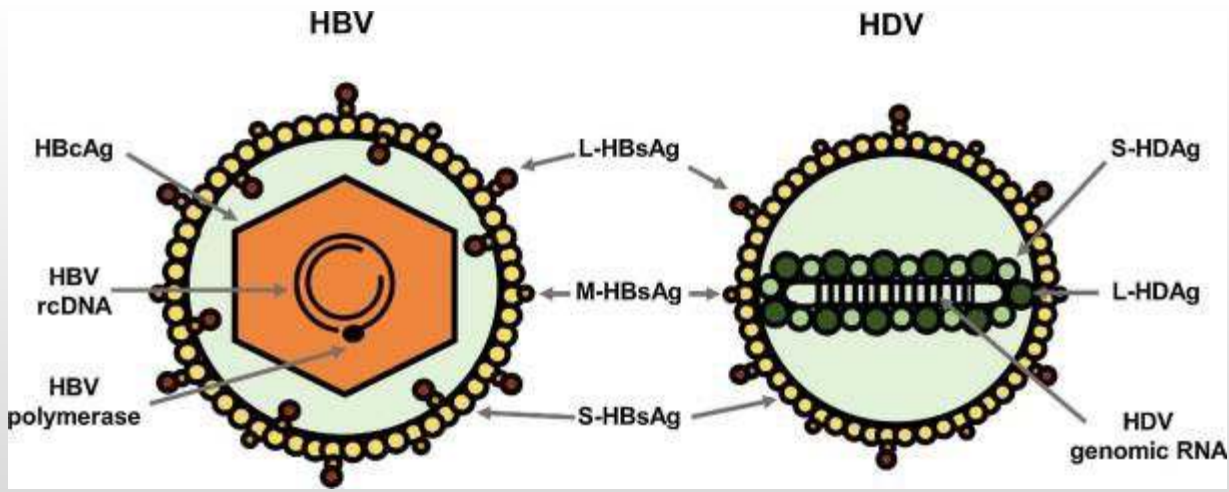
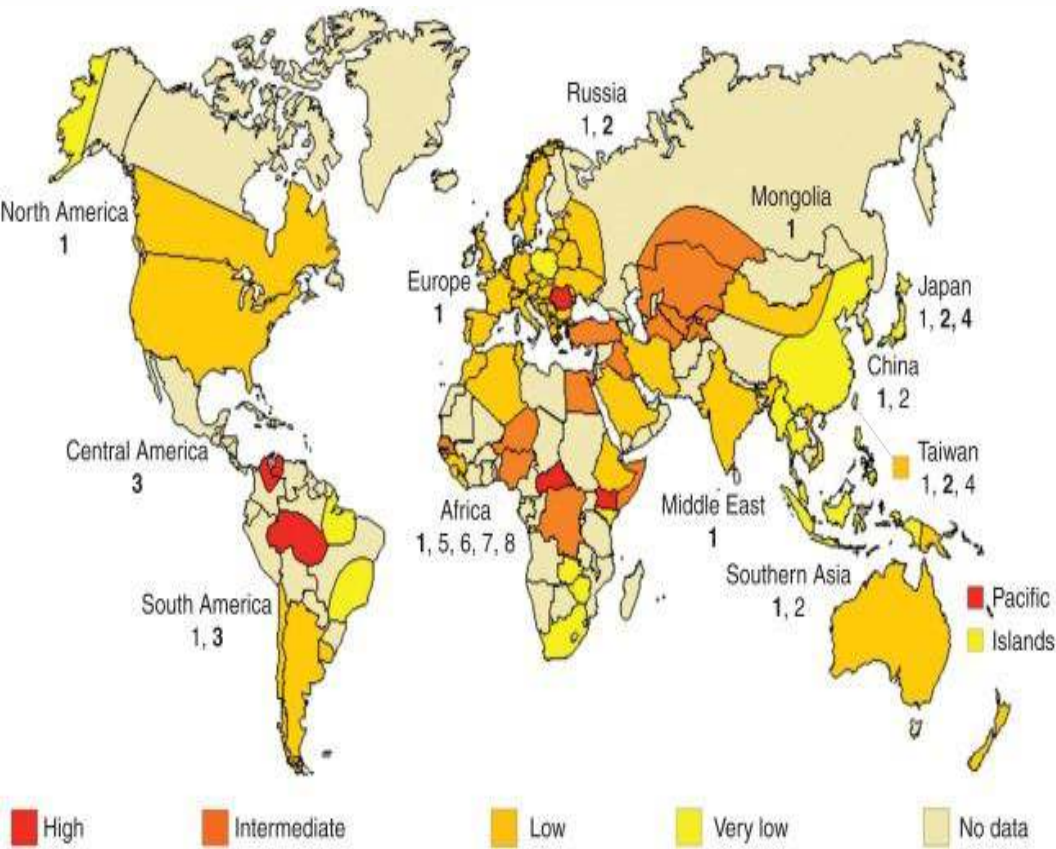


