

DELTA VİRÜS ENFEKSİYONU TEDAVİSİ

Prof.Dr.Rahmet GÜNER

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon
Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

- HDV 1970' in sonlarında keşfedildi
- “Defektif patojen”
- İnsan virolojisinin en küçük virüsü
- Suramin, asiklovir, ribavirin, timus kaynaklı oktapeptid TH gamma-2 tedavide kullanılmış ancak yararsız olduğu gösterilmiş

- Standart IFN alfa 2a ve 2b 3-9 MU, 6-12 ay süre
 - KVY, tedavisiz 6.ayda ALT normalliği ve serum HDV RNA negatifliği olarak tanımlanmıştır
 - 6 aydan daha kısa süreli ve düşük dozda IFN tedavileri, daha uzun süreli ve yüksek dozdan daha az başarılı bulunmuştur

KHD – Standart IFN' lar

	IFN	Kontrol	P
Tedavi sonu yanıtızsızlık	%67.4	%92	0.0001
ALT' nin normalleşmemesi	%65	%98.7	< 0.00001
Kalıcı virolojik cevap sağlanamaması	%82.6	%95	P = 0.02
Histolojik anlamlı düzelme olmaması	%72.8	%84.4	0.06

Yüksek doz ile düşük dozu karşılaştıran iki çalışma sonucuna göre KVV farkı yok (%76.7 vs %90) P = 0.16

Interferon Treatment Duration in Patients With Chronic Delta Hepatitis and its Effect on the Natural Course of the Disease

Cihan Yurdaydin,^{1,2} Onur Keskin,¹ Çağdaş Kalkan,¹ Fatih Karakaya,¹ Aysun Çalışkan,¹ Gökhan Kabaçam,¹ F. Oğuz Önder,¹ Senem Karataylı,² Ersin Karataylı,² Xheni Deda,¹ Hakan Bozkaya,¹ A. Mithat Bozdayı,² and Ramazan Idilman^{1,2}

- 333 hasta incelemesi
- En az 6 ay süreli IFN tedavisi almış 99 hasta
- Devamlı kalıcı virolojik yanıt (DKVY) ; Tedavi sonrası 2. ayda HDV RNA negatifliği
- **35 hasta DKVY ✓ Kümülatif olasılık; tedavi süresinin uzaması ile artıyor**
- DKVY' li hastalarda ölüm ve komplikasyon daha düşük oranda
- **HBsAg klirensi DKVY gelişen hastalarda %37 oranında**

Standard and pegylated interferon therapy of HDV infection: A systematic review and meta- analysis

Seyed-Moayed Alavian, Seyed Vahid Tabatabaei, [...], and Mario Rizzetto

- 14 çalışma 227 hasta standart veya peg IFN alfa-2a veya -2b
- Standart IFN %19
- **Peg IFN %29**



