu na vymizení HDV RNA, protože

k progresi onemocnění může dojít i poté. To platí i pro použití zobrazovacích metod.

HBV DNA a HBsAg by měly být kvantitativně monitorovány jednou ročně a pokaždé, když dojde k výraznějšímu vzestupu aktivity ALT nebo hladiny HDV RNA. K relapsům infekce HBV může dojít v případech eliminace infekce HDV. Na druhé straně byly popsány i případy významného poklesu hladiny HBsAg nebo úplné vymizení HBsAg po vymizení HDV RNA ze séra (3).

### Které pacienty s CHD antivirově léčit?

- U všech pacientů s chronickou hepatitidou D by měla být zvážena antivirová léčba.
- U pacienta s dekompenzovanou cirhózou by měla být zvážena možnost transplantace jater.
- Pacienti s HCC by měli být posuzováni na individuální bázi, zda je u nich antivirová léčba indikována.

CHD je progresivní jaterní choroba, u které je spontánní remise poměrně vzácná. K akceleraci progresu do jaterní cirhózy může dojít náhle i u pacientů s dlouhodobě mírným jaterním onemocněním. Rychlost progresu do jaterní cirhózy může být velmi rychlá. Určujícím faktorem pro progresi onemocnění je perzistence virové replikace a léčbou navozená suprese virové replikace má klinický benefit. Proto všichni pacienti s CHD jsou potencionálními kandidáty antivirové léčby (3).

### Antivirová léčba pacientů s CHD?

- Léčba IFNa se používá v léčbě CHD již od 90. let 20. století. Její úspěšnost je však nízká a limitujícími faktory jsou kontraindikace a závažné nežádoucí účinky.
- U všech pacientů s CHD a kompenzovaným onemocněním jater by měla být zvážena léčba bulevirtidem (BLV).
- Optimální dávka BLV a délka léčby dosud nebyly stanoveny. Dokud nebudou k dispozici další informace, používá se pro dlouhodobou léčbu CHD BLV v denní dávce 2 mg podkožně.
- U pacientů bez kontraindikací a bez intolerance PEG-IFNa lze zvážit kombinovanou léčbu BLV a PEG-IFNa.

Až do roku 2020 byla léčba založená na IFNa jedinou možností léčby CHD. Postupně se ukázalo, že léčba PEG-IFNa je účinnější než léčba klasickým (konvenčním, standardním) IFNa – 25 vs. 17 % virologické odpovědi na konci 48týdenní léčby. Následně však u více než poloviny dosud úspěšně léčených pacientů došlo po léčbě k virologickému relapsu. Prodloužením doby léčby PEG-IFNa na 2 roky se podle výsledků většiny klinických studií úspěšnost léčby nezvýšila (31, 3).

Bulevirtid (BLV) je syntetickým lipopeptidem skládajícím se ze 47 aminokyselin z domény preS1 velkého proteinu HBsAg, který se váže na NTCP, a tím brání stupu HDV do hepatocytu. V klinických studiích byla testována úspěšnost a bezpečnost léčby BLV v dávkách 2, 5 a 10 mg jednou denně, a to samostatně, nebo v kombinaci s PEG-IFNa. Jako virologická odpověď na léčbu BLV byl stanoven pokles hladiny HDV RNA  $\geq 2$  dekadické logaritmy, biochemická odpověď je definována

jako normalizace aktivity ALT. Termín kombinovaná odpověď potom zahrnuje dosažení virologické i biochemické odpovědi. Kromě toho se ve výsledcích klinických studií s BLV často hodnotí dosažení negativity HDV RNA.

Podle výsledků klinické studie fáze 2 (MYR202), které byly podpořeny interim analýzou dosud probíhající studie fáze 3 (MYR301), nepřináší vyšší dávka BLV (10 mg) žádný benefit oproti dávce 2 mg jednou denně. V souladu s tím byla léčba BLV 2 mg nebo 10 mg spojena s poklesy HDV RNA o  $\geq 2$  log ve 48. týdnu o 71 % a 76 % pacientů. Po 1 roce léčby dosáhlo v kohortě léčené 2 mg BLV negativní HDV RNA a kombinované odpovědi 12 % resp. 45 % léčených, a ve skupině léčených 10 mg BLV to bylo 20 % a 48 %. Protože dosud nebyla stanovena optimální doba léčby BLV, nebylo zatím možné posoudit setrvalou virologickou odpověď, protože léčba BLV se ve studiích neukončovala (32).

