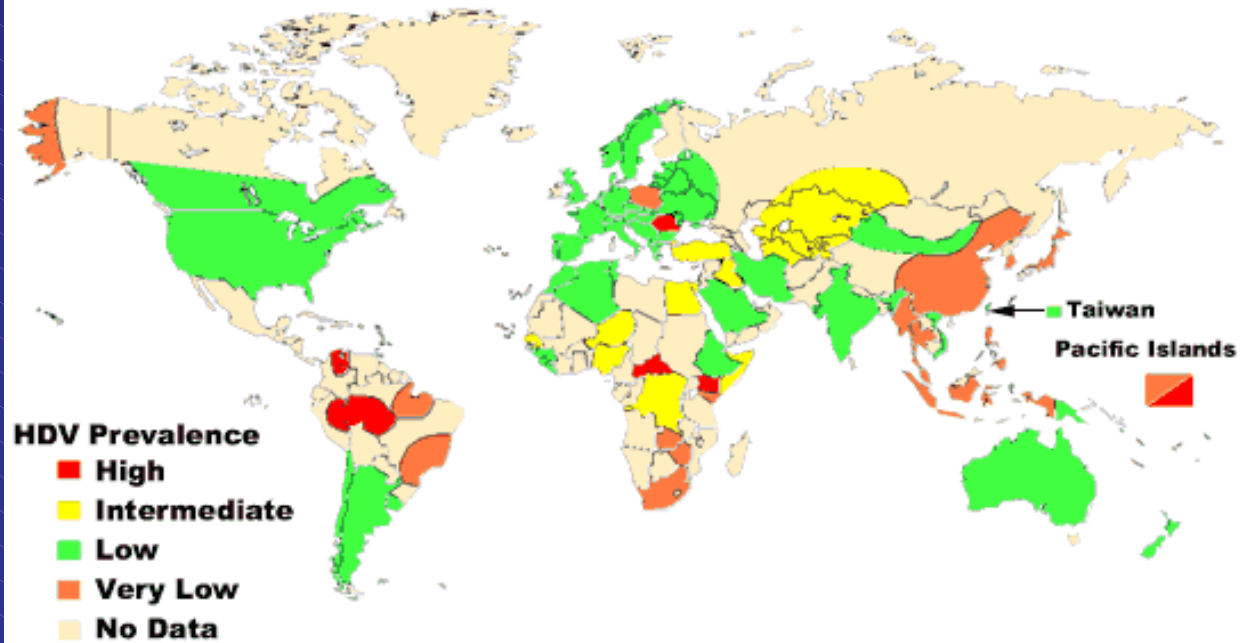


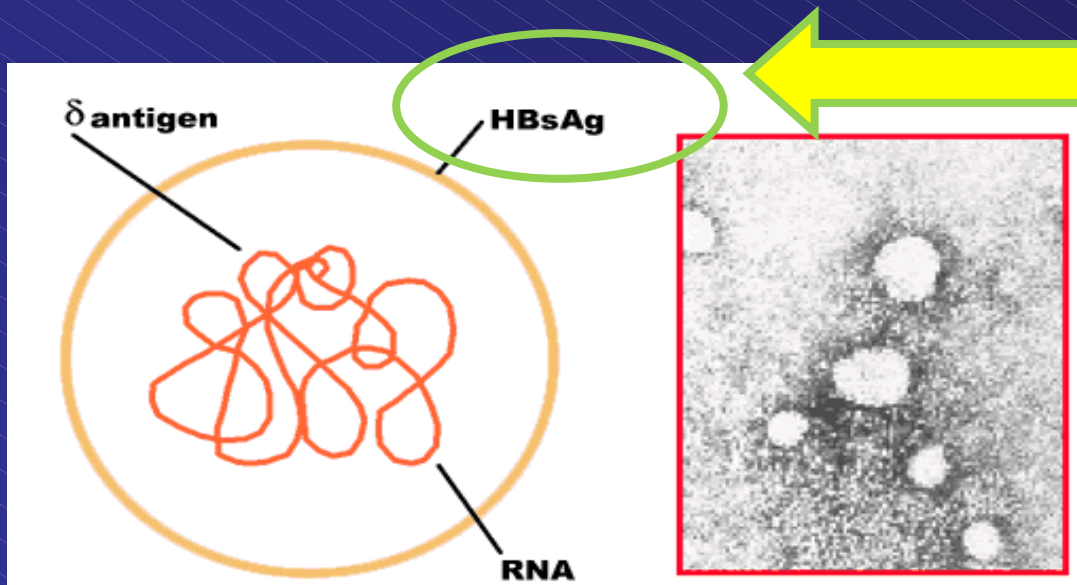
Hepatitis D Virus

- ▶ **Inkomplettes RNA-Virus, benötigt zur Infektion die Hülle des Hepatitis B Virus**
- ▶ **Erstbeschreibung in Italien (Rizzetto 1977)**
- ▶ **Epidemie im Amazonasgebiet (Labrea Fieber \approx 1930)**
- ▶ **Endemische Herde in Südost-Europa, Zentralasien, Arabien**

Geographic Distribution of HDV Infection



Hepatitis D



HBsAg ist essentiell für das Assembly und Sekretion des Hepatitis D Virus (HDV)

HDV RNA korreliert mit Menge des HBsAg

Shih et al, J Virol 2007

HDV RNA korreliert mit Menge des HBsAg, keine Korrelation von HBV DNA und HBsAg bei Hepatitis D Patienten

Heidrich et al, 2009

HDV Infektion → chronische Hepatitis D

Infektion und Krankheit durch HBV + HDV

Produktion von HBsAg ist die einzige HBV Funktion welche HDV benötigt

Wie HBV, ist HDV nicht cytopathische, chronische Hepatitis D ist eine immun-medierte Krankheit

**Schwerste Form der chronischen Virushepatitis
Prävalent in Italien abnehmend,
häufig in Moldawien (1/3 der Fälle von Hepatitis B!)
Rumänien, Türkei, Südrussland, Ukraine (Migranten!)**

-
- ▶ **HBsAg + HBeAG/HBeAK, HBV-DNA**
 - ▶ **Anti-Delta**
 - ▶ **HDV- RNA (Therapieindikation)**
 - ▶ **Leberbiopsie?**