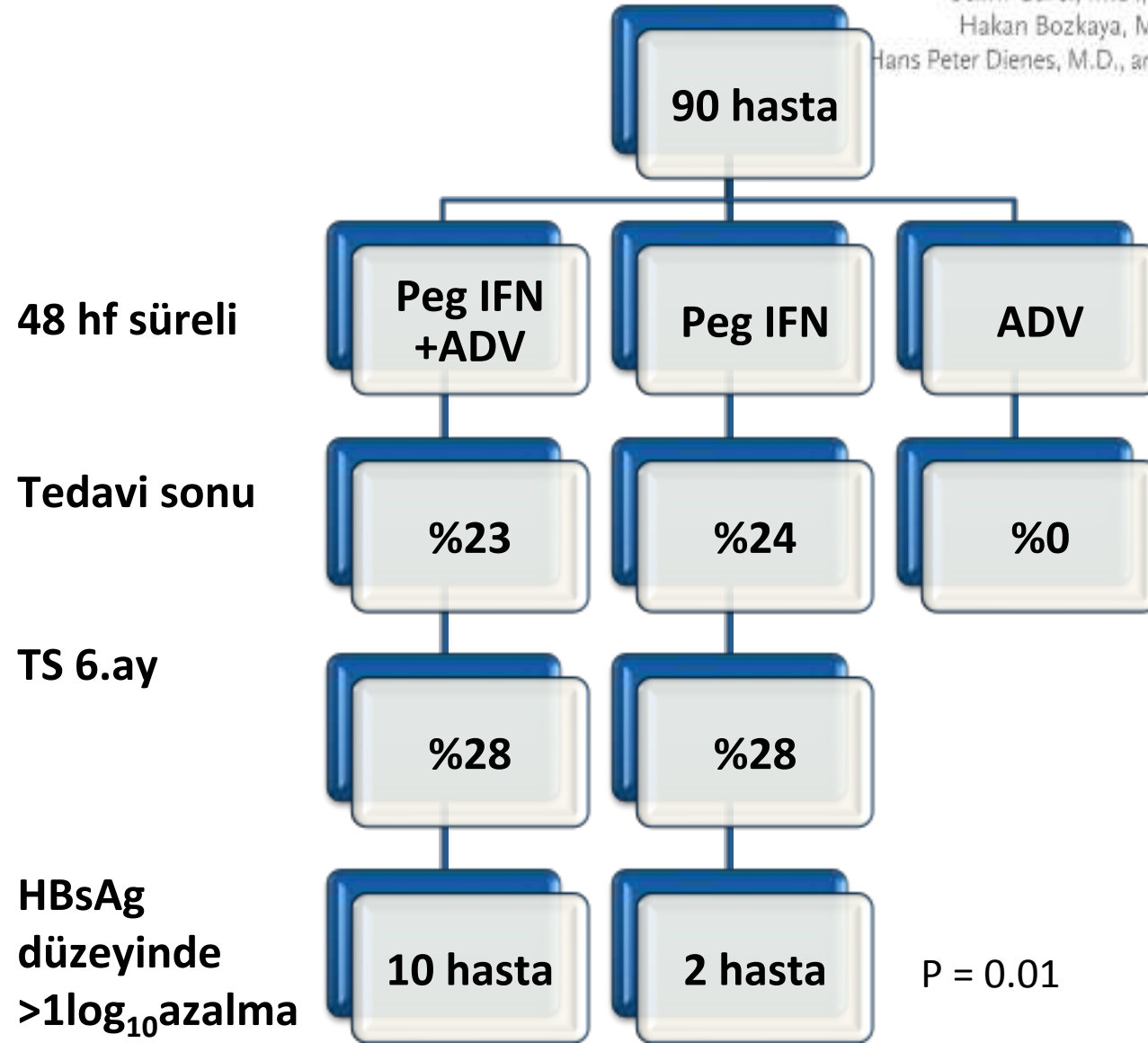
**Peg IFN ile
KVY daha
yüksek
oranda !**

Standard and pegylated interferon therapy of HDV infection: A systematic review and meta- analysis

[J Res Med Sci. 2012 Oct; 17\(10\): 967-974.](#)

Peginterferon plus Adefovir versus Either Drug Alone for Hepatitis Delta

Heiner Wedemeyer, M.D., Cihan Yurdaydin, M.D., George N. Dalekos, M.D.,
Andreas Erhardt, M.D., Yilmaz Çakaloğlu, M.D., Halil Değertekin, M.D.,
Selim Gürel, M.D., Stefan Zeuzem, M.D., Kalliopi Zachou, M.D.,
Hakan Bozkaya, M.D., Armin Koch, M.D., Thomas Bock, M.D.,
Hans Peter Dienes, M.D., and Michael P. Manns, M.D., for the HIDIT Study Group*