V červenci 2020 dostal BLV od Evropské lékové agentury (EMA) podmíněně oprávnění k použití pro léčbu CHD s kompenzovaným jaterním onemocněním, s doporučením pokračovat v léčbě BLV, dokud je patrný klinický benefit. Podmíněná registrace byla změněna na standardní registraci v červenci 2023.

Imunomodulační aktivita a protivirová účinnost IFNa proti HBV i HDV, představují racionální podklad pro kombinovanou léčbu BLV a PEG-IFNa. Jakkoliv se zdá kombinovaná léčba atraktivní pro časově limitovanou léčbu CHD, jsou potřeba další klinické studie k potvrzení nebo vyvrácení tohoto předpokladu (33). V současné klinické praxi by bylo možné nabídnout kombinovanou léčbu pacientům bez kontraindikací a s dobrou snášenlivostí léčby PEG-IFNa, a to v rámci klinických protokolů (3).

V klinických studiích byla léčba BLV dobře tolerována, byla bez závažných lékových interakcí a nutnosti léčbu ukončit. Menší část pacientů udávala mírné nežádoucí symptomy: únavu, nauzeu, bolest hlavy, závratě, pokles hladiny leukocytů a trombocytů a mírnou reakci v místě vpichu. Tyto nežádoucí účinky většinou nevyžadovaly specifickou léčbu. Protože BLV inhibuje transportní funkci NTCP pro žlučové kyseliny, došlo ve všech klinických studiích k přechodnému vzestupu hladiny celkových žlučových kyselin. Tento vzestup byl vyšší při dávce BLV 10 mg než při dávce 2 mg, ale byl asymptomatický a nedošlo ani k pruritu (34, 35, 36).

Blokáda hepatocelulární absorpce žlučových kyselin při léčbě bulevirtidem má pozitivní metabolický efekt. Dochází k poklesu celkového cholesterolu a vzestupu protektivního HDL cholesterolu (37). Pokud je to možné, doporučuje se nepodávat během léčby BLV substráty NTCP, což jsou některé statiny (fluvastatin, atorvastatin, pravastatin nebo rosuvastatin) a hormony štítnice. Současné podávání BLV a tenofoviru vedlo u zdravých dobrovolníků ke sníženému vylučování midazolamu, který je substrátem CYP3A. Obecně se doporučuje před léčbou BLV zkontrolovat potencionální lékové interakce, i když jsou poměrně vzácné.

V současnosti neexistuje schválená léčba pro pacienty s dekompenzovanou cirhózou na podkladě chronické infekce HDV. U takových pacientů je třeba posoudit možnost transplantace jater.

U nemocných s CHD a HCC je primární léčba HCC, a to včetně jaterní transplantace. Antivirová léčba by měla být posouzena na individuální bázi podle celkové prognózy a možných benefitů (3).

## Kdy podávat nukleotidová nebo nukleosidová analoga (NA) proti HBV u pacientů s CHD?

- NA by měla být podávána u pacientů s dekompenzovanou jaterní cirhózou bez ohledu na to, zda je HBV DNA detekovatelná.
- NA by měla být podávána u pacientů s kompenzovanou jaterní cirhózou, u kterých je HBV DNA detekovatelná.
- NA by měla být podávána u pacientů bez jaterní cirhózy, u kterých je HBV DNA vyšší než 2 000 IU/ml.

Několik studií prokázalo, že během doby dochází k významným fluktuacím replikace HDV i HBV. Progresivní pokles HDV RNA nebo její vymizení může vést u pokročilých jaterních procesů k rekurenci replikace HBV. Navíc BLV blokuje vstup HDV i HBV do hepatocytu, tedy interferuje se životním cyklem obou virů, což může vést k reaktivaci HBV v případě ukončení léčby BLV. Proto by se mělo uvažovat o podání NA v době ukončení léčby BLV a pokud dojde k relapsu replikace HBV (24, 16, 38).

