

Riktlinjer för handläggning och behandling av patienter med hepatit D (delta)-virus infektion – Rekommendation 2025

Dessa riktlinjer för handläggning och behandling av patienter med hepatit D, anpassade för svenska förhållanden, har utarbetats 2024 av en grupp svenska experter, under ledning av Referensgruppen för antiviral terapi (RAV). Ett nytt läkemedel, bulevirtid, har nyligen blivit godkänt i Europa för behandling av hepatit D. Expertgruppens rekommendationer kring användning av detta samt handläggning av patienter med hepatit D i olika situationer presenteras i detta dokument. Det är avsett att användas av kliniskt verksamma läkare som

handlägger patienter med hepatit D i Sverige. Gradering av bakomliggande vetenskaplig evidens har gjorts enligt Oxford University Centre for Evidence Based Medicine (CEBM), se tabell nedan.

Hepatit D är en ovanlig sjukdom som framför allt förekommer i länder där möjligheterna att göra stora kliniska studier är begränsad. Tillgänglig vetenskaplig dokumentation är sparsam och baseras i huvudsak på ett begränsat antal mindre studier. Evidensläget blir därför svårbedömt i vissa fall och evidensgraden ofta svag pga brister i studiedesign och/eller liten populationsstorlek. Vi har trots detta försökt tillgängliggöra kliniskt användbara riktlinjer som underlag för handläggning och behandling i en västerländsk/europeisk sjukvårdsmiljö

Tabell 1. Evidensgradering enligt Oxford University Centre for Evidence Based Medicine (CEBM).

Evidensgrad	Kriterier	Enkel modell för hög, medelhög och låg evidens
1	Systematiska översikter av randomiserade kontrollerade studier.	Ytterligare forskning kan sannolikt inte förändra uppskattningen av nytta och risk
2	Randomiserade kontrollerade studier eller observationsstudier med dramatiska effekter; systematiska översikter av studier av lägre kvalitet (t.ex. icke-randomiserade, retrospektiva)	
3	Icke-randomiserade kontrollerade kohort-/uppföljningsstudier/kontrollarm av en randomiserad studie (en systematisk översikt är generellt bättre än en enskild studie)	Ytterligare forskning (om den genomförs) kommer sannolikt att påverka uppskattningen av nytta och risk
4	Fallserier, fall-kontrollstudier eller historiskt kontrollerade studier (en systematisk översikt är generellt bättre än en enskild studie)	
5	Expertutlåtande (mekanismbaserad argumentation)	Varje uppskattning av effekt är osäker

Innehållsförteckning

1. Virologi.....	3
2. Screening och diagnostik	3
3. Förekomst, naturalförlopp och klinik	5
4. Handläggning, uppföljning och monitorering	6
5. Behandling	7
6. Handläggning och behandling av barn och gravida.....	14
7. Deltagare i expertgrupp:	16
8. Referenser	17

1. Virologi

Hepatit D (delta)-virus (HDV) är ett litet RNA-virus som kan infektera redan hepatit B-virus (HBV)-infekterade individer, alternativt överförs samtidigt som HBV till en mottaglig individ. HDV-partikeln består av ett cirkulärt minussträngat RNA-genom, delta-antigen, som existerar i två olika varianter ("large" och "small") samt ett hölje bestående av hepatit B-ytantigen (HBsAg) (1, 2). Viruset har specifik tropism för hepatocyter och använder sig av samma receptor som HBV, gallsaltstransportören Na⁺-taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP), vilken uttrycks av leverceller samt eventuellt i mycket liten grad även av kolangiocyter.

Båda isoformerna av delta-antigen omger det cirkulära RNA-genomet vilket, eftersom det till stor del är komplementärt till sig självt, antar en stavliknande form. Replikationscykeln liknar den hos mycket enkla virus, s.k. viroider, och bygger på en s.k. "rullande cirkel-replikation" vilket skapar mycket långa RNA-kedjor som innehåller flera kopior av HDV-genomet som sedan klyvs av ribozymmer till RNA av HDV-genomets längd, 1700 nt. Därefter antar genomet en cirkelformad struktur (3). HDV skiljer sig från äkta viroider genom att uttrycka mRNA som kodar för två proteiner, det lilla respektive stora deltaantigenet. För translation av det stora delta-antigenet krävs sannolikt RNA-editering av enzymet ADAR som omvandlar stoppkodonet för det lilla delta-antigenet till att koda för ytterligare en aminosyra (3). Vidare har farnesylering/prenylering en viktig roll i virusreplikationen för HDV. Det är visat att det stora deltaantigenet behöver förses med en prenylgrupp för att sammansättning av viruskapsiden skall kunna ske. Denna mekanism har

identifierats som tänkbart mål för läkemedelsbehandling (4), se nedan.

I celler som infekterats med HDV kan genomiskt RNA replikeras utan hjälp från HBV, men HBsAg behövs för att skapa infektiösa partiklar (5, 6). HBsAg kan produceras antingen från cccDNA (covalently closed circular DNA) eller HBV-DNA som integrerats i det humana genomet (7, 8, 9, 10, 11, 12). Sannolikt kan en spridning av HDV även ske genom att HDV vid mitos av infekterade hepatocyter finns kvar i båda dottercellerna (5).

HDV är genetiskt mycket variabelt och det finns åtta kända huvudgenotyper (HDV-1 till HDV-8) och ett antal subgenotyper (13).

Infektion med HDV medför oftast en kraftig aktivering av värdens medfödda immunförsvar, som leder till interferonuttryck och aktivering av gener inducerade av interferon. Detta har oftast begränsad effekt på virusreplikation men har föreslagits bidra till leverskada (14). Infektion med HBV/HDV är förknippat med ett svagt T-cellssvar mot såväl HBV- som HDV-antigen vilket sannolikt leder till oförmåga att eliminera virusinfekterade leverceller. En studie har visat en association mellan ALAT-nivåer och mängden TNF- α -uttryckande monocyter, vilket bedöms vara ett ogynnsamt cellulärt svar (15). Specifika antikroppar mot HDV-antigen bildas men antas spela liten roll vid begränsning av infektionen (16).

2. Screening och diagnostik

Eftersom HDV-infektion förekommer hos ca 5-10% av individer med kronisk hepatit B skall kompletterande analys av antikroppar mot HDV (anti-HDV) alltid

göras om en individ upptäcks vara HBsAg-positiv. Detta bör enligt expertgruppen ske genom sk 'reflextesting' (dvs direkt, utan att inremitterande läkare aktivt behöver ordinera testet) vid identifiering av nyupptäckt HBsAg-positiv individ. Andelen som testas för anti-HDV blir högre om man utför reflextestning och konsekvenserna av missad HDV-diagnos är potentiellt allvarliga (17, 18, 19, 20, 21). Vid osäkerhet om reflextestning utförs rutinmässigt, eller om anti-HDV måste efterbeställas alternativt beställas på nytt prov, bör lokalt laboratorium kontaktas.

Upprepad analys av anti-HDV kan vara motiverad, t.ex. vid oväntad förhöjning av transaminaser eller tecken på annan akut försämring hos patienter med kronisk hepatit B (22). Detta gäller särskilt för individer med förhöjd risk för smitta med HDV, t ex etniska grupper från högendemiska områden eller personer som injicerar droger. Om antikroppar mot HDV påvisas, görs PCR-analys avseende HDV-RNA i serum för att bekräfta eller utesluta aktiv infektion. Vid påvisat anti-HDV följt av icke påvisat HDV-RNA, rekommenderas upprepade HDV-RNA-testning efter 3-6 månader. Förekomst av antikroppar utan HDV-RNA tolkas som genomgången, inte längre aktiv HDV-infektion.

Uppföljande kontroller av HDV-infekterade patienter bör följa de rekommendationer som finns för kronisk HBV-infektion med tillägg av regelbunden HDV-RNA-kvantifiering i blod (23), HDV-genotypning bör övervägas vid positivt HDV-RNA och kan vara av värde för prognosbedömning.

Virologisk diagnostik av HDV utförs vid följande laboratorier i Sverige (listan uppdaterad okt 2024):

- Klinisk mikrobiologi, Sahlgrenska universitetssjukhuset (nationellt referenslaboratorium):
 - anti-HDV
 - kvantifiering av HDV-RNA i serum/plasma
 - HDV-genotypning (införs 2025)
 - HDV-helgenomsekvensering (införs 2025)
- Klinisk mikrobiologi, Karolinska universitetssjukhuset:
 - anti-HDV
 - kvantifiering av HDV-RNA i serum/plasma.
- Klinisk mikrobiologi, Skånes universitetssjukhus:
 - anti-HDV

Eftersom alla patienter med hepatit D även har hepatit B, är det viktigt att även följa parametrar som speglar HBV-infektionens aktivitetsgrad. Kvantifiering av HBV-DNA och HBsAg är därför av värde vid infektion med HDV, i synnerhet inför antiviral behandling.