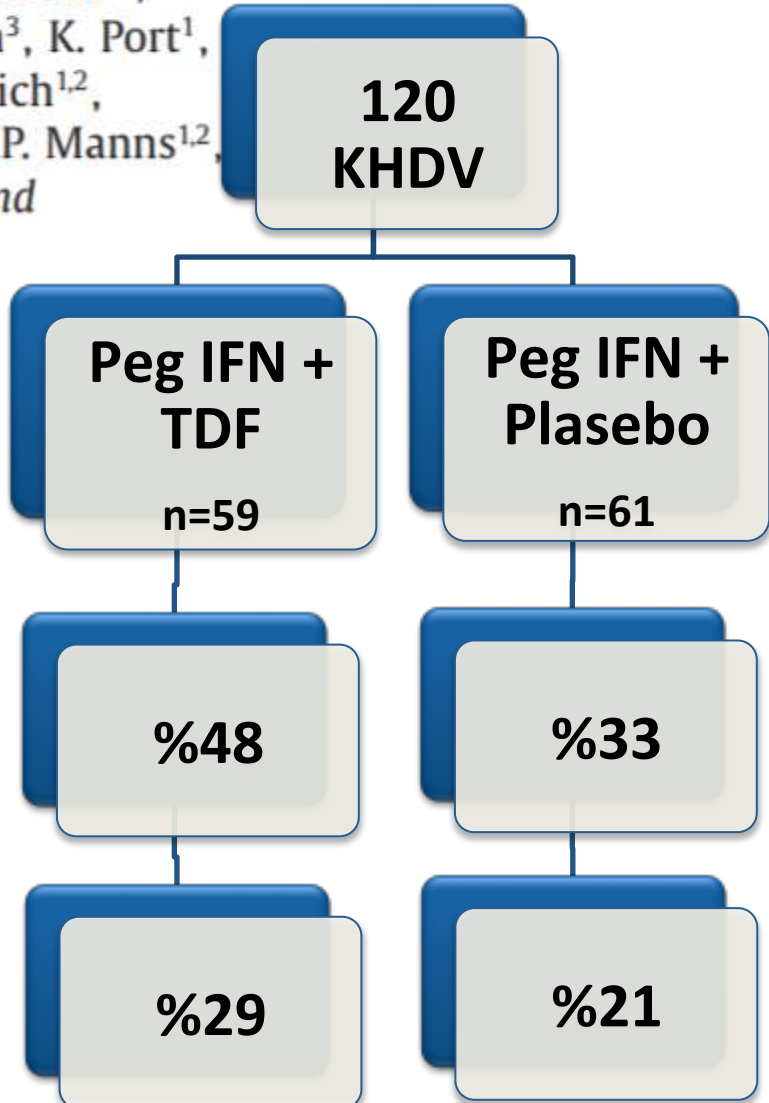
P = 0.01

N Engl J Med 2011;364:322-31.

PROLONGED THERAPY OF HEPATITIS DELTA FOR 96 WEEKS WITH PEGYLATED-INTERFERON- α -2a PLUS TENOFOVIR OR PLACEBO DOES NOT PREVENT HDV RNA RELAPSE AFTER TREATMENT: THE HIDIT-2 STUDY

H. Wedemeyer^{1,2}, C. Yurdaydin³, S. Ernst⁴, F.A. Caruntu⁵, M.G. Curescu⁶, K. Yalcin⁷, U.S. Akarca⁸, S. Gürel⁹, S. Zeuzem¹⁰, A. Erhardt¹¹, S. Lüth¹², G.V. Papatheodoridis¹³, O. Keskin³, K. Port¹, M. Radu⁵, M.K. Celen⁷, R. Ildeman³, J. Stift¹⁴, B. Heidrich^{1,2}, I. Mederacke², S. Hardtke^{1,2}, A. Koch⁴, H.P. Dienes^{2,14}, M.P. Manns^{1,2}, HIDIT-2 Study Group. ¹Gastroenterology, Hepatology and

Peg IFN + TDF 96 hf süre verilmesi tedavi sonrası relapsı önlemez 48 hf halen standart tedavidir



TS Yanıt

Tedavi sonrası 6.ay

Pegylated Interferon α Therapy in Chronic Delta Hepatitis: A One-Center Experience

Ibrahim Halil Bahcecioglu^{1*}; Murat Ispiroglu¹; Ulvi Demirel¹; Mehmet Yalniz¹

- 63 hasta KHD' li, 12 ay süreli Peg IFN alfa 2a/2b
- 56 tedaviyi tamamlayan hasta
- TS HDV RNA veya HDV RNA+HBV DNA negatifliği %32
- **Tedavisiz 6.ayda;** HDV RNA veya HDV RNA+HBV DNA negatifliği %19.6
- **Tedavi tamamlanması sonrası 6.ayda HBV DNA' nın tekrar pozitifleşmesi %19.6**

Late HDV RNA Relapse After Peginterferon Alpha-Based Therapy of Chronic Hepatitis Delta

