

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-136-2023/V2/09022024

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de Bulevirtida (Hepcludex®) en hepatitis delta (VHD)

Fecha de publicación: 02 de junio de 2023

Fecha de actualización: 09 de febrero de 2024

## Índice

Introducción.....	1
Bulevirtida (Hepcludex®).....	2
Farmacología.....	3
Eficacia.....	3
Seguridad.....	5
Valoración del beneficio clínico.....	7
Discusión.....	7
Conclusión.....	8
Grupo de Expertos.....	10
Anexo.....	11
Referencias.....	12

## Introducción

La infección crónica por el virus de la hepatitis D (VHD), también conocida como hepatitis delta crónica (HDC), es la forma más grave de hepatitis viral (1). El VHD es un virus defectivo, que no se puede replicar en las células sin ayuda de otro virus, en este caso el virus de la hepatitis B (VHB). Debido a esto, los pacientes infectados con VHD presentan también hepatitis B. Aproximadamente el 5% de todos los pacientes positivos para el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) están coinfectados con el VHD, lo que lleva a 10 a 12 millones de casos en todo el mundo (2). Sin embargo, las regiones hiperendémicas experimentan tasas más altas de coinfección y las tasas de detección pueden variar en diferentes áreas del mundo. En 2017, se estima que la prevalencia del VHB en la Unión Europea (UE) es del 1,6%, lo que corresponde a más de 7 millones de casos crónicos de VHB (3). Según el 2º estudio de seroprevalencia en España, la prevalencia de infección activa (AgHBs positivo) en la población de 20 a 80 años fue de 0,22% y el porcentaje de anti-VHD positivo en portadores del AgHBs fue del 7,7% (4). En la cuenca mediterránea o los países del este de Europa, entre el 5 y el 10% de los pacientes con HBsAg positivo presentan coinfección por VHD (5). Aunque las guías recomiendan realizar a todos los pacientes con infección por el VHB la determinación del VHD, en la práctica puede haber un infradiagnóstico porque no se realiza por rutina. En cuanto a su variabilidad genética, se han descrito 8 genotipos del VHD con diferentes propiedades y distribución geográfica. La infección por el genotipo 1, el más prevalente en Europa, está asociada con un peor pronóstico de la enfermedad (6). La HDC se asocia con una progresión más rápida de la fibrosis y a cirrosis, y una aparición más temprana de complicaciones hepáticas y



probabilidad de trasplante de hígado (7, 8, 9). Además, la HDC presenta un riesgo 3,8 veces mayor de desarrollar cirrosis hepática en comparación con los pacientes infectados solo con el VHB y los pacientes experimentan un riesgo 1,28 veces mayor de desarrollar carcinoma hepatocelular (CHC) (10, 11). En general, la tasa de mortalidad a 5 años aumenta en pacientes con coinfección por VHB/VHD en comparación con los pacientes mono infectados por VHB (12, 13).

Hasta la aprobación reciente de la Bulevirtida por parte de la EMA, no existía ningún tratamiento autorizado para la infección crónica por VHD. Además, se debe tratar a pacientes que tengan VHD con RNA detectable y enfermedad hepática activa (niveles séricos de ALT aumentados, elastografía con fibrosis significativa y/o hepatitis crónica en biopsia hepática). Existe una necesidad no cubierta en pacientes con HDC con cirrosis compensada y/o fibrosis hepática rápidamente progresiva.

El interferón alfa pegilado (PEG-IFN- $\alpha$ ) está aprobado para el tratamiento de la hepatitis B crónica y también es eficaz contra el VHD (14), aunque no tiene indicación aprobada para la misma. En los dos grandes estudios prospectivos controlados HIDIT (Hep-Net International Delta Hepatitis Intervention Trial), que evaluaban la respuesta de la combinación de análogos de nucleósidos o nucleótidos con el interferón, la tasa de respuesta fue del 23 al 48% al final de la terapia (15, 16). Sin embargo, veinticuatro semanas después del final de la terapia solo alrededor del 25% de los pacientes presentaron ARN del VHD negativo y en más largo plazo, alrededor del 50% de estos pacientes tuvieron una recaída tardía del ARN viral (17). A pesar de sus tasas limitadas de respuesta virológica a largo del tiempo, el tratamiento antiviral con PEG-IFN- $\alpha$  se asocia con un menor riesgo de desarrollar complicaciones clínicas y una respuesta virológica mantenida aún más fuertemente asociada a un curso más favorable a largo plazo (18, 19, 20). Sin embargo, el tratamiento antivírico basado en interferón (IFN) se puede acompañar de efectos secundarios graves, está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática descompensada y la tasa global de respuesta virológica sostenida mantenida es baja. La experiencia clínica actual indica que sólo alrededor del 50% de los pacientes son elegibles para el tratamiento con IFN, debido a contraindicaciones, intolerancia o enfermedad hepática avanzada, como se demostró en la cohorte francesa Deltavir donde solo el 52,5% de los pacientes eran elegibles para el tratamiento (21). Además, debe tenerse en cuenta que las reacciones adversas bajo la terapia con interferón son frecuentes y pueden ser graves, resultando en un abandono prematuro del tratamiento en un 10-14% (22). Por lo tanto, existe una necesidad urgente de nuevos enfoques terapéuticos y actualmente se están evaluando varios medicamentos en ensayos clínicos de fase II y III (p. ej.: lonafarnib, REP 2139 y REP 2165). La bulevirtida, un inhibidor de la entrada del virus en los hepatocitos, ha recibido la aprobación completa de la EMA, tras la publicación reciente de los resultados del estudio MYR301 de fase III (23).

## Bulevirtida (Hepcludex®)

Bulevirtida es un antivírico indicado para el tratamiento de la infección crónica por VHD en pacientes adultos positivos para ARN del VHD en plasma (o en suero) con enfermedad hepática compensada. La hepatitis delta está clasificada como enfermedad rara y por ello bulevirtida fue primeramente designado como “medicamento huérfano” el 19 de junio de 2015(24). Recientemente, ha recibido la aprobación completa en base a un estudio clínico aleatorizado en fase 3 (23).