Faktaruta 1. Diagnostik av HDV

- Anti-HDV bör kontrolleras hos alla individer som upptäckts vara HBsAg-positiva (evidensgrad 3).
- Upprepad anti-HDV-testning är motiverad för HBV-infekterade med förhöjd risk att exponeras för HDV-smitta eller vid oväntad försämring av leverstatus hos patienter med kronisk hepatit B (evidensgrad 3).
- Alla individer med påvisat anti-HDV bör kontrolleras avseende HDV-RNA för att verifiera eller utesluta pågående infektion. Analysen bör upprepas efter 3-6 månader vid negativt resultat (evidensgrad 2).
- Histopatologisk bedömning av leverbiopsi rekommenderas inför behandlingsbeslut (evidensgrad 3), förutom i fall där cirros kan säkerställas utan biopsi eller där leverstelhetsmätning indikerande väsentligen normal levervävnad talar starkt emot signifikant leverskada (evidensgrad 3).

3. Förekomst, naturlförlopp och klinik

Eftersom HDV endast infekterar personer med hepatit B, är hepatit D vanligast i länder med hög förekomst av hepatit B, främst i centrala och sydöstra Asien samt västra och centrala Afrika söder om Sahara (24). Högst förekomst av HDV har Mongoliet där cirka 60% av HBV-infekterade bedöms vara dubbelinfekterade (25). I Sverige bedöms omkring 0,25% av befolkningen vara HBV-infekterad och man har uppskattat att cirka 3% av dessa även är HDV-infekterade (25). Detta skulle innebära att uppskattningsvis omkring 750 personer i Sverige för närvarande har hepatit D. Sedan 2020 har 30-50 fall av hepatit D diagnostiserats årligen och antalet varierar med graden av migration från endemiska områden och omfattningen av testning i dessa grupper. De flesta personer med hepatit D i Sverige kommer ursprungligen från ett land med hög prevalens av hepatit B och D. Även i Sverige har man sett en hög förekomst bland HBV-infekterade migranter från Mongoliet (26). Sannolikt finns ett mörkertal av personer med odiagnostiserad HDV-infektion bland migranter från högendemiska områden. HDV sprids via blod och kroppsvätskor (parenteral smitta) på samma sätt som HBV. Därför är bruk av injektionsdroger en riskfaktor för HDV-infektion (26).

Det finns åtta genotyper (se avsnitt 2 Virologi). Genotyp 1 är den vanligaste (75%). Den förekommer globalt och dominerar i Nordamerika, Nordafrika, Mellanöstern och Europa. HDV-2 och HDV-4 finns främst i Asien. HDV-3 påträffas i Sydamerika, medan HDV-5, 6, 7 och 8 finns i Afrika söder om Sahara (27). Risk för levercirros och effekt av interferonbehandling kan variera mellan genotyper, enligt tidigare studier (28). Både virala och värdrelaterade faktorer (såsom HDV-RNA-nivå i blodet, HDV-

genotyp och födelseland) kan ha prognostisk betydelse (29).

Inkubationstiden för hepatit D uppges vara 2-10 veckor. Samtidig smitta med HBV och HDV (co-infektion) hos vuxen person ger oftast en spontant övergående akut hepatit av varierande svårighetsgrad. Co-infektion kan även orsaka fulminant hepatit (30). Akut hepatit vid samtidig HBV- och HDV-infektion leder sällan till kronisk infektion, cirka 90% läker ut båda infektionerna. Utläkning är vanligast bland vuxna (31).

Den vanligaste (cirka 90%) typen av infektion är HDV-smitta till person som redan har kronisk hepatit B (superinfektion). Risker att utveckla kronisk hepatit D är då mycket stor (30). HDV-smitta leder ofta men inte alltid till symtom som vid akut hepatit. Den akuta sjukdomen med förhöjda levervärden kan bli allvarligare vid superinfektion än vid co-infektion, med en förhöjd risk för fulminant hepatit (32).

Det förekommer att HDV-infektionen läker ut även om HBV förblir kronisk. Om däremot HBV läker ut, läker även HDV. Patienter som läker ut HDV-infektionen har kvarvarande HDV-antikroppar (anti-HDV) i serum men ingen virusreplikation, och HDV-RNA kan inte påvisas i blodet. De flesta publicerade rapporter visar att två av tre personer med anti-HDV också har HDV-replikation (HDV-RNA i serum) vid diagnos (26, 33). Personer med pågående infektion (påvisat HDV-RNA) har oftare ALAT-stegring och mer fibros än personer med genomgången HDV-infektion (26). Infektion med både HBV och HDV anses orsaka den allvarligaste formen av viral hepatit och är associerad med sämre prognos jämfört med enbart hepatit B (34) med större risk för cirros, leversvikt och HCC än vid enbart HBV-infektion (26, 29, 35, 36)

4. Handläggning, uppföljning och monitorering

Patienter med icke påvisat HDV-RNA kan följas på samma sätt som övriga hepatit B patienter (23, 37). Notera dock att även genomgången HDV-infektion ska anmälas enligt smittskyddslagen. HDV-RNA bör upprepas efter 3-6 månader vid negativ HDV-RNA, samt därefter vid behov på klinisk indikation (t.ex. vid stigande leverprover eller nyinsatt immunsuppressiv behandling)(38). För monitorering under behandling se kapitel 5.

Uppföljning av patienter med aktiv hepatit D (med påvisat HDV-RNA)

Checklista för nybesök:

Anamnes

- Andra sjukdomar och läkemedelsanamnes (metabola syndromet, annan leversjukdom, läkemedel och naturläkemedel)
- Övriga riskfaktorer för komplikationer och smittsamhet. (Alkohol- och drogvanor, sexualvanor, behov av vaccination för anhöriga, geografiskt/etniskt ursprung, ärftlighet för levercancer och leversjukdomar samt exponering för aflatoxin i livsmedel [<https://www.livsmedelsverket.se/livsmedel-och-innehall/oonskade-amnen/mogelgifter>])
- Epidemiologi, exempelvis familjesituation, hepatit B vaccination till nära kontakter, etc

Status

- Body mass-index (BMI), hudförändringar som inger

misstanke om levercirros (spiders, palmarerytem, etc), leverförstoring, ascites, benödem.

Övrigt

- Instruktioner enligt smittskyddslagen, inled smittspårning.
- Provtagning och eventuellt hepatit B-vaccination av nära kontakter.
- Vaccination av patienten mot hepatit A vid behov.

Patienter med aktiv hepatit D bör följas med minst årliga läkarbesök. Rekommenderad provtagning

Faktaruta 2. Behandlingsindikation vid kronisk hepatit D

- Alla patienter med HDV-infektion ska utvärderas avseende behandlings-indikation (evidensgrad 3).
- Behandlingsindikation med BLV-baserad behandling utgörs för närvarande av aktiv HDV-infektion med signifikant leverskada med fibros (minst stadium F2) alternativt betydande, långvarig (påtaglig ALAT-förhöjning minst ett år) och biopsiverifierad inflammations-aktivitet (minst inflammationsgrad A2) (evidensgrad 5).
- Förskrivning av läkemedel mot HDV-infektion bör utföras av läkare med erfarenhet av behandling av kronisk hepatit B och D (evidensgrad 5).

Aktivitet och stadiindelning av HBV-infektionen genom rutinprovtagning för HBV inkluderande ALAT och HBeAg-status. se svenska riktlinjer för hepatit B (23).

Kvantifiering av HBV-DNA, bör kontrolleras årligen bland annat för att kunna ta ställning till eventuell behandling med HBV-specifika nukleos(t)id-analoger. Nivåerna kan fluktuera mer under infektion med både HBV och HDV än under monoinfektion med HBV (38, 39). (40)

Kvantifiering av HBsAg (qHBsAg) bör göras inför behandling och under uppföljning vid behov för att bedöma aktivitet i immunsvaret mot HBV. Det kan sannolikt även vara värdefullt under antiviral behandling mot HBV. HBsAg-nivåerna har visat sig korrelera med HDV-RNA-nivåer, och skulle enligt studier kunna tjäna som prognosmarkör vid HDV-behandling

Kvantifiering av HDV-RNA, bör göras årligen. Nivåerna kan variera mycket över tid. Låg virusnivå är möjligen associerad med mindre uttalad leverskada men kan ses även vid levercirros (38, 39). Observera att kvantifiering kan skilja något beroende på metod, varför analyser bör utföras vid samma mikrobiologiska laboratorium för att kunna jämföras över tid.