## Profylaxe rekurence HDV po transplantaci jater

- Pacient transplantovaný pro CHD by měl po transplantaci dostávat hyperimunní imunoglobulin proti HBV (HBIG) v kombinaci s NA s vysokou genetickou bariérou proti vzniku rezistence.
- Postupně narůstá počet informací o možnosti vysadit HBIG po 1–2 letech a pokračovat jen v podávání NA. Je potřeba více studií pro potvrzení tohoto přístupu.

Během posledních 15 let počet transplantací pro CHD překonal počet transplantací pro konečná stadia infekce HBV. Od konce 80. let 20. století je transplantace jater schválena jako zásadní terapeutický postup u pacientů s konečnými stadii CHD, s dobrým přežíváním, a to i přes velmi častou rekurenci HDV ve štěpu (více než 70 %). Rekurující hepatitida D ve štěpu však bývá ve většině případů mírná a nevede k progresivní jaterní chorobě, pokud nedojde současně k rekurenci floridní infekce HBV. Proto je kladen velký důraz na zábranu rekurence HBV ve štěpu (39, 40).

NA s vysokou genetickou bariérou proti vzniku rezistence jsou tenofovir disoproxil fumarát (TDF), tenofovir alafenamid (TAF) a entekavir (ETV). Vzhledem k nefrotoxicitě, která může být potencována současným podáváním kalcineurinových inhibitorů, je lepší se v po-transplantačním období vyhnout TDF, pokud je to možné (9).

## Monitorování v průběhu léčby a po jejím skončení

- Virologická odpověď na léčbu HDV by měla být stanovena během a po terapii.
- HDV RNA by měla být kvantifikována každých 6 měsíců během léčby a kdykoli existuje klinická indikace.
- V případě léčby PEG-IFNa by měla být HDV RNA stanovena v době ukončení léčby a za 6 a 12 měsíců po léčbě.
- V případě ukončení léčby BLV by měla být testována HDV RNA v době ukončení léčby, po 1, 3, 6, 12 měsících a poté každý rok pro sledování relapsu replikace viru.

- Vyšetření HBsAg by se mělo dělat jednou ročně v průběhu léčby a po jejím skončení.
- Při léčbě PEG-IFNa má význam provádět kvantifikaci HBsAg každých 6 měsíců v průběhu léčby a každých 12 měsíců po skončení terapie.
- HBV DNA by měla být stanovena každých 6 měsíců u pacientů, kteří nejsou na léčbě NA, po ukončení léčby BLV může být nutné častější testování hladiny HBV DNA.
- Během antivirové léčby by mělo být prováděno testování biochemických markerů aktivity jaterního onemocnění (tj. aminotransferáz), krevního obrazu a navíc jaterních funkčních testů kdykoli je to klinicky indikováno.
- Frekvence testování biochemických ukazatelů by měla být alespoň každých 3–6 měsíců, s načasováním modifikovaným podle stadia jaterního onemocnění a typu léčby. V případě léčby PEG-IFNa se tato vyšetření provádějí v době ukončení léčby, 6 a 12 měsíců po léčbě a potom jednou ročně. V případě přerušení léčby BLV by mělo být provedeno testování provedené v době přerušení léčby a nejméně po 1, 3, 6 a 12 měsících nebo častěji dle klinické potřeby.
- Stanovení tuhosti jater (NIT) může být prováděno ročně během a po antivirové léčbě CHD.
- Biopsie jater by měla být provedena u pacientů během a/nebo po antivirové léčbě tam, kde by histologická diagnóza pomohla klinickému rozhodování.
- Během a po skončení antivirové léčby by měli být pacienti monitorováni vzhledem k možnosti vzniku klinických projevů jaterní dekompenzace.

