

De terugkeer van het hepatitis delta-virus

Roeland Zoutendijk, Pieter J.F. de Jonge en Robert A. de Man

Wereldwijd zijn er diverse gebieden met een hoge prevalentie van infectie met het hepatitis delta-virus (HDV) onder dragers van het hepatitis B-virus (HBV).

Door toegenomen immigratie komt een chronische HDV-infectie steeds vaker voor.

Transmissie van HDV vindt plaats via dezelfde routes als die van HBV door gelijktijdige besmetting met beide virussen (co-infectie) of besmetting met HDV van een HBV-drager (superinfectie).

Delta-hepatitis wordt beschouwd als de ernstigste virale hepatitis, met een hoog risico op progressie naar cirrose en hepatocellulair carcinoom.

Chronische delta-hepatitis wordt uitsluitend gezien bij patiënten die drager zijn van HBV.

Gepegyleerd interferon is de enige geregistreerde therapie voor patiënten met delta-hepatitis, maar bij slechts een minderheid van hen leidt deze behandeling tot een blijvende virologische respons en zij genezen zelden volledig.

Nieuwe antivirale middelen, zoals 'viral entry'-blokkers, prenylatieremmers en 'antisense'-oligonucleotiden, zijn veelbelovend en worden momenteel getest in fase 2-studies.

Op uw spreekuur verschijnt een 34-jarige Noord-Afrikaanse man voor de halfjaarlijkse controle van een chronische infectie met het hepatitis B-virus (HBV). Volgens de richtlijnen is er op dit moment geen behandelindicatie. Patiënt is recent in Noord-Afrika geweest en heeft daar onbeschermd seksuele contacten gehad. Laboratoriumonderzoek toont een 6 maal verhoogde ALAT-waarde, maar het aantal HBV-DNA-viruspartikels is laag. Laboratoriumonderzoek naar aanwezigheid van acute hepatitis A, acute hepatitis C of een hiv-infectie is negatief. U vermoedt dat patiënt een superinfectie met het hepatitis delta-virus (HDV) heeft. Welke diagnostische test of testen vraagt u aan?

EPIDEMIOLOGIE

Naar schatting zijn 15-20 miljoen van de ongeveer 350 miljoen patiënten met een chronische HBV-infectie in contact geweest met HDV (zie eerste uitlegkader voor meer informatie over het virus). De prevalentie van HDV-infectie verschilt per geografische regio; de prevalentie is hoger in Centraal-Afrika, de hoorn van Afrika, het Amazonegebied, Oost- en Midden-Europa, het Midden-Oosten en delen van Azië (figuur 1). Er is grote overlap met

Erasmus MC, afd. Maag-, Darm- en Leverziekten, Rotterdam.

Dr. R. Zoutendijk en dr. P.J.F. de Jonge, aiossen maag-, darm- en leverziekten; prof.dr. R.A. de Man, mdl-arts.

Contactpersoon: prof.dr. R.A. de Man (r.deman@erasmusmc.nl).

UITLEG

Hepatitis delta-virus

In 1977 ontdekte Rizetto HDV toen hij een groep patiënten met ernstige hepatitis B onderzocht.¹ Het virus werd uitsluitend aangetroffen bij HBV-dragers en dragerschap was gerelateerd aan ernstige leverziekte. Onderzoek bij chimpansees toonde inderdaad aan dat HBV noodzakelijk is om hepatocyten te infecteren en dat replicatie uitsluitend plaatsvindt in de hepatocyt.²

HDV is het kleinste humane RNA-virus met slechts 1700 basen. Zijn genoom lijkt qua structuur meer op dat van een plantaardig virus en kan zover bekend alleen het hepatitis D-antigeen (HDAg) produceren, waarvan een kleine (24 kDa) en grote variant (27 kDa) bekend zijn.³ De buitenkant van HDV bestaat uit 3 HBV-envelopewitten (groot, medium en klein) van het hepatitis B-'surface'-antigeen (HBsAg).^{1,2,4} Waarschijnlijk bindt dit eiwit dan ook aan dezelfde receptor op de celwand van de hepatocyt om de cel binnen te komen als HBV en is HDV dus afhankelijk van HBV.