Chronische hepatitis D:Treatment

Immunomodulatorische Therapie

Antivirale Therapie

- HDV

- HBV

Kombinationstherapie

INTERFERON Therapie der chronischen Hepatitis D

- * **Einzigste evidenzbasierte Therapie**

- * **Hohe Dosis, Therapie mindestens für 1 Jahr**

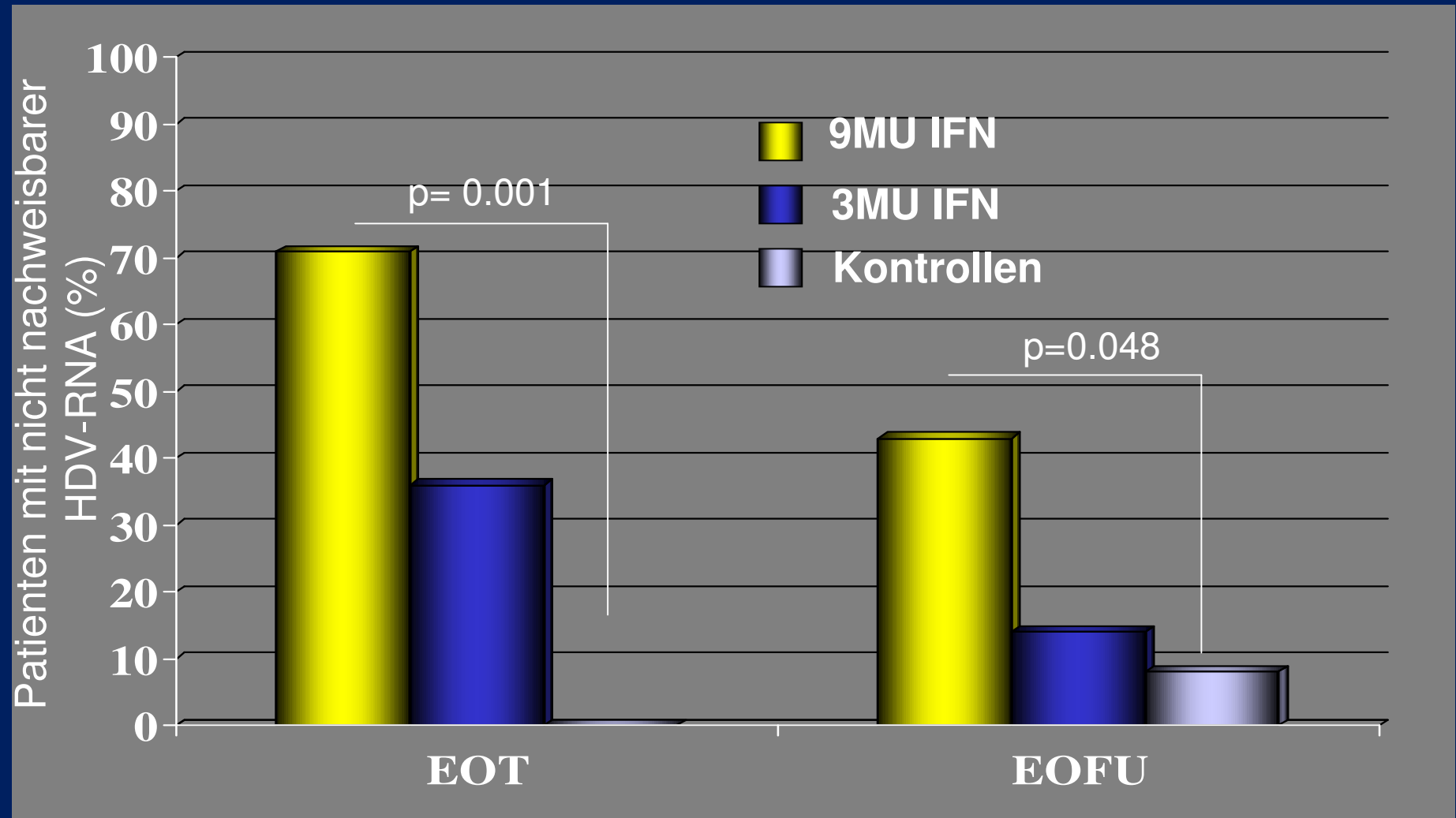
- * **Nur selten “Dauerheilung”**

Farci et al, NEJM 1994

- * **Längere Therapie?**

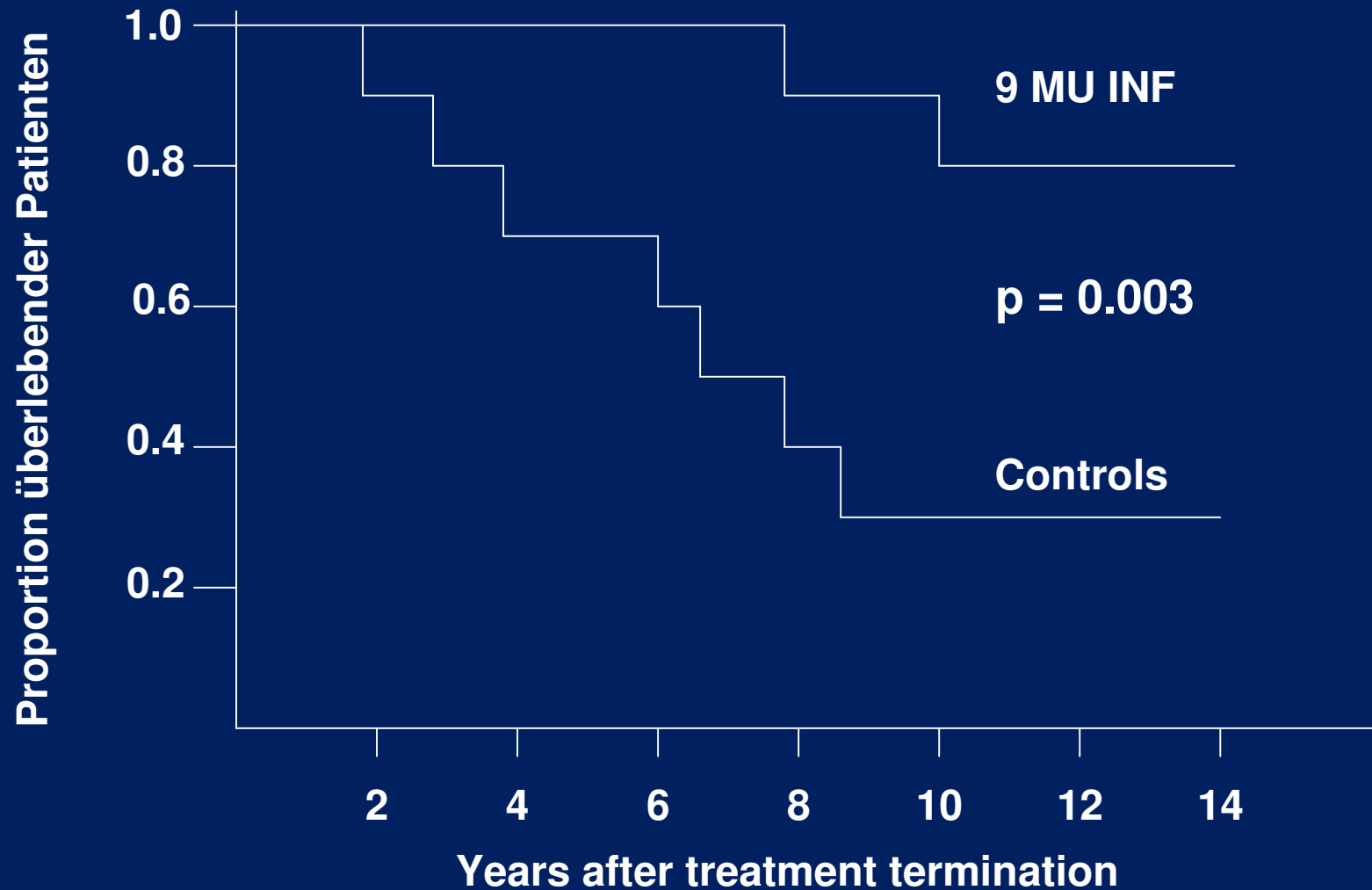
Farci et al, NEJM 1994, Lau et al, Gastroenterology 1999

