Gemeinsamer Bundesausschuss

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

und

Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2025-B-186-z Bulevirtid

Stand: August 2025

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA	
Bulevirtid **[Chronische Hepatitis D]** **Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO**	
Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Es sind außer Bulevirtid keine Arzneimittel im Anwendungsgebiet zugelassen.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	nicht angezeigt
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zum Wirkstoff Bulevirtid (Orphan-Bewertung): Beschluss vom 18.02.2021
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
Wirkstoff **ATC-Code** **Handelsname**	**Anwendungsgebiet** (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Bulevirtid J05AX28 Hepcludex	Zugelassenes Anwendungsgebiet: Hepcludex wird angewendet zur Behandlung einer chronischen Hepatitis-Delta-Virus (HDV)-Infektion bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 3 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg mit kompensierter Lebererkrankung, die im Plasma (oder Serum) positiv auf HDV-RNA getestet wurden.
	Es sind keine weiteren Arzneimittel im Anwendungsgebiet zugelassen.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen, SmPC, Stand 07/2025

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Vorgang: 2025-B-186-z (Beratung nach § 35a SGB V) Bulevirtid

Auftrag von:	Abt. AM
Bearbeitet von:	Abt. FB Med
Datum:	16. Juli 2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis 3
1 Indikation 4
2 Systematische Recherche 4
3 Ergebnisse 5
3.1 Cochrane Reviews 5
3.2 Systematische Reviews 5
3.3 Leitlinien 5
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie 20
Referenzen 22

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
DELBI	Deutsches Leitlinien-Bewertungsinstrument
ECRI	Emergency Care Research Institute
EK	Expertenkonsens
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HDV	Hepatitis-D-Virus
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NA	Nukleos(t)idanaloga
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
PEG-INF	Pegyliertes Interferon alfa-2a
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RNA	Ribonukleinsäure
RoB	Risk of Bias
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TDF	Tenofovir disoproxil fumarat
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung einer chronischen Hepatitis-Delta-Virus (HDV)-Infektion bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 3 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg mit kompensierter Lebererkrankung, die im Plasma (oder Serum) positiv auf HDV-RNA getestet wurden.

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Hepatitis-Delta-Virus durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (https://www.google.com/) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum der systematischen Literaturrecherche wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherchen am 07.07.2025 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Auflistung durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherchen ergaben insgesamt 88 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 5 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgt eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine geeigneten Cochrane Reviews identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Es wurden keine geeigneten systematischen Reviews identifiziert.

3.3 Leitlinien

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), 2021 [4,5]

Publiziert bei AWMF: AWMF-Register-Nr. 021-11

S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion

Zielsetzung/Fragestellung

Die Etablierung von Standards in der Prophylaxe, Diagnostik und Therapie von Hepatitis-B-Virusinfektionen, die die rationalen und evidenzbasierten Handlungsmöglichkeiten für behandelnde Ärzte vorstellen, zählen zu den Zielen der Leitlinienaktualisierung. Die Leitlinie richtet sich sowohl an Kinder und Jugendliche als auch an Erwachsene mit einer Hepatitis-B-Virusinfektion sowie Patienten mit Hepatitis-Delta-Koinfektion.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Erstveröffentlichung: 2004; Überarbeitung von: Juni 2021.

- Repräsentatives Gremium mit Patientenvertretung: trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft teilweise zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: trifft zu.

Recherche/Suchzeitraum:

- Auf der Basis einer Vorabrecherche wurden innerhalb der Arbeitsgruppen die Empfehlungen priorisiert, die aufgrund neuer Erkenntnisse überarbeitet werden mussten. Für diese Empfehlungen erfolgte eine systematische Leitlinienrecherche […] in PubMed und deutschsprachige Leitlinien auf der AWMF-Website.
- Empfehlungen, die für eine Leitlinienadaptation geeignet schienen, wurden in einer Leitliniensynopse zusammengefasst und die Empfehlungen sowie der Empfehlungsgrad übernommen, wenn eine Verknüpfung zur Primärliteratur hinterlegt war (Anhang II). Die Empfehlungen sind im Text mit LA (Leitlinienadaptation) markiert.
  - Einschlusskriterien für Leitlinien:
    - Anwendbarkeit auf die kaukasische Bevölkerung

  - Sprache deutsch oder englisch
  - Erscheinungsjahr: neuer als 2010
  - DELBI Bewertung > 0,5 in Domäne 3
- Für neue oder geänderte Empfehlungen, für die eine Leitlinienadaptation nicht durchgeführt werden konnte, wurden De-novo-Recherchen in PubMed durchgeführt.
  - Einschlusskriterien für De-novo-Recherche:
    - Studienart: Metaanalyse, Randomized Controlled Trial,
    - Multicenter Study, wobei Metaanalysen bevorzugt wurden
    - Sprache: Englisch
    - Zeitraum: 2010 bis aktuell
- Wurde weder eine Leitlinienrecherche noch eine De-novo-Recherche durchgeführt, sind die Empfehlungen als Expertenkonsens gekennzeichnet.

LoE

▸ **Tab. 2** Evidenzklassifizierung des Oxford Centre for Evidence-based Medicine 2009.

Klasse	Therapie	Diagnostik	Prognose
1a	Systematische Übersicht (SR)* von randomisierten, klinischen Studien (RCTs)	SR* von diagnostischen Klasse-1-Studien; CDR# von Klasse-1b-Studien aus verschiedenen Zentren	SR* von Inzeptionskohortenstudien; CDR#, validiert in verschiedenen Populationen
1b	Einzelne RCTs	Validierungskohortenstudie mit gutem Referenzstandard oder CDR getestet in einem Zentrum	Inzeptionskohortenstudie mit ≥ 80 % Follow-up; CDR#, validiert in einer Population
1c	Alles oder nichts	Absolute SpPins und SnNouts^	Alles-oder-nichts-Fallserien
2a	SR* von Kohortenstudien	SR* von diagnostischen Klasse-2-Studien	SR* von retrospektiven Kohortenstudien oder Placebo-Gruppen in RCTs
2b	Einzelne Kohortenstudie oder RCTs minderer Qualität	explorative Kohortenstudien mit gutem Referenzstandard; CDR# nach Ableitung oder validiert nur an Teilgruppen oder Datenbanken	Retrospektive Kohortenstudie oder Follow-up der Placebo-Gruppe in einem RCT; CDR# nach Ableitung oder validiert an Teilgruppen
2c	Outcome-Studien, ökologische Studien		Outcomes-Research-Studien
3a	SR* von Fall-Kontrollstudien	SR* von Klasse-3-Studien	
3b	Einzelne Fall-Kontrollstudie	Nicht konsekutive Studie oder ohne konsistent angewandten Referenzstandard	
4	(Fallserien oder) Kohorten-/Fall-Kontrollstudien minderer Qualität	Fall-Kontrollstudien, schlechter oder nicht unabhängiger Referenzstandard	Fallserien oder prognostische Kohortenstudien mäßiger Qualität
5	Expertenmeinung ohne explizite Bewertung der Evidenz oder basierend auf physiologischen Modellen, Laborforschung oder Definitionen	Expertenmeinung ohne explizite Bewertung der Evidenz oder basierend auf physiologischen Modellen, Laborforschung oder Definitionen	Expertenmeinung ohne explizite Bewertung der Evidenz, oder basierend auf physiologischen Modellen, Laborforschung oder Definitionen

* Systematisches Review mit Homogenität.
\# Clinical Decision Rule (Algorithmen oder Punktesysteme, die helfen, eine Prognose oder diagnostische Kategorie abzuschätzen).
^ SpPins haben eine so hohe Spezifität, dass sie die definitive Diagnose stellen; SnNouts haben eine so hohe Sensitivität, dass ein negatives Ergebnis die Diagnose ausschließt.

GoR

▶ **Tab. 3** Schema zur Graduierung von Empfehlungen.

Empfehlungsgrad (nur S3)	Beschreibung	Syntax
A	starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	offen	kann

Negative Empfehlungen werden entsprechend formuliert.

▶ **Tab. 4** Einteilung der Konsensusstärke.