Bedömning av leverskada

Leverelastografi rekommenderas årligen. Observera att metoden inte är lika väl utvärderad som för hepatit B och C och att cutoff-nivåer för olika fibrosstadier är ofullständigt definierade vid kronisk hepatit D. Kronisk hepatit D är associerad med mer inflammation än övriga virala hepatiter vilket kan påverka leverelasticitetsvärdet. En fransk studie anger 6.0 kPa som övre gräns för F0-1

och 12.0 kPa som nedre gräns för cirros (F4) vilket sannolikt ger relativt god marginal för bedömning av vilka som inte behöver genomgå leverbiopsi (41).

Leverbiopsi för fibrosbedömning om leverelastografi inte ger tydliga hållpunkter för antingen väsentligen normal levervävnad (F0-1) eller cirros (F4).

Övervakning för hepatocellulär cancer (HCC) med ultraljudundersökning av levern rekommenderas var sjätte månad (eventuellt med tillägg av provtagning för alfafetoprotein) för alla patienter med cirros. I övriga fall bör hepatit D räknas in som en extra riskfaktor när man bedömer indikationer för övervakning enligt riktlinjer för hepatit B (se svenska riktlinjer för hepatit B). Noterbart är att vissa studier indikerat att hepatit D i sig ökar risken för HCC med 25-100 % (26, 36).

Remiss till gastroenterolog rekommenderas vid exempelvis dekompenenserad cirros, varicerutveckling eller annan komplikation till portal hypertension. Remiss för transplantationsutredning bör i så fall också övervägas.

5. Behandling

Läkemedel vid hepatit D-virusinfektion

Syftet med antiviral behandling mot kronisk hepatit D är att minska risken på lång sikt för levercirros, HCC och leverrelaterad död, och att förbättra patientens livskvalitet genom att replikationen av HDV-RNA reduceras, i kombination med minskad leverinflammation. I ett litet antal fall kan

även s.k. "funktionell bot" av HBV-infektionen (icke påvisat HBsAg) uppnås.

Det vetenskapliga stödet för att minskad virusreplikation och leverinflammation leder till minskning av leverkomplikationer och leverrelaterad död är ännu så länge svagt.

Det finns idag tre huvudalternativ för behandling av kronisk HDV-infektion med tillgängliga läkemedel:

1. Peginterferon alfa-2a (pegIFN)
2. Bulevirtid (BLV)
3. BLV i kombination med pegIFN

Peginterferon

Tills nyligen har pegIFN varit det enda antivirala behandlingsalternativet mot kronisk hepatit D. Behandling med pegIFN av kronisk HBV, men inte kronisk HDV, är godkänd av regulatoriska myndigheter. PegIFN behandling mot kronisk HDV-infektion är dock etablerat i klinisk praxis. Mekanismen för effekt av pegIFN är inte fullt klarlagd, men utövas troligen bland annat genom induktion av cellulär immunrespons, direkt påverkan på inträde av viruset och minskad spridning av HDV-RNA vid mitos (42, 43).

PegIFN ges som subkutan injektion en gång per vecka, och är associerad med relativt omfattande biverkningar. Den kliniska erfarenheten är dock att biverkningarna är betydligt lindrigare än vid behandling av kronisk HCV-infektion med pegIFN och ribavirin. En studie har nyligen visat att pegIFN-behandling (i kombination med tenofovir) av HDV under 96 veckor var associerad med relativt begränsad, och reversibel, försämring av livskvalitet (44).

Andelen med virologiskt behandlingssvar, mätt som icke påvisat HDV-RNA, är dock låg vid monoterapi med PegIFN. Endast 17-25% blev HDV-

RNA-negativa 24 veckor efter 48 veckors pegIFN behandling, varav hälften fick relaps av viremi, upp till 10 år efter avslutad behandling (45, 46). Andra studier har visat att virologiskt behandlingssvar efter pegIFN behandling under 2-5 år inte är bättre än 48 veckors behandling. Endast en jämförande studie finns (med endast 18 patienter) som inte visade någon fördel av längre behandling (47). Det finns dock även studier som visat att längre tids behandling än 48 veckor kan leda till ökad frekvens av HBsAg förlust jämfört med 48 veckor (48, 49). Behandling med pegIFN i 96 veckor var också associerad med förbättring av fibros i leverbiopsier i HIDIT-II studien, medan denna förbättring sågs inte i HIDIT-1 studien med 48 veckors peg-IFN behandling (45, 50). Vidare finns rapporter som talar för att pegIFN kan medföra minskad leverskada på lång sikt, även hos personer som inte har svarat virologiskt med utläkning av HDV infektion, 24 veckor efter avslutad behandling, jämfört med obehandlade. Sammanfattningsvis finns stöd för att monoterapi med peg-IFN under 48 veckor kan vara av värde men i regel är effekten begränsad.

Bulevirtid

Bulevirtid (BLV; Hepcludex®) hindrar HBV och HDV från att infektera leverceller genom att kompetitivt binda till och därmed blockera NTCP-receptorn. Läkemedlet BLV har stor likhet med den receptorbindande delen av HBsAg och binder därför med hög affinitet till receptorn. Läkemedlet ges som subkutan injektion dagligen. Optimal behandlingstid är tills vidare okänd och behandling bör fortsätta så länge den är förenad med "klinisk nytta". Baserat på MYR301 studien (fas 3 studie med 150 patienter) samt två fas 2-studier, MYR202 (118 patienter) och MYR203 (15 patienter), fick BLV (i dosen

2 mg/dag) först "conditional marketing authorisation" av Europeiska läkemedelsverket (EMA), och därefter fullständigt godkännande i juli 2023 för behandling av kronisk hepatit D. I Sverige har TLV beslutat att BLV tills vidare subventioneras endast för behandling av vuxna patienter med kompenserad leversjukdom i fibrosstadium F3-F4, sedan oktober 2022. Som utfallsmått vid behandling i kliniska prövningar har ett kombinerat surrogatmått, definierat som icke påvisat HDV-RNA, alternativt minskning av koncentrationen HDV-RNA i blod med mer än 2 log₁₀ -enheter från utgångsvärdet (dvs reduktion av virusnivån med 99%), och normalisering av ALAT (kombinerad respons), godkänts av regulatoriska myndigheter i EU och USA.

I fas 3-studien MYR301, sågs efter 48 veckors behandling icke påvisat HDV-RNA eller kombinerad respons hos 12% respektive 45% av patienterna som fått 2 mg BLV (n=49), och 20% respektive 48% med 10 mg BLV behandling (N=50) i monoterapi. Vid 96 veckors behandling hade behandlingsresponsen ökats ytterligare med icke påvisat HDV-RNA eller kombinerad respons hos 20% respektive 55% med 2 mg BLV, samt 36% respektive 56% med 10 mg BLV (51, 52). Biokemisk respons med nedgång av ALAT sågs i högre grad än virologisk respons. Preliminära data har visat att andelen med icke påvisat HDV-RNA ökar ytterligare till 29% vid behandlingsvecka 144 för patienter som fått 2 mg BLV (53). Icke-respons och partiell respons, definierat som HDV-RNA nedgång < 1 log IU/ml respektive ≥1 men < 2 log₁₀ nedgång från utgångsvärdet, förekom hos 15% (14/94) vid behandlingsvecka 24 hos 2 mg BLV-behandlade patienter. Frekvensen av icke-respons eller partiell respons minskades sedan successivt till behandlingsvecka 96, där 6 av 14

patienter med icke-respons fick partiell respons, och 6 av 14 med partiell respons fick full respons i en prelimär rapport (54). Denna långsamma virologiska respons speglar sannolikt bulevirtids verkningsmekanism, att förhindra nya hepatocyter från att infekteras och inte någon direkt antiviral effekt på virus i redan infekterade celler. Flera real-life-studier har också bekräftat den virologiska och biokemiska effekten av monoterapi med BLV (55, 56, 57). Vidare finns en anekdotisk rapport om bibehållen HDV-RNA-negativitet 72 veckor efter avslutad monoterapi med BLV hos en patient med cirros och esofagusvaricer efter 3 års behandling, utan uppnådd HBsAg-negativitet (58).