Zor hepatit Olguları HBV/HDV

Doç Dr Ayhanım Tümtürk
Ankara Şehir Hastanesi



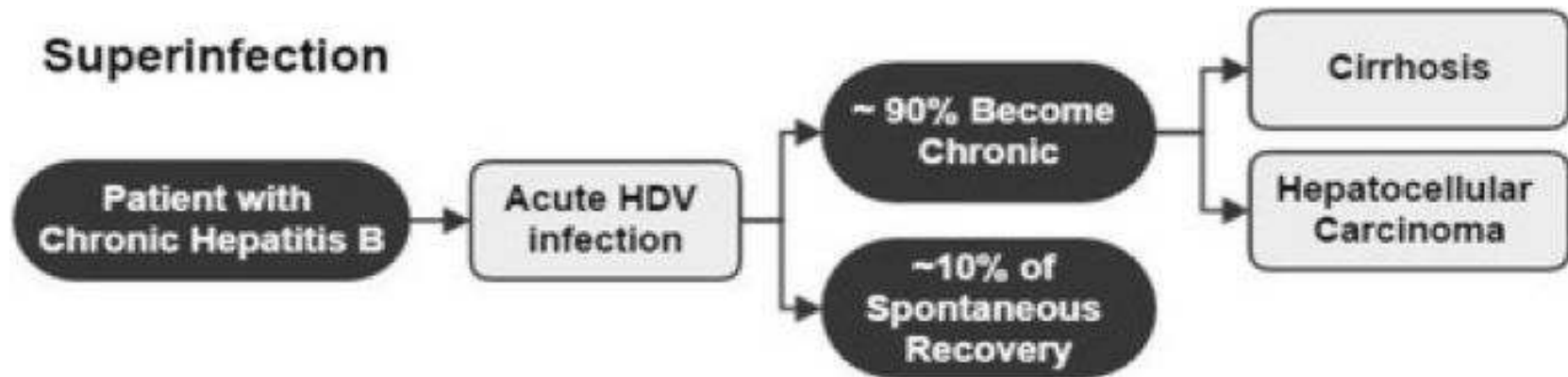
- Hepatit delta virüsü (HDV), yalnızca hepatit B virüsü (HBV) olan bireyleri enfekte edebilen küçük, defektif bir RNA virüsüdür
- Prevalansı %5-10, 240 milyon hepatit B taşıyıcısı —> 15-20 milyon HDV
- Demografik olarak, erkekler kadınlardan iki kat fazla etkileniyor.