Benjamin Heidrich,^{1,2,11} Cihan Yurdaydin,³ Gökhan Kabaçam,³ Boris A. Ratsch,⁴ Kalliopi Zachou,^{1,5}
Birgit Bremer,¹ George N. Dalekos,⁵ Andreas Erhardt,⁶ Fehmi Tabak,⁷ Kendal Yalcin,⁸ Selim Gürel,⁹
Stefan Zeuzem,¹⁰ Markus Cornberg,^{1,11} C.-Thomas Bock,⁴ Michael P. Manns,^{1,2,11}
Heiner Wedemeyer,^{1,2,11} for the HIDIT-1 Study Group

- Peg IFN tedavisinin uzun süreli sonucunu gözlemlemek
- HIDIT-1 çalışmasındaki 77 vakanın retrospektif değerlendirmesi (%75' inde veri mevcut ve median takip 4.5 yıl)
- ADV alan hasta grubuna Peg IFN tedavisi veriliyor
- Uzun süreli takipte **%10 HBsAg kaybı**
- 16 hasta peg IFN tedavisi sonrası 6 ayda HDV RNA neg
- Bunların dışında **9 hasta uzun süreli izlemde HDV RNA (+), 7 hasta en son vizitte HDV RNA (+)**
- TEDAVİ SONRASI YILLIK %2.5, SİROTİK HASTALARDA %4.5 KC İLİŞKİLİ OLAY !

Tedaviye yanıt prediktörleri

Interferon Treatment Duration in Patients With Chronic Delta Hepatitis and its Effect on the Natural Course of the Disease

Cihan Yurdaydin,^{1,2} Onur Keskin,¹ Çağdaş Kalkan,¹ Fatih Karakaya,¹ Aysun Çalışkan,¹ Gökhan Kabaçam,¹ F. Oğuz Önder,¹ Senem Karataylı,² Ersin Karataylı,² Xheni Deda,¹ Hakan Bozkaya,¹ A. Mithat Bozdayı,² and Ramazan Idilman^{1,2}

- Tedavinin 6. ayında HDV RNA'da 1 log'dan fazla düşüş yoksa tedaviye cevap verme olasılığı düşük

Comparison of the efficacy of 12 months and longer courses of interferon therapy for the treatment of chronic delta hepatitis: a retrospective cohort study


Ozlem Mutluay Soyer, Bulent Baran, Aslı Ciftcibasi Ormeci, Suut Gokturk, Esra Aydın, Derya Onel, Mine Gulluoglu, Cetin Karaca, Filiz Akyuz, Kadir Demir, Fatih Besisik & Sabahattin Kaymakoglu

- Standart / Peg IFN alan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi
- G I ≤ 12 ay tedavi alanlar (n=14)
- G II >12 ay tedavi alanlar (n=51)
- Tedavisiz 24.hf virolojik cevap %7 vs %41 (p=0.02)
- Nüks oranları %66 vs % 17
- Uzun süreli takipte HDV RNA negatifliği %7 ve %37 (p=0.04)
- **Tedavinin 6.ayında HDV RNA (-)liği, TS 6.aydaki negatiflik için tek parametre (p=0.005)**

POSTGRADUATE MEDICINE, 2016

<http://dx.doi.org/10.1080/00325481.2016.1175310>

KHD Tedavisi

- Günümüzde geçerli tedavi Peg IFN alfa
- 1 yıl süre ile
- İki yıllık tedavi > 1 yıl 
- Eksper görüşü ve bazı vaka takdimleri uzun süreli interferon tedavisini destekler nitelikte

Tedavi ile sađlananlar

Dekompanse siroz geliřimi

Karaciğer nakil ihtiyacı

Mortalite oranı

azalır

- Peg IFN alfa tedavisinin kontrendikasyonları, yan etkileri, takip kriterleri

- IFN / Peg IFN tedavisi sırasında bazı hastalarda şiddetli ALT alevlenmeleri

YAKIN İZLEM

- Sirotik hastalarda dekompanzasyon açısından dikkat !
- Lamivudin, ribavirin, famsiklovir gibi ilaçların etkinliği gösterilememiştir

- Tedavide öncelikle biyokimyasal ve virolojik yanıtlar değerlendirilmelidir
- Başarılı KHD tedavisinde beklenen seyir:

HDV RNA }
HBsAg } **kaybı**

Anti-HBs pozitifleşmesi

- Tedaviye başarılı cevap kriteri : Tedavisiz dönemde devam eden HDV RNA negatifliği
- **Viral yük negatifliği ≠ Kür**

HDV Tedavisi ve KVY

- Tedavi sonunda :
 - HDV RNA'da en az 2 log düşüş olanlar
 - HDV RNA negatif olup, sonra nüks edenler tedaviyi kesmeden devam etme veya nüks anında tekrar tedaviye başlanması
- Tedavi kesildikten sonra en az 3 yıl süre ile nüks açısından izlem
- KVY yerine süre giden virolojik yanıt ?