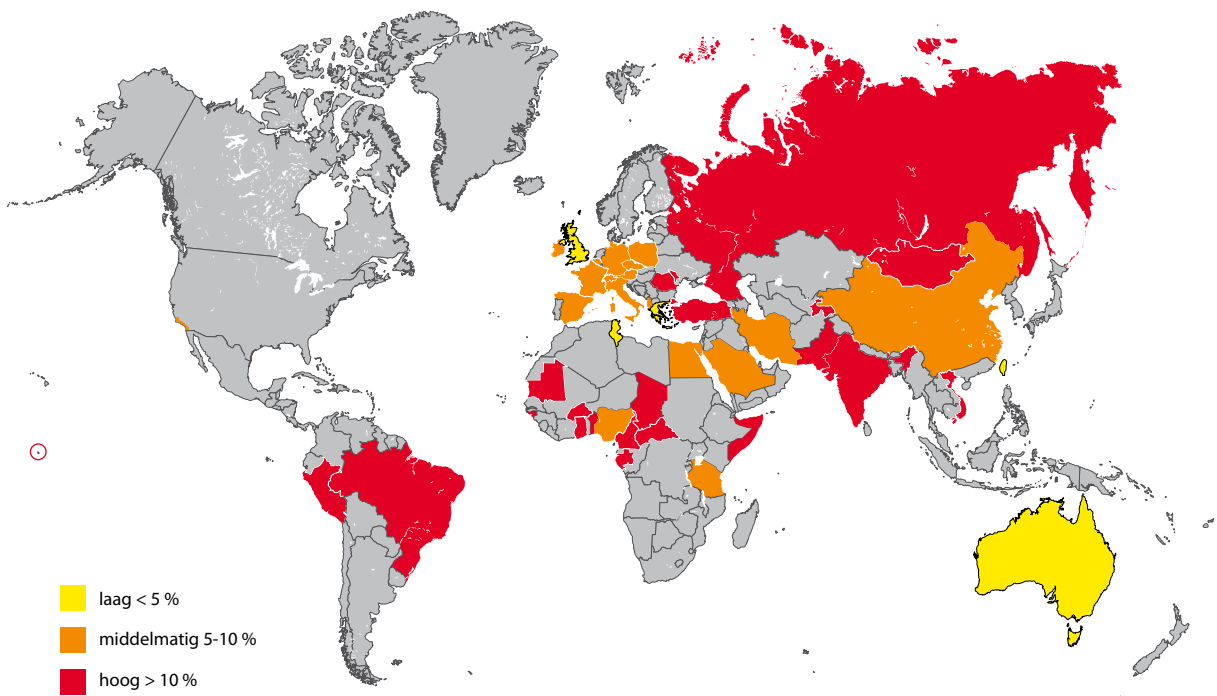
Nadat het complete virusdeeltje de hepatocyt is binngekomen wordt het kapsel verwijderd en verplaatst het nucleocapside met het circulaire enkelstrengs RNA-genoom zich naar de nucleus van de hepatocyt. Binnen het virale genoom kunnen basen aan elkaar gepaard worden, waardoor alsnog dubbelstrengs RNA ontstaat. HDV heeft geen RNA-polymerase en is dus voor zijn virale replicatie afhankelijk van de hepatocyt. Er zijn 8 genotypes van HDV bekend (I-VIII), waarvan genotype I wereldwijd het meest voorkomt.

gebieden waar HBV endemisch is. Oudere studies laten zien dat tot 30% van de patiënten met een HBV-infectie tekenen van een doorgemaakte HDV-infectie heeft.⁵

Na ontdekking van HDV was er door HBV-vaccinatie en -preventie sprake van een dalende prevalentie van HDV-infectie in Zuid-Europese endemische gebieden zoals Italië, Spanje en Turkije. De gedachte was dat HDV in Europa op zijn retour was, maar recente gegevens laten zien dat dit wellicht niet het geval is.