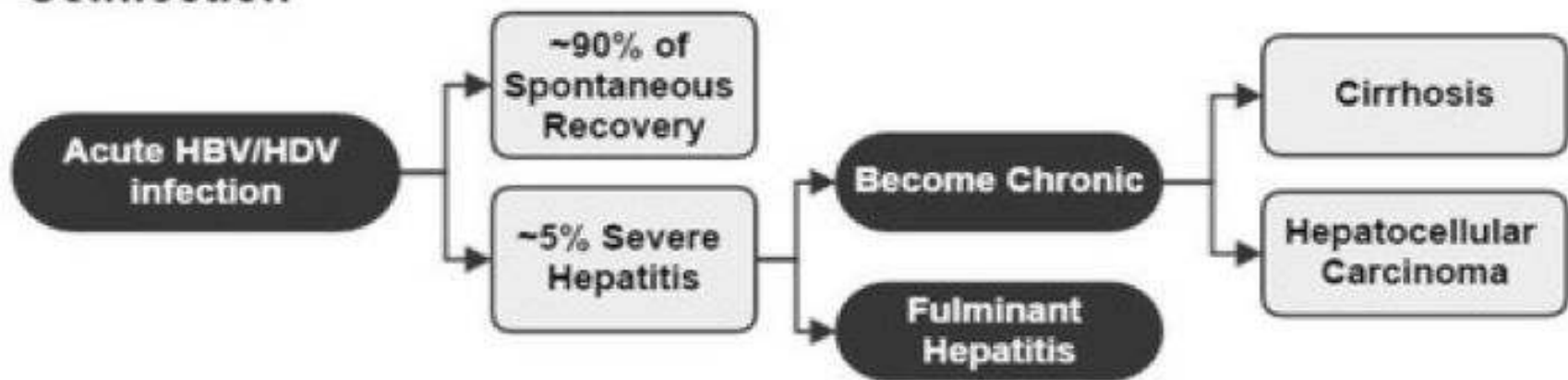
- Son derece heterojen sekiz HDV genotipi vardır
- Genotip 1 dünya çapında mevcuttur ve Avrupa ve Kuzey Amerika'da baskın virüştür
- Genotip 3 Güney Amerika'da tanımlanırken
- 2 ve 4 genotipleri Doğu Asya'da yaygındır

➤ Türkiye orta endemisite alanında, en yaygın genotip genotip 1


Superinfection



Coinfection



Koinfeksiyon ve süperinfeksiyona yönelik belirteçler

	<u>Koinfeksiyon</u>	<u>Süperinfeksiyon</u>
➤ HDV infeksiyonu	akut	akut veya kronik
➤ anti-Hbc IgM	 pozitif	negatif
➤ HDV RNA	geçici	kalıcı ve yüksek
➤ anti-HDV IgM	geçici	kalıcı
➤ anti-HDV IgG	geç görünüm ve düşük	kalıcı ve yüksek

Olgu 1- HG

- 51 yaşında kadın hasta
- Ev hanımı
- Öyküsünde DM mevcut
- 3 yıldır bilinen delta+kr hep B hastası
- 3 yıl önce dış merkezde 1 yıl süreyle pegile interferon alfa tedavisi almış
- Hasta halsizlik, çabuk yorulma şikayeti ile polk kontrolüne geliyor

Başvuru Tarihinde Biyokimyasal Testler

ALT: 112 U/L

AST: 94 U/L

T. Bil /D bil: 0.9/0.3 mg/dl

GGT: 145 U/L

Albumin: 4 gr/dl

WBC: 5,7 ($10^3/uL$)

HGB: 12.8 g/dl

PLT: 163 ($10^3/uL$)

Başvuru Tarihi Serolojik Testler

Hbs ag: pozitif

anti Hbs: negatif

Anti Hbc IgM: negatif, Anti Hbc IgG:pozitif

HBe ag: negatif, anti Hbe: pozitif

Anti HDV: pozitif

anti HAV IgG: pozitif

anti HCV: negatif

Anti HIV: negatif

HDV RNA(PCR): 150 000 000 IU/ml (kantitatif)

HBV DNA : negatif

Otoimmün markırları : negatif (ANA, AMA, Anti ds-DNA)

Olgu-1

Hepatobilier USG

Karaciğer boyutları normal sınırlarda. Parankim ekojenitesi granüller yapıda olup yer kaplayan solid veya kistik lezyon izlenmemiştir. Vena porta normal genişliktedir. İntraabdominal serbest mayi yoktur.