Understanding early serum hepatitis D virus and HBsAg kinetics during pegylated interferon-alfa therapy via mathematical modeling

Jeremie Guedj^{1,2,3}, Yaron Rotman⁴, Scott J. Cotler⁵, Christopher Koh⁴, Peter Schmid⁶, Jeff Albrecht⁶, Vanessa Haynes-Williams⁴, Jake T. Liang⁴, Jay H. Hoofnagle⁴, Theo Heller^{4,*}, and Harel Dahari^{1,5,*}

IFN tedavisi altında HBsAg ve HDV kinetiklerinin matematiksel modellenmesi

10 hasta PegIFN- α 2a tedavisinin ilk 28 hf

3 hasta komple virolojik yanıtı (Tedavisiz 6.ayda HDV RNA neg, HBsAg kaybı ve antiHBs serokonversiyonu var)

- Tedavinin 9.gününe kadar HDV düzeyinde deęişiklik yok
- Sonrasında HDV bifazik tarzda azalıyor, hızlı ilk faz 25 gün, takiben daha yavaş düşüş veya plato fazı
- Median serum HDV yarı ömrü 2.9 gün, HDV klirensi 10^{10} virion/gün.
- 2.plato fazlı hastaların hiçbirinde yanıt yok ve
- HBsAg kinetiklerindeki düşüş HDV düşüşü ile paraleldi ve HDV' nin ana kaynağı olan HBsAg üreten enfekte hücrelerle uyumlu idi.
- IFN lambda-3 polimorfizmi (rs12979860) ile kinetik parametreler arasında ilişki saptanmamış
- **Plato fazı cevapsızlığı öngördürecek bir özellik**
 - **Tedavinin erken kesilmesi ?**

HBsAg kinetics in chronic hepatitis D during interferon therapy: on-treatment prediction of response

G. A. Niro*, A. Smedile†, R. Fontana*, A. Olivero†, A. Ciancio†, M. R. Valvano*, F. Pittaluga‡, N. Coppola§, H. Wedemeyer¶, K. Zachou**, A. Marrone††, M. Fasano‡‡, G. Lotti§§, P. Andreone¶¶, A. Iacobellis*, A. Andriulli* & M. Rizzetto†