Cílem léčby CHD je snížit nebezpečí progresse chronické hepatitidy, snížit incidenci jaterní cirhózy, jaterní dekompenzace, HCC a mortality na jaterní onemocnění. Dalším cílem je zlepšení kvality života pacientů s CHD. Klinické cíle léčby CHD je zatím obtížné stanovit. U chronické infekce HBV nebo HCV je klinických cílů dosaženo supresí virové replikace. V klinických studiích hodnotících efekt antivirové léčby CHD je dosažení virologické, biochemické nebo kombinované odpovědi jen „zástupným“ cílem, který má hodnotit efektivitu léčby. V současnosti jsou k dispozici jen důkazy o korelaci dosažení těchto cílů s klinickým benefitem jen u léčby PEG-IFNa, zatímco studie s BLV stále probíhají (3).

## Budoucí možnosti léčby CHD

Lepším poznáním životního cyklu HDV a vzájemného působení viru a hostitelského hepatocytu se objevily nové terapeutické cíle pro antivirovou léčbu CHD. Blokáda NTCP vedoucí k zábraně vstupu viru do buňky je díky BLV již v klinické praxi. Další možný přístup představuje zábrana prenylace L-HDAg, který je nezbytný pro morfogenezi HDV. HBsAg má klíčovou roli při vstupu HDV do jaterní buňky a pro produkci zralých virionů, proto nově vyvíjené léky interferující s produkcí HBsAg mohou představovat nové terapeutické možnosti proti HDV.

Lonafarnib (LNF) je orálně podávaný lék, který byl původně vynalezen jako onkologický lék, protože interferuje s regulací buněčného cyklu, inhibuje aktivitu farnesyltransferázy v prostředí infekce HDV a blokuje farnesylylaci L-HDAg, která je nezbytná pro tvorbu virionu HDV. Podle předběžných výsledků klinických studií je LNF, pravděpodobně v kombinaci s PEG-IFNa,

kandidátním lékem pro časově omezenou léčbu CHD. Jeho účinnost a bezpečnostní spektrum je nutné prověřit v dalších klinických studiích (3).

*Tento doporučený postup byl schválen výbory SIL ČLS JEP a ČHS ČLS JEP v roce 2023.*