Konsens	% Zustimmung
Starker Konsens	>95
Konsens	>75–95
Mehrheitliche Zustimmung	>50–75
Kein Konsens	<50

Sonstige methodische Hinweise

- Die Gültigkeit wird auf 5 Jahre geschätzt (2026). Die Überarbeitung wird durch den Leitlinienbeauftragten der DGVS initiiert werden.

Empfehlungen:

4.11 Wie ist das Management von Patienten, die ein Organ eines HBsAg-positiven Spenders erhalten?

EMPFEHLUNG 4.11.5

Patienten mit einer Hepatitis-Delta-Virusinfektion sollten keine HBsAg-positive Spenderleber erhalten [EK].

Konsens: 97,8 % (Delphi-Runde)

Neu 2020

Hintergrund:

Bei Patienten mit einer Hepatitis Delta sollten keine HBsAg-positiven Spenderlebern verwendet werden. Ein Rezidiv der Hepatitis Delta ist wahrscheinlich und trat in einer kleinen Fallserie in beiden HDV-infizierten Patienten auf, die ein HBsAg-positives Organ erhielten. [294]

Management der relevanten HBV-Koinfektionen

6.1 Bei welchen Patienten mit HBV/HDV-Infektion soll eine Therapie durchgefuhrt werden? Wie soll die antivirale Therapie durchgefuhrt werden?

EMPFEHLUNG 6.1.1

Der Einsatz von pegyliertem Interferon alfa (PEG-IFN) soll bei allen Patienten mit chronischer HBV/HDV-Koinfektion und einer kompensierten Lebererkrankung geprüft werden [2, A].

Konsens: 100 % (Konsensuskonferenz)

Geprüft 2020

EMPFEHLUNG 6.1.2

Die Therapiedauer mit PEG-IFN sollte mindestens 48 Wochen betragen [2, B]. Eine Therapieverlängerung kann bei einem Abfall des HBsAg und guter Verträglichkeit mit dem Ziel eines HBsAg-Verlustes erwogen werden [EK].

Konsens: 97,8 % (Konsensuskonferenz)

Modifiziert 2020

Evidenztabelle siehe Leitlinienreport Anhang III

Hintergrund:

Eine chronische HDV-Infektion ist im Vergleich zu Patienten, die nur mit HBV infiziert sind, mit einem höheren Risiko für die Entwicklung einer Leberzirrhose verbunden. Dies wurde in Kohortenanalysen aus den 1980er- und 1990er-Jahren gezeigt und kürzlich in mehreren systematischen Übersichten bestätigt (Evidenz 2a) [328–331].

Etwa 20 % aller Leberzirrhosen bei HBsAg-positiven Patienten sind auf eine HDV-Koinfektion zurückzuführen. [331] Das relative Risiko für die Entwicklung einer Leberzirrhose war in einer Metaanalyse für Anti-HDV-positive Patienten 3,84-fach hoher als bei HBV-Monoinfizierten (95 %-KI, 1,79–8,24) [330].

Die HDV-Infektion ist zudem ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms. Eine Metanalyse zeigte ein relatives HCC-Risiko bei mit HBV/HDV koinfizierten Patienten von 1,3. Ein besonders hohes HCC-Risiko besteht für HBV/HDV/HIV-infizierte Patienten (OR 7,1). Insgesamt lies sich das erhöhte HCC-Risiko allerdings nur für asiatische Patientenkohorten nachweisen (Evidenz 2a) [332].

Die 5-Jahres-Mortalitat ist bei Patienten mit chronischer Hepatitis B/D gegenüber Patienten mit alleiniger Hepatitis B ungefähr verdoppelt (Evidenz 2b) [328, 329].

Unter den 8 bekannten HDV-Genotypen [333] scheint der in Deutschland vorherrschende HDV-Genotyp 1 mit einem schlechten Überleben bei chronischer Infektion assoziiert zu sein. [334] Bei Einwanderern aus Westafrika findet sich dagegen häufig der HDV-Genotyp 5, der mit einem besseren Ansprechen auf eine antivirale Therapie mit pegyliertem Interferon alfa vergesellschaftet zu sein scheint (Evidenz 3b) [335, 336].

Pegyliertes Interferon alfa (PEG-IFN) ist zur Therapie der Hepatitis B zugelassen und hat auch eine Wirkung gegen HDV. [337] Unter einer Interferon-alfa-Therapie (Standard Interferon oder PEG-IFN) zeigen sich HDV-RNA-Suppressionen von bis zu 47 %. Die höchsten Ansprechraten sind in kleineren Kohortenstudien dokumentiert.

In den 2 großen kontrollierten, prospektiven HIDIT-Studien betrug die Ansprechrate zum Therapieende 23–48 %, und 24 Wochen nach Therapieende wiesen nur etwa 25 % der Patienten eine negative HDV-RNA auf (Evidenz 1b) [338, 339].

Im weiteren Langzeitverlauf hatten allerdings ca. 50 % der untersuchten Patienten einen spaten HDV-RNA Relapse (Evidenz 2b) [340].

Eine erfolgreiche Therapie mit Interferon alfa ist mit einem günstigeren Langzeitverlauf assoziiert. Das Risiko, klinische Komplikationen einer Leberzirrhose zu entwickeln, war bei Patienten, die mit pegyliertem Interferon alfa behandelt wurden, in Kohorten in Ankara [341], Hannover [342], Frankreich [336] und Schweden [343] geringer. Ein negatives Testergebnis für HDV-RNA war mit einem günstigeren klinischen Verlauf assoziiert (Evidenz 2b).

Wenn zusätzlich zur negativen HDV-RNA ein HBsAg-Verlust erreicht wurde, konnte ein sehr günstiger Langzeitverlauf beobachtet werden [342, 344].

Die Frage, ob ein relativer HDV-RNA-Abfall bei noch nachweisbarer HDV-RNA (zum Beispiel um das 100-Fache (2 Log-Stufen)) bereits die Prognose verbessert, wird kontrovers diskutiert [345].

Nukleosidanaloga und Nukleotidanaloga zur Behandlung der chronischen Hepatitis B haben keine direkte antivirale Wirksamkeit gegen HDV (Evidenz 1b). [338] Ein möglicher Nutzen der NA-Therapie bei der HBV/HDV-Koinfektion wird unter 6.1.3 diskutiert.

Die Bedeutung neuer antiviraler Therapien gegen HDV, die sich in klinischer Entwicklung befinden, wird derzeit in Phase-2-und Phase-3-Studien untersucht [100]. Der Prenylierungsinhibitor Lonafarnib wird als Monotherapie über 48 Wochen und in Kombination mit PEG-Interferon alfa-2a untersucht. Der HBV-Eintrittshemmer Bulevirtid wird in 2 verschieden Dosen (2mg und 10mg s. c. täglich) über 2 und 3 Jahre getestet. Eine vorläufige Zulassung von Bulevirtid ist im Juli 2020 für Hepatitis-D-Patienten mit kompensierter Lebererkrankung durch die EMA erfolgt. Fallberichte zur Therapie mit Bulevirtid zeigen eine Verbesserung der ALT auch bei Patienten mit Leberzirrhose (Evidenz 4) [346].

Für den Einsatz von Bulevirtid bei Patienten mit chronischer Hepatitis B/D wird zeitnah ein Addendum erstellt.

Anmerkung: Die Herstellerfirma des PEG-Interferon alfa-2a hat im Juli 2020 angekündigt, dieses weltweit vom Markt zu nehmen. Aktuelle Projektionen gehen von einer Verfügbarkeit in Deutschland bis zum Jahresende 2022 aus. Der Marktruckzug betrifft alle Handelsformen; es besteht kein Zusammenhang mit der Sicherheit oder Wirksamkeit des Produkts. Bis zur letzten Lieferung ist die bekannte Qualität gewährleistet. Der aktuelle Bestand des Arzneimittels wird abverkauft, eine Produktion findet nicht mehr statt (https://www.roche.de/medien/meldungen/Mittelfristig-laeuft-Pegasys-aus-Alle-1-5163.html). Wir werden rechtzeitig ein Addendum veröffentlichen.

EMPFEHLUNG 6.1.3

Bei nachweisbarer HBV-Replikation können Nukleos(t)idanaloga (NA) gegen HBV eingesetzt werden [EK].