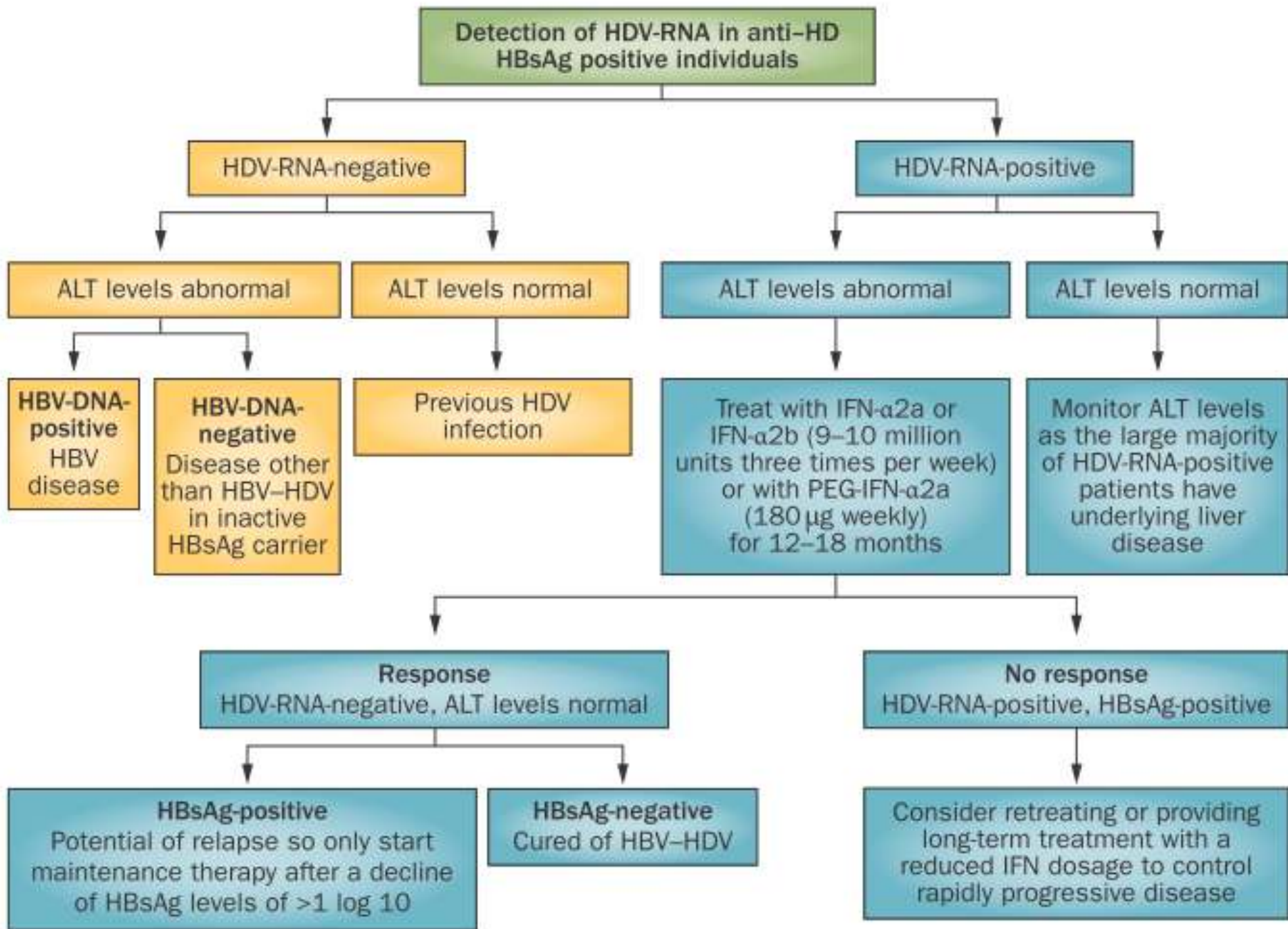
	HBsAg kantitasyonu		HDV RNA	
	Bazal	Ted.6 ayı	Bazal	Ted.6 ayı
n=14 HBsAg ve HDV RNA (-)	1187	<1000 IU/mL	188.663 IU/mL	Saptanamaz
n=12 HBsAg(+) HDV RNA(-)	7031	Belirgin azalma	171.405 IU/mL	Belirgin azalma
n=36 Yanıtsız HDV RNA(-)	6577	Azalma yok	676.319 IU/mL	Bazal düzeylerde

Serum HBsAg azalması HDV RNA negatifleşmesi için önemli gösterge
Kantitatif HBsAg ölçümü PegIFN tedavisinin devamına veya
uzatılmasına karar vermede anlamlı

- Her ne kadar yapılan çalışmalarla HBsAg kinetikleri ile olan ilişkiler gösterildi ise de yan etki ve tolerans problemi olmayan durumlarda **pegIFN alfanın erken kesilmesi önerilmemektedir.**
- **HBV DNA >2000 IU/ml sebat ediyorsa NA tedavisi !**
- HBV DNA saptanabilir düzeyde olan dekompanze kc hst olan tüm hastalarda NA tedavisi dřnlmelidir

EASL 2017

- Peg IFN etkinliği gösterilmiş tek tedavi
 - Tedavi sonrası KVV %25
 - Tedavisiz 6.aydan uzun süreli izlemde yanıtlı hastaların %50' sinde nüks
- HBsAg pozitifliği devam ettiği sürece nüks açısından izlem gerekli
- HBsAg kaybı HDV enfeksiyonunda kür sayılabilecek nokta (%10)