Se presenta en viales que contienen acetato de bulevirtida equivalente a 2 mg de bulevirtida en forma de polvo de color blanco a blanquecino. Tras la reconstitución, la solución tiene un pH de aproximadamente 9,0 y osmolalidad de aproximadamente 300 mOsm/kg.

Bulevirtida debe conservarse en nevera (entre 2° C y 8° C) con un periodo de validez de 24 meses. Tras la reconstitución, se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 2 horas a temperatura ambiente (inferior a 25 °C). Desde un punto de vista microbiológico, se recomienda utilizar el producto inmediatamente.

Bulevirtida debe administrarse en una dosis de 2 mg una vez al día (cada 24 h  $\pm$  4 h) mediante inyección subcutánea, en monoterapia o junto con un análogo de nucleósidos/nucleótidos para el tratamiento de la infección subyacente por el VHB. Aunque se desconoce la duración óptima del tratamiento, éste debe continuar mientras se asocie a un beneficio clínico. Se debe considerar interrumpir el tratamiento en caso de seroconversión mantenida (6 meses) del HbsAg o pérdida de respuesta virológica y bioquímica

## Farmacología

Bulevirtida se une e inactiva el receptor del polipéptido cotransportador del taurocolato de sodio (NTCP), un transportador de sales biliares necesario para la entrada del VHB y el VHD en las células hepáticas. Al bloquear la entrada, limita la capacidad de VHD para replicarse reduciendo los síntomas de la enfermedad (25).

En estudios en voluntarios sanos bulevirtida mostró una farmacocinética no lineal, siguiendo un modelo bicompartimental. Se caracterizaron las propiedades farmacocinéticas de la bulevirtida tras la administración por vía intravenosa y subcutánea (26). La exposición a la bulevirtida aumentó desproporcionadamente, mientras que el aclaramiento y el volumen de distribución disminuían al incrementar las dosis. La biodisponibilidad tras la administración subcutánea es del 85% y se une a proteínas plasmáticas en un 99%.

Bulevirtida es un péptido lineal formado por L-aminoácidos y se prevé que se degrade en péptidos más pequeños y aminoácidos individuales. No se prevén metabolitos activos. Por otro lado, no se detectó excreción de bulevirtida en la orina en voluntarios sanos. Se supone que la vía de eliminación principal es a través de la unión a la diana (NTCP). Los cocientes de acumulación para la dosis de 2 mg de  $C_{max}$  y ABC fueron aproximadamente el doble. Se supone que el estado estacionario se alcanza en las primeras semanas de administración. Después de alcanzar las concentraciones máximas, los niveles en plasma disminuyeron con  $t_{1/2}$  de 4 a 7 horas.

Algunos medicamentos pueden inhibir la diana de la bulevirtida, el NCTP. No se recomienda la administración junto con tales medicamentos (p. ej. sulfasalazina, irbesartán, ezetimiba, ritonavir y ciclosporina A). Como medida de precaución, se aconseja una estrecha vigilancia clínica cuando se administren sustratos del NTCP (p.ej., fluvastatina, atorvastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina y hormonas tiroideas) junto con bulevirtida. En la medida de lo posible, se debe evitar la administración junto con estos sustratos (27).

Como medida de precaución, se aconseja una estrecha vigilancia clínica cuando se administre junto con sustratos de OATP1B1/3 (p.ej., atorvastatina, bosentán, docetaxel, fexofenadina, glecaprevir, gliburida (glibenclámda), grazoprevir, nateglinida, paclitaxel, paritaprevir, pitavastatina, pravastatina, repaglinida, rosuvastatina, simeprevir, simvastatina, olmesartán, telmisartán, valsartán o voxilaprevir). En la medida de lo posible, se debe evitar la administración junto con estos sustratos. Además, se aconseja una estrecha vigilancia clínica de los fármacos administrados simultáneamente que tienen un índice terapéutico estrecho y son sustratos sensibles del CYP3A4 (pej., ciclosporina, carbamazepina, simvastatina, sirolimus y tacrolimus).

## Eficacia

La eficacia clínica en la HDC de la bulevirtida se investigó en un ensayo fase 3 abierto, aleatorizado y controlado que otorgó la aprobación completa, y en dos ensayos en fase 2, abiertos, aleatorizados y controlados que fueron pivotaes para la aprobación condicional inicial. Se incluyeron pacientes con infección por VHD crónica y hepatitis activa, a pesar de tratamiento con nucleósidos/nucleótidos. La población de ambos estudios era en su mayoría caucásica, con predominio del genotipo 1 del VHD.

En el ensayo de fase 3 MYR301 (23), que todavía está en curso, 150 pacientes con hepatitis D crónica, con o sin cirrosis compensada, fueron asignados aleatoriamente, en una proporción 1:1:1, para recibir bulevirtida por vía subcutánea a 2

mg por día (grupo de 2 mg: 49 pacientes), 10 mg por día (grupo de 10 mg: 50 pacientes) durante 144 semanas, o no recibir tratamiento durante 48 semanas, seguido de bulevirtida por vía subcutánea a 10 mg por día durante 96 semanas (grupo de control: 51 pacientes). Los pacientes completaron 96 semanas de seguimiento adicional una vez finalizado el tratamiento. Los pacientes elegibles tenían entre 18 y 65 años, con hepatitis D crónica, detectada por PCR o anticuerpo al menos 6 meses antes del reclutamiento. Además, tenían un nivel de ALT de más de una vez, pero menos de 10 veces el límite superior de lo normal. Los criterios de exclusión clave fueron cirrosis descompensada, recepción de terapia con interferón dentro de los 6 meses antes de la evaluación, y un recuento de plaquetas de menos de 60.000 células por milímetro cúbico.

