



Langzeitdaten zur Effektivität der antiviralen Therapie mit Bulevirtid bei chronischer Hepatitis-D

Zusammengefasst von **Dr. Mathias Jachs**

Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie
Universitätsklinik für Innere Medizin III
Medizinische Universität Wien

Die Infektion mit dem Hepatitis-D-Virus (HDV, auch Deltavirus genannt) gilt als die schwerwiegendste Form der chronischen Virushepatitis.¹ Circa zwölf Millionen Menschen weltweit sind Schätzungen zufolge mit dem Virus infiziert.² Das Deltavirus ist abhängig vom Hepatitis-B-Virus (HBV), denn ohne das HBV surface Antigen (HBsAg) kann es keine infektiösen HDV-Partikel bilden. Analog zur chronischen Monoinfektion mit HBV kann auch die chronische HDV-Koinfektion bisher nicht medikamentös geheilt, sondern nur supprimiert werden. Bis vor kurzem gab es mit pegyliertem Interferon α -2a (PEG-IFN) nur eine (off-label) verwendete Therapie, die eine nachhaltige Suppression der HDV-Replikation in bis zu 25% der Patienten erzielt.³ Nach langjähriger Entwicklung werden gegenwärtig eine Reihe neuartiger antiviraler Substanzen in (prä-)klinischen Studien geprüft, und mit Bulevirtid (BLV) wurde im Sommer 2020 der erste dieser Wirkstoffe für die Behandlung der chronischen, HDV-assoziierten, kompensierten Lebererkrankung in Europa zugelassen.⁴ BLV ist ein kompetenter Inhibitor des hepatischen Gallensalztransporters *sodium taurocholate cotransporting polypeptide* (NTCP), welcher für HBV und HDV als Eintrittspforte in die Hepatozyten dient. Das Medikament wird einmal täglich mit einer Fixdosis von 2 mg subkutan appliziert, und es konnte in klinischen Studien vielversprechende Ergebnisse erzielen:^{5,6} Circa die Hälfte der Patientinnen und Patienten erzielten nach 24-48 Wochen Monotherapie mit BLV ein virologisches Ansprechen, also einen deutlichen Abfall $\geq 2 \log_{10}$ -Stufen bzw. eine Negativierung der HDV-RNA im Blut, und/oder auch ein biochemisches Ansprechen, also eine Normalisierung der ALT. Entscheidende Aspekte für die klinische Routine, wie zum Beispiel die optimale Therapiedauer und die idealen Therapieendpunkte wurden jedoch durch die bisher

vorliegenden Zwischenberichte noch nicht ausreichend adressiert. Weiters lagen bisher keine Daten zur Effektivität und Verträglichkeit des Medikaments außerhalb streng kontrollierter klinischer Studien vor.

„Real-World“ Daten bestätigen Effektivität und Verträglichkeit

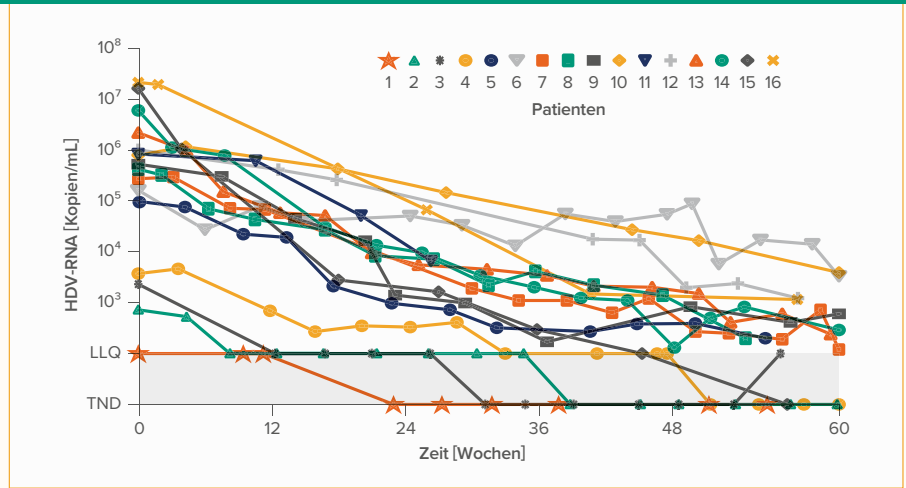
Um genau solche „Real-World“ Daten zu BLV zu sammeln und das nationale BLV-Therapieszenario umfassend zu beleuchten, wurde eine österreichweite, multizentrische Beobachtungsstudie initiiert.⁷ Insgesamt konnten 23 Patientinnen und Patienten aus sechs teilnehmenden Hepatitis-Zentren (Medizinische Universität Innsbruck, Krankenhaus Hall in Tirol, Paracelsus Medizinische Universität Salzburg, Kepler Universitätsklinikum Linz, Klinik Ottakring und Medizinische Universität Wien) in die Studie eingeschlossen werden. Der Großteil der Patientinnen und Patienten (70%) hatte zum Therapiestart bereits eine fortgeschrittene Lebererkrankung im Sinne einer Zirrhose entwickelt. Die Patientinnen und Patienten wurden initial für 24 Wochen mit BLV Monotherapie behandelt. Nach 24 Wochen Monotherapie wurden 45% der Patientinnen und Patienten als virologische bzw. 64% der Patientinnen und Patienten