Konsens: 97,8 % (Konsensuskonferenz)

Neu 2020

Hintergrund:

Nukleos(t)idanaloga (NA) gegen HBV haben keine direkte antivirale Wirksamkeit gegen HDV. Es liegen negative Studien fur Famciclovir [349], Lamivudin [350], Entecavir (Evidenz 3b) [351] und Adefovir (Evidenz 1b) [338] vor.

Ebenso zeigte Tenofovir (TDF) in Kombination mit PEG-IFN keinen zusätzlichen Effekt im Vergleich zu PEG-IFN allein (Evidenz 1b) [339]. In einer spanischen Kohorte von HBV/HDV/HIV-infizierten Patienten wurde allerdings bei 10 von 19 Patienten während einer Langzeittherapiemit Tenofovir (TDF) eine Abnahme der HDV-RNA beobachtet (Evidenz 3b) [352].

In einer Kohorte von HBV/HDV/HIV-infizierten Patienten aus der Schweiz, die eine Tenofovir-haltige antiretroviale Therapie erhielten, zeigten nur 28,6 % eine Reduktion der HDV-RNA von ≥ 2,0 log, und 14,3 % hatten innerhalb von 5 Jahren eine negative HDVRNA. Eine Reduktion des HBsAg konnte hier nicht dokumentiert werden (Evidenz 3b) [353].

Ob der Abfall der HDV-RNA bei einigen HBV/HDV/HIV-infizierten Patienten direkt durch TDF induziert ist oder durch Immunphanomene (z. B. Immunrekonstitution bei HIV), ist nicht klar. Es wurde gezeigt, dass TDF-Interferon lambda induzieren kann [354].

Der klinische Verlauf von Patienten, die NA erhalten haben, wurde in retrospektiven Studien untersucht und hat im Vergleich zu PEG-IFN-Therapien schlechtere Verläufe für eine alleinige NA-Therapie gezeigt. Allerdings ist hier ein Bias zu berücksichtigen, da alleinige NA-Therapien in der Regel bei Patienten durchgeführt wurden, die Kontraindikationen für PEG-IFN aufwiesen (z. B. fortgeschrittene Zirrhosen) [342, 343].

Für die Therapiemit NA bei Patientenmit chronischer Hepatitis D und positiver HBV-DNA mit dem Ziel, den Progress der Lebererkrankung durch die Suppression der HBV-DNA zu senken, gibt es bislang wenig Evidenz. Dennoch ist davon auszugehen, dass die Therapieprinzipien, die bei der HBV-Monoinfektion empfohlen sind (siehe 2 und 3), auch bei der Koinfektion mit HDV einen klinischen Nutzen im Sinne einer Reduktion von Komplikationen der Lebererkrankung haben. In der Mehrzahl der Fälle haben Patienten mit einer Hepatitis D unabhängig vom HBeAg-Status niedrige HBV-DNA-Werte [355, 356].

EMPFEHLUNG 6.1.4

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

Konsens: 100 % (Konsensuskonferenz)

Modifiziert 2020

Hintergrund:

Ist aufgrund einer fortgeschrittenen Leberzirrhose mit entsprechenden Komplikationen keine antivirale Therapie mit PEGIFN oder mit neuen antiviralen Therapien möglich, bleibt nur die Lebertransplantation als Therapieoption. Patienten, die aufgrund einer Hepatitis D lebertransplantiert werden müssen, haben im Vergleich zu anderen Indikationen eine sehr gute Prognose nach einer Lebertransplantation. [252] Reinfektionen mit HBV und HDV können mittels passiver Immunisierung gegen HBV und gleichzeitiger Gabe von NA gegen HBV verhindert werden (siehe 4.3).

6.3 Wie sollte die antivirale Therapie bei HBV/HCV/HDV-Dreifachinfektionen durchgeführt werden?

STATEMENT 6.3

Die Therapie orientiert sich an der dominanten Virushepatitis und entspricht den bei HBV/HDV- und HBV/HCV-Doppelinfektionen etablierten Prinzipien.

Konsens: 100 % (Konsensuskonferenz)

Geprüft 2020

Hintergrund:

Bei einer HBV/HDV/HCV-Koinfektion dominierte in der Mehrzahl der Studien die HCV-Infektion oder HDV-Infektion (keine Änderung zu [5]).

Der virologische Status ist allerdings nicht stabil und kann einer dynamischen Entwicklung unterliegen. Daher sind sequenzielle Verlaufskontrollen für eine Charakterisierung des jeweiligen Infektionsmusters notwendig. Obgleich Querschnittuntersuchungen belegen, dass bei HIV-infizierten Patienten HBV und HDV inhibitorische Effekte auf die HCV-Replikation ausüben, ist die Gefahr einer HCV-Reaktivierung bei suffizienter HIV/HBV-Therapie gering (keine Änderung zu [5]).

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), 2023 [1,2,3].

Publiziert bei AWMF: AWMF-Register-Nr. 021-011

Addendum „Antivirale Therapie der chronischen Hepatitis-D-Virusinfektion“ zur S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion“

Zielsetzung/Fragestellung

Durch die bedingte Zulassung des viralen Eintrittsinhibitors Bulevirtid durch die Europäische Arzneimittelbehörde steht erstmals eine zugelassene antivirale Therapie für die Behandlung der chronischen Hepatitis-D-Virus (HDV)-infektion zur Verfügung. Diese Entwicklung macht eine Aktualisierung der Empfehlungen des Kapitels der chronischen HDV-Infektion aus der kürzlich erschienenen S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion“ [1] notwendig. […] Das vorliegende Addendum enthält daher Neuerungen zur antiviralen Therapie der chronischen HDV-Infektion und berücksichtigt Studienergebnisse sowie erste Erfahrungen mit der neu verfügbaren Substanz Bulevirtid. […]

Ziel des Addendums ist es, in der infektiologischen, virologischen, pathologischen, internistischen, gastroenterologischen und transplantationsmedizinischen Praxis einfach anwendbar zu sein. Darüber hinaus soll das Addendum einen Handlungskorridor für häufige Entscheidungen liefern. Weiterhin sollen die Versorgung, die Diagnose und die Therapie von Patient*innen mit Hepatitis D verbessert sowie neue Therapieoptionen und Perspektiven dargestellt werden.

Patientenzielgruppe sind Patient*innen mit Hepatitis D jeden Alters.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Aktualisierungsverfahren des Addendums von November 2022 bis Juli 2023.

- Repräsentatives Gremium mit Patientenvertretung: trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft teilweise zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: trifft teilweise zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: trifft zu.

Recherche/Suchzeitraum:

- Die systematische Recherche nach Literatur wurde in der Zeit vom 02. Dezember 2022 bis zum 29. Januar 2023 sowie am 16. März 2023 in der Medline-Datenbank über die PubMed-Suchoberfläche durchgeführt.

LoE

▸ **Tab. 5** Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence[1].

Question	Step 1 (Level 1*)	Step 2 (Level 2*)	Step 3 (Level 3*)	Step 4 (Level 4*)	Step 5 (Level 5)
How common is the problem?	Local and current random sample surveys (or censuses)	Systematic review of surveys that allow matching to local circumstances**	Local non-random sample**	Case-series**	n/a
Is this diagnostic or monitoring test accurate? (Diagnosis)	Systematic review of cross sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Individual cross sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Non-consecutive studies, or studies without consistently applied reference standards**	Case-control studies, or "poor or non-independent reference standard**	Mechanism-based reasoning
What will happen if we do not add a therapy? (Prognosis)	Systematic review of inception cohort studies	Inception cohort studies	Cohort study or control arm of randomized trial*	Case-series or case-control studies, or poor quality prognostic cohort study**	n/a
Does this intervention help? (Treatment Benefits)	Systematic review of randomized trials or *n*-of-1 trials	Randomized trial or observational study with dramatic effect	Non-randomized controlled cohort/follow-up study**	Case-series, case-control studies, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning
What are the COMMON harms? (Treatment Harms)	Systematic review of randomized trials, systematic review of nested case-control studies, *n*of-1 trial with the patient you are raising the question about, or observational study with dramatic effect	Individual randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect	Non-randomized controlled cohort/follow-up study (post-marketing surveillance) provided there are sufficient numbers to rule out a common harm. (For long-term harms the duration of follow-up must be sufficient.)**	Case-series, case-control, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning
What are the RARE harms? (Treatment Harms)	Systematic review of randomized trials or *n*-of-1 trial	Randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect			
Is this (early detection) test worthwhile? (Screening)	Systematic review of randomized trials	Randomized trial	Non-randomized controlled cohort/follow-up study**	Case-series, case-control, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning

OCEBM Levels of Evidence Working Group*. "The Oxford 2011 Levels of Evidence".
Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653
* OCEBM Table of Evidence Working Group = Jeremy Howick, Iain Chalmers (James Lind Library), Paul Glasziou, Trish Greenhalgh, Carl Heneghan, Alessandro Liberati, Ivan Moschetti, Bob Phillips, Hazel Thornton, Olive Goddard and Mary Hodgkinson
* **Level may be graded down on the basis of study quality, imprecision, indirectness (study PICO does not match questions PICO), because of inconsistency between studies, or because the absolute effect size is very small; Level may be graded up if there is a large or very large effect size.**
** **As always, a systematic review is generally better than an individual study.**

GoR

▸ **Tab. 3** Schema zur Graduierung von Empfehlungen.

Empfehlungsgrad[1]	Beschreibung	Syntax
A	starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

[1] Der Empfehlungsgrad sowie der Evidenzgrad werden nur bei evidenzbasierten Empfehlungen angegeben. Bei Expertenkonsensbasierten Empfehlungen erfolgt die Graduierung über soll/sollte/kann und über die in der Tabelle angegeben Beschreibung.

▸ **Tab. 4** Einteilung der Konsensstärke.

Konsens	% Zustimmung
starker Konsens	≥ 95
Konsens	≥ 75–95
mehrheitliche Zustimmung	≥ 50–75
keine mehrheitliche Zustimmung	< 50

Sonstige methodische Hinweise

- Aufgrund der zeitlichen Dringlichkeit durch die bedingte Zulassung von Bulevirtid (Hepcludex) zur Therapie der chronischen Hepatitis D wurde von einer Delphi-Abstimmung abgesehen und direkt die Konsensuskonferenz durchgeführt. Alle Expert*innen des Addendums erhielten vorab die Empfehlungen zur Durchsicht.
- Äquivalent zur S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion“ ist das Addendum bis zum 27. Juni 2026 gültig.

Empfehlungen: Therapie

2.1 Derzeit verfügbare Therapieoptionen

Statement 2.1.1	neu 2023
Aktuell sind zwei Therapieoptionen verfügbar, bei denen eine antivirale Wirksamkeit gegen HDV in randomisiert-kontrollierten klinischen Studien nachgewiesen wurde: 1. Bulevirtid 2. Pegyliertes Interferon alfa (PEG-IFN).	
[Evidenzlevel 2, starker Konsens] Literatur: Evidenztabelle 1, 4, 5	

Hintergrund:

Bulevirtid ist ein synthetisches myristoyliertes Lipopeptid, das aus 47 Aminosäuren der preS1-Domäne des großen HBV-Oberflächenproteins besteht und die Bindung von HBsAg an den Zelleintrittsrezeptor, das Natrium-Taurocholat-Cotransportpolypeptid (NTCP) inhibiert [37, 38]. Seit Juli 2020 besteht durch die europäische Arzneimittelbehörde (EMA) die bedingte Zulassung für die Dosis von 2mg einmal täglich [39]. Diese bedingte Zulassung beruht auf Daten aus Phase-2-Studien, von denen nur ein Teil bislang vollständig und im Peer-Review Verfahren veröffentlicht wurde [40]. Im Juli 2023 erhielt Bulevirtid die vollständige Zulassung durch die EMA.

In klinischen Phase-2- und Phase-3-Studien wurde Bulevirtid sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit PEG-IFN mit unterschiedlichen Dosierungen (2mg vs. 5mg vs. 10mg) und Behandlungsdauern (24, 48, 96, 144 Wochen) untersucht [40–46]. Ein Abfall der HDV-RNA wurde bei einer Bulevirtid- Monotherapie oder einer Kombinationstherapie mit PEG-IFN beobachtet. Die Kombinationstherapie zeigte einen stärkeren Abfall der HDV-RNA, aber die Daten der Phase-2-Studien wurden bisher nur auf Kongressen vorgestellt und noch nicht vollständig veröffentlicht [41–43]. Bei der Monotherapie wurden keine signifikanten Veränderungen der HBsAg-Werte beobachtet, während bei der Kombination mit PEG-IFN ein Rückgang der HBsAg-Werte und ein stärkeres Ansprechen nach der Behandlung beobachtet wurde [41]. Die klinische Phase-3-Studie ist aktuell noch nicht vollständig abgeschlossen. Diese Studie untersucht die Sicherheit und Wirksamkeit der Bulevirtid-Monotherapie 2mg vs. 10mg für 144 Wochen vs. 10mg für 96 Wochen (initial 48-wöchiger verzögerter Behandlungsbeginn). Die Ergebnisse des primären Endpunkts (kombiniertes virologisches und biochemisches Ansprechen, definiert als HDV-RNA-Negativität oder HDV-RNA-Abnahme ≥ 2 log plus ALT-Normalisierung nach 48Wochen Therapie) wurden als Kongressdaten vorgestellt [45] und sind inzwischen veröffentlicht worden [46] (▶ Tab. 3). Die kombinierten Ansprechraten nach 48 Wochen Therapie betrugen 45% (2mg) vs. 48 % (10 mg) vs. 2 % (verzögerte Behandlung). Die virologischen Ansprechraten lagen bei 71 % bzw. 76 % bzw. 4 %, während eine ALT-Normalisierung bei 51 % bzw. 56 % der Patienten auftrat, die die 2 mg- oder 10 mg-Dosis erhielten [45, 46]. Im Vergleich zu PEG-IFN ist die Therapie mit Bulevirtid sehr gut verträglich (Details zu Nebenwirkungen und Wechselwirkungen siehe 2.4.1). Aufgrund der bedingten Zulassung im Jahr 2020 gibt es bereits Fallberichte und Fallserien aus Europa, die den Einsatz von Bulevirtid in der Praxis zeigen. Auf der Grundlage veröffentlichter Real- World-Daten ist das Ansprechen vergleichbar mit den verfügbaren Daten aus klinischen Studien. Der Anteil der Patienten mit Zirrhose war in diesen Kohorten hoch, was unterstreicht, dass Bulevirtid auch bei (kompensierter) Zirrhose sicher anzuwenden ist [47–51].

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

durch Zellteilung vermittelte HDV-Ausbreitung, indem es die HDV-RNA während der Zellteilung destabilisiert [53].

Mit einer Interferon alfa-Therapie (Standard- oder PEG-IFN) wird eine HDV-RNA-Suppression von bis zu 47 % erreicht, wobei die höchsten Ansprechraten in kleineren Kohortenstudien dokumentiert sind [54, 55]. In den beiden großen prospektiven, randomisierten, kontrollierten HIDIT-Studien lag die Ansprechrate in den PEG-IFN-Monotherapiegruppen am Ende der Therapie bei 24–33 %, und zum Zeitpunkt 24 Wochen nach Beendigung der Therapie hatten 23–31 % der Patienten eine negative HDV-RNA [25, 26] (▶ Tab. 3). Bei etwa 55 % der HIDIT-I Patienten, die in der Langzeitbeobachtung von 4,5 (0,5–5,5) Jahren dokumentiert wurden, kam es zu einem späten HDV-Rückfall [56]. Ein später HDV-Rückfall wurde bis zu 9 Jahre nach der Therapie berichtet [33]. Daher sollte, anders als bei Hepatitis C, der Begriff „sustained virlogical response“ (SVR) nicht verwendet werden und eine langfristige Nachbeobachtung auch nach Ende der antiviralen Behandlung durchgeführt werden.