SUT

1. 4.2.13.2 - Kronik Hepatit D (=Delta) tedavisi

2. (1) Delta ajanlı Kronik Hepatit B tanısı konmuş anti HDV(+) hastalarda interferon veya pegile interferonlar, kronik hepatit B'deki kullanım süre ve dozunda kullanılabilir. Bu hastalardan Kronik Hepatit B tedavi koşullarını taşıyanlarda tedaviye oral antiviral ilaçlardan biri eklenebilir. (Anti HDV(+) ve HBV DNA sonucu reçete veya raporda belirtilir.)

3. İnterferonlar ve pegile interferonlar kronik hepatit B hastalarında en fazla 48 hafta süreyle kullanılabilir.

SUT' ta yer almayan bazı durumlarda endikasyon dışı ilaç kullanımı gerekebilmektedir.

*Delta hepatit tedavi süresi uzatılması

TC.Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu
posta yada internet adresi (www.iegm.gov.tr) üzerinden
hekimin bizzat başvurusu gerekmektedir

*Endikasyon dışı ilaç kullanım formu

*Bilgilendirilmiş hasta onam formu

*Konu ile ilgili literatürler eklenerek

➤ Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz kurumuna başvurarak 48 hafta süreyle pegile interferon alfa2b endikasyon dışı ilaç kullanma raporu çıkarıldı.

➤ Hastaya 1x120 mcg INF alfa 2b tedavisi başlandı

Tedavinin 6. ayında

ALT: 51 U/L

AST: 81 U/L

GGT:177 U/L

ALP: 247 U/L

Albumin: 2.4 gr/dl

Glukoz:302 mg/II

T. B.L/D. BİL: 0.83/0.35mg/dl

Alfa feto protein:4.45

WBC: 3,3 ($10^3/uL$)

HGB:11,6 g/dl

PLT: 72 ($10^3/uL$), HDV RNA: 8.3×10^5

*Hasta şeker regülasyonu için endokrin polk yönlendiriyor

Tedavinin 1. Yılında

ALT: 42 U/L

AST: 53 U/L

GGT: 77 U/L

ALP: 107 U/L

Albumin: 2.5 gr/dl

Glukoz: 263 mg/ll

T. B.L/D. BİL: 0.93/0.17 mg/dl

Alfa fetoprotein: 4.45

WBC: 3,7(10^3 /uL)

HGB: 11,5 g/dl

PLT: 60 (10^3 /uL) HDV RNA: 3.9×10^2

Abd USG: KC Eko yapısı granüler, yer kaplayan kitle yok, iç kenarlar irregüler, vena porta açık, dalak 140 cm, intraabdominal serbest mayi yok.

- Hasta tedavi bitimini takiben 1.5 yıl kontrole gelmedi
- Ocak 2018 hasta acil servise dispne şikayeti ile başvuruyor
 - AST: 2200 U/L
 - ALT: 1580 U/L
 - T Bil: 27.7 mg/dl
 - D. Bil: 13.5 md/dl
 - Albümin: 1.5 gr/dl
 - INR: 2.81
 - a PTT: 70.2
 - Na: 147

Abd BT:

Karaciğer konturları hafif lobüledir (Kronik parankimal hastalık)

Karaciğerde segment 4 kubbe düzeyinde karaciğer parankimine göre hafif hiperdens olarak izlenen 33x32 mm boyutlarında lezyon alanı mevcuttur (HCC?)