I MYR301 studien avslutades BLV behandling efter ca 2-3 år enligt protokollet (53, 59). Andelen patienter med virologisk respons gick ner från 73% (36/49) vid behandlingsavslut till 39% (19/49) vid uppföljningsvecka 24 för patienter med 2 mg BLV. Relaps sågs hos 36% (5/14) av patienter med icke påvisat HDV-RNA vid behandlingsavslut. Nio fall av severe adverse events (SAE) sågs efter behandlingsavslut upp till 24 veckors uppföljning, där alla var associerade till förhöjning av ALAT. HDV-RNA vid baseline var associerat med utfall av behandling, och längre tid med negativt HDV-RNA under behandling var associerat med större chans till utläkning. Ingen patient som haft icke detekterbart HDV-RNA under 96 veckor drabbades av relaps (60). Relaps efter avslutad BLV-behandling kommer ofta tidigt och verkar vara ovanligt mer än 48 veckor efter avslut (61).

Förbättring av leverelasticitet, samt minskning av mängden HDV-infekterade celler och leverinflammationsgrad i parade leverbiopsier har påvisats med BLV monoterapi (53). Låg risk för HCC eller dekomensation hos patienter med

HDV-infektion och cirros som fick BLV behandling upp till 96 veckor har rapporterats (62). I en annan studie från samma forskargrupp jämfördes BLV-behandlade patienter med en propensity-score-matchad historisk kohort med obehandlade HDV infekterade patienter, vilket visade att risker för leverkomplikationer, dekomensation och mortalitet var signifikant lägre hos BLV behandlade patienter (63).

En studie av "off-label"-behandling med BLV under 3 års tid hos 19 patienter med dekomenserad leversjukdom har visat förbättring av Child-Pugh från stadium B till A hos 9 (47%) av patienterna (55). Förbättring av ascitesmängd kunde ses hos 58% av patienter med initial ascites. Syftet med att behandla dekomenserade patienter med BLV kan vara att förbättra leverfunktion, och därmed eventuellt undvika eller fördröja levertransplantation (64, 65). Inga allvarliga säkerhetssingaler i denna studie med begränsat antal behandlade dekomenserade HDV infekterade patienter (66).

Sammanfattningsvis finns alltså vetenskapligt stöd för effekt av BLV i monoterapi på virusnivå och leverinflammation så länge behandlingen pågår. Risk för relaps med potentiellt allvarliga konsekvenser finns om behandlingen avslutas. Bestående virologisk effekt efter utsatt behandling verkar dock vara möjlig att uppnå för en del av patienterna. Det är ännu för tidigt att definiera stoppregel för när behandling kan avslutas för att den sannolikt varit botande. Visst stöd finns dock för att patienter med icke påvisat HDV-RNA under 96 veckor inte får relaps efter avslutad behandling. Stoppregel kan inte heller anges för när behandling ska avslutas för att den inte ger effekt, det senare eftersom virologisk effekt kan

inträda så sent som efter 48 veckors behandling. Visst stöd finns för off-label-behandling med BLV av patienter med dekomenserad leversjukdom avseende såväl effekt som tolererans.

BLV och pegIFN

I studierna MYR203 (n=60 samt n=30 i förlängningsstudie) och MYR204 (n=175) har utfallsmått i form av kombination av icke påvisat HDV-RNA och normaliserat ALAT vid BLV+pegIFN kombinationsbehandling jämförts med monoterapi med BLV (67, 68, 69, 70). Kombinationsbehandling har i båda studierna visat bättre virologiskt behandlingssvar än monoterapi med BLV. I MYR204 studien studerades behandling med pegIFN i monoterapi respektive i kombination med BLV i doserna 2 respektive 10 mg/dag samt BLV 10 mg i monoterapi i 4 olika armar. PegIFN gavs i 48 veckor, medan BLV gavs först i kombination med pegIFN i 48 veckor följt av monoterapi med BLV i 48 veckor, dvs totalt i 96 veckor. Icke påvisat HDV-RNA sågs vid slutet av behandlingen i 21% (pegIFN), 44% (pegIFN + BLV 2mg), 70% (pegIFN + BLV 10 mg), samt 22% (BLV 10 mg) i respektive armar, medan i 25% (pegIFN), 32% (pegIFN + BLV 2 mg), 46% (pegIFN + BLV 10 mg) och 12% (BLV 10 mg) vid 48 veckor efter avslutad behandling (69). HBsAg-förlust sågs i 0%, 8%, 4% och 0% i respektive armar. Sammanfattningsvis talar dessa båda studier för att kombinationsbehandling med pegIFN och BLV har bättre effekt än monoterapi med BLV. Kombinationen är därför att föredra för patienter som tolererar pegIFN. Effekt av behandlingen sågs i MYR204 alltså även 48 efter avslutad behandling hos 32-46% med kombinationsterapi och hos 12% med BLV i monoterapi.

Behandlingar under utveckling

Ett flertal nya läkemedel befinner sig i olika stadier av utveckling. Nedan nämns

de viktigaste antivirala strategierna och studerade substanser inom varje grupp.

Inhibering av farnesylsering: Lonafernib (LNF) tas som en daglig oral kapsel och hämmar farnesyltransferas, det enzym som behövs för prenyleringen av det stora delta-antigenet, och förhindrar på så sätt bildandet av nya viruspartiklar. Läkemedlet är sedan tidigare godkänt för att behandla Hutchinson-Gilford progeri (för tidigt åldrande). Vid hepatit D har bäst resultat setts när man kombinerar det med ritonavir (RTV) och PegIFN (71, 72). LNF ansågs i studierna väl tolererat, men kan ge framför allt gastrointestinala besvär (72, 73).

Inhibering av HBsAg: REP-2139 är en s.k. nucleic acid polymer (NAP) som både blockerar frisläppandet av HBsAg och har en direkt antiviral effekt mot HDV. Det kan ges som intravenös eller subkutan injektion (71, 74). Fas-2-studier har visat relativt god effekt på HDV-RNA och i ett antal fall har även HBsAg-förlust setts (75, 76). Biverkningarna bedömdes som lindriga och övergående (75, 77). Det finns ett internationellt program för compassionate access till REP-2139 för patienter som inte svarat på BLV, i vilket 33 patienter har inkluderats hittills. REP-2139 bedömdes säkert och väl tolererat även vid dekompenenserad cirrhos (71, 73, 78). Preparatet förefaller således lovande, men fler och större fas 2- och 3-studier behövs.

Small-interfering RNA (siRNA) och antisensoligonukleotider (ASO): JNJ-3989 (JNJ-73763989) är ett läkemedel utvecklat för behandling av kronisk HBV- och HDV-infektion. Det riktar sig mot alla HBV-transkript, inklusive dem som kodar för preS1-antigen, dvs det stora HBsAg, och verkar genom att inducera RNA-interferens och förhindra translation. Fas

2-studien REEF-D har visat kraftiga minskningar av både HBsAg och HDV-RNA. JNJ-3989 tycks således vara ett lovande behandlingsalternativ, särskilt för patienter med lägre baslinjenivåer av HBsAg, om resultaten kan replikeras i större studier. Det finns dock en risk för ALAT-höjning (flare) och därför rekommenderas behandling och utsättning ske under noggrann övervakning (79).

Monoklonala antikroppar: Studier pågår med antikroppar som binder till HBsAg. Tobeivabart är ett sådant läkemedel för vilken fas 3-studier pågår. I studien ges den i kombination med en siRNA (elebsiran) med liknande mekanism som ovan (80).

Vilken behandling rekommenderas och till vem?

Det nya läkemedlet BLV har förbättrat möjligheterna att framgångsrikt behandla patienter med kronisk hepatit D jämfört med monoterapi med pegIFN. Kombinationsbehandling med BLV och pegIFN förefaller ha bättre effekt än monoterapi med BLV. Monoterapi kan dock vara ett alternativ för patienter som inte tolererar pegIFN. Osäkerhet kvarstår avseende behandlingens effekt på överlevnad och risk för komplikationer på lång sikt. Vidare saknas kunskap för att bestämma optimal duration av behandling och vilka faktorer som kan förutspå ett gynnsamt respektive mindre gynnsamt behandlingssvar. Kunskap om vilka patienter som kan uppnå kvarstående behandlingseffekt efter avslutad terapi med BLV i monoterapi eller kombination med pegIFN saknas också.

I väntan på att evidensläget förbättras genom fortsatta behandlingsstudier menar expertgruppen att framförallt patienter med avancerad leversjukdom

bör prioriteras för behandling. Alla patienter med hepatit D bör dock erbjudas utredning och bedömning av specialist med erfarenhet av behandling med BLV och pegIFN, inför eventuell behandling.

Monitorering under behandling:

Effekten av behandling av HDV, oavsett regim, utvärderas med en kombination av dessa markörer för behandlingseffekt:

- PCR-baserad kvantifiering av HDV-RNA
- Biokemiska markörer för leverinflammation (ASAT och ALAT)
- Icke-invasiva metoder för skattning av leverskada (t ex Fibroscan), alternativt leverbiopsi
- Kvantifiering av HBsAg

Virologiskt behandlingssvar (respons) definieras som antingen minskning av HDV-RNA med minst 2 log₁₀-enheter eller icke påvisat HDV-RNA.