De toegenomen immigratie uit hoogendemische gebieden naar Europa lijkt de laatste 10 jaar te zorgen voor een stijgende prevalentie.⁶ In Groot-Brittannië werd een toename gezien van de prevalentie van HDV-dragerschap bij patiënten met een HBV-infectie, van 2,6% in de jaren 80 naar 8,5% in 2005.⁷ Ook in Duitsland werd na een eerdere daling begin jaren 90 een stijgende seroprevalentie van anti-HDV-antistoffen gezien, naar 8-14% van de patiënten met een HBV-infectie. Belangrijk hierbij is te vermelden dat slechts 19% van deze patiënten geboren was in Duitsland.⁸

Ook in Italië daalt de prevalentie niet verder door en lijkt sprake van een stijgende trend bij jongere patiënten; de prevalentie is weer op het niveau van 1997 gekomen.⁹ Daarbij is recent nog een prevalentie van anti-HDV-antistoffen 17% aangetoond onder HBV-dragers in Italië, met name bij hen die afkomstig waren uit Oost-Europa.¹⁰



FIGUUR 1 Prevalentie van antistoffen tegen hepatitis delta-virus bij hepatitis B-'surface'-antigeen(HBsAg)-positieve dragers.

Een recente studie in Roemenië laat inderdaad zien dat de prevalentie van anti-HDV-antistoffen hier nog steeds rond de 20% is en dat bij twee derde van de patiënten met deze antistoffen sprake was van viremie.¹¹

Een recente meta-analyse toont dat HDV nog steeds endemisch is in diverse landen in en rond het Midden-Oosten.¹² De laatste jaren worden er ook hoge prevalentiecijfers gepubliceerd in landen als Gabon (67%), Pakistan (59%) en India (89%).¹³⁻¹⁵ Op basis van de stijgende prevalentiecijfers bij HBV-dragers in diverse Europese landen en de persisterende hoge prevalentie in bekende endemische gebieden is een stijgende prevalentie van HDV-infectie daarom ook in Nederland mogelijk.

TRANSMISSIE

HDV kan perinataal, seksueel en via bloed-bloedcontact, zoals bij intraveneus-drugsgebruik, worden overgedragen. Hiervoor is slechts een kleine hoeveelheid bloed nodig. Gezien de afhankelijkheid van HBV en de potentiële ernstige consequenties van een HDV-infectie lijkt het van groot belang alle patiënten met een HBV-infectie te testen op aanwezigheid van HDV. Dit moet zeker gebeuren bij patiënten met een lage HBV-DNA-‘load’ en actieve leverziekte, maar ook bij hoogrisicogroepen, zoals intraveneuze-drugsgebruikers, personen met frequent wisselende seksuele of homoseksuele contacten en patiënten met een HBV-infectie uit hoogendemische HDV-gebieden.

NATUURLIJK BELOEP

Delta-hepatitis wordt beschouwd als de ernstigste van alle virale hepatitisen. Transmissie kan plaatsvinden door een gelijktijdige infectie (co-infectie) met zowel HBV als HDV of door een zogenaamde superinfectie van HDV bij een patiënt met een HBV-infectie. Co-infectie kan leiden tot fulminante hepatitis en tot leverfalen, maar wordt bij de meerderheid (95%) van de patiënten spontaan geklaard door het eigen afweersysteem.¹⁶ Patiënten die een superinfectie doormaken hebben vaak een plotse achteruitgang of opvlamming van een stabiele HBV-infectie. Tot 90% van deze superinfecties resulteert in chronische delta-hepatitis.¹⁶ Hoewel het beloop varieert, is er meestal sprake van versnelde progressie naar cirrose. De incidentie van cirrose wordt 3 keer hoger geschat voor patiënten met een HDV/HBV-co-infectie dan voor patiënten met een HBV-mono-infectie.¹⁷ Ter vergelijking: in dezelfde studie was het risico voor patiënten met een co-infectie van HBV en hepatitis C-virus 2 keer zo hoog.¹⁷ Ook het risico op decompensatie van de leverziekte, op levertransplantatie of op hepatocellulair carcinoom lijkt hoger dan bij een infectie met HBV alleen.¹⁸

UITLEG

Nieuwe behandelingen

Nieuwe inzichten in de moleculaire virologie van HDV en de teleurstellende respons op conventionele antivirale therapie hebben geleid tot onderzoek naar alternatieve antivirale doelwitten, zoals blokkering van membraanreceptoren op de hepatocyt, prenylatieremmers en ‘antisense’-oligonucleotiden.