El criterio de valoración principal fue una respuesta combinada en la semana 48 de un nivel de ARN del VHD indetectable, o un nivel que disminuyó al menos  $2 \log_{10}$  UI por mililitro desde el inicio, así como la normalización del nivel de ALT. El criterio de valoración secundario clave fue un nivel de ARN del VHD indetectable en la semana 48, en una comparación entre el grupo de 2 mg y el grupo de 10 mg.

Como resultados, se produjo una respuesta al criterio de valoración principal en el 45 % de los pacientes en el grupo de 2 mg, el 48 % en el grupo de 10 mg y el 2 % en el grupo de control ( $p < 0,001$  para la comparación de cada grupo de dosis con el grupo de control). El nivel de ARN del VHD en la semana 48 fue indetectable en el 12 % de los pacientes en el grupo de 2 mg y en el 20 % en el grupo de 10 mg ( $p = 0,41$ ). El nivel de ALT se normalizó en el 12% de los pacientes del grupo de control, el 51% en el grupo de 2 mg (diferencia con respecto al control, 39 puntos porcentuales [intervalo de confianza {IC} del 95%, 20 a 56]) y el 56% en grupo de 10 mg (diferencia con respecto al control, 44 puntos porcentuales [IC del 95 %, 26 a 60]). No se observó la pérdida del antígeno de superficie del VHB o un descenso de al menos  $1 \log_{10}$  UI por mililitro en los grupos de bulevirtida en la semana 48.

La siguiente tabla (Tabla 1) resume los resultados de eficacia en este estudio en la semana 48.

**Tabla 1.** Resultados resumidos del estudio MYR301.

Control N= 51	Bulevirdida 2 mg N= 49	Bulevirdida 10 mg N=50
% Respuesta combinada en la semana 48 (IC 95%)		
2	45	48
(0-10)	(31-60)	(34-63)
% Pacientes con ARN de VHD indetectable en la semana 48		
0	12	20
-	(5-25)	(10-34)
% Pacientes con ARN de VHD indetectable o disminución $\geq 2 \log_{10}$ (IC95%) Semana 48		
4	71	76
-	(52-80)	(56-84)
% Pacientes con normalización de ALT Semana 48 (IC 95%)		
12	51	56
-	(20-56)	(26-60)

Por otro lado, se dispone información de 2 ensayos clínicos fase 2, multicéntricos, abiertos y aleatorizados. Un primer estudio clínico multicéntrico (MYR202; NCT03546621), en fase 2b, evaluó la eficacia y seguridad de tres dosis de bulevirtida (2, 5 y 10 mg), en combinación con tenofovir disoproxil (TDF), comparado con TDF en monoterapia durante 24 semanas más otras 24 semanas en las que todos continuaban con TDF en monoterapia (28). Se incluyeron 120 pacientes en los 4 brazos (A, B, C y D, de 30 pacientes cada uno). El tratamiento con TDF 245 mg / día comenzó no menos de 12 semanas antes de bulevirtida. El criterio de valoración principal del estudio fue ARN del VHD indetectable o disminución  $\geq 2\log_{10}$  a partir del valor inicial hasta la semana 24. Como objetivos secundarios se incluyeron la evaluación del mantenimiento de la respuesta a las 24 semanas post-tratamiento y una variable combinada que incluía el ARN del VHD indetectable o disminución  $\geq 2\log_{10}$  a partir del valor inicial hasta la semana 24 y valores normales de ALT en esa semana. Para la variable principal, hubo diferencias estadísticamente significativas para los 3 grupos de bulevirtida frente al de TDF ( $p < 0,0001$ ) a las 24 semanas. Tras cesar el tratamiento con bulevirtida, a las 48 semanas (24 semanas después del cese del tratamiento) había un rebote virológico y ya no había diferencias con el grupo de TDF en monoterapia. Para la respuesta combinada (variable secundaria), ocurría lo mismo con la significación a las 24 semanas ( $p < 0,05$ ), que ya no existía en la semana 48. Se observó una falta de consistencia entre la respuesta virológica y la respuesta bioquímica (mejor respuesta virológica con la dosis de 10mg que no se da en la respuesta bioquímica).

En el otro estudio (MYR203; NCT02888106) (22) 60 pacientes fueron aleatorizados en 6 grupos ( $n = 15$  en cada brazo), pero solo se mostrarán los resultados de 4 grupos (A: PEG-IFN- $\alpha$ -2a en monoterapia, B: bulevirtida 2mg más PEG-IFN- $\alpha$ -2a, C: bulevirtida 5mg más PEG-IFN- $\alpha$ -2a y D: bulevirtida 2mg en monoterapia). El tratamiento se mantuvo durante 48 semanas, con un seguimiento adicional hasta la semana 72. La variable principal era la indetectabilidad de ARN del VHD a las 72 semanas, y como variables secundarias se incluían la normalización de niveles de ALT; una variable combinada con la indetectabilidad del ARN del VHD más la normalización de ALT, y la negativización o reducción en  $> \log_{10}$  UI/mL del HBsAg. Debido al pequeño tamaño de los grupos, las características demográficas y clínicas al inicio, estaban descompensadas. El perfil de eficacia de bulevirtida 2 mg en este pequeño número de los pacientes fue generalmente similar a la del estudio MYR202 (28). En la semana 48, se observó un mayor número de pacientes con ARN del VHD indetectable en los grupos de bulevirtida 2mg más PEG-IFN- $\alpha$ -2a (80%) y bulevirtida 5 mg más PEG-IFN- $\alpha$ -2a (86,7%) que en el grupo de bulevirtida o PEG-IFN- $\alpha$ -2a en monoterapia (ambos 13,3%) (27). Los niveles de HBsAg disminuyeron (en  $> 1 \log$ ) o fueron indetectables en el 46,7% de los receptores de 2 mg de bulevirtida más PEG-IFN- $\alpha$ -2a (30). No se observaron cambios en los receptores de monoterapia. La normalización de los niveles de ALT en la semana 48 fue más frecuente en pacientes que recibieron bulevirtida solamente (73,3% de los pacientes) (27, 29). Los resultados finales de MYR203 en la semana 72 (48 semanas de tratamiento más 24 semanas de seguimiento sin tratamiento) muestran que 2 mg de bulevirtida más PEG-IFN- $\alpha$ -2a siguió siendo eficaz en términos de la proporción de pacientes con niveles de ARN del VHD indetectable (53,3% vs 0% en los de PEG-IFN- $\alpha$ -2a) (27, 29).