Biokemiskt behandlingssvar (respons) definieras som normalisering av ALAT.

Sjunkande HBsAg ses sällan vid monoterapi med BLV, men ibland vid behandling med peg-IFN.

Analys av HDV-RNA i levervävnad är inte etablerad som diagnostisk metod, men skulle kunna vara vägledande vid övervägande att avbryta eller fortsätta pågående behandling.

Under behandling med pegIFN bör specifik monitorering utföras enligt tabell 2 för att värdera eventuella biverkningar.

Tabell 2. Förslag till monitorering under behandling med pegylerat interferon.

Monitorering under beh. med peg-interferon	Provtagningsintervall
Hb, leukocyter, neutrofiler, TPK, ALAT, bilirubin, PK och albumin	Vecka 1, 2 och 4 därefter var 4e vecka
Status inkl vikt, TSH, T3, T4	Var 3e mån

Behandling med pegIFN är associerat med biverkningar i form av exempelvis neuropsykiatrisk påverkan, benmärgshämning, ökad risk för autoimmuna reaktioner, risk för graviditetskomplikationer, med mera. Därför bör indikationen prövas noggrant inför behandlingsstart och monitorering enligt nedan ske under behandling.

Bland annat följande tillstånd kan utgöra kontraindikation för pegIFN:

- graviditet
- allvarlig hjärtsjukdom
- allvarlig psykiatrisk åkomma eller depression

- dekompenenserad leversjukdom
- Svår njursvikt
- organtransplantation (ej lever)
- hemoglobinopati
- autoimmun hepatit

Försiktighet rekommenderas vid lindrig psykiatrisk åkomma/depression, neurologisk sjukdom/epilepsi, hjärtåkomma, anemi (Hb < 100g/l), neutropeni (< 0,75 x10⁹/L), trombocytopeni (< 50 x10⁹/L), lindrig njursvikt (GFR < 50 mL/min), okontrollerad thyroideasjukdom eller diabetes, lindriga autoimmuna tillstånd.

Fakutaruta 3. Typ av behandling och behandlingsduration

- Kombinationsbehandling med pegIFN och BLV rekommenderas i första hand, för patienter som bedöms tolera pegIFN. (evidensgrad 3).
- BLV i monoterapi rekommenderas för patienter som inte bedöms lämpliga för behandling med pegIFN (evidensgrad 3).
- Behandling med pegIFN i monoterapi kan övervägas i utvalda fall, för patienter där inte BLV anses indicerat, lämpligt eller inte är tillgängligt (evidensgrad 2).
- BLV-behandling rekommenderas vid dekompenenserad cirros även om den är inte godkänd av regulatoriska myndigheter. Den bör skötas av specialist med erfarenhet av antiviralbehandling av svårt leversjuka patienter (evidensgrad 4) och ges som monoterapi, eftersom pegIFN är kontraindicerat vid dekompenenserad leversjukdom.
- Behandling med nukleos(t)idanaloger mot hepatit B rekommenderas för alla patienter med HDV-infektion och avancerad cirros (F4), eller utan cirros med HBV-DNA > 2000 IU/mL (evidensgrad 1). Patienter som uppfyller indikation för behandling med pegIFN och/eller BLV rekommenderas därför också behandling med nukleos(t)idanaloger (NA) mot hepatit B (evidensgrad 5).
- Virologisk eller biokemisk stoppregel för BLV-behandling har inte identifierats och den optimala durationen av BLV-behandling är inte känd. Behandling med BLV bör därför pågå tills vidare, så länge den bedöms vara förenad med klinisk nytta och påvisad virologisk/biokemisk effekt (evidensgrad 5).
- Vid kombinationsbehandling med PegIFN och BLV ges PegIFN minst 48 veckor. Förlängd behandling med pegIFN kan övervägas till dess att studier kan definiera en optimal behandlingsduration och så länge den bedöms vara förenad med klinisk nytta (evidensgrad 5).
- Pågående NA-behandling bör fortsätta även efter eventuell utsättning av BLV och/eller pegIFN för att undvika hepatit B-associerad leverinflammation ("flare") (evidensgrad 5).
- All behandling mot HBV och HDV kan sannolikt avslutas om funktionell bot av hepatit B uppnås (upprepat negativ HBsAg) efter 6 månaders konsolidering (evidensgrad 5).

Faktaruta 4. Handläggning och behandling av barn och ungdomar med hepatit D

- Alla barn och ungdomar med kronisk HBV skall testas för anti-HDV och vid positivt utfall ska testas för HDV-RNA samt utvärderas avseende grad av leverskada och behov av framtida uppföljning och eventuell behandling (evidensgrad 3).
- Dubbelinfekterade barn med signifikant replikation av HBV bör erbjudas antiviral behandling i form av entecavir eller tenofoviralfenamid (evidensgrad 2).
- Dubbelinfekterade barn med tecken på avancerad leverskada, såsom fibrosstadium F3 eller F4 kan på individualiserad basis övervägas för behandling med pegIFN, alternativt följas tills behandling med BLV är möjlig (evidensgrad 5). Interferonbehandling bör undvikas under tillväxtintensiva perioder.
- BLV i vuxendosering kan övervägas i utvalda fall hos tonåringar (evidensgrad 5).

6. Handläggning och behandling av barn och gravida

Barn och ungdomar

Hepatit D virus (HDV) infektion är ovanlig bland barn och ungdomar i Sverige. Under perioden 1995-2024 anmäldes 42 fall i åldern 0-18 år till Folkhälsomyndigheten, varav majoriteten var i åldersspannet 15-18 år. Dessa 42 fall utgjorde knappt 5% av totalantalet anmälda fall med HDV infektion under samma period. Som sannolikt smittland angavs i första hand stater i Centralasien respektive subsahariska Afrika, medan Sverige respektive Mongoliet förekom endast i enstaka fall. Som jämförelse anmäldes drygt 3500 individer i åldern 0-18 år med HBV-infektion under samma period, dvs andelen detekterade med dubbelinfektion var endast drygt 1 % (81). Andelen HBV-infekterade barn som faktiskt testats för HDV-infektion är dock okänd. I såväl äldre studier från framförallt Medelhavsområdet som senare publikationer från andra delar av världen rapporteras varierande frekvens HDV-infektion bland HBV-infekterade barn och ungdomar, oftast mellan 10 och 25%. I flera av dessa studier dras slutsatsen att smittöverföring av HDV är ovanligt under graviditet och vid

förlossning och att de flesta barnen skulle smittas horisontellt under barndomen.

Jämfört med barn som är infekterade med enbart HBV har de dubbelinfekterade barnen och ungdomarna mer avancerad

inflammation och fibros och förekomsten av cirros är klart högre. Å andra sidan tycks progress till dekompenenserad cirros,

med behov av transplantation vara långsammare än för dubbelinfekterade vuxna, åtminstone på medellång sikt (82, 83, 84).

Behandling

Det faktum att även barn och ungdomar med dubbelinfektion har mer inflammation och fibros i levern och att cirros förekommer i högre grad än för monoinfekterade skulle tala för ett behov av behandling. Vad gäller BLV är detta numera godkänt av EMA för patienter från 3 års ålder men det saknas data avseende dosering, biverkningar och effekt för individer under 18 års ålder. För interferon finns pediatrika data från mindre studier där interferon-alfa gavs i relativt höga doser (5 MU/m² kroppsyta,

3 ggr/vecka subkutant) i 1 år, med måttligt positiv effekt, dvs normalisering av ALAT-nivåer och erhållande av icke påvisat HDV-RNA under pågående behandling (85, 86, 87). Peginterferon alfa-2a är registrerat för barn med kronisk hepatit B, däremot finns inga pediatrika data för behandling av dubbelinfekterade.

För dubbelinfekterade pediatrika patienter med signifikant replikation av HBV finns direktverkande antivirala preparat i form av entecavir (godkänt från 2 års ålder) samt tenofoviralafenamid (godkänt från 6 års ålder) tillgängliga.

Graviditet

Omhändertagande av patienter med kronisk hepatit D under graviditet skiljer sig endast lite jämfört med infektion med enbart HBV. Baserat på det mer aggressiva förloppet vid HDV-infektion är

det viktigt att man tar reda på om allvarlig leverskada föreligger eftersom det ökar risken för kejsarsnitt, låg födelsevikt och prematur födsel(88).