In een recent gepubliceerde gerandomiseerde placebogecontroleerde fase 2a-studie werd het effect van een prenylatieremmer op de HDV-RNA-waarde onderzocht bij patiënten met een HDV-infectie.²⁶

Prenylatie is een essentiële stap voor HDV om samen met HBsAg viruspartikels te vormen, door toevoeging van een farnesylgroep aan HDAg. Patiënten werden behandeld met 100 of 200 mg van de prenylatieremmer of met placebo gedurende 28 dagen met een follow-upduur van 6 maanden. De serumwaarde van HDV-RNA daalde 0,73 log bij de groep met een lage dosering van de prenylatieremmer en met 1,54 log bij de groep met een hogere dosering; dit verschilde allebei significant van de placebogroep.²⁶ Op dit moment worden enkele fase 2-studies verricht met dezelfde prenylatieremmer en de definitieve resultaten hiervan worden met belangstelling afgewacht.

Toekomstige studies dienen zich te richten op de combinatie van conventionele en nieuwe antivirale middelen om patiënten met HDV te behandelen.

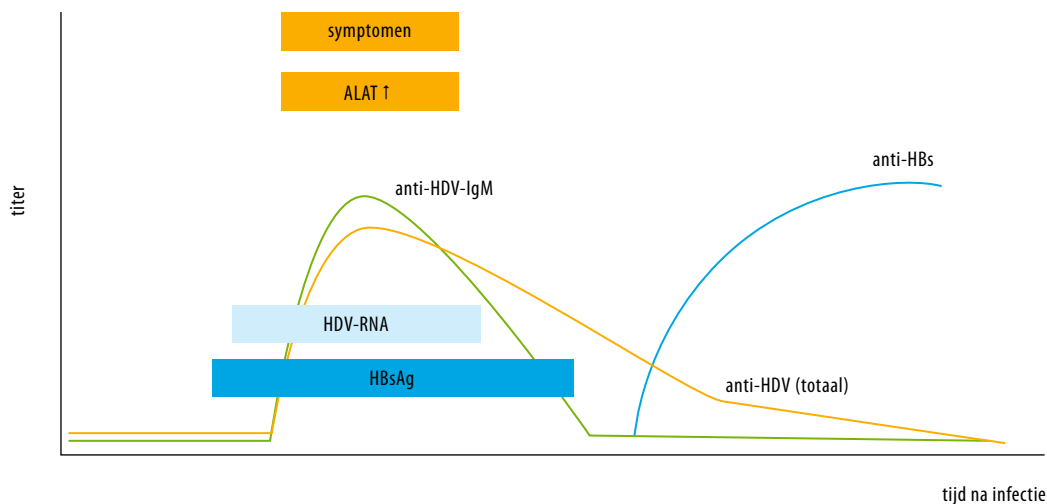
DIAGNOSTIEK

De aanwezigheid van anti-HDV-antistoffen wijst op contact met HDV (tabel). Anti-HDV-IgG kan na het klaren van de infectie weer verdwijnen. Een actieve HDV-infectie wordt vastgesteld door het aantonen van HDV-RNA of van anti-HDV-IgM (figuur 2). Vervolgens kan door het aantonen van anti-HBc-IgM, gericht tegen de kern (‘core’) van HBV, een acute co-infectie worden onderscheiden van een superinfectie.

TABEL Serummakers voor een HDV- of HBV-infectie

marker	betekenis
anti-HDV-IgM	recente HDV-infectie
anti-HDV-IgG	doorgemaakte of chronische HDV-infectie
HDV-RNA	HDV-replicatie, al dan niet chronische HDV-infectie
HBsAg	recente of chronische HBV-infectie
anti-HBc-IgM	recente HBV-infectie of opvlamming van chronische HBV-infectie

HDV = hepatitis delta-virus; HBV = hepatitis B-virus; HBsAg = hepatitis B-‘surface’-antigeen; HBc = kern (‘core’) van HBV.



FIGUUR 2 Virologische en serologische dynamiek van een co-infectie met het hepatitis B-virus en hepatitis delta-virus (HDV).

HBsAg = hepatitis B-'surface'-antigeen.

HDV onderdrukt de HBV-replicatie, waardoor meestal sprake is van een lage HBV-DNA-load en een negatieve uitslag voor HBeAg. Bij ernstige delta-hepatitis kan HBsAg zelfs tijdelijk niet aangetoond worden en verschijnen anti-HBs-antistoffen. Dit kan het stellen van de diagnose bemoeilijken, omdat het beeld lijkt op een geklaarde HBV-infectie.