IFN Therapie der chronischen hepatitis D



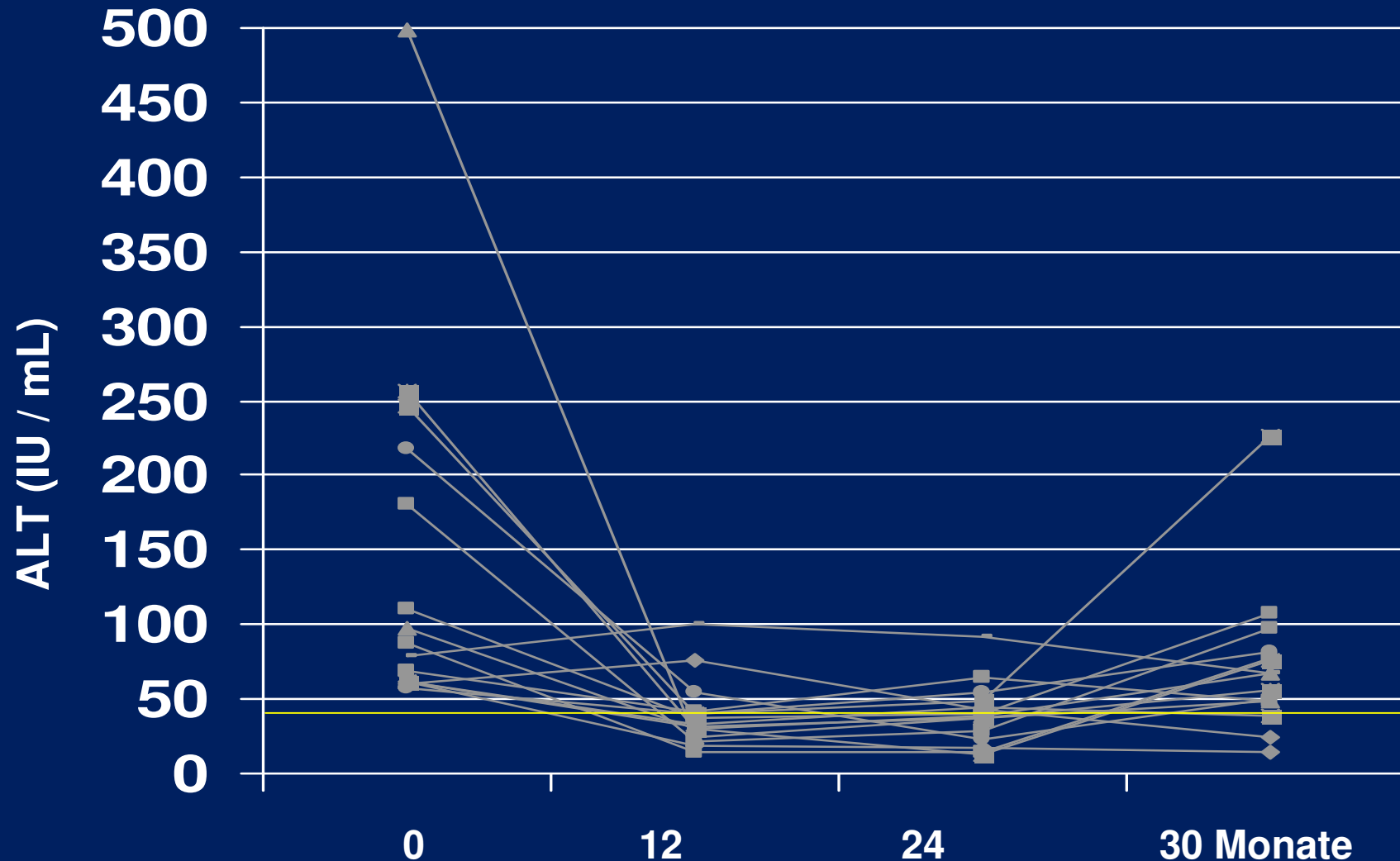
Farci et al, NEJM 1994

Überlebenswahrscheinlichkeit bis oLTx oder Tod



Serum ALT während einer 2 jähriger IFN Therapie

Yurdaydin et al, J Viral Hepat 2007



Pegylated interferons in chronic delta hepatitis

Ferenci Am J Gastro 2005, Castelnau et al, Hepatology 2006;
Niro et al, Hepatology 2006, Erhardt et al, Liver Int 2006,
Yurdaydın et al and Wedemeyer et al, AASLD 2006, EASL 2007

EOT VR: 17-57%

EOFU VR: 13-43%

NUCLEOSIDE ANALOGUES IN CHRONIC DELTA HEPATITIS

LAMIVUDINE
FAMCICLOVIR

ADEFOVIR DIPIVOXIL
ENTECAVIR
TENOFVIR
CLEVUDINE

Lamivudine bei chronischer Hepatitis D CDH

kein Effekt bei 5 Patienten (ALT, HDV RNA, Leberhistologie)

Lau et al, Gastroenterology 1999

31 Patienten: 20 Lamivudine, 11 Placebo (Lamivudine nach 1 a)

Woche 52: 1/11 (9%) HDV RNA (-); 2/11 (18%) ALT normal

Woche 104: 2/20 (10%) HDV RNA (-); 2/20 (10%) ALT N.