Perikolesistik alanda, perihepatik alanda, perisplenik alanda, omentumda ve pelviste en derin cepte pelviste 8.5 cm olan serbest sıvı

Dalak boyutu 170 cm olup artmıştır

Torax CT:

Sağ hemitoraxta en derin cepte 62 mm olan masif plevral efüzyon ve komşuluğunda segmenter atelektazi, mediastinal yapılar sola yer değiştirmiştir

Child-Pugh Sınıflaması

Parametre	1 Puan	2 Puan	3 Puan
Bilirubin, mg/dL	< 2.0	2.0-3.0	> 3.0
Albumin, g/dL	> 3.5	2.8-3.5	< 2.8
Prothrombin zamanı, saniye	< 4.0	4.0-6.0	> 6.0
Asit	yok	Hafif	Orta
Ensefalopati, grade	Yok	I-II	III-IV

Grade	Total Puan	Cerrahi Risk	2-Y, Sağkalım, %
A (well-compensated disease)	1-6	İyi	85
B (significant functional compromise)	7-9	Orta	60
C (decompensated disease)	10-15	Kötü	35

Viral hepatit zemininde child C siroz tanısı ile hasta yatırılıyor

- Albümin 1.5 gr/dl olması üzerine albümin tedavisi 1x100 mg
- %5 dextroz mayi tedavisi,
- Duphalac lavman 2x1 başlanıyor



Bilurubin değerleri belirgin artan, encephalopati bulguları gelişen ve nefes darlığı derinleşen hasta yoğun bakıma alınıyor

- Hasta transplantasyon açısından değerlendiriliyor, hasta yakınları canlıdan transplantasyon için hazırlıklara başlıyor



- Takibinde ciddi dispnesi olması üzerine elektif entübe ediliyor



- Hasta yatışının 6. gününde kardiyak arrest gelişiyor, müdahalelere yanıt vermeyen hasta kaybediliyor

- HDV klinik olarak önemlidir çünkü HBV replikasyonunu baskılamasına rağmen, siroza ve hepatik dekompanseasyona hızlı ilerleme ile ciddi karaciğer hastalığına neden olabilir,
- Hafif hastalıktan fulminan karaciğer yetmezliğine kadar değişen klinik

- Fulminan hepatit D'nin klinik seyri 4 ila 30 gün
- Transplantsız sağkalım % 20 kadar düşük
- Son dönem karaciğer hastalığı, HCC veya HDV'ye bağlı fulminan hepatiti olan hastalar için tek kesin tedavi karaciğer nakli

A 28-Year Study of the Course of Hepatitis Δ Infection: A Risk Factor for Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma

RAFFAELLA ROMEO,* ERSILIO DEL NINNO,* MARIAGRAZIA RUMI,* ANTONIO RUSSO,[‡] ANGELO SANGIOVANNI,* ROBERTO DE FRANCHIS,[§] GUIDO RONCHI,* and MASSIMO COLOMBO*

**A. M. Miglavacca Center, First Division of Gastroenterology, IRCCS Maggiore Hospital, University of Milan, Milan; [‡]Unit of Epidemiology and Medical Statistics, San Carlo Borromeo Hospital of Milan, Milan; and [§]Third Division of Gastroenterology, IRCCS Maggiore Hospital, University of Milan, Milan, Italy*

İtalya'da yapılan bir çalışmada,

➤ Kalıcı HDV replikasyonu, sırasıyla% 4 ve% 2.8'lik yıllık oranlarda siroza ve HCC'ye yol açar

➤ KHD'de, altta yatan HDV'nin replikasyonunun, ölümlerin tek bağımsız öngörücüsü olduğu tespit edilmiş

OLGU-2

RÇ, 50 Yaş, erkek hasta

- 2014 yılında böbrek kisti ameliyatı geçiriyor
- Operasyon öncesi HBV+HDV olduğu anlaşılıyor
- Hastanın kronik ek hastalığı yok
- 2014-tenofovir +1 yıl süreyle Peg IFN tedavisi görüyor
- 2016-tenofovir tedavisine devam ederken KC enzimlerinde yükseklik saptanıyor, HDV RNA 2.7×10^3 olması üzerine 1 yıl süreyle tekrar Peg IFN tedavisi alıyor
- Tedavi sonunda HDV RNA(-)

