

## **Stellungnahme der ZKBS zur Risikobewertung von Hepatitis-D-Viren als Spender- oder Empfängerorganismen gemäß § 5 Absatz 1 GenTSV**

### **Allgemeines**

Gegenwärtig sind acht verschiedene Hepatitis-D-Viren (HDV-1 bis -8) bekannt. Diese werden auch als Hepatitis-Delta-Viren bezeichnet. Die Viren sind taxonomisch je einer eigenen Spezies (*Deltavirus cameroonense*, *D. carense*, *D. italiense*, *D. japanense*, *D. peruense*, *D. senegalense*, *D. taiwanense*, *D. togense*) in der Gattung *Deltavirus* zugeordnet. Zusammen mit den sogenannten HDV-ähnlichen Viren bilden sie die Familie *Kolmioviridae*.

HDV verfügen über ein zirkuläres, einzelsträngiges RNA-Genom negativer Polarität mit einer Länge von etwa 1700 Nukleotiden. Diese RNA liegt im Viruspartikel als Nukleoproteinkomplex mit dem einzigen von HDV kodierten Protein, dem Delta-Antigen, vor.

HDV sind defekte Viren. Ihre Infektiosität ist von einer zeitgleichen Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) abhängig, da dessen Oberflächenproteine (HBsAg) auch als Hüllproteine für HDV fungieren [1]. Neuere *in vitro*- und *in vivo*-Experimente belegen jedoch, dass auch die Hüllproteine anderer, zum Teil nicht mit HBV verwandter Viren eine Infektion durch HDV und anschließende Abgabe von HDV-Partikeln vermitteln können. Diese alternativen Hüllproteine stammen u. a. von animalen Hepadnaviren, vom Hepatitis-C-Virus, Dengue-Virus, West-Nil-Virus und dem Humanen Metapneumovirus [2, 3]. Eine klinische Relevanz für die Komplementierung durch diese alternativen Helferviren ist derzeit nicht belegt.

Der natürliche Wirt von HDV ist der Mensch. Daneben sind auch der Schimpanse (*Pan troglodytes*) und das Nördliche Spitzhörnchen (*Tupaia belangeri sinensis*) suszeptibel für eine Ko-Infektion mit HDV und HBV. Darüber hinaus lassen sich bei Komplementierung durch alternative Hüllproteine weitere Tiere, u. a. das Waldmurmeltier (*Marmota monax*) und die Hausente (*Anas platyrhynchos domestica*) experimentell infizieren [2]. Die Replikation des viralen Genoms durch die zelluläre RNA-Polymerase II kann prinzipiell im Zellkern verschiedener Zelltypen erfolgen. Bedingt durch den von den HBsAg vermittelten Tropismus beschränkt sich die Virusreplikation im Rahmen einer natürlichen Infektion des Menschen jedoch auf Hepatozyten [1, 3].

HDV-Ko-Infektionen treten weltweit bei HBV-infizierten Personen auf, wobei die Prävalenz regional variiert. Die höchsten Prävalenzen zeigen sich in Südeuropa, im Mittleren Osten, Ostafrika und Asien, während die niedrigsten Prävalenzen in Nordeuropa, Nordamerika und Südafrika beobachtet werden [1]. In Deutschland sind HDV-Infektionen eher selten. Im Jahr 2020 wurden in Deutschland 41 Infektionen mit HDV gemeldet. Insgesamt wird geschätzt, dass weltweit etwa 12 Millionen Menschen mit HDV infiziert sind. Dies entspricht etwa 4,5 %

der chronisch mit HBV infizierten Personen [4]. Von den verschiedenen HDV tritt nur HDV-1 weltweit auf. HDV-2 und -4 sind vornehmlich in Asien, HDV-3 in Südamerika und HDV-5 bis -8 in Afrika verbreitet [1].

Der Verlauf der Erkrankung hängt davon ab, zu welchem Zeitpunkt die HDV-Infektion auf eine HBV-Infektion trifft. Eine Ko-Infektion mit HBV und HDV führt normalerweise zu einer akuten und selbstlimitierenden Infektion. Bei etwa 2 % der ko-infizierten Patienten entwickelt sich eine chronische Infektion. Eine Superinfektion liegt vor, wenn chronische HBV-Träger mit HDV infiziert werden. Sie führt in 90 % der Fälle zu einer schweren akuten Hepatitis und einem chronischen Verlauf der HDV-Infektion. Die Superinfektion ist häufig mit einer fulminanten Form der Hepatitis assoziiert. Die chronische HDV-Infektion führt bei 50 – 70 % der Patienten innerhalb von 5 bis 10 Jahren zur Leberzirrhose. Die Wahrscheinlichkeit der Entstehung einer Leberzirrhose ist somit bei HDV-infizierten Patienten dreimal höher als bei Patienten, die chronisch nur mit HBV infiziert sind. Die Frage, ob auch die Häufigkeit des hepatozellulären Karzinoms bei einer HDV-Ko-Infektion erhöht ist, ist nicht abschließend geklärt. Hierzu sind sowohl Studien veröffentlicht, die HDV als begünstigenden Faktor beschreiben, als auch solche, die keine erhöhte Häufigkeit bei einer Ko-Infektion im Vergleich mit einer chronischen HBV-Infektion allein sehen [5, 6]. Von den acht verschiedenen HDV scheint HDV-1 das größte pathogene Potenzial aufzuweisen, wobei HDV-5 bis -8 bislang nur wenig untersucht sind [1].