## Seguridad

Para el análisis de la seguridad de bulevirtida se analizaron 180 individuos con un seguimiento de al menos 48 semanas, del estudio MYR301 y MYR203 (de ellos 150 procedían del MYR301) con la siguiente distribución: 51 individuos del brazo de tratamiento diferido (sin tratamiento), 64 del brazo de 2 mg de bulevirtida y 65 del brazo de 10 mg (30).

En los datos de seguridad del MYR 301, el 49% de los pacientes del brazo de bulevirtida 2 mg y 72% del brazo de 10 mg experimentaron acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento que se presentaron o empeoraron con posterioridad a la primera dosis de bulevirtida (23). Los eventos más comunes en los grupos de 2 mg y 10 mg combinados en comparación con el grupo control fueron dolor de cabeza, prurito, fatiga, eosinofilia, reacciones en el lugar de la inyección, el dolor en la parte superior del abdomen, la artralgia y la astenia. No se produjeron eventos adversos graves relacionados con el tratamiento. Se observaron aumentos dependientes de la dosis en los niveles de

ácidos biliares en los grupos de 2 mg y 10 mg (23). En pacientes con insuficiencia renal, el aumento de las sales biliares puede ser más pronunciado. No se dispone de datos sobre este efecto a largo plazo (> 48 semanas). En un estudio en voluntarios sanos, bulevirtida aumentaba en 19,2 veces la exposición de ácidos biliares en plasma y en 124 veces la de ácidos biliares conjugados porque NTCP es también un transportador fisiológico de ácidos biliares (31). Sin embargo, en este estudio usaban la dosis de 10 mg, y la dosis autorizada es de 2 mg.

**Tabla 2.** Reacciones adversas más frecuentes.

Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	
Frecuentes	Eosinofilia
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	
Poco frecuentes	Hipersensibilidad, incluida reacción anafiláctica
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Muy frecuentes	Cefalea
Frecuentes	Mareo
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Frecuentes	Náuseas
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	
Muy frecuentes	Aumento de la concentración total de sales biliares
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	
Muy frecuentes	Prurito
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	
Frecuentes	Artralgia
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	
Muy frecuentes	Reacciones en la zona de inyección
Frecuentes	Fatiga
Frecuentes	Enfermedad de tipo gripal

La bulevirtida tiene el potencial de inducir anticuerpos antifármaco (AAF), como se detectó en estudios clínicos mediante una prueba de inmunoabsorción enzimática (ELISA). En los Estudios MYR 203 y MYR 301, un total de 64 pacientes que fueron tratados con bulevirtida 2 mg en monoterapia durante 48 semanas fueron aptos para la evaluación de la prevalencia de AAF; 18 de estos pacientes (28,1 %) fueron positivos para la prevalencia de AAF, de los cuales 3 pacientes (4,7 %) fueron positivos para AAF en el momento basal.

No hay evidencia de que la farmacocinética, la seguridad o la eficacia de la bulevirtida se vieran alteradas en estos pacientes.

## Valoración del beneficio clínico

A pesar del uso de criterios de valoración subrogados (no mostrando criterios de valoración clínicos relevantes, como la reducción en la progresión de la enfermedad, mortalidad, trasplante hepático, etc.), la dosis de 2 mg propuesta aborda una necesidad médica no satisfecha de un tratamiento para la HDC y los datos disponibles respaldan un beneficio clínico como dosis de tratamiento inicial.

## Discusión

La prueba de concepto clínica de la actividad de inhibición de entrada de bulevirtida se demostró en un estudio aleatorizado, abierto, fase piloto Ib / IIa (MYR201HDV; NCT02637999) (32).

Los estudios fase II MYR202 y MYR203 evidenciaron la eficacia clínica de bulevirtida en el tratamiento de la hepatitis delta y fueron los estudios pivotaes que otorgaron la aprobación condicional de la EMA. Posteriormente, se presentaron los datos del estudio clínico fase III MYR301 que comparó la eficacia y seguridad de la administración diferida de bulevirtida (10 mg/día tras 48 semanas) respecto al tratamiento inmediato (2 mg o 10 mg/día) durante 144 semanas. El estudio no incluyó pacientes con cirrosis Child-Turcotte-Pugh clase B o C. Además, no todos los genotipos del VHD y VHB estaban representados en el estudio. Sin embargo, datos *in vitro* sugieren que bulevirtida tiene actividad frente cada tipo de genotipo de VHD y VHB (33). La mayoría de los participantes del estudio eran de raza blanca, siendo limitados o nulos los datos en otras razas. El análisis de la eficacia se realizó a las 48 semanas cuando había pacientes de 2 de los grupos que están siendo tratados y no pudieron ser evaluados durante el periodo de seguimiento hasta la finalización del tratamiento, si bien el estudio se diseñó para evaluar la eficacia a largo plazo (144 semanas) y la respuesta virológica sostenida en la semana 168.

En el ensayo MYR202 el tratamiento fue de 24 semanas, seguidas por otras 24 solo con TDF, mientras que en el MYR203 el tratamiento se mantuvo 48 semanas y se investigó el efecto de la ausencia del tratamiento desde la semana 48 hasta la 72. Como la duración del tratamiento en el estudio MYR202 fue de 24 semanas, no se demostró que hubiera una respuesta virológica sostenida fuera del tratamiento (27). Por tanto, este estudio representa una estrategia de tratamiento continuo de duración indefinida, como la que se realiza con nucleósidos/ nucleótidos análogos para la hepatitis B crónica o la infección por VIH. Por el contrario, la estrategia de tratamiento en el estudio MYR203 se refiere a un tratamiento de duración finita, donde el objetivo es inducir una respuesta virológica sostenida una vez finalizada la terapia. Esto es análogo al tratamiento con PEG-IFN en la hepatitis B crónica, o la estrategia de tratamiento para la hepatitis C crónica.