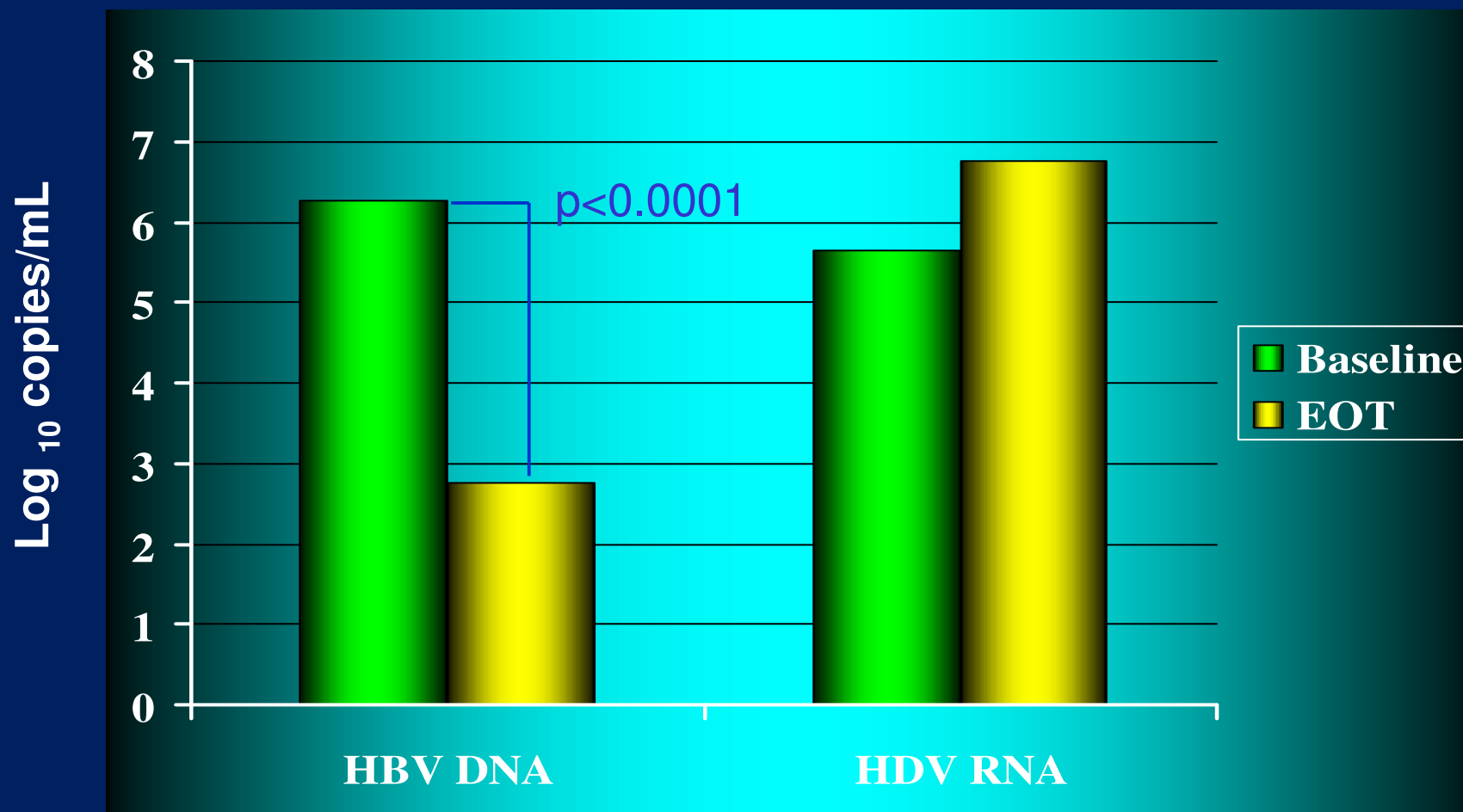
Niro et al, Aliment Pharmacol Ther 2005

Nach 1 a 2/17 (12%) HDV RNA (-); 3/17 (18%) ALT N

Yurdaydin et al, J Viral Hepat 2008

Treatment of HBV > HDV CDH with NAs

Yurdaydin et al, AASLD 2008



Kombinationstherapie

Interferon + Ribavirin:

Kein Vorteil zu IFN Monotherapie

Kaymakoğlu et al, Antimicrob Agents Chemother 2005; Günşar et al, Antiviral Ther 2005; Niro et al, Hepatology 2006

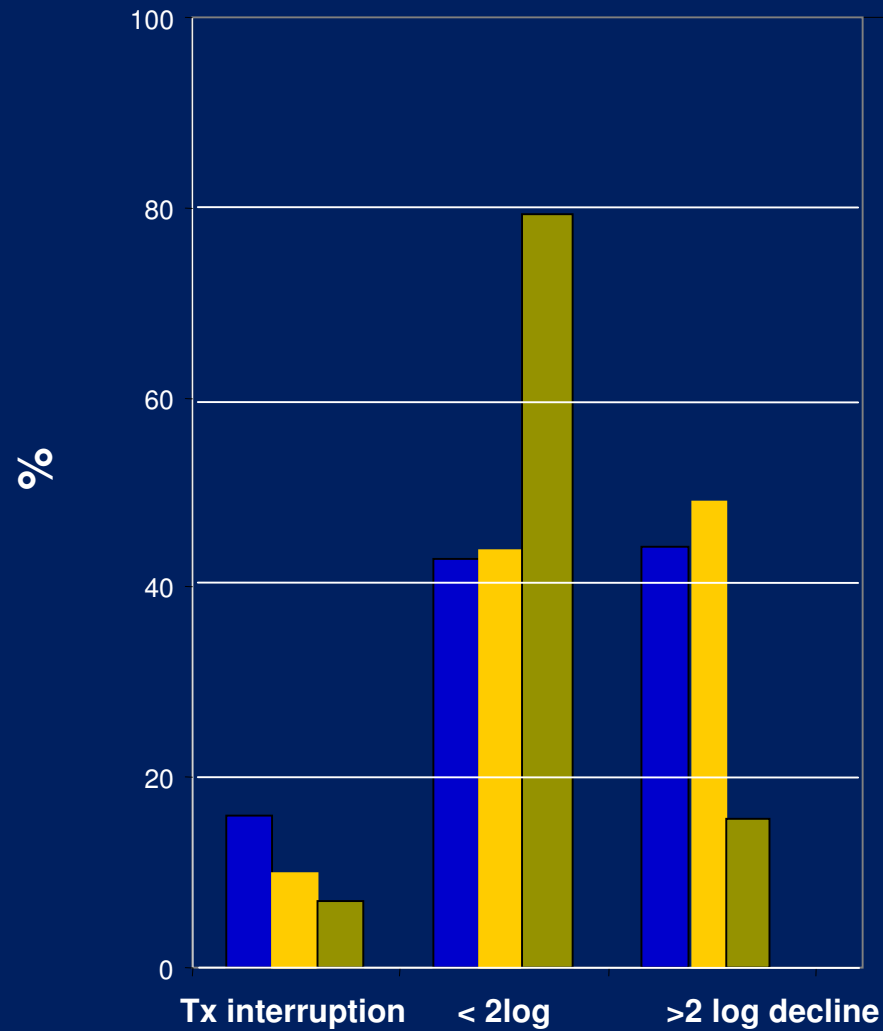
Interferon + Lamivudine:

Kein Vorteil zu IFN Monotherapie

Wolters et al, J Viral Hepat 2000; Yalçın et al, Curr Res Ther Clin Exp 2002; Canbakan et al J Gastroenterol Hepatol 2006, Yurdaydın et al, J Viral Hepat 2008