De viremie van HDV en HBV en de ALAT-waarde kunnen sterk fluctueren, waarbij het voorsnog niet duidelijk is in hoeverre dit de progressie van de leverziekte beïnvloedt. Vaak is dus aanvullend onderzoek zoals een fibroscan of leverbiopsie van belang om het stadium van de leverziekte vast te stellen. Een HDV-RNA-bepaling wordt gebruikt om de effectiviteit van antivirale therapie te monitoren.

VERVOLG CASUS

De patiënt uit de casus aan het begin van dit artikel was al chronisch besmet met HBV. Een van de verklaringen voor de verhoogde ALAT-waarde kan een superinfectie met HDV zijn. De eerstvolgende diagnostische stap is dan het bepalen van anti-HDV-IgM al dan niet direct gecombineerd met een HDV-RNA-bepaling, afhankelijk van de beschikbaarheid van deze testen.

BEHANDELING

Patiënten met een HDV-infectie en actieve leverziekte dienen behandeld te worden. Asymptomatische HDV-dragers zonder hepatitis daarentegen kunnen worden vervolgd. Het ideale eindpunt is niet alleen eradicatie van

HDV, maar ook HBsAg-seroconversie. Dit laatste leidt namelijk tot bescherming tegen re-infectie met HBV en HDV.

Omdat HDV een incompleet virus is, met name door het ontbreken van een eigen replicatiemechanisme, zijn de mogelijkheden voor gerichte antivirale therapie beperkt. Het primaire doel van de behandeling is daarom met name langdurige suppressie van de chronische HDV-infectie. Dit zou gepaard moeten gaan met normalisatie van de ALAT-waarde, vermindering van necro-inflammatie en verlies van HDsAg in het leverbiopt. Gezien de relatie met HBV zijn vrijwel alle studies verricht met nucleoside- of nucleotideanalogen of al dan niet gepegyleerd interferon (PEG-IFN).

INTERFERON, NUCLEOSIDE- EN NUCLEOTIDEANALOGEN

IFN- α is de enige geregistreerde behandeling voor patiënten met chronische delta-hepatitis. In een Cochrane-meta-analyse van 5 trials, waarin behandeling met IFN- α gedurende 48 weken werd vergeleken met placebo, werd geconcludeerd dat IFN- α bij 33% van de patiënten leidt tot een virale respons.¹⁹ Maar bij slechts 18% van de behandelde patiënten werd een duurzame virologische respons ('sustained virological response', SVR) gezien, gedefinieerd als niet-detecteerbare HDV 6 maanden na voltooiing van de behandeling. Hogere doseringen van IFN- α leidden niet tot een betere SVR dan de standaarddosering.¹⁹ In een andere meta-analyse resulteerde behandeling met PEG-IFN- α wel in hogere SVR-percentages dan standaardtherapie met IFN- α (29 vs. 19%).²⁰

LEERPUNTEN

Behandeling met een nucleoside- of nucleotideanaloog dat HBV-polymerase remt, zoals entecavir en tenofovir, leidt tot vermindering van de HBV-DNA-load, maar heeft weinig effect op de HBsAg-concentratie. Monotherapie met een nucleoside- of nucleotideanaloog is dan ook grotendeels ineffectief bij patiënten met een HDV-infectie. In slechts 1 studie werd beschreven dat langdurig gebruik van tenofovir kan leiden tot reductie van het HDV-RNA bij patiënten met co-infectie van hiv, HBV en HDV.²¹ Het mechanisme hierachter is onduidelijk, omdat deze behandeling niet leidde tot een daling van de HBsAg-concentratie.

Behandeling met lamivudine leidt niet tot vermindering van het HDV-RNA; ook de combinatie van deze nucleosideanaloog en IFN verbetert de SVR niet.²² Ribavirine-monotherapie of combinatietherapie met ribavirine en IFN leidt eveneens niet tot een verbeterde respons vergeleken met IFN-monotherapie.²³