als biochemische „Responder“ klassifiziert. Mit zunehmender Therapiedauer wurden kontinuierlich höhere Therapieeffekte beobachtet, und zu Woche 48 konnte bereits bei 65% und 90% der Studienpopulation ein virologisches bzw. biochemisches Ansprechen festgestellt werden (vgl. Tabelle 1 und Abbildung 1). Zwei Patienten konnten nach langer Therapiedauer von über 60 Wochen eine nachhaltige Suppression der HDV-RNA unter BLV-Monotherapie erreichen und die BLV-Therapie beenden, wobei ein Patient nach circa einem Jahr, der andere nach nur vier Wochen erneut nachweisbare HDV-RNA im Blut aufwies. Die Therapie mit BLV wurde von allen Patientinnen und Patienten ausgezeichnet toleriert, auch von jenen mit bereits fortgeschrittener Leberzirrhose und portaler Hypertonie zu Therapiebeginn. Nur ein Patient gab subjektiv belastenden Pruritus an, obwohl bei allen Patientinnen und Patienten ein ausgeprägter Anstieg der Gallensalzwerte auffällig war. Nur ein einziger Patient zeigte während des Beobachtungszeitraumes einen Progress der Erkrankung hin zur dekompenzierten Zirrhose, wobei bei diesem Patienten auch ein signifikanter Alkoholabusus als wesentlicher Kofaktor vorlag.

	Woche 24	Woche 36	Woche 48	Woche 60
VR	10/22 (45%)	11/20 (55%)	13/20 (65%)	9/13 (69%)
BR	14/22 (64%)	17/20 (85%)	18/20 (90%)	12/13 (92%)

Tabelle 1: Ansprechraten über die Zeit. VR=virologischer „Response“ (≥ 2 -log₁₀-Abfall oder Negativierung der HDV-RNA), BR= biochemischer „Response“ (ALT-Normalisierung).

Abbildung 1: Viruskinetik der Therapie-Responder während der ersten 60 Wochen Therapie.
LLQ = Lower Limit of Quantification, TND = Target Not Detected.
Modifiziert nach Jachs et al.⁷



In einem Teil der Patienten konnten auch gepaarte Lebersteifigkeitsmessungen vor und unter laufender Therapie durchgeführt werden, und interessanterweise zeigte sich hier ein fast universeller Abfall in der Lebersteifigkeit, welcher nicht mit dem virologischen Ansprechen korrelierte. Dies ist vermutlich in erster Linie auf eine Reduktion der Entzündungsaktivität durch die Therapie zurückzuführen, die auch durch die beinahe universelle ALT-Normalisierung sichtbar war. In vereinzelten Fällen wurden auch gepaarte Lebervendruckmessungen durchgeführt, wobei die virologischen „Responder“ auch eine Reduktion oder zumindest eine Stabilisierung des Pfortaderdrucks und somit des Dekompensationsrisikos durch die Therapie erzielten.