En ambos casos los estudios fueron exploratorios. A diferencia del caso del VIH y las hepatitis B y C crónicas, no se considera que el uso de una variable subrogada como la reducción de la viremia sirva de criterio de evaluación clínica, como es la reducción del riesgo de criterios de valoración clínicos relevantes, como la insuficiencia hepática, carcinoma hepatocelular, trasplante de hígado, mortalidad por enfermedad hepática o mortalidad global. Sin embargo, se ha reconocido desde hace mucho tiempo que, en las hepatitis crónicas, las elevaciones de ALT son indicativas de necroinflamación en curso, y la normalización de ALT se asocia con una disminución en la velocidad de progresión a cirrosis. Por lo tanto, la normalización de ALT se considera una variable subrogada del beneficio clínico aceptada por las principales agencias regulatorias (EMA, FDA) y por sociedades científicas como AASLD (Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades Hepáticas) e EASL (Asociación Europea para el Estudio del Hígado)(34), en una situación en la que la duración y el tamaño de los estudios para demostrar directamente un impacto en los criterios de valoración clínicos hacen que los ensayos controlados aleatorios para este propósito no sean factibles.

La evaluación preliminar de los datos del programa de bulevirtida por parte del esquema de medicamentos prioritarios de la EMA (PRIME) indicó que la respuesta virológica se asoció de hecho con una disminución de ALT. Dado que la actividad virológica sostenida es necesaria para mantener los efectos sobre la ALT, se ha considerado que

un criterio de valoración combinado de la negatividad del ARN del VHD o una disminución del ARN del VHD en  $\geq 2 \log_{10}$  UI/ml y la normalización de la ALT es apropiado para evaluar el beneficio clínico en el contexto actual. Este criterio de valoración se ha implementado en el estudio de fase III MYR301 (NCT03852719) aleatorizado, en curso (n = 150), que investiga 2 mg o 10 mg de bulevirtida en comparación con ningún tratamiento para la HDC (35).

Una cohorte en vida real de 114 pacientes en tratamiento con 2 mg de bulevirtida y un tiempo medio de seguimiento de 38 semanas, en las que el 76,3% de los pacientes (84/114) consiguieron responder virológicamente (negativizaron el ARN-VHD o disminuyeron el ARN-VHD en  $\geq 2 \log_{10}$  UI/ml). En los pacientes con respuesta virológica se observó una disminución media de la ALT de 67 UI/L en el momento de la consecución de esta respuesta (36). Otras dos cohortes más pequeñas de pacientes en tratamiento con bulevirtida 2 mg, corroboraron también los resultados obtenidos en los ensayos clínicos a 48 semanas (37, 38). En particular, en la cohorte italiana que incluyó 18 pacientes con cirrosis compensada e hipertensión portal clínicamente significativa, el 67% de los pacientes consiguieron la respuesta combinada, mientras que el 78% y el 83% de los pacientes consiguieron la respuesta virológica y la respuesta bioquímica, respectivamente, a las 48 semanas (34). De la misma manera, en la cohorte alemana que incluyó 9 pacientes cirróticos, el 66,7% consiguió responder virológicamente y el 33,3% de los pacientes consiguieron la respuesta combinada a semana 48 (38). En ninguno de estos estudios se reportaron acontecimientos adversos graves relacionados con el tratamiento ni acontecimientos adversos que llevaran a la discontinuación del tratamiento (36, 37, 38).

La guía clínica de EASL recomienda que en todos los pacientes con hepatitis D crónica y enfermedad hepática compensada se debe considerar el tratamiento con bulevirtida, y mientras no haya más evidencia se recomienda el tratamiento a largo plazo con la dosis de 2 mg/día. Las guías clínicas de la EACS realizan recomendaciones similares, así como las guías de la Sociedad Alemana de Gastroenterología y enfermedades digestivas y metabólicas (DGVS) (34, 39).

Los principales indicadores de comparación de tratamientos para la HDC actualmente aprobados y la extracción de los resultados más relevantes de los estudios analizados en este IPT se muestran en el ANEXO (Tabla 1 y 2).

## Conclusión

La evaluación de la eficacia de la bulevirtida, se basa en dos pequeños estudios de fase 2 abiertos y un estudio fase 3 que puso de manifiesto la eficacia, seguridad y balance beneficio-riesgo favorable de la dosis de 2 mg/día de bulevirtida en el tratamiento de la hepatitis delta crónica. El beneficio del tratamiento se evaluó a través de la variable combinada ARN del VHD indetectable o disminución  $\geq 2 \log_{10}$  UI/ml (respuesta virológica), y la normalización de los niveles de ALT (respuesta bioquímica). Como resultados, se produjo una respuesta al criterio de valoración principal en el 45 % de los pacientes en el grupo de 2 mg, el 48 % en el grupo de 10 mg y el 2 % en el grupo de control (p < 0,001 para la comparación de cada grupo de dosis con el grupo de control). El nivel de ARN del VHD en la semana 48 fue indetectable en el 12 % de los pacientes en el grupo de 2 mg y en el 20 % en el grupo de 10 mg (p = 0,41). El nivel de ALT se normalizó en el 12% de los pacientes del grupo de control, el 51% en el grupo de 2 mg (diferencia con respecto al control, 39 puntos porcentuales [intervalo de confianza {IC} del 95%, 20 a 56]) y el 56% en grupo de 10 mg (diferencia con respecto al control, 44 puntos porcentuales [IC del 95 %, 26 a 60]). No se produjeron eventos adversos graves relacionados con el tratamiento, aunque aparecieron algún tipo de eventos adversos en el 49% y 72% de los pacientes en los brazos 2 y 10 mg, respectivamente. Estos incluyeron dolor de cabeza, prurito, fatiga, eosinofilia, reacciones en el lugar de la inyección, el dolor en la parte superior del abdomen, la artralgia y la astenia. Además, se observó un aumento de las sales biliares dependiente de la dosis.