Targeting Hepatitis D

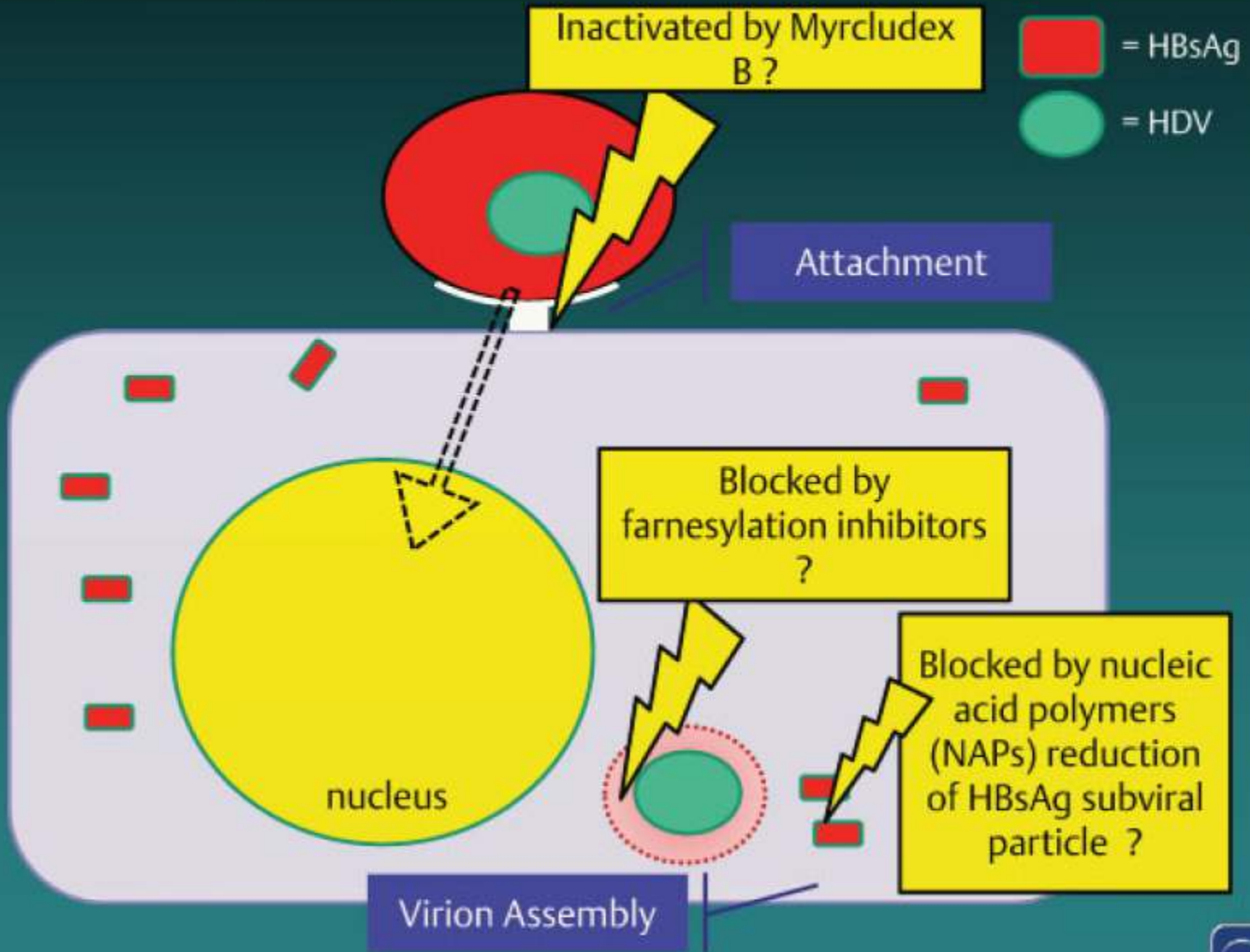
Mario Rizzetto, MD¹

¹Division of Gastroenterology, University of Torino, Torino, Italy

Semin Liver Dis 2018;38:66–72.

-
- Yeni tedavilere olan ihtiyaç çok net !

HDV: new therapeutic targets



HDV ve KÜR !?!?

- Hepatit D, karaciğer ilişkili mortalitesi en yüksek olan viral hepatit tipidir.
- Prenylation inhibitörleri
Giriş yolu inhibitörleri
Nükleik asid polimeraz blokerleri
- Ciddi yan etkiler ve uzun dönem takiplerde görülen relaps mevcut.
- Acil olarak yeni tedavi seçeneklerine ihtiyaç var.

G-

Teşekkürler