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

Prädiktoren für das Ansprechen bzw. Nichtansprechen auf PEG-IFN wurden bislang nicht prospektiv untersucht. In einer retrospektiven Analyse von Daten aus der HIDIT-I-Studie [25] wurden HDV-RNA und HBsAg als Prädiktoren für das Therapieansprechen auf PEG-IFN (mit oder ohne Adefovir) analysiert. Patienten, die in Woche 24 einen Rückgang der HDV-RNA im Serum um mehr als 2 log aufwiesen, hatten ein geringes Risiko für ein Nichtansprechen zum Therapieende. Eine negative HDV-RNA in Behandlungswoche 24 oder 48 erwies sich als eine wichtige Voraussetzung für ein Ansprechen auf die Therapie 24 Wochen nach Therapieende. Der beste Parameter für die Vorhersage eines Nichtansprechens am Ende der Therapie war ein Rückgang der HDV-RNA um weniger als 1 log in Kombination mit keinem Rückgang der HBsAg-Konzentration in Behandlungswoche 24 (positiver Vorhersagewert von 83 %). Ein Nachteil dieser Analyse war, dass nicht für alle Zeitpunkte Serumproben zur Verfügung standen [57]. Post-hoc-Analysen existieren auch für die HIDIT-II Studie [26]. Hier zeigte sich, dass ein niedriges Hepatitis B correlated Antigen (HBcrAg) vor Behandlungsbeginn und zu Therapiewoche 24 mit einen Therapieansprechen 24 Wochen nach Ende der Therapie assoziiert war [58]. Allerdings sind die Daten bislang nicht robust genug, um z. B. klare Abbruchregeln für die PEG-IFN-basierte Therapien zu definieren.

Zu berücksichtigen ist, dass PEG-IFN-bedingte Nebenwirkungen (grippeähnliche Symptome, Myelosuppression, psychiatrische Nebenwirkungen) die PEG-IFN-basierte Behandlung bei einigen Patientengruppen einschränken und die Therapie bei fortgeschrittener Zirrhose ab Stadium Child-Pugh B und Dekompensation kontraindiziert ist. Dennoch sind synergistische Effekte von PEG-IFN mit anderen in der Entwicklung befindlichen Medikamenten aufgrund des besonderen Wirkmechanismus denkbar.

Empfehlung 2.1.2	**neu 2023**
Nukleos(t)id-Analoga (NA) haben keine direkte antivirale Wirksamkeit gegen HDV. Bei nachweisbarer HBV-Replikation können jedoch Nukleos(t)id-Analoga gegen HBV eingesetzt werden. [Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens]	
Bei Patienten mit Leberzirrhose und nachweisbarer HBV-Replikation sollen NA eingesetzt werden. (*siehe S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion“, Empfehlung 3.9.1*) [Empfehlungsgrad A, starker Konsens] Literatur: S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion“	

Hintergrund:

Im Gegensatz zu den meisten RNA-Viren kodiert HDV nicht für seine eigene Replikase oder RNA-abhängige RNA-Polymerase, sodass antivirale Substanzen wie NA keine direkt antivirale Wirkung haben sollten. Dementsprechend haben zahlreiche Studien gezeigt, dass NAs keine Effektivität gegen HDV haben. Daten liegen für Famciclovir [59], Lamivudin [60], Entecavir [61] und Adefovir [25] vor.

In einer spanischen Kohorte von HBV/HDV/HIV-koinfizierten Patienten wurde allerdings bei 10 von 19 Patienten während einer Langzeittherapie mit Tenofovir disoproxil fumarat (TDF) eine Abnahme der HDV-RNA beobachtet [62]. In einer Kohorte von HBV/HDV/HIV-koinfizierten Patienten aus der Schweiz, die eine TDF-haltige antiretrovirale Therapie erhielten, wiesen 28,6 % einen Abfall der HDV-RNA um 2 log auf, und 14,3 % hatten innerhalb von 5 Jahren eine negative HDV-RNA. Ein Abfall von HBsAg konnte hier nicht dokumentiert werden. [63]. Es ist nicht klar, ob der Abfall der HDV-RNA bei einigen HBV/HDV/HIV-

koinfizierten Patienten direkt durch TDF induziert oder durch Immunphänomene (z.B. Immunrekonstitution bei HIV) verursacht wurde. Es wurde jedoch gezeigt, dass TDF-Interferon lambda induzieren kann, das möglicherweise eine antivirale Wirkung gegen HDV hat [64]. TDF in Kombination mit PEG-IFN zeigte jedoch keine zusätzliche Wirkung im Vergleich zu PEG-IFN allein [26], obwohl in der HIDIT-I-Studie die Kombination von PEG-IFN plus Adefovir mit einem stärkeren HBsAg-Abfall und mit einer höheren Rate an HBsAg-Verlust im Vergleich zur PEG-IFN-Monotherapie verbunden war (6,5 % (2 von 31 Patienten) vs. 0 % in den anderen Behandlungsgruppen) [25].

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

Für die Therapiemit NA bei Patientenmit chronischer Hepatitis D und positiver HBV-DNA mit dem Ziel, den Progress der Lebererkrankung durch die Suppression der HBV-DNA zu senken, gibt es bislang wenig Evidenz. Dennoch ist davon auszugehen, dass die Therapieprinzipien, die bei der HBV-Monoinfektion etabliert sind [1], auch bei der Koinfektion mit HDV einen klinischen Nutzen im Sinne einer Reduktion von Komplikationen der Lebererkrankung haben. Daher werden in der täglichen Praxis hinsichtlich der HBV-Virämie die gleichen Behandlungsindikationen wie bei der HBV-Monoinfektion angewendet. In der Mehrzahl der Fälle haben Patienten mit einer Hepatitis D unabhängig vom HBeAg-Status niedrige HBV-DNA-Werte [65, 66].

▸ **Tab. 3** Virologisches* und biochemisches Ansprechen in wichtigen Studien mit PEG-IFN oder Bulevirtid.

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

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

▶ **Tab. 4** Vor- und Nachteile der verfügbaren Therapiekonzepte mit Bulevirtid bzw. PEG-IFN (Konsens).

	Vorteile	Nachteile
Bulevirtid	▪ Marktzulassung durch die europäische Arzneimittelbehörde [39] ▪ Gute Verträglichkeit [40, 41, 45, 46] ▪ Ca. 50 % virologisches und biochemisches Ansprechen nach 48 Wochen Therapiedauer [40, 41, 45, 46] ▪ Ein Einsatz bei fortgeschrittener Leberzirrhose scheint sicher zu sein [51]	▪ Langzeitdaten aufgrund der neuen Verfügbarkeit noch nicht vorhanden ▪ Effekt auf klinische Endpunkte bisher noch nicht untersucht ▪ Kein Effekt auf HBsAg [40, 41, 45, 46] ▪ Therapiedauer nicht definiert (aktuell Dauertherapie) [39] ▪ Tägliche subkutane Gabe [39]
Pegyliertes Interferon alfa	▪ Begrenzte Therapiedauer [25, 26] ▪ Langzeitdaten vorhanden und Effekt auf klinische Endpunkte wurden untersucht [22, 28, 33] ▪ Wöchentliche Gabe [52] ▪ Bekannte Substanz mit viel Erfahrung in der klinischen Anwendung [55] ▪ HBsAg-Verlust selten, aber möglich [26]	▪ Nur ca. 25 % virologisches Ansprechen 24 Wochen nach Therapieende [55] (Späte HDV-RNA Relapse möglich [56]). ▪ Subkutane Gabe [52] ▪ Nebenwirkungsprofil ▪ Bei Thrombopenie Dosisanpassungen erforderlich [52] bzw. Gabe nicht empfohlen [1] ▪ Bei Autoimmunerkrankungen kontraindiziert [52] ▪ Bei Leberzirrhose ab Stadium Child-Pugh B oder dekompensierter Leberzirrhose kontraindiziert [52] ▪ Anwendungsbegrenzung* [52]
Pegyliertes Interferon alfa plus Bulevirtid	▪ Synergistischer Effekt möglich [53] ▪ HBsAg-Verlust möglich [42] ▪ Begrenzte Therapiedauer denkbar [41, 42]	▪ Es liegen noch keine publizierten Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien vor, sondern nur Kongressdaten sowie publizierte Fallserien aus Beobachtungsstudien [41–43, 47, 77–80]

* PEG-IFN-2a ist indiziert zur Behandlung der HBeAg-positiven und HBeAg-negativen chronischen Hepatitis B bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung, mit Nachweis viraler Replikation, erhöhten Alaninaminotransferase (ALT)-Werten und histologisch verifizierter Leberentzündung und/oder -fibrose [52].