Risken för överföring av smitta till barnet styrs helt av om hepatit B överförs samtidigt, då HDV utan HBsAg inte kan etablera någon infektion i levern. Hos många med dubbelinfektion med HBV och HDV, är nivån av HBV-DNA låg, vilket innebär låg risk för överföring av HBV. I en fransk studie undersöktes 36 barn födda av 22 olika kvinnor mellan 2004-2015, där ett barn smittades av HBV medan inget barn smittades med HDV (89). Konsekvenserna av överföring av HDV är dock så allvarliga att det är rimligt med en extra säkerhetsnivå för att undvika överföring av HBV. Amning betraktas som säker ur smittöverföringssynpunkt (90).

Faktaruta 5. Handläggning och behandling av gravida med hepatit D

Handläggning av gravida kvinnor med HDV-infektion bör följa omhändertagandet vid isolerad HBV-infektion (23) med tillägg att:

- Alla barn ska erhålla hepatit B immunoglobulin (HBIG) oavsett kvinnans HBeAg-status (evidensgrad 5).
- För kvinnor med höga HBV-DNA-nivåer kan man överväga att påbörja behandling med tenofovir disoproxil fumarat (TDF) tidigare än vecka 28-32 i graviditeten. Behandling med TDF betraktas som säkert genom hela graviditeten (evidensgrad 5).
- Amning betraktas som säker ur smittöverföringssynpunkt

7. Deltagare i expertgrupp:

Soo Aleman, överläkare, docent
Patientområde Infektion Karolinska
Universitetssjukhuset
141 86 Stockholm

Ann-Sofi Duberg, överläkare, docent
Infektionskliniken Universitetssjukhuset
Örebro
701 85 Örebro

Anders Eilard, överläkare, med dr
Infektion Sahlgrenska
Universitetssjukhuset
413 46 Göteborg

Björn Fischler, överläkare, adjungerad
professor
Sektionen för barn gastroenterologi,
hepatologi och nutrition
Astrid Lindgrens Barnsjukhus
Karolinska Universitetssjukhuset
141 86 Stockholm

Habiba Kamal, med.dr
Institutionen för medicin, Huddinge,
Karolinska institutet 141 86 Stockholm

Christian Kampmann, överläkare, med
dr
VO Infektionssjukdomar Skånes
Universitetssjukhus
221 85 Lund

Karin Lindahl, överläkare, med.dr
Patientområde Infektion Karolinska
Universitetssjukhuset
141 86 Stockholm

Magnus Lindh, professor/överläkare
Klinisk mikrobiologi Sahlgrenska
Universitetssjukhuset
413 46 Göteborg

Johan Ringlander, leg. läkare, med dr
Klinisk mikrobiologi Sahlgrenska
Universitetssjukhuset
413 46 Göteborg

Johan Westin, professor/överläkare
Infektion och Klinisk mikrobiologi
Sahlgrenska Universitetssjukhuset
413 45 Göteborg

8. Referenser

1. Rizzetto M, Hoyer B, Canese MG, Shih JW, Purcell RH, Gerin JL. delta Agent: association of delta antigen with hepatitis B surface antigen and RNA in serum of delta-infected chimpanzees. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1980;77(10):6124-8.
2. Bonino F, Brunetto MR, Negro F, Smedile A, Ponzetto A. Hepatitis delta virus, a model of liver cell pathology. *J Hepatol*. 1991;13(2):260-6.
3. Jayan GC, Casey JL. Increased RNA editing and inhibition of hepatitis delta virus replication by high-level expression of ADAR1 and ADAR2. *J Virol*. 2002;76(8):3819-27.
4. Urban S, Neumann-Haefelin C, Lampertico P. Hepatitis D virus in 2021: virology, immunology and new treatment approaches for a difficult-to-treat disease. *Gut*. 2021;70(9):1782-94.
5. Giersch K, Bhadra OD, Volz T, Allweiss L, Riecken K, Fehse B, et al. Hepatitis delta virus persists during liver regeneration and is amplified through cell division both in vitro and in vivo. *Gut*. 2019;68(1):150-7.
6. Ringlander J, Stromberg LG, Stenback JB, Andersson ME, Abrahamsson S, Skoglund C, et al. Enrichment Reveals Extensive Integration of Hepatitis B Virus DNA in Hepatitis Delta Virus-Infected Patients. *J Infect Dis*. 2024;230(3):e684-e93.
7. Ringlander J, Skoglund C, Prakash K, Andersson ME, Larsson SB, Tang KW, et al. Deep sequencing of liver explant transcriptomes reveals extensive expression from integrated hepatitis B virus DNA. *J Viral Hepat*. 2020;27(11):1162-70.
8. Lindh M, Rydell GE, Larsson SB. Impact of integrated viral DNA on the goal to clear hepatitis B surface antigen with different therapeutic strategies. *Curr Opin Virol*. 2018;30:24-31.
9. Freitas N, Lukash T, Gunewardena S, Chappell B, Slagle BL, Gudima SO. Relative Abundance of Integrant-Derived Viral RNAs in Infected Tissues Harvested from Chronic Hepatitis B Virus Carriers. *J Virol*. 2018;92(10).
10. Wooddell CI, Yuen MF, Chan HL, Gish RG, Locarnini SA, Chavez D, et al. RNAi-based treatment of chronically infected patients and chimpanzees reveals that integrated hepatitis B virus DNA is a source of HBsAg. *Sci Transl Med*. 2017;9(409).
11. Freitas N, Cunha C, Menne S, Gudima SO. Envelope proteins derived from naturally integrated hepatitis B virus DNA support assembly and release of infectious hepatitis delta virus particles. *J Virol*. 2014;88(10):5742-54.
12. Edman JC, Gray P, Valenzuela P, Rall LB, Rutter WJ. Integration of hepatitis B virus sequences and their expression in a human hepatoma cell. *Nature*. 1980;286(5772):535-8.
13. Usman Z, Velkov S, Protzer U, Roggendorf M, Frishman D, Karimzadeh H. HDVdb: A Comprehensive Hepatitis D Virus Database. *Viruses*. 2020;12(5).
14. Lange F, Garn J, Anagho HA, Vondran FWR, von Hahn T, Pietschmann T, et al. Hepatitis D virus infection, innate immune response and antiviral treatments in stem cell-derived hepatocytes. *Liver Int*. 2023;43(10):2116-29.
15. Joshi SS, Sadler M, Patel NH, Osiowy C, Fonseca K, Coffin CS. Systemic cytokine and viral antigen-specific responses in hepatitis D virus RNA positive versus HDV RNA negative patients. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1125139.
16. Oberhardt V, Hofmann M, Thimme R, Neumann-Haefelin C. Adaptive Immune Responses, Immune Escape and Immune-Mediated Pathogenesis during HDV Infection. *Viruses*. 2022;14(2).
17. Razavi HA, Buti M, Terrault NA, Zeuzem S, Yurdaydin C, Tanaka J, et al. Hepatitis D double reflex testing of all hepatitis B carriers in low-HBV- and high-HBV/HDV-prevalence countries. *J Hepatol*. 2023;79(2):576-80.
18. Hilleret MN, Flacher E, Germi R, Lupo J, Larrat S. Reflex testing automatization for

HBsAg carriers: A novel era for hepatitis delta management. *JHEP Rep.* 2024;6(1):100813.

19. Umukoro E, Alukal JJ, Pak K, Gutierrez J. State of the Art: Test all for Anti-Hepatitis D Virus and Reflex to Hepatitis D Virus RNA Polymerase Chain Reaction Quantification. *Clin Liver Dis.* 2023;27(4):937-54.

20. Buti M, Dominguez-Hernandez R, Palom A, Esteban R, Casado MA. Impact of hepatitis D reflex testing on the future disease burden: A modelling analysis. *Liver Int.* 2023;43(12):2611-4.

21. Palom A, Rando-Segura A, Vico J, Pacin B, Vargas E, Barreira-Diaz A, et al. Implementation of anti-HDV reflex testing among HBsAg-positive individuals increases testing for hepatitis D. *JHEP Rep.* 2022;4(10):100547.

22. Weichselbaum L, Njimi H, van den Wijngaert S, Dahma H, Nkuize M, Van Gossum M, et al. A regular screening for hepatitis delta virus among chronic hepatitis B carriers improves the diagnostic of this infection and of subsequent cirrhosis development. *United European Gastroenterol J.* 2024;12(4):516-25.

23. Westin J, Aleman S, Castedal M, Duberg AS, Eilard A, Fischler B, et al. Management of hepatitis B virus infection, updated Swedish guidelines. *Infect Dis (Lond).* 2020;52(1):1-22.