➤ Hasta 2021 yılında halsizlik şikayeti ile polk kontrolüne geliyor

HbsAg:Pozitif
(4391)
antiHbs:Negatif
Hbe Ag :Negatif
anti Hbe:Pozitif
antiHbcIgM:Negatif
antiHbcIgG:Pozitif
antiHCV: Negatif

ALT: 253U/L
AST: 124U/L
GGT: 60U/L
ALP: 105U/L
T.BİL: 0.84mg/dl
D.bil: 0.13mg/dl
Albümin: 44g/L
AFP: 4.3mg/dl

➤ Hastanın alkol ve ilaç öyküsü yok

PR3 ANCA: Negatif, MPO ANCA: Negatif
Anti mitokondrial antikor(AMA): Negatif, Antinükleer antikor(ANA):
Negatif
Antigliadin IgG: Negatif, Antigliadin IgA: Negatif

➤ PT%: 94, PT INR: 1.09, aPTT: 49.7 ↗ (27-45sn)

➤ HBV-DNA: Negatif, HDV-RNA: 621 IU/ml

ABD USG: KC boyutu 180mm, parankimi homojen, parankimde yer kaplayan lezyon saptanmamıştır. Portal ve hepatik venöz sistem doğal. İntrahepatik safra yolları ve koledok proksimali tabiidir.

Ten-year follow-up of a randomized controlled clinical trial in chronic hepatitis delta

Anika Wranke ¹, Svenja Hardtke ^{1 2}, Benjamin Heidrich ^{1 2}, George Dalekos ³, Kendal Yalçın ⁴, Fehmi Tabak ⁵, Selim Gürel ⁶, Yılmaz Çakaloğlu ⁷, Ulus S Akarca ⁸, Frank Lammert ⁹, Dieter Häussinger ¹⁰, Tobias Müller ¹¹, Michael Wöbse ¹, Michael P Manns ^{1 2}, Ramazan Idilman ¹², Markus Cornberg ^{1 2}, Heiner Wedemeyer ^{2 13}, Cihan Yurdaydin ^{12 14}

Affiliations + expand

PMID: 32707605 DOI: 10.1111/jvh.13366

- Saptanamayan HDV RNA'nın korunması karaciğer hastalığının komplikasyonlarının önlenmesinin habercisi olabilir.
- Bununla birlikte, HDV için bu bir tedaviye eşdeğer değil, çünkü virüs, en hassas HDV RNA ölçümlerinin çok altındaki titrelerde enfektif kalabilir.
- Bu gözlemi desteklemek için, viral relaps, tedavinin kesilmesinden 9 yıl sonrasına kadar bildirilmiştir.

TEDAVİ

➤ HDV enfeksiyonu için FDA onaylı bir tedavi olmamasına rağmen, uzman kılavuzlar peginterferon kullanımını önermektedir

- 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;67:370–398.
- Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology* 2016;63:261–83.

➤ 24 haftalık peginterferon tedavisindeki HDV RNA seviyeleri, bir yıllık tedaviye yanıtı tahmin edebilir

- Keskin O, Wedemeyer H, Tuzun A, et al. Association Between Level of Hepatitis D Virus RNA at Week 24 of Pegylated Interferon Therapy and Outcome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:2342–49 e1-2.


➤ IFNa tedavisi ile HDV RNA'daki düşüşlerin, HDV RNA negatifliği elde edilmemiş olsa bile, KHD'de iyileşmiş sağkalım ile ilişkili olduğu bildirilmiştir

Wranke A. et al. Antiviral treatment and liver-related complications in hepatitis delta. *Hepatology*. 2017; 65: 414-425



Yurdaydin C. et al. Interferon treatment duration in patients with chronic delta hepatitis and its effect on the natural course of the disease. *J Infect Dis*. 2018; 217: 1184-1192

➤ HBsAg kaybı ve HDV RNA'nın sürekli baskılanması olarak tanımlanan tam bir virolojik yanıt, daha istenen bir tedavi son noktasıdır, ancak bu, 1 yıllık tedavide nadiren ortaya çıkar.