Offene Aspekte der Therapie

Zusammengefasst konnten in unserer „Real-World“ Studie zu BLV in chronischer

HBV/HDV-Koinfektion bei 50% der Patientinnen und Patienten zu Woche 24 und bei zwei Dritteln der Teilnehmer zu Woche 48 ein virologisches Ansprechen auf die Therapie mit BLV beobachtet werden. Fast alle Patienten hatten darüber hinaus nach 48 Wochen Therapie normale ALT-Werte, was auf einen Therapieeffekt über die Virus-suppression und das virologische Ansprechen hinaus hinweist. Die Therapie mit BLV wurde exzellent vertragen, auch in Patienten mit bereits fortgeschrittener Grunderkrankung. Die optimale Therapiedauer ist nach wie vor ungewiss. Nur zwei der eingeschlossenen Patienten konnten nach über einjähriger Therapiedauer eine nachhaltige Virussuppression unter BLV-Monotherapie erzielen, und bei beiden konnte nach Absetzen erneut HDV-RNA im Blut nachgewiesen werden, was darauf hindeutet, dass eine vollständige und anhaltende Virussuppression nur nach mehrjähriger BLV-The-

rapie erreicht werden kann. Insgesamt sind die in unserer „Real-World“ Studie beobachteten Ansprechraten gut vereinbar mit bisher veröffentlichten Zwischenberichten aus klinischen Studien, was für eine exzellente Anwendbarkeit der Therapie in der klinischen Routine spricht. Neben den in klinischen Studien bisher primär verwendeten Endpunkten sollten (non-)invasive Surrogatmarker wie longitudinale Änderungen der Lebersteifigkeit und des Pfortaderdrucks hinsichtlich ihrer prognostischen Wertigkeit, insbesondere in Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung, evaluiert werden. Letzten Endes stehen auch noch Untersuchungen der Wirksamkeit der Therapie in der Verhinderung harter Endpunkte, also der Progression der Zirrhose hin zur Dekompensation, der Entstehung von Leberkrebs, und der Notwendigkeit einer Lebertransplantation, aus. Diese Aspekte sollten (und werden) in zukünftigen Studien beleuchtet werden.

Conclusio

„Real-World“ Daten bestätigen die Sicherheit und Effektivität der Bulevirtid-Therapie bei Hepatitis D

Alle virämien HDV-Patientinnen und -Patienten sollten zur Evaluierung und Beratung hinsichtlich möglicher Therapien an einem Zentrum vorgestellt werden

Literaturverzeichnis

1. Jachs M, Binter T, Schmidbauer C, et al. Hepatitis D virus (HDV) prevalence in Austria is low but causes considerable morbidity due to fast progression to cirrhosis. *United European Gastroenterol J* 2021;9:1119-1127. 2. Miao Z, Zhang S, Ou X, et al. Estimating the Global Prevalence, Disease Progression, and Clinical Outcome of Hepatitis Delta Virus Infection. *J Infect Dis* 2020;221:1677-1687. 3. Wedemeyer H, Yurdaydin C, Hardtke S, et al. Peginterferon alfa-2a plus tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis D (HIDIT-II): a randomised, placebo controlled, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2019;19:275-286. 4. Kang C, Syed YY. Bulevirtide: First Approval. *Drugs* 2020;80:1601-1605. 5. Asselah T, Arama SS, Bogomolov P, et al. Safety and efficacy of bulevirtide monotherapy and in combination with Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis delta: 24 weeks interim data of MYR204 Phase 2b study. *J Hepatol* 2021;75(2). 6. Wedemeyer H, Schoneweis K, Bogomolov P, et al. Final results of a multicenter, open-label phase 2 clinical trial (MYR203) to assess safety and efficacy of Myrcludex B in with PEG-interferon alpha 2a in patients with chronic HBV/HDV co-infection [abstract no. GS-13]. *J Hepatol* 2019;70(1):e81. 7. Jachs M, Schwarz C, Panzer M, et al. Response-guided long-term treatment of chronic hepatitis D patients with bulevirtide-results of a “real world” study. *Aliment Pharmacol Ther* 2022;56:144-154.

HEPCLUDEX 2 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung, andere antivirale Mittel. ATC-Code: J05AX28 **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Durchstechflasche enthält Bulevirtidacetat entsprechend 2 mg Bulevirtid. **Sonstige Bestandteile:** Natriumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Mannitol, Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung), Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung). **Anwendungsgebiete:** Hepcludex wird angewendet zur Behandlung einer chronischen Hepatitis-Delta-Virus (HDV)-Infektion bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung, die im Plasma (oder Serum) positiv auf HDV-RNA getestet wurden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Inhaber der Zulassung:** Gilead Sciences Ireland UC, Carrigrohilly, County Cork, T45 DP77, Irland. **Rezept- und apothekenpflichtig, NR.** **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Jeder Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu Hepcludex ist zu melden an Gilead Sciences, E-Mail: Safety_FC@gilead.com, und/oder über das nationale Meldesystem an das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, 1200 Wien, Österreich, Fax: +43 (0) 50 555 36207, Website: www.basg.gv.at AT-HPX-0058