24. Stockdale AJ, Kreuels B, Henrion MYR, Giorgi E, Kyomuhangi I, de Martel C, et al. The global prevalence of hepatitis D virus infection: Systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 2020;73(3):523-32.

25. Polaris Observatory C. Adjusted estimate of the prevalence of hepatitis delta virus in 25 countries and territories. *J Hepatol.* 2024;80(2):232-42.

26. Kamal H, Westman G, Falconer K, Duberg AS, Weiland O, Haverinen S, 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(4):1177-90.

27. Hayashi T, Takeshita Y, Hutin YJ, Harmanci H, Easterbrook P, Hess S, et al. The global hepatitis delta virus (HDV) epidemic: what gaps to address in order to mount a public health response? *Arch Public Health.* 2021;79(1):180.

28. Spaan M, Carey I, Bruce M, Shang D, Horner M, Dusheiko G, et al. Hepatitis delta genotype 5 is associated with favourable disease outcome and better response to treatment compared to genotype 1. *J Hepatol.* 2020;72(6):1097-104.

29. Roulot D, Brichler S, Layese R, BenAbdesselam Z, Zoulim F, Thibault V, et al. Origin, HDV genotype and persistent viremia determine outcome and treatment response in patients with chronic hepatitis delta. *J Hepatol.* 2020;73(5):1046-62.

30. Farci P, Niro GA. Clinical features of hepatitis D. *Semin Liver Dis.* 2012;32(3):228-36.

31. Miao Z, Zhang S, Ou X, Li S, Ma Z, Wang W, et al. Estimating the Global Prevalence, Disease Progression, and Clinical Outcome of Hepatitis Delta Virus Infection. *J Infect Dis.* 2020;221(10):1677-87.

32. Smedile A, Farci P, Verme G, Caredda F, Cargnel A, Caporaso N, et al. Influence of delta infection on severity of hepatitis B. *Lancet.* 1982;2(8305):945-7.

33. Palom A, Rodriguez-Tajes S, Navascues CA, Garcia-Samaniego J, Riveiro-Barciela M, Lens S, et al. Long-term clinical outcomes in patients with chronic hepatitis delta: the role of persistent viraemia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51(1):158-66.

34. Fattovich G, Giustina G, Christensen E, Pantalena M, Zagni I, Realdi G, et al. Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. The European Concerted Action on Viral Hepatitis (Eurohep). *Gut.* 2000;46(3):420-6.

35. Buti M, Homs M, Rodriguez-Frias F, Funalleras G, Jardi R, Sauleda S, et al. Clinical outcome of acute and chronic hepatitis delta

over time: a long-term follow-up study. *J Viral Hepat.* 2011;18(6):434-42.

36. Kamal H, Fornes R, Simin J, Stal P, Duberg AS, Brusselaers N, et al. Risk of hepatocellular carcinoma in hepatitis B and D virus co-infected patients: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Viral Hepat.* 2021;28(10):1431-42.

37. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017;67(2):370-98.

38. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis delta virus. *J Hepatol.* 2023;79(2):433-60.

39. Koffas A, Mak LY, Kennedy PTF. Hepatitis delta virus: Disease assessment and stratification. *J Viral Hepat.* 2023;30 Suppl 1:11-20.

40. Demographic and Health Survey 2019-20. Kigali, Rwanda: Ministry of Finance Economic Planning/Rwanda, Ministry of Health/Rwanda & ICF International; 2021.

41. Roulot D, Brichtler S, Layese R, D'Alteroche L, Ganne-Carrie N, Stern C, et al. High Diagnostic Value of Transient Elastography for Advanced Fibrosis and Cirrhosis in Patients With Chronic Hepatitis Delta. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2024.

42. Zhang Z, Ni Y, Lempp FA, Walter L, Mutz P, Bartenschlager R, et al. Hepatitis D virus-induced interferon response and administered interferons control cell division-mediated virus spread. *J Hepatol.* 2022;77(4):957-66.

43. Zhang Z, Filzmayer C, Ni Y, Sultmann H, Mutz P, Hiet MS, et al. Hepatitis D virus replication is sensed by MDA5 and induces IFN-beta/lambda responses in hepatocytes. *J Hepatol.* 2018;69(1):25-35.

44. Dinkelborg K, Kahlhofer J, Dorge P, Yurdaydin C, Hardtke S, Caruntu FA, et al. Quality-of-life scores improve after 96 weeks

of PEG-IFNa-2a treatment of hepatitis D: An analysis of the HIDIT-II trial. *Liver Int.* 2023;43(8):1663-76.

45. Wedemeyer H, Yurdaydin C, Hardtke S, Caruntu FA, Curescu MG, Yalcin K, 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(3):275-86.

46. Heidrich B, Yurdaydin C, Kabacam G, Ratsch BA, Zachou K, Bremer B, et al. Late HDV RNA relapse after peginterferon alpha-based therapy of chronic hepatitis delta. *Hepatology.* 2014;60(1):87-97.

47. Ormeci N, Bolukbas F, Erden E, Coban S, Ekiz F, Erdem H, et al. Pegylated interferon alfa-2B for chronic delta hepatitis: 12 versus 24 months. *Hepatogastroenterology.* 2011;58(110-111):1648-53.

48. Yurdaydin C, Bozkaya H, Karaaslan H, Onder FO, Erkan OE, Yalcin K, et al. A pilot study of 2 years of interferon treatment in patients with chronic delta hepatitis. *J Viral Hepat.* 2007;14(11):812-6.

49. Soyer OM, Baran B, Ormeci AC, Gokturk S, Aydin E, Onel D, et al. Comparison of the efficacy of 12 months and longer courses of interferon therapy for the treatment of chronic delta hepatitis: a retrospective cohort study. *Postgrad Med.* 2016;128(4):432-8.

50. Wedemeyer H, Yurdaydin C, Dalekos GN, Erhardt A, Cakaloglu Y, Degertekin H, et al. Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta. *N Engl J Med.* 2011;364(4):322-31.

51. Wedemeyer H, Aleman S, Brunetto M, Blank A, Andreone P, Bogomolov P, et al. Bulevirtide monotherapy in patients with chronic HDV: Efficacy and safety results through week 96 from a phase III randomized trial. *J Hepatol.* 2024;81(4):621-9.

52. Allweiss L, Volmari A, Suri V, Wallin JJ, Flaherty JF, Manuilov D, et al. Blocking viral entry with bulevirtide reduces the number of HDV-infected hepatocytes in human liver biopsies. *J Hepatol.* 2024;80(6):882-91.