Heller T, et al. Long-term therapy of chronic delta hepatitis with peginterferon alfa. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40:93–104.

Original Article |  Free Access

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 ... [See all authors](#) 

First published: 22 July 2016 | <https://doi.org/10.1111/apt.13734> | Citations: 24

İtalya'dan yapılan bir çalışmada;
PegIFNa tedavisinden sonra HBsAg'yi temizleyen tüm hastaların tedavi sırasında 24. hafta HBsAg seviyeleri 1.000 IU / ml'den az bulunmuş

➤ Peginterferon alfa-2b, 1 yıl süreyle (1.5 ug / kg / hafta) uygulanmış ve bu, 14 hastanın 8'inde (% 57) serumda tespit edilemeyen HDV RNA ile sonuçlanmıştır, ancak medyan 16 aylık bir tedavi sonrası takip süresinden sonra, sürekli virolojik yanıt oranı % 43

Castelnaud C, Le Gal F, Ripault MP, et al. Efficacy of peginterferon alpha-2b in chronic hepatitis delta: relevance of quantitative RT-PCR for follow-up. *Hepatology* 2006;44:728–35

➤ Uzamış peginterferon monoterapisi 72 hafta boyunca çalışılmıştır ve bu, tedavinin sonunda hastaların %34'ünde düşük seviyeli veya tespit edilemeyen HDV RNA ile sonuçlanmıştır, ancak tedavi sonrası 24 haftalık takipte, hastaların sadece % 21'inde HDV RNA tespit edilemez bulunmuş

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.



HHS Public Access

Author manuscript

Aliment Pharmacol Ther. Author manuscript; available in PMC 2017 July 14.

Published in final edited form as:

Aliment Pharmacol Ther. 2014 July ; 40(1): 93–104. doi:10.1111/apt.12788.

Long term therapy of chronic delta hepatitis with peginterferon alfa

Theo Heller^{1,*}, Yaron Rotman^{1,*}, Christopher Koh^{1,*}, Shauna Clark¹, Vanessa Haynes-Williams¹, Rebecca McBurney², Peter Schmid³, Jeffrey Albrecht³, David E. Kleiner⁴, Marc G. Ghany¹, T. Jake Liang¹, and Jay H. Hoofnagle¹

¹Liver Diseases Branch, National Institute of Diabetes & Digestive & Kidney Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland ²Clinical Center, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland ³National Genetics Institute, Los Angeles, California ⁴Laboratory of Pathology, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

➤ 360 mcg / hafta'ya kadar artan dozlarla uzun süreli peginterferon alfa-2a, 5 yıla kadar çalışılmıştır, ancak bu, yanıt oranlarında iyileşme sağlamamıştır; hastaların sadece % 30'u, (HDV RNA negatifliği ve HBsAg serokonversiyonu olarak tanımlanan) tam bir virolojik yanıt

➤ 12 hafta sonra HBsAg düşüşü, uzun vadeli virolojik yanıt ile ilişkilendirilmiştir

ORIGINAL ARTICLE

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*

ABSTRACT

BACKGROUND

Chronic infection with hepatitis B virus and hepatitis delta virus (HDV) results in the most severe form of viral hepatitis. There is no currently approved treatment. We investigated the safety and efficacy of 48 weeks of treatment with peginterferon alfa-2a plus adefovir dipivoxil, peginterferon alfa-2a alone, and adefovir dipivoxil alone.