PEG-IFN+ Adefovir bei chronischer Hepatitis D

Yurdaydin, Wedemeyer et al, AASLD 2006
Wedemeyer, Yurdaydin et al, EASL 2007



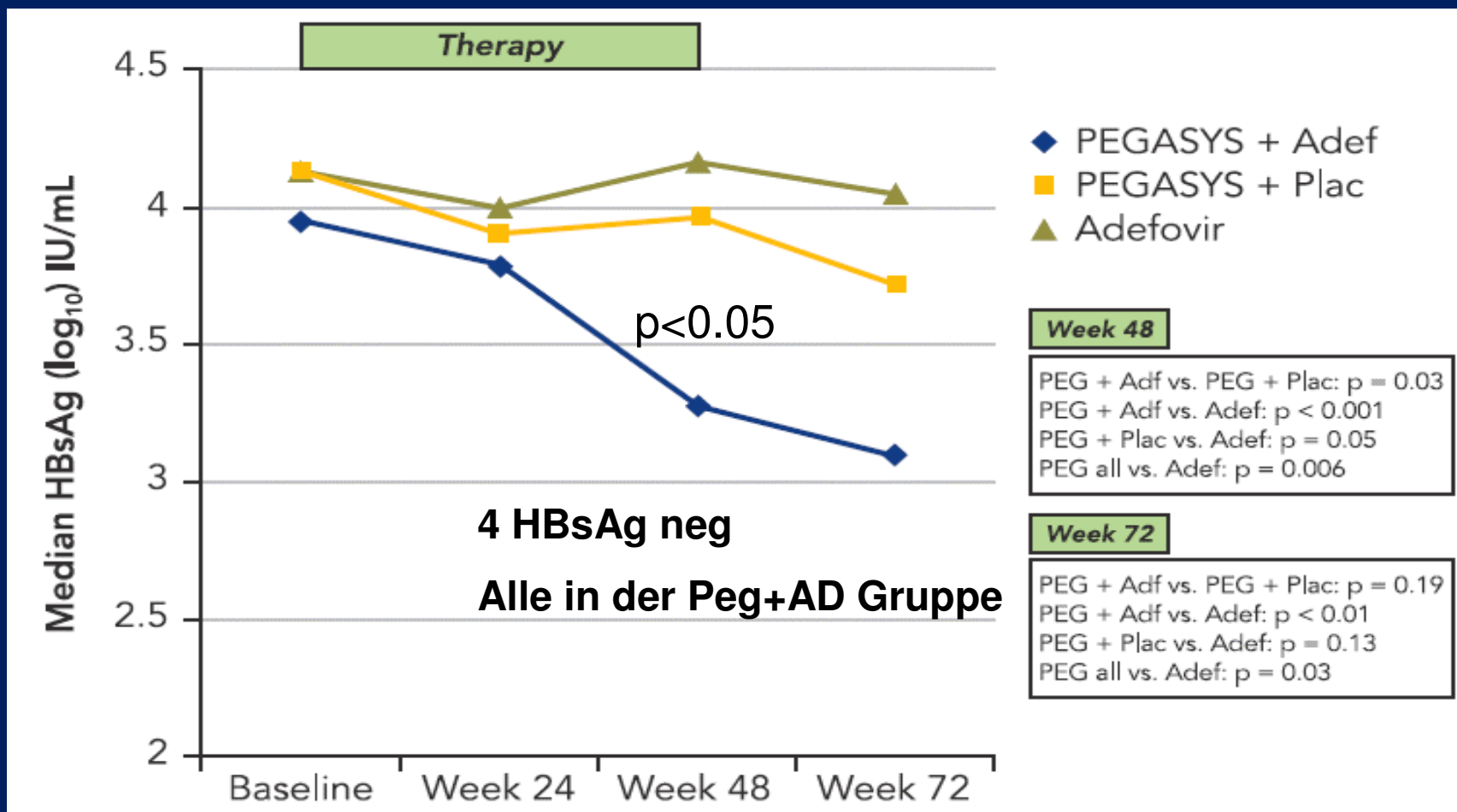
**Woche 72:
HDV-RNA 2 log Abfall**

PEG + ADV - PEG+Pla: p=0.70
PEG + ADV - ADV: p=0.008
PEG + Pla - ADV: p=0.006
PEG - ADV: p=0.002

■ PEG+ ADV
■ PEG + Pla
■ ADV

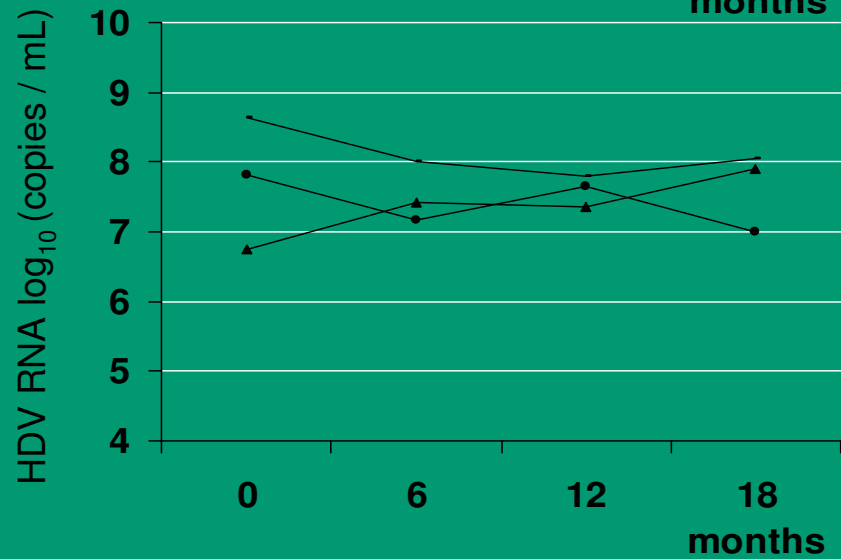
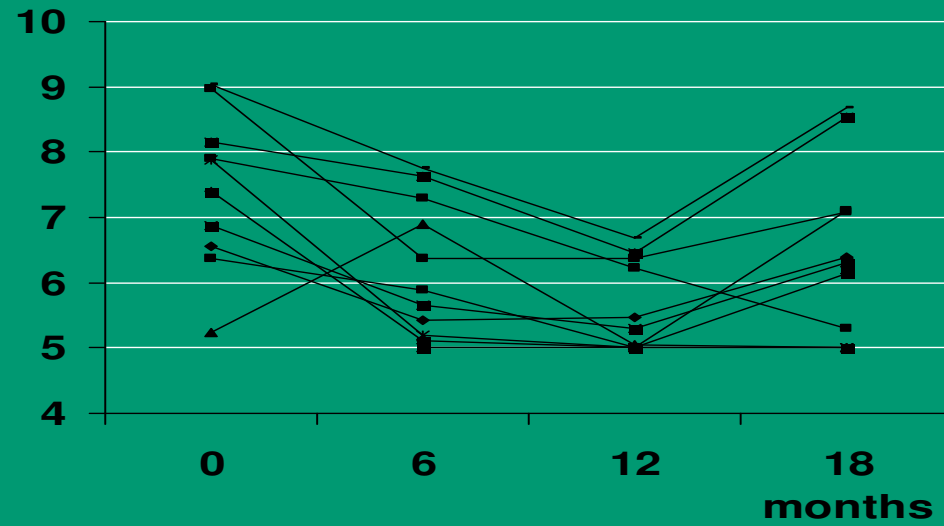
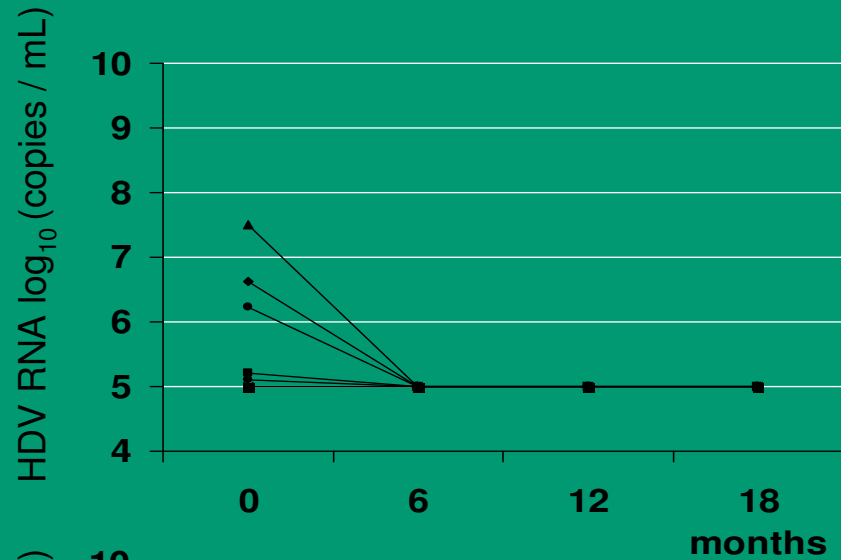
HBsAg Levels