Dado que se ha observado rebote virológico tras la discontinuación del tratamiento, no se ha establecido una duración óptima del tratamiento, si bien las guías clínicas de la EASL para el manejo de la hepatitis delta consideran



que el tratamiento con bulevirtida más allá de un año parece ser la estrategia más apropiada para incrementar o mantener el beneficio clínico (34). Actualmente no hay datos suficientes para respaldar un efecto sostenido fuera del tratamiento de bulevirtida en combinación con PEG-IFN.

La evidencia disponible sugiere que se debe considerar el tratamiento con bulevirtida en todos los pacientes con hepatitis D crónica y enfermedad hepática compensada, y mientras no haya más evidencia se recomienda el tratamiento a largo plazo con la dosis de 2 mg/día. No hay datos de seguridad en cirrosis descompensada y, por ello, no se recomienda en esta situación. Como se desconoce la duración óptima del tratamiento, debería continuarse en tanto se objetive respuesta, reflejada por la viremia VHD y la respuesta bioquímica, y/o mejoría de la elastografía. Se debe considerar interrumpir el tratamiento en caso de seroconversión mantenida (6 meses) del HbsAg o pérdida de respuesta virológica y bioquímica. Si suspende el tratamiento, se debe realizar una monitorización cuidadosa de las pruebas de función hepática, incluidos los niveles de transaminasas, así como la carga viral de ADN de VHB y ARN de VHD.

La necesidad de administración de una inyección subcutánea diaria de forma prolongada debe monitorizarse periódicamente para reforzar la adherencia al tratamiento y monitorizar fracasos terapéuticos de tratamiento.

La efectividad esperada en el tratamiento de la hepatitis D crónica a largo plazo es incierta, si bien es cierto que actualmente no existe ningún otro tratamiento autorizado en Europa en dicha indicación. Se está a la espera de los resultados de mayor seguimiento del ensayo clínico en fase III.

## Grupo de Expertos

### Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

**Jonathan Gómez-Raja.** FundeSalud. Junta de Extremadura.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH), la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Trasplante Hepático (SETH), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Federación Nacional de Enfermos y Trasplantados Hepáticos (FNETH) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

## Anexo

**Tabla 1.** Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares

Nombre	Bulevirtida	PEG-INF
<b>Presentación</b>	2 mg polvo para solución inyectable	50, 80, 100, 120 y 150 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable
<b>Posología</b>	2 mg una vez al día en inyección subcutánea	1,5 microgramos/kg/semana subcutáneo en combinación con las cápsulas de ribavirina
<b>Indicación aprobada en FT o no</b>	<p>Sí</p> <p>Hepcludex está indicado para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis delta (VHD) en pacientes adultos positivos para ARN del VHD en enfermedad hepática compensada.</p>	No
<b>Efectos adversos más frecuentes</b>	Aumento de sales biliares totales, prurito, reacciones en el lugar de la inyección y cefalea	Efectos secundarios graves, entre los que son muy frecuentes los problemas respiratorios, sensación de depresión, alteraciones del sueño, el pensamiento o la concentración, mareos, fuerte dolor de estómago o retortijones, fiebre o escalofríos, y el dolor o inflamación muscular (a veces, intensos)

**Tabla 2.** Resultado principal de bulevirtida 2mg frente al brazo control en el ensayo MYR301.

Variable evaluada en el estudio	Control n = 51	Bulevirtida (2 mg) n = 49	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto	p
<b>Resultado principal</b> Variable combinada ARN del VHD indetectable o disminución $\geq 2\log_{10}$ UI/ml y la normalización de los niveles de ALT semana 48.	1 (2%)	22 (45%)	42,9% (IC95: 27,0% a 58,5%)	0,001