Combinatietherapie Recentelijk zijn enkele studies verricht naar het effect van combinatietherapie met PEG-IFN en een nucleoside- of nucleotideanaloog. In een van de grootste gerandomiseerde studies, de HIDIT-1-trial, werd de effectiviteit van PEG-IFN-monotherapie vergeleken met combinatietherapie met PEG-IFN en adefovir en met adefovir-monotherapie bij 90 deels voorbehandelde patiënten met een chronische HDV-infectie.²⁴ Na een behandelduur van 48 weken was bij 28% van de patiënten HDV-RNA niet meer detecteerbaar; dit effect persisteerde tot 24 weken na het staken van de behandeling. Er was geen verschil in respons tussen de groep die PEG-IFN-monotherapie had gekregen en de groep met combinatietherapie. Geen van de patiënten met adefovir-monotherapie daarentegen was HDV-RNA-negatief na deze behandeling.²⁴

In een vervolgstudie met een langere follow-upduur werden echter opnieuw late HDV-RNA-relapsen gezien bij de patiënten die aanvankelijk met succes behandeld waren met PEG-IFN, waardoor het significante effect verdween.²⁵ Een belangrijke nevenbevinding van deze studie was dat er sprake was van een dalende HBsAg-concentratie, met name bij patiënten met combinatietherapie.

Behandeling met een nucleoside- of nucleotideanaloog lijkt dus niet effectief in het onderdrukken van HDV-replicatie, maar mogelijk draagt langdurig gebruik van dit geneesmiddel, naast PEG-IFN, uiteindelijk wel bij aan het verminderen van de HBsAg-concentratie. Mogelijke nieuwe behandelingen zijn in ontwikkeling (zie tweede uitlegkader).

- **Chronische infectie met het hepatitis delta-virus (HDV) komt uitsluitend voor bij patiënten die ook drager zijn van het hepatitis B-virus (HBV).**
- **Delta-hepatitis is de ernstigste vorm van virale hepatitis.**
- **Door immigratie uit endemische gebieden naar Europa stijgt de prevalentie van HDV-infectie.**
- **PEG-interferon is de enige geregistreerde therapie voor patiënten met een HDV-infectie, maar heeft een beperkte effectiviteit.**
- **Nieuwe antivirale middelen voor behandeling van patiënten met een HDV-infectie zijn veelbelovend en worden momenteel getest in fase 2-studies.**

CONCLUSIE

Door immigratie uit endemische gebieden stijgt de prevalentie van chronische infectie met het hepatitis delta-virus in Europa. Chronische HDV-infectie komt uitsluitend voor samen met infectie met het hepatitis B-virus, omdat de virussen dezelfde transmissieroute hebben. HDV-infectie is gerelateerd aan een hoog risico op progressie naar cirrose en hepatocellulair carcinoom. Het tijdig diagnosticeren van actieve delta-hepatitis heeft daarom belangrijke prognostische consequenties. Hoewel de langetermijnresultaten beperkt zijn, kan behandeling met gepegyleerd interferon overwogen worden bij deze patiënten. Toekomstige therapeutische studies dienen zich te richten op inhibitie van virusinfectie van cellen en reductie van de HBsAg-concentratie. Tot die tijd blijft PEG-IFN de enige behandeling waarbij, afhankelijk van de activiteit van HBV, toevoeging van een nucleoside- of nucleotideanaloog kan worden overwogen.

De eerste twee auteurs droegen in gelijke mate bij aan de totstandkoming van dit manuscript.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 4 mei 2016