Yurdaydin, Wedemeyer et al, AASLD 2006
Wedemeyer, Yurdaydin et al, EASL 2007

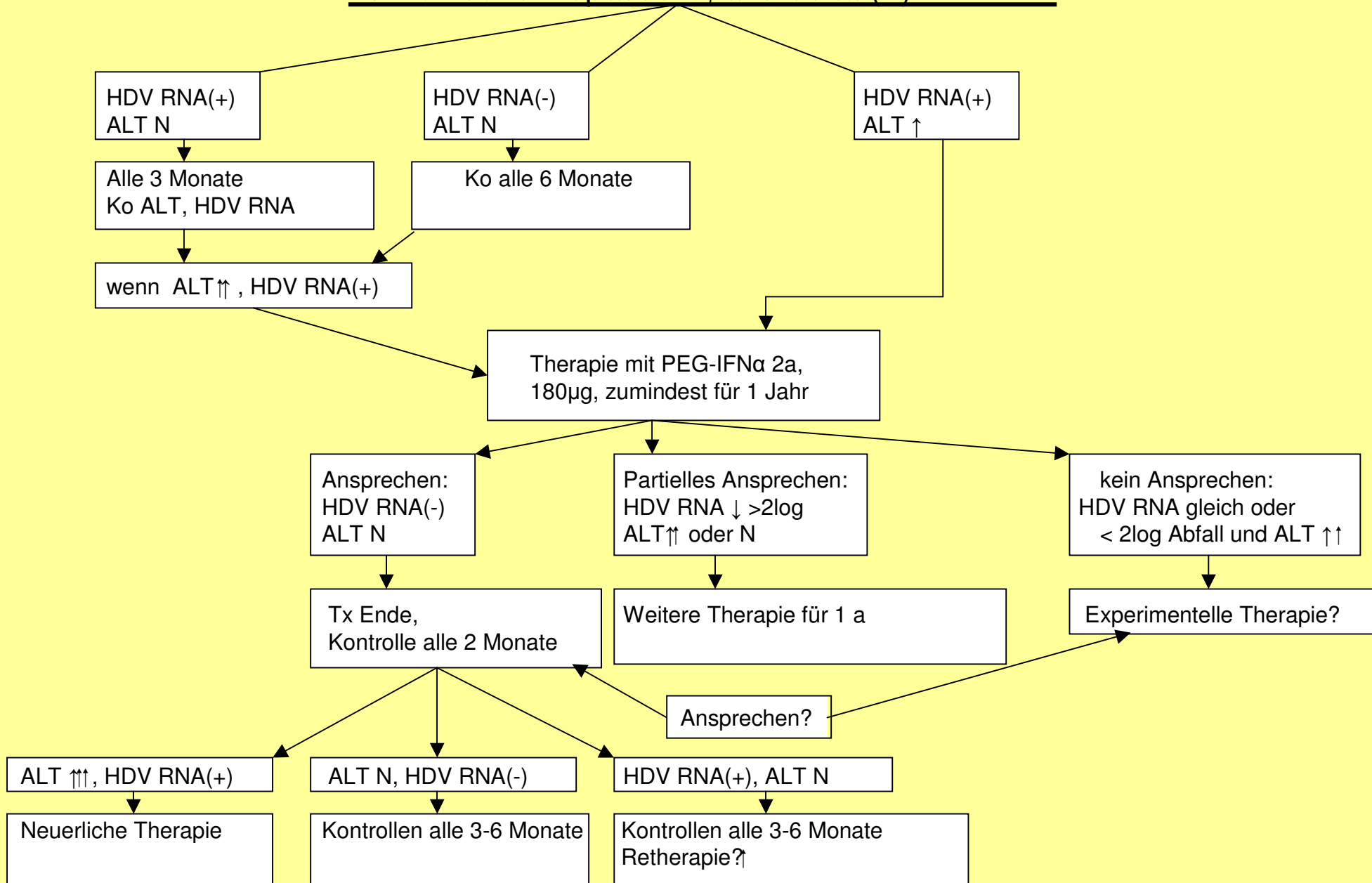


HDV RNA levels in INF early responders

Yurdaydin et al, J Viral Hepat 2008



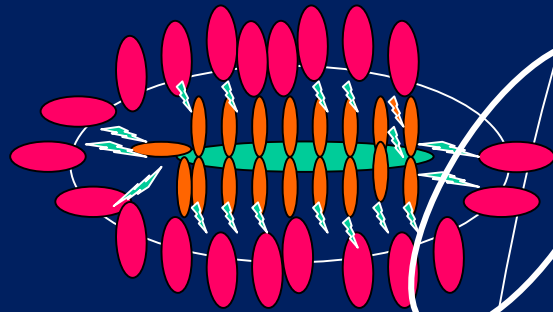
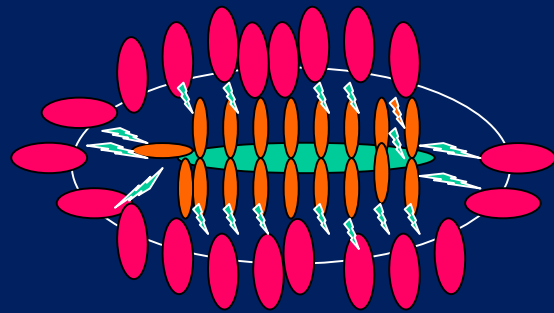
Chronische Hepatitis B, anti delta (+)