53. Lampertico P WH, Brunetto, Stepanova T, Ciesek S, Berger A, Manuilov D, An Q, Lau A, Da B, Flaherty J, Mercier R-C, Zeuzem S, Cornberg M, Buti M, Aleman S. Continued treatment of early nonresponder or partial virologic responders with bulevirtide monotherapy in patients with chronic hepatitis delta (CHD) through week 96 leads to improvement in virologic and biochemical responses DeltaCure2023.
54. Lampertico P, Wedemeyer H, Brunetto M, Bogomolov P, Stepanova T, Ciesek S, et al. P132 Continued treatment of early nonresponder or partial virologic responders with bulevirtide monotherapy in patients with chronic hepatitis delta (CHD) through week 96 leads to improvement in virologic and biochemical responses. Gut. 2023;72(Suppl 3):A101.
55. Dietz-Fricke C, Degaspero E, Jachs M, Maasoumy B, Reiter FP, Geier A, et al. Safety and efficacy of off-label bulevirtide monotherapy in patients with HDV with decompensated Child-B cirrhosis-A real-world case series. Hepatology. 2024;80(3):664-73.
56. Zollner C, Hofmann J, Lutz K, Tacke F, Demir M. Real-life experiences with bulevirtide for the treatment of hepatitis delta-48 weeks data from a German centre. Liver Int. 2022;42(11):2403-7.
57. Dietz-Fricke C, Tacke F, Zollner C, Demir M, Schmidt HH, Schramm C, et al. Treating hepatitis D with bulevirtide - Real-world experience from 114 patients. JHEP Rep. 2023;5(4):100686.
58. Anolli MP, Degaspero E, Allweiss L, Sangiovanni A, Maggioni M, Scholtes C, et al. A 3-Year Course Of Bulevirtide Monotherapy May Cure Hdv Infection In Cirrhotics. J Hepatol. 2023.
59. Degaspero E, Anolli MP, Jachs M, Reiberger T, De Ledinghen V, Metivier S, et al. Real-world effectiveness and safety of bulevirtide monotherapy for up to 96 weeks in patients with HDV-related cirrhosis. Journal of Hepatology.
60. Aleman SB, Maurizia; Blank, Antje; Andreone, Pietro; Bogomolov, Pavel; Chulanov, Vladimir; Mamonova, Nina; Geyvandova, Natalia; Morozov, Viacheslav; Sagalova, Olga; Stepanova, Tatiana; Lichtman, Amos; Mercier, Renee-Claude; Manuilov, Dmitry; Arterburn, Sarah; Schulze Zur Wiesch, Julian; Cornberg, Markus; Zeuzem, Stefan; Lampertico, Pietro; Wedemeyer, Heiner. OS-066 Predictors of undetectable hepatitis delta virus RNA at 48 weeks after end of treatment with bulevirtide monotherapy in the MYR 301 study. EASL 2025; Amsterdam2025.
61. Wedemeyer HA, Soo; Blank, Antje; Andreone, Pietro; Bogomolov, Pavel; Chulanov, Vladimir; Mamonova, Nina; Geyvandova, Natalia; Morozov, Viacheslav; Sagalova, Olga; Stepanova, Tatiana; Berger, Annemarie; Ciesek, Sandra; Lichtman, Amos; Manuilov, Dmitry; Mercier, Renee-Claude; Arterburn, Sarah; Christian-Cox, Florence; Tseng, Steve; Osinusi, Anu; Schulze Zur Wiesch, Julian; Cornberg, Markus; Zeuzem, Stefan; Brunetto, Maurizia; Lampertico, Pietro. LBO-004 Final results of MYR301: a randomised phase 3 study evaluating the efficacy and safety of up to 144 weeks of bulevirtide monotherapy for chronic hepatitis delta and 96 weeks of posttreatment follow-up EASL 2025; Amsterdam2025.
62. Degaspero E, Anolli MP, Jachs M, Reiberger T, De Ledinghen V, Metivier S, et al. Real-world effectiveness and safety of bulevirtide monotherapy for up to 96 weeks in patients with HDV-related cirrhosis. J Hepatol. 2025.
63. Degaspero E, De Silvestri A, Anolli MP, Sambarino D, Borghi M, Perbellini R, et al. Bulevirtide monotherapy prevents liver decompensation and reduces mortality in patients with HDV-related cirrhosis: a case control study with propensity score weighted analysis. Digestive and Liver Disease. 2024;56:S31-S2.
64. Meunier L, Belkacemi M, Pageaux GP, Radenne S, Vallet-Pichard A, Houssel-Debry P, et al. Patients Treated for HCV Infection and Listed for Liver Transplantation in a French Multicenter Study: What Happens at Five Years? Viruses. 2022;15(1).

65. Wang Q, Zhao H, Deng Y, Zheng H, Xiang H, Nan Y, et al. Validation of Baveno VII criteria for recompensation in entecavir-treated patients with hepatitis B-related decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2022;77(6):1564-72.
66. Slijepcevic D, Roscam Abbing RLP, Fuchs CD, Haazen LCM, Beuers U, Trauner M, et al. Na(+) -taurocholate cotransporting polypeptide inhibition has hepatoprotective effects in cholestasis in mice. *Hepatology*. 2018;68(3):1057-69.
67. Lampertico P, Roulot D, Wedemeyer H. Bulevirtide with or without pegIFNalpha for patients with compensated chronic hepatitis delta: From clinical trials to real-world studies. *J Hepatol*. 2022;77(5):1422-30.
68. Wedemeyer H, Schöneweis K, Bogomolov PO, Voronkova N, Chulanov V, Stepanova T, 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. *Journal of Hepatology*. 2019;70(1):e81.
69. Asselah T, Chulanov V, Lampertico P, Wedemeyer H, Streinu-Cercel A, Pantea V, et al. Bulevirtide Combined with Pegylated Interferon for Chronic Hepatitis D. *N Engl J Med*. 2024;391(2):133-43.
70. Lampertico P, Bogomolov PO, Chulanov V, Stepanova T, Morozov V, Allweiss L, et al. Phase 2 Randomised Study of Bulevirtide as Monotherapy or Combined With Peg-IFNalpha-2a as Treatment for Chronic Hepatitis Delta. *Liver Int*. 2025;45(2):e70008.
71. Buti M, Gonzalez A, Riveiro-Barciela M, Bourliere M. Management of chronic HBV-HDV patients chronic HBV-HDV infection: A review on new management options. *United European Gastroenterol J*. 2024;12(2):210-8.
72. Etzion O. Week 48 results of the phase 3 D-LIVR study, a randomized double-blind, placebo-controlled trial evaluating the safety and efficacy of Lonefarnib-boosted with Ritonavir with or without Peginterferon Alfa in patients with chronic hepatitis delta. *Journal of Hepatology*. 2023;78.
73. Lampertico P, Anolli MP, Roulot D, Wedemeyer H. Antiviral therapy for chronic hepatitis delta: new insights from clinical trials and real-life studies. *Gut*. 2024.
74. Replicor. www.replicor.com 2025 [Available from: www.replicor.com]
75. Bazinet M, Pantea V, Cebotarescu V, Cojuhari L, Jimbei P, Anderson M, et al. Persistent Control of Hepatitis B Virus and Hepatitis Delta Virus Infection Following REP 2139-Ca and Pegylated Interferon Therapy in Chronic Hepatitis B Virus/Hepatitis Delta Virus Coinfection. *Hepatol Commun*. 2021;5(2):189-202.
76. Bazinet M, Pantea V, Placinta, G, et al. Extended follow-up in the REP 301 and REP 401 studies demonstrates durable clinical benefit from NAP therapy. *Global Hepatitis Summit2024*.
77. Mathur P, Khanam A, Kottilil S. Chronic Hepatitis D Virus Infection and Its Treatment: A Narrative Review. *Microorganisms*. 2024;12(11).
78. Stern C. Safety and efficacy of REP 2139-Mg in hepatitis D patients: reporting of extended follow-up data from the international compassionate use program. *AASLD 2024 Nov 15-19 Nov 2024; San Diego: Hepatology; 2024*.
79. Wedemeyer H, Gane E, Agarwal K, Tabak F, Forns X, Akarca U, et al. OS-030— Treatment with siRNA JNJ-73763989 plus nucleos (t) ide analogue (NA) decreases HBsAg and HDV RNA levels in patients with chronic hepatitis D (CHD): part 1 of the REEF-D study. *Journal of Hepatology*. 2023;78:34.
80. Vir Biotechnology Enrolls First Patient in Phase 3 ECLIPSE Registrational Program for Chronic Hepatitis Delta [press release]. *Vir Biotechnology* 2025.
81. Hepatit B – sjukdomsstatistik — Folkhälsomyndigheten 2024 [Available from: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/folkhals>]

[orapportering-statistik/statistik-a-o/sjukdomsstatistik/hepatit-b/](#).

82. Farci P, Barbera C, Navone C, Bortolotti F, Vajro P, Caporaso N, et al. Infection with the delta agent in children. *Gut*. 1985;26(1):4-7.

83. Pacurar D, Dinulescu A, Jugulete G, Pasarica AS, Dijmarescu I. Hepatitis B in Pediatric Population: Observational Retrospective Study in Romania. *Life (Basel)*. 2024;14(3).

84. Xue MM, Glenn JS, Leung DH. Hepatitis D in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;61(3):271-81.

85. Bortolotti F, Di Marco V, Vajro P, Crivellaro C, Zancan L, Nebbia G, et al. Long-term evolution of chronic delta hepatitis in children. *J Pediatr*. 1993;122(5 Pt 1):736-8.

86. Aziz S, Rajper J, Noor-ul-Ain W, Mehnaz A, Masroor M, Chang MH. Interferon-alpha treatment of children and young adults with chronic hepatitis delta virus (HDV) infection. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2011;21(12):735-40.

87. Di Marco V, Giacchino R, Timitilli A, Bortolotti F, Crivellaro C, Calzia R, et al.

Long-term interferon-alpha treatment of children with chronic hepatitis delta: a multicentre study. *J Viral Hepat*. 1996;3(3):123-8.

88. Hagstrom H, Hoijer J, Marschall HU, Williamson C, Heneghan MA, Westbrook RH, et al. Outcomes of Pregnancy in Mothers With Cirrhosis: A National Population-Based Cohort Study of 1.3 Million Pregnancies. *Hepatol Commun*. 2018;2(11):1299-305.

89. Sellier PO, Maylin S, Brichler S, Berçot B, Lopes A, Chopin D, et al. Hepatitis B Virus-Hepatitis D Virus mother-to-child co-transmission: A retrospective study in a developed country. *Liver International*. 2017;38(4):611-8.

90. Terrault NA, Levy MT, Cheung KW, Jourdain G. Viral hepatitis and pregnancy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(2):117-30.