## Referencias

1. Hughes SA, Wedemeyer H, & Harrison PM. Hepatitis delta virus. *The Lancet* 2011. pp 73–85. . (doi:10.1016/S0140-6736(10)61931-9)
2. Stockdale AJ, Kreuels B, Henrion MYR, Giorgi E, Kyomuhangi I, Martel C de, Hutin Y, & Geretti AM. The global prevalence of hepatitis D virus infection: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Hepatology* 2020 73 523–532. (doi:10.1016/j.jhep.2020.04.008)
3. Hepatitis B. *Organización Mundial de la Salud* 2020. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
4. Limia Sánchez A & Olmedo Lucerón C. [2(nd) Seroprevalence Study in Spain, 2017-2018]. *Revista española de salud pública* 2021 95 .
5. Ordieres C, Rodríguez M, Navascués CA, González-Diéguez ML, Rodríguez M, Cadahía V, Varela M, & Rodrigo L. Prevalence and epidemiology of hepatitis D among patients with chronic hepatitis B virus infection: A report from Northern Spain. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2017 29 277–283. (doi:10.1097/MEG.0000000000000795)
6. PROCEDIMIENTOS MICROBIOLOGÍA 2ª Edición | Seimc.org. 2016.
7. Niro GA, Smedile A, Ippolito AM, Ciancio A, Fontana R, Olivero A, Valvano MR, Abate ML, Gioffreda D, Caviglia GP, Rizzetto M, & Andriulli A. Outcome of chronic delta hepatitis in Italy: A long-term cohort study. *Journal of Hepatology* 2010 53 834–840. (doi:10.1016/j.jhep.2010.06.008)
8. Buti M, Homs M, Rodríguez-Frias F, Funalleras G, Jardí R, Sauleda S, Taberner D, Schaper M, & Esteban R. Clinical outcome of acute and chronic hepatitis delta over time: A long-term follow-up study. *Journal of Viral Hepatitis* 2011 18 434–442. (doi:10.1111/j.1365-2893.2010.01324.x)
9. Heidrich B, Manns MP, & Wedemeyer H. Treatment options for hepatitis delta virus infection. *Current Infectious Disease Reports* 2013 15 31–38. (doi:10.1007/s11908-012-0307-z)
10. Alfaiate D, Clément S, Gomes D, Goossens N, & Negro F. Chronic hepatitis D and hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Journal of Hepatology* 2020 73 533–539. (doi:10.1016/j.jhep.2020.02.030)
11. Miao Z, Zhang S, Ou X, Li S, Ma Z, Wang W, Peppelenbosch MP, Liu J, & Pan Q. Estimating the global prevalence, disease progression, and clinical outcome of hepatitis delta virus infection. *Journal of Infectious Diseases* 2020 221 1677–1687. (doi:10.1093/infdis/jiz633)
12. Fattovich G, Giustina G, Christensen E, Pantalena M, Zagni I, Realdi G, & Schalm SW. Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. *Gut* 2000 46 420–426. (doi:10.1136/gut.46.3.420)
13. Fattovich G, Boscaro S, Noventa F, Pornaro E, Stenico D, Alberti A, Ruol A, & Realdi G. Influence of Hepatitis Delta Virus Infection on Progression to Cirrhosis in Chronic Hepatitis Type B. *Journal of Infectious Diseases* 1987 155 931–935. (doi:10.1093/infdis/155.5.931)
14. Project documents | Bulevirtide for treating chronic hepatitis D [ID3732] | Guidance | NICE.
15. Wedemeyer H, Yurdaydin C, Dalekos GN, Erhardt A, Çakaloğlu Y, Değertekin H, Gürel S, Zeuzem S, Zachou K, Bozkaya H, Koch A, Bock T, Dienes HP, & Manns MP. Peginterferon plus Adefovir versus Either Drug Alone for Hepatitis Delta. *New England Journal of Medicine* 2011 364 322–331. (doi:10.1056/nejmoa0912696)
16. Wedemeyer H, Yurdaydin C, Hardtke S, Caruntu FA, Curescu MG, Yalcin K, Akarca US, Gürel S, Zeuzem S, Erhardt A, Lüth S, Papatheodoridis G V., Keskin O, Port K, Radu M, Celen MK, Idilman R, Weber K, Stift J, Wittkop U, Heidrich B, Mederacke I, Leyen H von der, Dienes HP, Cornberg M, Koch A, & Manns MP. Peginterferon alfa-2a plus tenofovir disoproxil fumarate for

- hepatitis D (HIDIT-II): a randomised, placebo controlled, phase 2 trial. *The Lancet Infectious Diseases* 2019 19 275–286. (doi:10.1016/S1473-3099(18)30663-7)
17. Heidrich B, Yurdaydin C, Kabaçam G, Ratsch BA, Zachou K, Bremer B, Dalekos GN, Erhardt A, Tabak F, Yalcin K, Gürel S, Zeuzem S, Cornberg M, Bock CT, Manns MP, & Wedemeyer H. Late HDV RNA relapse after peginterferon alpha-based therapy of chronic hepatitis delta. *Hepatology* 2014 60 87–97. (doi:10.1002/hep.27102)
  18. Wranke A, Serrano BC, Heidrich B, Kirschner J, Bremer B, Lehmann P, Hardtke S, Deterding K, Port K, Westphal M, Manns MP, Cornberg M, & Wedemeyer H. Antiviral treatment and liver-related complications in hepatitis delta. *Hepatology* 2017 65 414–425. (doi:10.1002/hep.28876)
  19. Yurdaydin C, Keskin O, Kalkan Ç, Karakaya F, Çalışkan A, Kabaçam G, Oğuz Önder F, Karataylı S, Karataylı E, Deda X, Bozkaya H, Mithat Bozdayı A, & Idilman R. Interferon Treatment Duration in Patients with Chronic Delta Hepatitis and its Effect on the Natural Course of the Disease. *Journal of Infectious Diseases* 2018. pp 1184–1192. . (doi:10.1093/infdis/jix656)
  20. Kamal H, Westman G, Falconer K, Duberg AS, Weiland O, Haverinen S, Wejstål R, Carlsson T, Kampmann C, Larsson SB, Björkman P, Nystedt A, Cardell K, Svensson S, Stenmark S, Wedemeyer H, & Aleman S. Long-Term Study of Hepatitis Delta Virus Infection at Secondary Care Centers: The Impact of Viremia on Liver-Related Outcomes. *Hepatology* 2020 72 1177–1190. (doi:10.1002/hep.31214)
  21. Roulot D, Brichtler S, Layese R, BenAbdesselam Z, Zoulim F, Thibault V, Scholtes C, Roche B, Castelnau C, Poynard T, Chazouillères O, Ganne N, Fontaine H, Gournay J, Guyader D, Gal F Le, Nahon P, Roudot-Thoraval F, Gordien E, Grangé JD, Landman R, Hezode C, Riachi G, Lascoux-Combe C, Loustaud-Ratti V, Rosa I, Mathurin P, Nguyen-Khac E, Causse X, ... Hillaire S. Origin, HDV genotype and persistent viremia determine outcome and treatment response in patients with chronic hepatitis delta. *Journal of Hepatology* 2020 73 1046–1062. (doi:10.1016/j.jhep.2020.06.038)
  22. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçalves FL, Häussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Lin A, Hoffman J, & Yu J. Peginterferon Alfa-2a plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Infection. *New England Journal of Medicine* 2002 347 975–982. (doi:10.1056/nejmoa020047)
  23. Wedemeyer H, Aleman S, Brunetto MR, Blank A, Andreone P, Bogomolov P, Chulanov V, Mamonova N, Geyvandova N, Morozov V, Sagalova O, Stepanova T, Berger A, Manuilov D, Suri V, An Q, Da B, Flaherty J, Osinusi A, Liu Y, Merle U, Schulze zur Wiesch J, Zeuzem S, Ciesek S, Cornberg M, & Lampertico P. A Phase 3, Randomized Trial of Bulevirtide in Chronic Hepatitis D. *New England Journal of Medicine* 2023 389 22–32. (doi:10.1056/NEJMOA2213429/SUPPL\_FILE/NEJMOA2213429\_DATA-SHARING.PDF)
  24. EU/3/15/1500 | European Medicines Agency. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu31515002015>.
  25. Ni Y, Lempp FA, Mehrle S, Nkongolo S, Kaufman C, Fälth M, Stindt J, Königer C, Nassal M, Kubitz R, Sültmann H, & Urban S. Hepatitis B and D viruses exploit sodium taurocholate co-transporting polypeptide for species-specific entry into hepatocytes. *Gastroenterology* 2014 146 . (doi:10.1053/j.gastro.2013.12.024)
  26. European Medicines Agency. CHMP. ANEXO I FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO. HEPCLUDEX 2 mg powder for solution for injection. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hepcludex-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hepcludex-epar-product-information_en.pdf)
  27. European Medicines Agency. CHMP. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report Hepcludex. 2020. Procedure No. EMEA/H/C/004854/0000. Disponible en: [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)
  28. Wedemeyer H, Bogomolov P, Blank A, Allweiss L, Dandri-Petersen M, Bremer B, Voronkova N, Schöneweis K, Pathil A, Burhenne J, Haag M, Schwab M, Haefeli WE, Wiesch JSZ, Alexandrov A, & Urban S. Final results of a multicenter, open-label