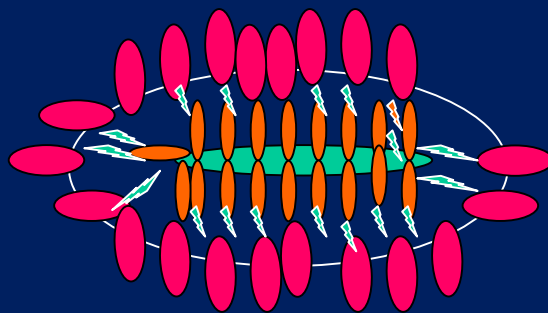
Delta hepatitis - Neue Therapien

- Neue Nukleosidanaloga
- Glucosidase Hemmer
- Prenylation Hemmer (Bordier et al, J Clin Invest 2003)
- Hepatocyte entry inhibitors (Petersen et al, Nature Biotechnol 2008)
- andere (siRNA)
(Chang & Taylor, J Virol 2003)

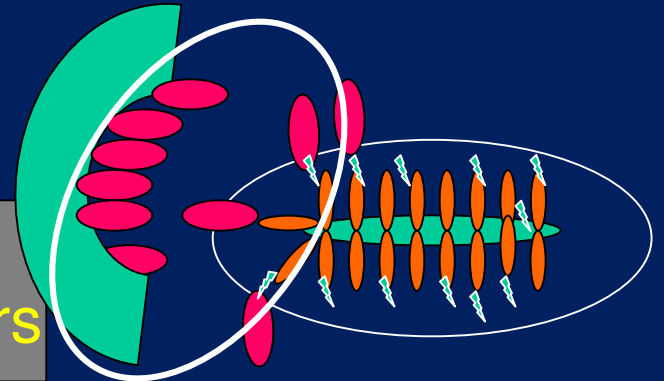
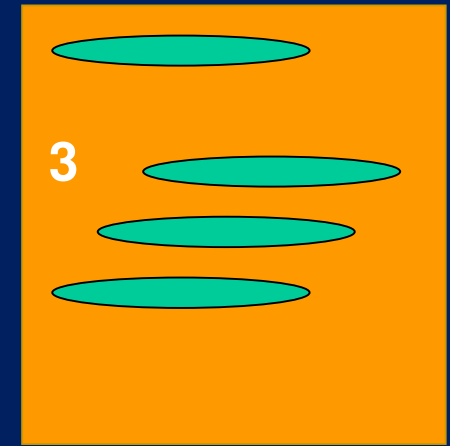
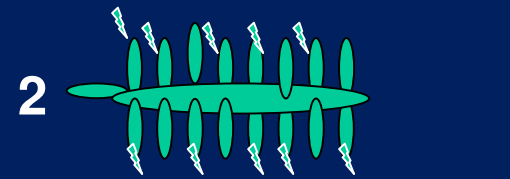
THE HDV LIFE CYCLE



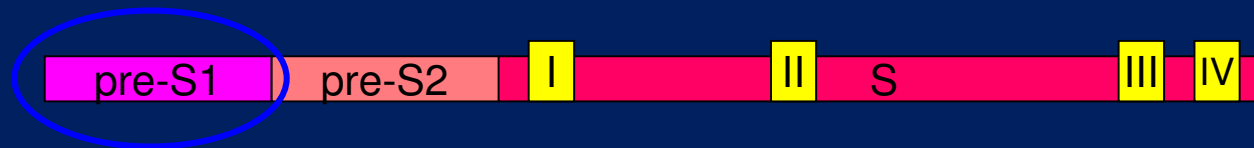
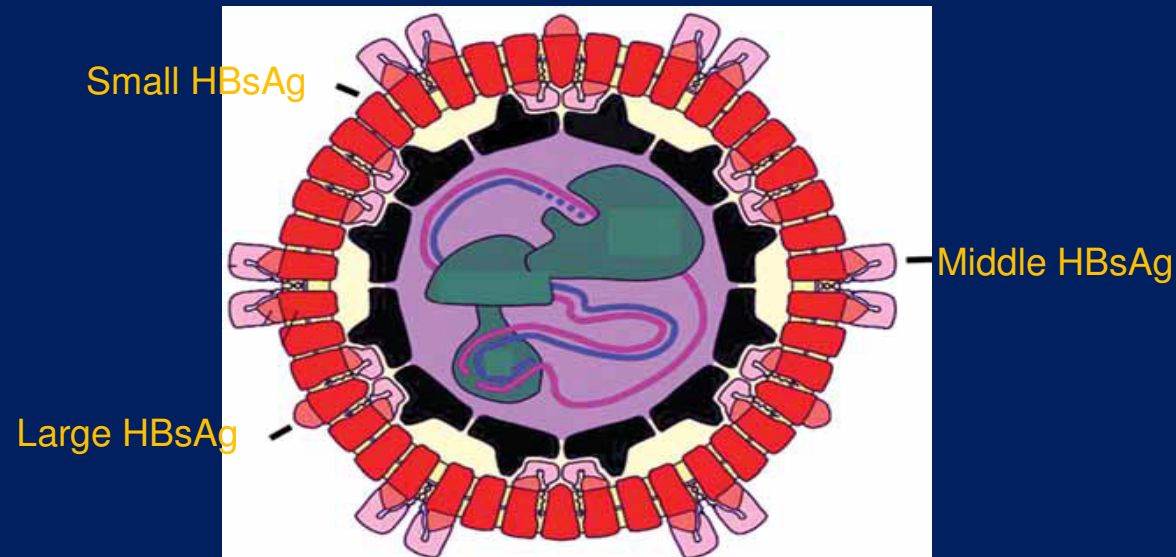
Hepatocyte entry inhibitors



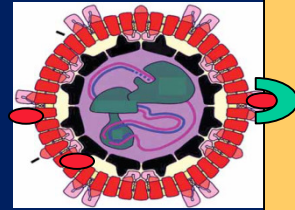
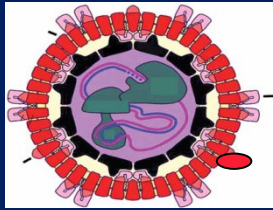
Prenylase inhibitors
Glucosidase inhibitors



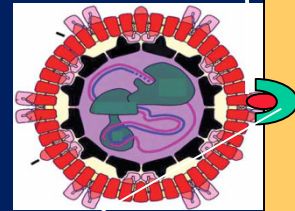
HBV Entry into Hepatocytes: The Large Surface Protein-Dependent Binding to Heparan Sulfate Proteoglycans



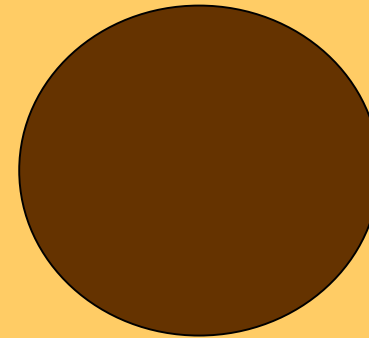
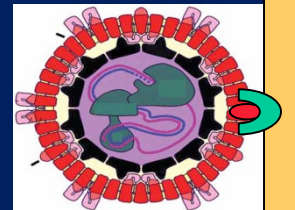
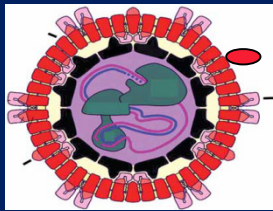
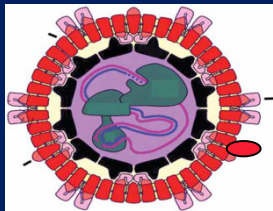
Engelke et al, Hepatology 2006; Schulze et al, Hepatology 2007,
Petersen et al, Nature Biotechnol 2008