Citeer als: Ned Tijdschr Geneesk. 2016;160:D70

 **KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/D70**

LITERATUUR

- 1 Rizzetto M, Canese MG, Aricò S, et al. Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (delta/anti-delta) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers. *Gut*. 1977;18:997-1003.
- 2 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 USA*. 1980;77:6124-8.
- 3 Weiner AJ, Choo QL, Wang KS, et al. A single antigenomic open reading frame of the hepatitis delta virus encodes the epitope(s) of both hepatitis delta antigen polypeptides p24 delta and p27 delta. *J Virol*. 1988;62:594-9.
- 4 Rizzetto M, Canese MG, Gerin JL, London WT, Sly DL, Purcell RH. Transmission of the hepatitis B virus-associated delta antigen to chimpanzees. *J Infect Dis*. 1980;141:590-602.
- 5 Wedemeyer H, Manns MP. Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: update and challenges ahead. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7:31-40.
- 6 Rizzetto M, Alavian SM. Hepatitis delta: the rediscovery. *Clin Liver Dis*. 2013;17:475-87.
- 7 Cross TJ, Rizzi P, Horner M, et al. The increasing prevalence of hepatitis delta virus (HDV) infection in South London. *J Med Virol*. 2008;80:277-82.
- 8 Wedemeyer H, Heidrich B, Manns MP. Hepatitis D virus infection—not a vanishing disease in Europe! *Hepatology*. 2007;45:1331-2.
- 9 Gaeta GB, Stroffolini T, Smedile A, Niro G, Mele A. Hepatitis delta in Europe: vanishing or refreshing? *Hepatology*. 2007;46:1312-3.
- 10 Piccolo P, Lenci I, Telesca C, et al; Hep B Free Network Investigators. Patterns of chronic hepatitis B in Central Italy: a cross-sectional study. *Eur J Public Health*. 2010;20:711-3.
- 11 Popescu GA, Otelea D, Gavriliu LC, et al. Epidemiology of hepatitis D in patients infected with hepatitis B virus in bucharest: a cross-sectional study. *J Med Virol*. 2013;85:769-74.
- 12 Amini N, Alavian SM, Kabir A, Aalaei-Andabili SH, Saiedi Hosseini SY, Rizzetto M. Prevalence of hepatitis d in the eastern mediterranean region: systematic review and meta analysis. *Hepat Mon*. 2013;13:e8210.
- 13 Makuwa M, Mints-Ndong A, Souquière S, Nkoghé D, Leroy EM, Kazanji M. Prevalence and molecular diversity of hepatitis B virus and hepatitis delta virus in urban and rural populations in northern Gabon in central Africa. *J Clin Microbiol*. 2009;47:2265-8.
- 14 Baig S, Siddiqui AA, Ahmed WU, Qureshi H, Arif A. Frequency of hepatitis C and D super infection in patients with hepatitis B related complex liver disorders. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2009;19:699-703.
- 15 Zaidi G, Idrees M, Malik FA, et al. Prevalence of hepatitis delta virus infection among hepatitis B virus surface antigen positive patients circulating in the largest province of Pakistan. *Virol J*. 2010;7:283.
- 16 Farci P, Niro GA. Clinical features of hepatitis D. *Semin Liver Dis*. 2012;32:228-36.
- 17 Gaeta GB, Stornaiuolo G, Precone DF, et al. Epidemiological and clinical burden of chronic hepatitis B virus/hepatitis C virus infection. A multicenter Italian study. *J Hepatol*. 2003;39:1036-41.
- 18 Kew MC. Hepatitis viruses (other than hepatitis B and C viruses) as causes of hepatocellular carcinoma: an update. *J Viral Hepat*. 2013;20:149-57.
- 19 Abbas Z, Khan MA, Salih M, Jafri W. Interferon alpha for chronic hepatitis D. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(12):CD006002.
- 20 Alavian SM, Tabatabaei SV, Behnava B, Rizzetto M. Standard and pegylated interferon therapy of HDV infection: A systematic review and meta- analysis. *J Res Med Sci*. 2012;17:967-74.
- 21 Soriano V, Vispo E, Sierra-Enguita R, Mendoza Cd, Fernández-Montero JV, Labarga P, et al. Efficacy of prolonged tenofovir therapy on hepatitis delta in HIV-infected patients. *AIDS*. 2014;28:2389-94.
- 22 Yurdaydin C, Bozkaya H, Onder FO, et al. Treatment of chronic delta hepatitis with lamivudine vs lamivudine + interferon vs interferon. *J Viral Hepat*. 2008;15:314-21.
- 23 Niro GA, Ciancio A, Gaeta GB, et al. Pegylated interferon alpha-2b as monotherapy or in combination with ribavirin in chronic hepatitis delta. *Hepatology*. 2006;44:713-20.
- 24 Wedemeyer H, Yurdaydin C, Dalekos GN, et al; HIDIT Study Group. Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta. *N Engl J Med*. 2011;364:322-31.
- 25 Heidrich B, Yurdaydin C, Kabaçam G, et al; HIDIT-1 Study Group. Late HDV RNA relapse after peginterferon alpha-based therapy of chronic hepatitis delta. *Hepatology*. 2014;60:87-97.
- 26 Koh C, Canini L, Dahari H, et al. Oral prenylation inhibition with lonafarnib in chronic hepatitis D infection: a proof-of-concept randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2A trial. *Lancet Infect Dis*. 2015;15:1167-74.