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

Empfehlung 2.3.1	**neu 2023**

Die Vor- und Nachteile der verfügbaren Therapiekonzepte mit Bulevirtid bzw. PEG-IFN sollen gegeneinander abgewogen und mit den Patienten besprochen werden.
[Expertenkonsens, starke Empfehlung, Konsens]

Hintergrund:

Aktuell können mit Bulevirtid (siehe 2.4) und PEG-IFN (siehe 2.6) zwei Substanzen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen zur Behandlung der chronischen HDV-Infektion eingesetzt werden. Dabei gibt es je nach Substanz unterschiedliche Vor- und Nachteile, die bei der Therapieentscheidung mit dem Patienten diskutiert werden sollten (▶ Tab. 4). Ein wichtiger Aspekt ist das Nebenwirkungsprofil, das für Bulevirtid in der bisherigen Anwendungsbeobachtungszeit von etwa drei Jahren sehr positiv ausfällt (siehe 2.4). Demgegenüber weist die Therapie mit PEG-IFN Nebenwirkungen auf, die die Lebensqualität während der Behandlung erheblich beeinträchtigen oder zum Therapieabbruch führen können (siehe 2.6). Ein Vorteil der PEG-IFN-Therapie ist die begrenzte Therapiedauer von 48 Wochen. Die Daten zu Bulevirtid deuten darauf hin, dass das Ansprechen auf die Behandlung nicht durch das Vorliegen einer Zirrhose zu Beginn der Behandlung beeinflusst wird [26, 41] und auch Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose behandelt werden können [51] (siehe 2.7.3). Es gibt keine Einschränkungen bei Komorbiditäten wie z. B. Autoimmunerkrankungen. PEG-IFN hingegen ist kontraindiziert bei Patienten mit schweren extrahepatischen Komorbiditäten, Autoimmunerkrankungen oder fortgeschrittener Leberzirrhose [52] (siehe 2.6). Die Auswahl der Therapieoption sollte sorgfältig abgewogen werden, wobei auch neue therapeutischen Ansätze zu berücksichtigen sind, die derzeit entwickelt werden (wie z. B. die Kombinationstherapie oder neue Substanzen) und die Ansprechrate in naher Zukunft deutlich erhöhen könnten.

Eine Therapie mit Bulevirtid und PEG-IFN kann aufgrund der Kombination verschiedener Wirkmechanismen sinnvoll sein [53]. Die Kombinationstherapie aus Bulevirtid und PEG-IFN wird aktuell in Phase-2-Studien (MYR203, MYR204) untersucht, deren Ergebnisse jedoch noch nicht abschließend publiziert sind [42, 43]. Bislang sind nur wenige Daten veröffentlicht wie z. B. eine Fallserie aus Österreich

[47] (siehe 2.4.3). Deutlich größere Patientengruppen werden aktuell in Frankreich im Rahmen des Early-Access-Programms mit Bulevirtid in Kombination mit PEG-IFN behandelt. Wie auch bei den Phase-2-Studien liegen derzeit jedoch nur Zwischenergebnisse vor, die auf Kongressen präsentiert wurden [41, 77–79]. Daher kann auf der Grundlage der vorliegenden Daten keine allgemeine Empfehlung für eine Kombinationstherapie gegeben werden. Wenn keine Kontraindikationen für eine Therapie mit PEG-IFN vorliegen, kann die Zugabe von PEG-IFN im Einzelfall sinnvoll erscheinen und mit dem Patienten besprochen werden (siehe 2.4.3).

2.4 Wie soll die Therapie mit Bulevirtid durchgeführt werden?

Empfehlung 2.4.2	neu 2023

Bulevirtid kann mit einem Nukleos(t)id-Analogon kombiniert werden.
[Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad 0, starker Konsens]
Literatur: Evidenztabelle 1

Hintergrund:

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

In der Phase-3-Studie (MYR301) wurden nicht alle Patienten mit einem NA (z. B. TDF) behandelt, und selbst in der Gruppe ohne NA-Behandlung wurde während der Bulevirtid-Therapie ein Abfall der HBV-DNA dokumentiert [45, 46]. Es gab keine Hinweise auf ein unterschiedliches virologisches Ansprechen mit oder ohne TDF. Auch in vorherigen Studien mit PEG-IFN zeigte sich durch die Hinzunahme von NA keine Verbesserung des virologischen Ansprechens (HDV-RNA) [25, 26]. Unabhängig von diesen Überlegungen gibt es Indikationen für die Behandlung einer HBV-Infektion bei HBV/HDV-Koinfektion: Gründe wären u. a. eine signifikante HBV-DNA-Replikation (HBV-DNA > 2.000 IU/ml), eine Leberzirrhose mit nachweisbarer HBV-DNA unabhängig vom HBV-DNA-Level, oder die Prävention einer HBV-Reaktivierung [1]. Die Kombination von NA (Evidenz für TDF) und Bulevirtid war in den klinischen Studien sicher und ohne Arzneimittelwechselwirkungen [40, 46] und kann daher bedenkenlos eingesetzt werden [39].

Empfehlung 2.4.3	neu 2023

In Einzelfällen kann eine Kombinationstherapie mit PEG-IFN durchgeführt werden.
[Evidenzlevel 4, Empfehlungsgrad 0, starker Konsens]
Literatur: Evidenztabelle 1

Hintergrund:

Die Zugabe von PEG-IFN zur Bulevirtid-Therapie kann prinzipiell die Ansprechraten erhöhen, da die Kombinationstherapie synergistische Effekte haben kann [53]. Die Kombination von PEG-IFN und Bulevirtid wurde und wird in klinischen Studien untersucht [41, 44]. Die Daten der relevanten Phase-2-Studien MYR203 und MYR204 wurden bisher nur in Form von Kongressbeiträgen [42, 43] vorgestellt und in einem Review zusammengefasst [41]. In der MYR203-Studie führte eine 48-wöchige Kombinationstherapie von PEG-IFN mit 2, 5 oder 10mg Bulevirtid bei 53 %, 27 % bzw. 7 % der jeweiligen Patientengruppen zu einer HDV-RNA-Suppression unterhalb der Nachweisgrenze. Ein ≥ 1 log Abfall des HBsAg trat bei 40 %, 13 % und 13 % der Patienten auf, die mit Bulevirtid 2mg, 5mg und 10mg plus PEG-IFN behandelt wurden. Ein HBsAg-Verlust konnte bei 4/15 (27 %) bzw. 1/15 (7 %) der Patienten mit 2 und 10mg Bulevirtid beobachtet werden. Nur Patienten mit HBsAg-Verlust zeigten auch nach der 24-wöchigen Follow-Up Phase eine nicht nachweisbare HDV-RNA. In allen anderen Fällen kam es zu einem Wiederanstieg der HDV-RNA [42]. Die MYR204-Studie (Bulevirtid 2mg oder 10mg plus PEG-IFN für 48 Wochen, gefolgt von einer 48-wöchigen Monotherapie mit Bulevirtid 2mg oder 10 mg im Vergleich zu PEG-IFN für 48 Wochen oder Bulevirtid 10 mg für 96 Wochen) zeigte ebenfalls, dass nur Patienten in den Kombinationstherapie-Armen einen HBsAg-Abfall von ≥ 1 log aufwiesen [43].