L HBsAg



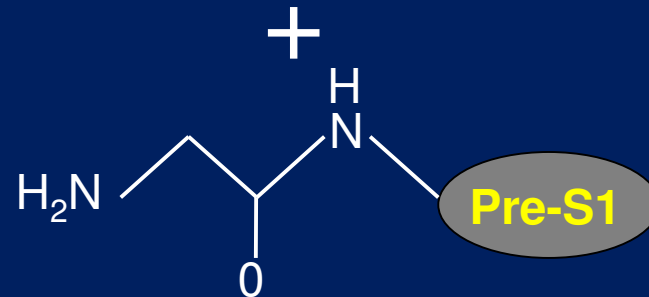
Hepatocyte surface
heparan sulfate
proteoglycan



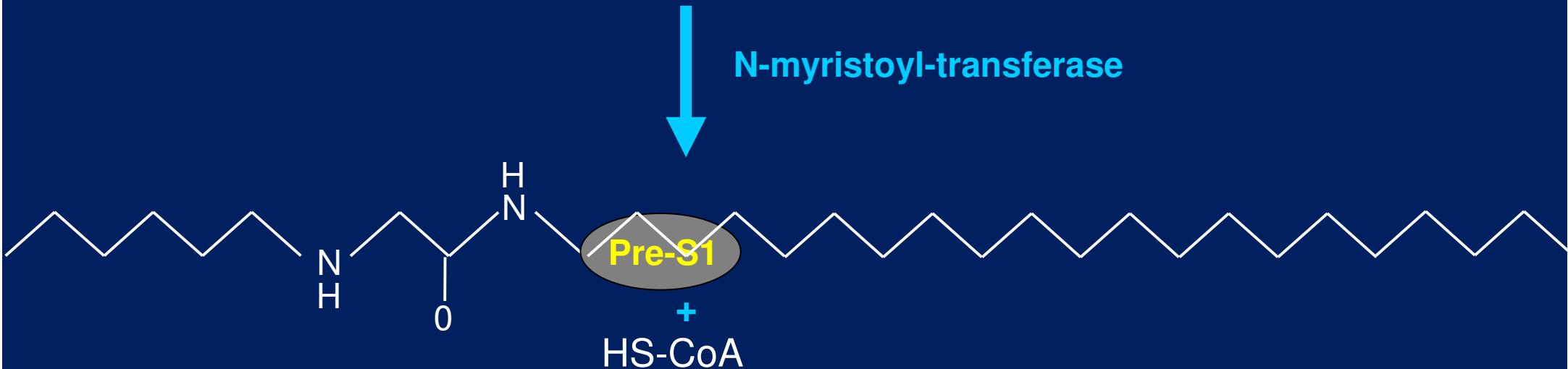
Hepatozyt

Engelke et al, Hepatology 2006;
Schulze et al, Hepatology 2007,
Petersen et al, Nature Biotechnol 2008

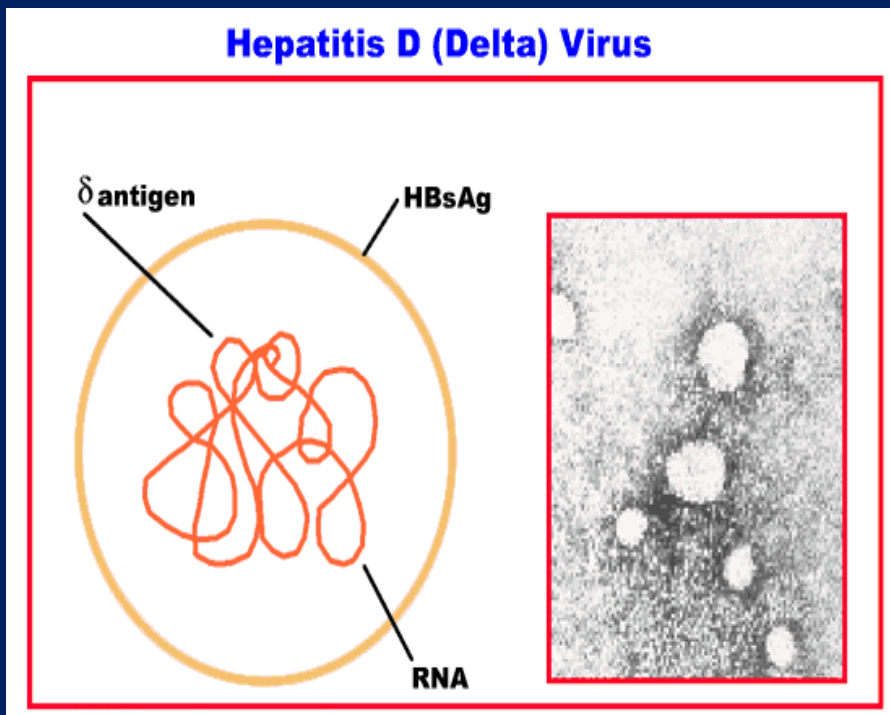
Myristoylation of proteins



N-myristoyl-transferase



Hepatitis delta virus assembly: Importance of prenylation



L-HDAg: The 19 aa's
Cys-Arg-Pro-Gln
C X X X

Glenn et al, Science 1992; 256:1331-3

Glenn et al, J Virol 1998; 72:9303-6

Bodier et al, J Clin Invest 2002; 76:10465-72

DELTA ANTIGEN PRENYLATION

Prenyl transferases:

Farnesyltransferase- Farnesyl group (15 C prenyl lipid)

Geranylgeranyltransferase- Geranylgeranyl group
(20 C prenyl lipid)

Prenylation renders the protein more lipophilic

Prenylation may help target large delta antigen to cellular membranes containing HBsAg

The attached farnesyl moiety may act as a specific ligand recognised by HBsAg.

PRENYL TRANSFERASE INHIBITORS

- **In phase II trials for treatment of advanced breast cancer, acute and chronic leukemia**
- **In phase III trials for advanced colon and pancreas cancer**
- **Dose limiting side effects:**
 - Anorexia, nausea, vomiting (50%)**
 - Fatigue**
 - Anemia (50%)**
 - Peripheral neuropathy (25%)**
 - Myelosuppression**
 - Liver toxicity (5%)**

Glucosidase Hemmer

- HBsAg wird bei HBV oder HDV infizierten Hepatozyten durch das ER sezerniert
- Glucosidase Hemmer führen zur Änderung der Tertiärstruktur von Hüllproteinen und verhindern die Sekretion von HB Virionen
- Problem: retiniertes HBsAg könnte Kanzerogenese stimulieren

Zusammenfassung

- HB Impfung schützt vor Hepatitis D
- Effektive Therapie: PEG-Interferon
- langfristiges follow up (Rezidiv, HCC) nötig
- Neue Therapieansätze in Testung
- Hepatitis D in armen Länder am häufigsten
– wenig Investitionen!