- phase 2b clinical trial to assess safety and efficacy of Myrcludex B in combination with Tenofovir in patients with chronic HBV/HDV co-infection. *Journal of Hepatology* 2018 68 S3. (doi:10.1016/s0168-8278(18)30224-1)
29. Wedemeyer H, Schöneweis K, Bogomolov PO, Voronkova N, Chulanov V, Stepanova T, Bremer B, Allweiss L, Dandri M, Burhenne J, Haefeli WE, Ciesek S, Dittmer U, Alexandrov A, & Urban S. 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 e81. (doi:10.1016/s0618-8278(19)30141-0)
  30. European Medicines Agency. CHMP. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Type II variation assessment report. 2023. Procedure No. EMEA/H/C/004854/II/0019. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/hepcludex-h-c-004854-ii-0019-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/hepcludex-h-c-004854-ii-0019-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
  31. Blank A, Eidam A, Haag M, Hohmann N, Burhenne J, Schwab M, Graaf SFJ van de, Meyer MR, Maurer HH, Meier K, Weiss J, Bruckner T, Alexandrov A, Urban S, Mikus G, & Haefeli WE. The Ntcp-inhibitor Myrcludex B: Effects on Bile Acid Disposition and Tenofovir Pharmacokinetics. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2018 103 341–348. (doi:10.1002/CPT.744)
  32. Bogomolov P, Alexandrov A, Voronkova N, Macievich M, Kokina K, Petrachenkova M, Lehr T, Lempp FA, Wedemeyer H, Haag M, Schwab M, Haefeli WE, Blank A, & Urban S. Treatment of chronic hepatitis D with the entry inhibitor myrcludex B: First results of a phase Ib/Ila study. *Journal of Hepatology* 2016 65 490–498. (doi:10.1016/j.jhep.2016.04.016)
  33. Wang W, Lempp FA, Schlund F, Walter L, Decker CC, Zhang Z, Ni Y, & Urban S. Assembly and infection efficacy of hepatitis B virus surface protein exchanges in 8 hepatitis D virus genotype isolates. *Journal of Hepatology* 2021 75 311–323. (doi:10.1016/j.jhep.2021.03.025)
  34. Brunetto MR, Ricco G, Negro F, Wedemeyer H, Yurdaydin C, Asselah T, Papatheodoridis G, Gheorghe L, Agarwal K, Farci P, & Buti M. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis delta virus. *Journal of Hepatology* 2023 79 433–460. (doi:10.1016/J.JHEP.2023.05.001/ATTACHMENT/E48B6DCD-7385-470E-8325-1FCE73193B11/MMC1.PDF)
  35. Phase 3 Study of Bulevirtide in Patients With CHD - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Disponible en: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03852719>
  36. Dietz-Fricke C, Tacke F, Zöllner C, Demir M, Schmidt HH, Schramm C, Willuweit K, Lange CM, Weber S, Denk G, Berg CP, Grottenthaler JM, Merle U, Olkus A, Zeuzem S, Sprinzl K, Berg T, Bömmel F van, Wiegand J, Herta T, Seufferlein T, Zizer E, Dikopoulos N, Thimme R, Neumann-Haefelin C, Galle PR, Sprinzl M, Lohse AW, Schulze zur Wiesch J, ... Deterding K. Treating hepatitis D with bulevirtide – Real-world experience from 114 patients. *JHEP Reports* 2023 5 100686. (doi:10.1016/j.jhepr.2023.100686)
  37. Degasperis E, Anolli MP, Uceda Renteria SC, Sambarino D, Borghi M, Perbellini R, Scholtes C, Facchetti F, Loglio A, Monico S, Fraquelli M, Costantino A, Ceriotti F, Zoulim F, & Lampertico P. Bulevirtide monotherapy for 48 weeks in patients with HDV-related compensated cirrhosis and clinically significant portal hypertension. *Journal of Hepatology* 2022 77 1525–1531. (doi:10.1016/j.jhep.2022.07.016)
  38. Zöllner 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 International* 2022 42 2403–2407. (doi:10.1111/LIV.15408)
  39. Riemann JF. Guidelines of the DGVS. Clinical diagnosis. German Society of Digestive and Metabolic Diseases. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2001 39 21–24. (doi:10.1055/S-2001-10693/BIB)