Darüber hinaus wurden bereits Real-World-Daten über die Anwendung der Kombinationstherapie PEG-IFN plus Bulevirtid auf Kongressen vorgestellt [77–79], in kleinen Fallserien publiziert [47] und in einer Übersicht kommentiert [41]. Mit der Einschränkung heterogener Behandlungsschemata bestätigen die Gesamtdaten die in klinischen Studien berichteten besseren virologischen Ansprechraten (Abfall HDV-RNA) und die Sicherheit der PEG-IFN/Bulevirtid-Therapie [41]. Vorläufige Daten aus der französischen Early-Access-Kohorte zeigen jedoch nach 2 Jahren PEG-IFN/Bulevirtid- Therapie vergleichbare Daten zur Bulevirtid-Monotherapie in Bezug auf das kombinierte Ansprechen (HDV-RNA-Abfall ≥ 2 log plus ALT-Normalisierung) [78]. In einer Fallserie aus Österreich wurde eine Kombinationstherapie mit PEG-IFN bei Patienten eingeleitet, die nach 24–48 Wochen Bulevirtid-Therapie keinen weiteren Rückgang der HDV-RNA aufwiesen, unabhängig von der Klassifizierung des anfänglichen Ansprechens. Die Zugabe von PEG-IFN führte bei allen acht Patienten zu einem weiteren Rückgang der HDV-RNA (1,29 ± 0,19 [SD] log innerhalb von 12 Wochen) [47]. Die Autoren schlugen einen Response-gesteuerten Algorithmus für die PEG-IFN-Hinzugabe bei suboptimalem Ansprechen auf Bulevirtid vor [47]. Zu den Einschränkungen dieser Studie gehören jedoch das Fehlen eines vordefinierten Behandlungsprotokolls und das Fehlen von Langzeitdaten. Daher ist derzeit unklar, welche Patienten von einer Kombinationstherapie profitieren werden. Außerdem ist nicht bekannt, ob die Kombinationstherapie von Beginn durchgeführt oder erst im Verlauf begonnen werden sollte, nachdem bestimmte Kriterien während der Bulevirtid-Monotherapie erfüllt worden sind. Hier sind die Ergebnisse weiterer klinischen Studien abzuwarten. Aufgrund der langjährigen Erfahrung in der Therapie mit PEG-IFN und den ersten Real-World-Daten kann eine Kombinationstherapie von Bulevirtid plus PEG-IFN durch erfahrene Ärzte in der Behandlung von Hepatitis D im Einzelfall aber eine Option darstellen.

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

Empfehlung 2.7.1	**neu 2023**
Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose oder akuter fulminanter Hepatitis D sollen für eine Lebertransplantation evaluiert werden. [Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]	

Hintergrund

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

Analog zur Hepatitis B Leitlinie empfehlen wir auch bei HBV/HDV-koinfizierten Patienten mit Leberzirrhose und nachweisbarer HBV-DNA den Beginn einer antiviralen Therapie zur Behandlung der HBV-Infektion [1] (siehe 2.1.2). HBV-monoinfizierte Patienten mit fortgeschrittenen Lebererkrankungen sind auch durch milde Schübe der chronischen Hepatitis („Flares“) gefährdet und bereits niedrige HBV-DNA-Level sind in dieser Patientengruppe mit einem erhöhten HCC-Risiko assoziiert [1, 101–103]. Die dauerhafte HBV-DNA-Suppression durch eine antivirale Therapie verhindert demgegenüber hepatische Dekompensationen, HCC, Lebertransplantation und Tod [1, 104]. Ob dies analog auf HBV/HDV-koinfizierte Patienten übertragen werden kann, bei denen die HBV-DANN häufig nur niedrig positiv nachweisbar ist, wurde bisher nicht systematisch untersucht. Aufgrund der guten Verträglichkeit der NA und dem nachgewiesenen Nutzen bei HBV-monoinfizierten Patienten empfehlen wir den Einsatz auch bei HBV/HDV-koinfizierten Patienten mit Leberzirrhose und nachweisbarer HBV-DNA (siehe 2.1.2).

Empfehlung 2.7.2	neu 2023
Die Therapie mit PEG-IFN soll bei dekompensierter Lebererkrankung nicht durchgeführt werden. [Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]	

Hintergrund

Der Einsatz von PEG-IFN ist bei Patienten mit Leberzirrhose ab Stadium Child-Pugh B oder dekompensierter Leberzirrhose kontraindiziert [52]. Daher soll PEG-IFN in diesem Patientenkollektiv nicht eingesetzt werden [1].

Empfehlung 2.7.3	neu 2023
Eine Therapie mit Bulevirtid kann bei Patienten mit dekompensiertem Stadium der Erkrankung nach Abwägung der Risiken und des Nutzens im Einzelfall durchgeführt werden. [Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens]	
Tritt während der Therapie mit Bulevirtid eine Dekompensation ein, sollte die Therapie fortgesetzt werden. [Evidenzlevel 4, Empfehlungsgrad B, starker Konsens] Literatur: Evidenztabelle 6	

Hintergrund

Für den Einsatz von Bulevirtid bei dekompensierter Leberzirrhose liegen aktuell keine Daten aus randomisierten klinischen Studien vor. Aufgrund der bisher begrenzten Datenlage kann der generelle Einsatz von Bulevirtid bei Patientenmit dekompensierter Leberzirrhose aktuell noch nicht empfohlen werden. Aufgrund des Wirkmechanismus der Substanz scheint eine Verschlechterung der Leberfunktion unter Therapie jedoch wenig wahrscheinlich. Bisher veröffentlichte Einzelfallberichte zeigen keine Verschlechterung der Leberfunktion unter Bulevirtid-Therapie bei Patienten mit einer Leberzirrhose und portaler Hypertension. Bei einigen Patienten mit fortgeschrittener aber nicht dekompensierter Leberzirrhose wurde sogar eine Verbesserung der Leberfunktion berichtet und der Anstieg der Gallensäuren war auch bei diesen Patienten asymptomatisch [48]. In der Deutschen Real-World Kohorte wurden insgesamt 5 Patienten mit dekompensierter Zirrhose (Child-Pugh B: n = 4; Child-Pugh C: n = 1) mit Bulevirtid behandelt. Bei 4 Patienten sanken die ALT-Werte und die Thrombozytenzahl stieg an. Bei einem Patienten mit refraktärem Aszites kam es zu einer vorübergehenden Verbesserung des Aszites. Bei einem weiteren Patienten, der zu Beginn der Behandlung kompensiert war und während der Therapie eine Dekompensation (Aszites) entwickelte, wurde Bulevirtid sicher fortgesetzt und die Ursache der Dekompensation auf eine andere auslösende Ursache zurückgeführt [51]. Das Absetzen der Therapie mit Bulevirtid kann zu einem Wiederanstieg der HDV-RNA führen. Daher besteht insbesondere bei Patienten mit dekompensierter Leberfunktion die Befürchtung, dass ein Wiederanstieg der HDV-RNA nach Absetzen der Bulevirtid-Therapie zu einer weiteren Verschlechterung der Leberfunktion führen könnte. Patienten mit fortgeschrittener bzw. dekompensierter Leberzirrhose sollten generell in einem Zentrum betreut werden, um auch die Indikation zur Lebertransplantation rechtzeitig stellen zu können (siehe 2.7.1).

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 07 of 12, July 2025) am 07.07.2025

#	Suchschritt
1	[mh "Hepatitis D"]
2	[mh "Hepatitis Delta Virus"]
3	((chronic AND hepatit*) NEAR/2 d):ti,ab,kw
4	(hepatit* NEAR/2 d):ti
5	(hepatit* AND delta):ti,ab,kw
6	HDV:ti,ab,kw
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
8	#7 with Cochrane Library publication date from Jul 2020 to present, in Cochrane Reviews

Leitlinien und systematische Reviews in PubMed am 07.07.2025

verwendete Suchfilter für Leitlinien:
Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

verwendete Suchfilter für systematische Reviews:
Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 15.01.2025.

#	Suchschritt
	Leitlinien
1	Hepatitis D[mh]
2	Hepatitis Delta Virus[mh]
3	chronic[tiab] AND hepatit*[tiab] AND d[tiab]
4	hepatit*[ti] AND d[ti]
5	hepatit*[tiab] AND delta[tiab]
6	HDV[tiab]
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
8	(#7) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
9	(#8) AND ("2020/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
10	(#9) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews
11	(#7) AND ("systematic review"[pt] OR "meta-analysis"[pt] OR "network meta-analysis"[mh] OR "network meta-analysis"[pt] OR (systematic*[tiab] AND

#	Suchschritt
	(review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR (("evidence-based medicine"[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND "review"[pt]) OR ((("evidence based"[tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR "technical report"[pt] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
12	(#11) AND ("2020/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
13	(#12) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
14	(#13) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews ohne Leitlinien
15	(#14) NOT (#10)

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 07.07.2025

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten.** Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion: Antivirale Therapie der chronischen Hepatitis-D-Virusinfektion; S3-Leitlinie, Addendum [online]. AWMF-Register-Nr. 021-011. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2023. [Zugriff: 07.07.2025]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/021_D_Ges_fuer_Verdauungs-_und_Stoffwechselkrankheiten/021-011l_S3_Addendum-Prophylaxe-Diagnostik-Therapie-der-Hepatitis-B-Virusinfektion_2024-02.pdf.