Die Übertragung von HDV erfolgt wie die von HBV horizontal (parenteral oder über Sexualkontakte) und vertikal (perinatal). HDV werden nicht über den Luftweg, über Nahrungsmittel oder Wasser übertragen [4].

Bislang sind die Therapiemöglichkeiten für HDV-Infektionen noch eingeschränkt. Der Behandlungserfolg mit Interferon-alpha ist gering. Bessere Ergebnisse wurden durch die Behandlung mit pegyliertem Interferon-alpha erzielt [1]. Im Juli 2020 hat mit Bulevirtid erstmals ein Wirkstoff zur spezifischen Behandlung einer chronischen HDV-Infektion eine bedingte Zulassung in der EU erhalten. Bei diesem Wirkstoff handelt es sich um einen Eintrittsinhibitor, der an den HBV/HDV-Rezeptor NTCP auf Hepatozyten bindet. Er kann allein oder in Kombination mit Wirkstoffen zur Behandlung der zugrundeliegenden HBV-Infektion eingesetzt werden. Als Teil einer Kombinationstherapie mit dem Nukleotidanalogen Tenofovir erreicht Bulevirtid bei einer Behandlungsdauer von 24 Wochen eine Wirksamkeit von etwa 54 % (Endpunkt mindestens 99 %ige Reduktion der HDV-RNA im Blut) [7, 8]. Antivirale Therapien gegen HBV, beispielsweise mit Nukleosid- und Nukleotidanaloga, sind gegen HDV wirkungslos [1]. Allerdings schützt die Impfung gegen HBV auch vor einer Ko-Infektion mit HDV. Liegt jedoch bereits eine HBV-Infektion vor, schützt eine nachträgliche Impfung nicht vor einer Superinfektion mit HDV [9].

Nach der TRBA 462 „Einstufung von Viren in Risikogruppen“ (zuletzt geändert am 10. November 2020) sind HDV gemäß Biostoffverordnung der **Risikogruppe 2** zugeordnet. HBV, von dessen Infektion eine HDV-Infektion abhängt, ist gemäß § 5 Absatz 1 GenTSV i. V. m. Anlage 1 als Spender- und Empfängerorganismus für gentechnische Arbeiten der **Risikogruppe 2** zugeordnet.

## Empfehlung

Nach § 5 Absatz 1 GenTSV i. V. m. den Kriterien in Anlage 1 GenTSV werden Hepatitis-D-Viren als Spender- und Empfängerorganismen für gentechnische Arbeiten der **Risikogruppe 2** zugeordnet.

## Begründung

Zur Prophylaxe steht ein wirksamer Hepatitis-B-Impfstoff zur Verfügung. Die gezielte Behandlung einer chronischen HDV-Infektion mit einem antiviralen Wirkstoff mit moderater Wirksamkeit ist möglich.

Bei sachkundigem Umgang durch geschultes Personal wird das Infektionsrisiko in gentechnischen Anlagen aufgrund der möglichen Übertragungswege als gering bewertet. Die Infektiosität von HDV ist von einer zeitgleichen Infektion mit HBV abhängig. Eine Übertragung von HDV über den Luftweg, über Nahrungsmittel oder Wasser findet nicht statt. Eine mögliche Infektionsquelle könnte die Verletzung mit einem kontaminierten Gerät sein, die durch gesonderte Vorsichtsmaßnahmen zu vermeiden ist. Darüber hinaus sind Sicherheitsmaßnahmen der Stufe 2 für den Schutz vor einer Infektion und für die im § 1 GenTG genannten Rechtsgüter ausreichend.

## Zusätzliche Empfehlung

Die ZKBS empfiehlt HBV-infizierten Personen keine gentechnischen Arbeiten mit HDV durchzuführen. Darüber hinaus wird Personen, die gentechnische Arbeiten mit HDV durchführen, eine Impfung gegen HBV und die regelmäßige Kontrolle ihres Immunstatus empfohlen.

## Literatur

1. **Niro GA, Ferro A, Cicerchia F, Brascugli I, Durazzo M** (2021). Hepatitis delta virus: From infection to new therapeutic strategies. *World J Gastroenterol* **27**(24):3530–42.
2. **Giersch K, Dandri M** (2021). In vivo models of HDV infection: Is humanizing NTCP enough?. *Viruses* **13**(4):588.
3. **Perez-Vargas J, Amirache F, Boson B, Mialon C, Freitas N, Sureau C, Fusil F, Cosset F-L** (2019). Enveloped viruses distinct from HBV induce dissemination of hepatitis D virus *in vivo*. *Nat Commun* **10**(1):2098.
4. **Burdi S, Harder T, Ullrich A, Krings A, Sandfort M, Dudareva S** (2021). Virushepatitis B und D im Jahr 2020. *Epid Bull* **29**:3–21.
5. **Urban S, Neumann-Haefelin C, Lampertico P** (2021). Hepatitis D virus in 2021: virology, immunology and new treatment approaches for a difficult-to-treat disease. *Gut* **70**(9):1782–94.
6. **Farci P, Niro GA** (2012). Clinical features of hepatitis D. *Semin Liver Dis* **32**(3):228–36.
7. **Committee for Medicinal Products for Human Use** (2020). Assessment report: Hepcludex (EMA/326446/2020). [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/hepcludex-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/hepcludex-epar-public-assessment-report_en.pdf). Besucht am 11. November 2021.
8. **European Medicines Agency**. European public assessment report: Hepcludex. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hepcludex>. Besucht am 11. November 2021.
9. **World Health Organization**. Hepatitis D. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-d>. Besucht am 11. November 2021.