## LITERATURA

- Husa P, et al. Diagnosis and therapy of hepatitis B virus infection: Czech national guidelines. Date of release: September 2017. *Klin. Mikrobiol. Infekční Lek.* 2017;23:148-164.
- Husa P, et al. Diagnosis and therapy of hepatitis B virus infection – Czech national guidelines. *Gastroenterol. Hepatol.* 2017;71:419-437.
- Brunetto MR, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis delta virus. *J. Hepatol* 2023;79:433-460.
- Walker PJ, et al. Changes to virus taxonomy and to the International Code of Virus Classification and Nomenclature ratified by the International Committee on Taxonomy of Viruses (2021). *Arch. Virol.* 2021;166:2633-2648.
- Papatheodoridi M, Papatheodoridis GV. Is hepatitis delta underestimated? *Liver Int.* 2021;41:38-44.
- Miao Z, et al. Estimating the Global Prevalence, Disease Progression, and Clinical Outcome of Hepatitis Delta Virus Infection. *J. Infect., Dis.* 2020;221:1677-1687.
- Chen H-Y, et al. Prevalence and burden of hepatitis D virus infection in the global population: a systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2019;68:512-521.
- Stockdale AJ, et al. The global prevalence of hepatitis D virus infection: Systematic review and meta-analysis. *J. Hepatol.* 2020;73:523-532.
- Lampertico P, et al. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J. Hepatol.* 2017;67:370-398.
- Sarin SK, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol. Int.* 2016;10:1-98.
- Terrault NA, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology.* 2018; 67:1560.
- Palom A, et al. Implementation of anti-HDV reflex testing among HBsAg-positive individuals increases testing for hepatitis D. *JHEP Rep.* 2022;4:100547.
- Buti M, Esteban R, Jardí R, et al. Serological diagnosis of acute delta hepatitis. *J. Med. Virol.* 1986;18:81-85.
- Romeo R, et al. High Serum Levels of HDV RNA Are Predictors of Cirrhosis and Liver Cancer in Patients with Chronic Hepatitis Delta. *PLOS ONE.* 2014;9:e92062.
- Ricco G, 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;25:911-919.
- Palom A, et al. One-quarter of chronic hepatitis D patients reach HDV-RNA decline or undetectability during the natural course of the disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2021;54:462-469.
- Caredda F, et al. Incidence of Hepatitis Delta Virus Infection in Acute HBsAg-Negative Hepatitis. *J. Infect., Dis.* 1989;159:977-979.
- Kamal H, 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.
- Berzigotti A, et al. Obesity is an independent risk factor for clinical decompensation in patients with cirrhosis. *Hepatology.* 2011;54:555-561.
- El-Serag HB, Hampel H, Javadi F. The Association Between Diabetes and Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review of Epidemiologic Evidence. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006;4:369-380.
- Zachou K, et al. Quantitative HBsAg and HDV-RNA levels in chronic delta hepatitis. *Liver Int.* 2010;30:430-437.
- Asselah T, et al. Improving the Accuracy of Non-Invasive Test for prediction of cirrhosis in CHD: insight from 230 patients from D-liver study. *J Hepatol.* 2021;75:S637-S638
- Diaz G, et al. Molecular Signature and Mechanisms of Hepatitis D Virus–Associated Hepatocellular Carcinoma. *Mol. Cancer. Res.* 2018;16:1406-1419.
- Caviglia GP, et al. The hepatitis D virus in Italy. A vanishing infection, not yet a vanished disease. *J. Adv. Res.* 2021;33:183-187.
- Roulot D, et al. Origin, HDV genotype and persistent viremia determine outcome and treatment response in patients with chronic hepatitis delta. *J. Hepatol.* 2020;73:1046-1062.
- Romeo R, et al. A 28-Year Study of the Course of Hepatitis Δ Infection: A Risk Factor for Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology.* 2009;136:1629-1638.
- Osiowy C, et al. Molecular epidemiology and clinical characteristics of hepatitis D virus infection in Canada. *JHEP Rep.* 2022;4:100461.
- Tzartzeva K, et al. Surveillance Imaging and Alpha Fetoprotein for Early Detection of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis: A Meta-analysis. *Gastroenterology.* 2018;154:1706-1718.e1.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.* 2018;69:182-236.
- Ricco G, et al. Highly dynamic changes of regional HBV epidemiology over two decades. *Dig. Liver, Dis.* 2023;55:519-526.
- Abdrakhman A, Ashimkhanova A, Almawi WY. Effectiveness of pegylated interferon monotherapy in the treatment of chronic hepatitis D virus infection: A meta-analysis. *Antiviral Res.* 2021;185:104995.
- Wedemeyer H, et al. A Phase 3, Randomized Trial of Bulevirtide in Chronic Hepatitis D. *N. Engl. J. Med.* 2023;389:22-32.
- Zhang Z, et al. Hepatitis D virus-induced interferon response and administered interferons control cell division-mediated virus spread. *J. Hepatol.* 2022;77:957-966.
- Bogomolov P, et al. Treatment of chronic hepatitis D with the entry inhibitor myrcludex B: First results of a phase Ib/IIa study. *J. Hepatol.* 2016;65:490-498.
- Wedemeyer H, 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;23:117-129.
- Wedemeyer H, et al. GS-13-Final results of a multicenter, open-label phase 2 clinical trial (MYR203) to assess safety and efficacy of myrcludex B in cwith PEG-interferon Alpha 2a in patients with chronic HBV/HDV co-infection. *J. Hepatol.* 2019;70:e81.
- Stoll F, et al. Metabolic Effect of Blocking Sodium-Taurocholate Co-Transporting Polypeptide in Hypercholesterolemic Humans with a Twelve-Week Course of Bulevirtide—An Exploratory Phase I Clinical Trial. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23:15924.
- Schaper M, 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;52:658-664.
- Samuel D, et al. Long-term clinical and virological outcome after liver transplantation for cirrhosis caused by chronic delta hepatitis. *Hepatology.*1995;21:333-339.
- Akarsu M, et al. Recommendations for Hepatitis B Immunoglobulin and Antiviral Prophylaxis Against Hepatitis B Recurrence After Liver Transplantation. *Turk. J. Gastroenterol.* 2021;2:712-719.