2. **Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten.** Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion: Antivirale Therapie der chronischen Hepatitis-D-Virusinfektion; S3-Leitlinie, Addendum, Evidenzbericht [online]. AWMF-Register-Nr. 021-011. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2023. [Zugriff: 07.07.2025]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/021_D_Ges_fuer_Verdauungs-_und_Stoffwechselkrankheiten/021-011e_S3_Addendum-Prophylaxe-Diagnostik-Therapie-der-Hepatitis-B-Virusinfektion_2024-02.pdf.

3. **Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten.** Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion: Antivirale Therapie der chronischen Hepatitis-D-Virusinfektion; S3-Leitlinie, Addendum, Leitlinienreport [online]. AWMF-Register-Nr. 021-011. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2023. [Zugriff: 07.07.2025]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/021_D_Ges_fuer_Verdauungs-_und_Stoffwechselkrankheiten/021-011m_S3_Addendum-Prophylaxe-Diagnostik-Therapie-der-Hepatitis-B-Virusinfektion_2024-02.pdf.

4. **Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten.** Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion; S3-Leitlinie, Langfassung [online]. AWMF-Register-Nr. 021-011. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2021. [Zugriff: 07.07.2025]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-011l_S3_Prophylaxe-Diagnostik-Therapie-der-Hepatitis-B-Virusinfektion_2021-07.pdf.

5. **Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten.** Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion; S3-Leitlinie, Leitlinienreport [online]. AWMF-Register-Nr. 021-011. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2021. [Zugriff: 07.07.2025]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-011m_S3_Prophylaxe-Diagnostik-Therapie-der-Hepatitis-B-Virusinfektion_2021-07.pdf.

[A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. Syst Rev 2021;10(1):39. https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z

[B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. J Clin Epidemiol 2016;75:40-46. https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2025-B-186-z

Verfasser	
Name der Institution	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)
Datum der Erstellung	29. Juli 2025

Indikation
Behandlung einer chronischen Hepatitis-Delta-Virus (HDV)-Infektion bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 3 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg mit kompensierter Lebererkrankung, die im Plasma (oder Serum) positiv auf HDV-RNA getestet wurden.
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? *(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)*

Erwachsene

Die chronische Hepatitis D Virus (HDV)-Infektion stellt die schwerste Verlaufsform der Virushepatitiden dar und ist mit einer hohen Progressionsrate zu Leberzirrhose und hepatozellulärem Karzinom (HCC) assoziiert.

Daher besteht prinzipiell bei allen Patienten mit chronischer Hepatitis D. Patienten mit hoher entzündlicher Aktivität, fortgeschrittener Fibrose und/oder kompensierter Leberzirrhose sollten dabei vordringlich antiviral behandelt werden.

Über viele Jahre standen keine zugelassenen Therapien zur Verfügung. Der bis dahin eingesetzte Behandlungsansatz bestand in einer Off-Label-Therapie mit pegyliertem Interferon alfa (PEG-IFN) über 48 Wochen. Diese Therapie zeigte jedoch nur bei einem kleinen Teil der Patienten Wirksamkeit, ist mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden und aufgrund häufiger Kontraindikationen für viele Patientinnen und Patienten nicht geeignet. Entsprechend wird PEG-IFN in der klinischen Praxis in Deutschland nur noch sehr selektiv eingesetzt. Aktuell ist PEG-IFN zudem nicht verfügbar.

Mit der Zulassung von Bulevirtid (Hepcludex®) durch die EMA im Juli 2020 (zunächst als bedingte, inzwischen als reguläre Zulassung) und der Aufnahme in die Versorgung steht nun erstmals eine gezielt gegen HDV wirksame und zugelassene Therapie zur Verfügung, die die Versorgungssituation grundlegend verbessert hat. Gemäß Fachinformation wird es bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung und nachgewiesener HDV-RNA als subkutane Monotherapie mit 2 mg täglich eingesetzt. Es handelt sich um eine Langzeittherapie, deren Dauer bisher nicht abschließend definiert ist. Die Behandlung wird in der Regel so lange fortgeführt, wie ein klinischer Nutzen erkennbar ist (z. B. Normalisierung oder Besserung der Leberwerte, HDV-RNA-Suppression). In Einzelfällen kann – vorbehaltlich der Verfügbarkeit – eine Kombinationstherapie mit PEG-IFN (off-label) in Erwägung gezogen werden.

Fazit zum Behandlungsstandard

- Bulevirtid 2 mg s.c./Tag stellt den aktuellen Standard der medikamentösen Therapie bei chronischer Hepatitis D dar.
- PEG-IFN ist gemäß nationaler und internationaler Leitlinien weiterhin als Therapieoption aufgeführt. Der potenzielle Vorteil einer zeitlich begrenzten Behandlung (48 Wochen) muss jedoch individuell gegen die bekannten Nebenwirkungen und die eingeschränkte Verfügbarkeit abgewogen werden.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?
(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Ja, es bestehen regelhaft zu berücksichtigende Kriterien, die die Wahl der Therapie bei chronischer Hepatitis D individuell beeinflussen. Diese umfassen insbesondere:

A. Leberfunktion und Krankheitsstadium

- Bei kompensierter Leberzirrhose (Child-Pugh A) ist Bulevirtid zugelassen und kann entsprechend eingesetzt werden.

- Bei dekompensierter Lebererkrankung ist Bulevirtid bislang nicht zugelassen, Interferon ist kontraindiziert. In solchen Fällen sollte eine Lebertransplantationsbewertung erfolgen.
- Die aktuellen Leitlinien sehen jedoch die Möglichkeit vor, Bulevirtid auch bei ausgewählten Patienten mit dekompensierter Zirrhose anzuwenden, sofern ein klinischer Nutzen zu erwarten ist. Erste Studien zeigen, dass die Therapie in dieser Patientengruppe sicher und potenziell effektiv sein kann.

B. Komorbiditäten und Kontraindikationen

- PEG-Interferon-basierte Therapien sind bei psychiatrischen Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen sowie fortgeschrittener Leberfibrose kontraindiziert.
- Bulevirtid besitzt ein günstiges Sicherheitsprofil mit in der Regel asymptomatischen, reversiblen Erhöhungen der Gallensäuren (klinisch nicht relevant) und ist daher auch für die meisten Patientengruppen gut geeignet.

C. Patientenpräferenz, Alter und Adhärenz

- Die Wahl der Therapie sollte unter Berücksichtigung von Therapiedauer, Applikationsweg und Nebenwirkungsprofil gemeinsam mit den Patienten getroffen werden.
- Bulevirtid erfordert tägliche subkutane Injektionen über einen längeren Zeitraum, ist dafür aber gut verträglich.
- PEG-IFN hat eine definierte Therapiedauer (48 Wochen), erfordert nur wöchentliche subkutane Injektionen hat aber ein deutlich ungünstigeres Nebenwirkungsprofil. Die potenziellen Vorteile müssen daher individuell gegen die Risiken und die Bereitschaft zur Adhärenz (Langzeitanwendung) abgewogen werden.

Referenzliste:

1. Sandmann L, Berg T, Deterding K, Fischer N, Hinrichsen H, Petersen J, Tacke F, Cornberg M; Collaborators. Antiviral Therapy of Chronic Hepatitis D Virus Infection - Addendum to the S3 Guideline "Prophylaxis, Diagnosis and Therapy of Hepatitis B Virus Infection" of the German Society for Gastroenterology, Digestive and Metabolic Diseases (DGVS). Z Gastroenterol. 2023 Dec;61(12):e715-e732.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis delta virus. J Hepatol. 2023 Aug;79(2):433-460. doi: 10.1016/j.jhep.2023.05.001.