- HIDIT-1 çalışması, 90 hastayı adefovir, peginterferon ve kombinasyon tedavisini randomize etti
- Her iki peginterferon kolunda 48 haftalık tedavide medyan HDV RNA'da yaklaşık 2,5 log düşüş gözlemlendi ve bu hastaların ~% 25'i takipten sonraki 24 haftada HDV RNA negatifliğine ulaştı.
- Adefovir kolunda herhangi bir yanıt görülmedi

Peginterferon alfa-2a plus tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis D (HIDIT-II): a randomised, placebo controlled, phase 2 trial

Heiner Wedemeyer ¹, Cihan Yurdaydin ², Svenja Hardtke ³, Florin Alexandru Caruntu ⁴, Manuela G Curescu ⁵, Kendal Yalcin ⁶, Ulus S Akarca ⁷, Selim Gürel ⁸, Stefan Zeuzem ⁹, Andreas Erhardt ¹⁰, Stefan Lüth ¹¹, George V Papatheodoridis ¹², Onur Keskin ¹³, Kerstin Port ¹⁴, Monica Radu ⁴, Mustafa K Celen ⁶, Ramazan Idilman ¹³, Kristina Weber ¹⁵, Judith Stift ¹⁶, Ulrike Wittkop ¹⁷, Benjamin Heidrich ³, Ingmar Mederacke ¹⁴, Heiko von der Leyen ¹⁸, Hans Peter Dienes ¹⁶, Markus Cornberg ¹⁴, Armin Koch ¹⁵, Michael P Manns ¹⁹, HIDIT-II study team

Affiliations + expand

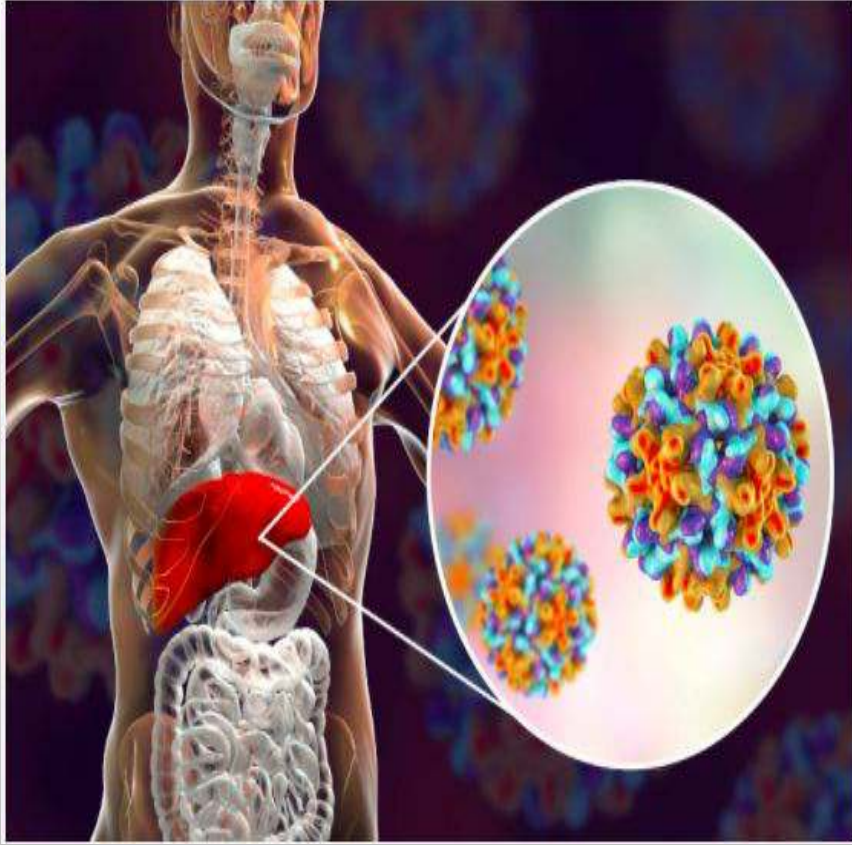
PMID: 30833068 DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30663-7

- HIDIT-2 nükleozid analogunun adefovirden tenofovire geçişini ve tedaviyi 48 haftadan 96 haftaya uzatmayı değerlendiren bir takip çalışması,
- Kalıcı yanıt oranlarında önemli bir iyileşme göstermedi

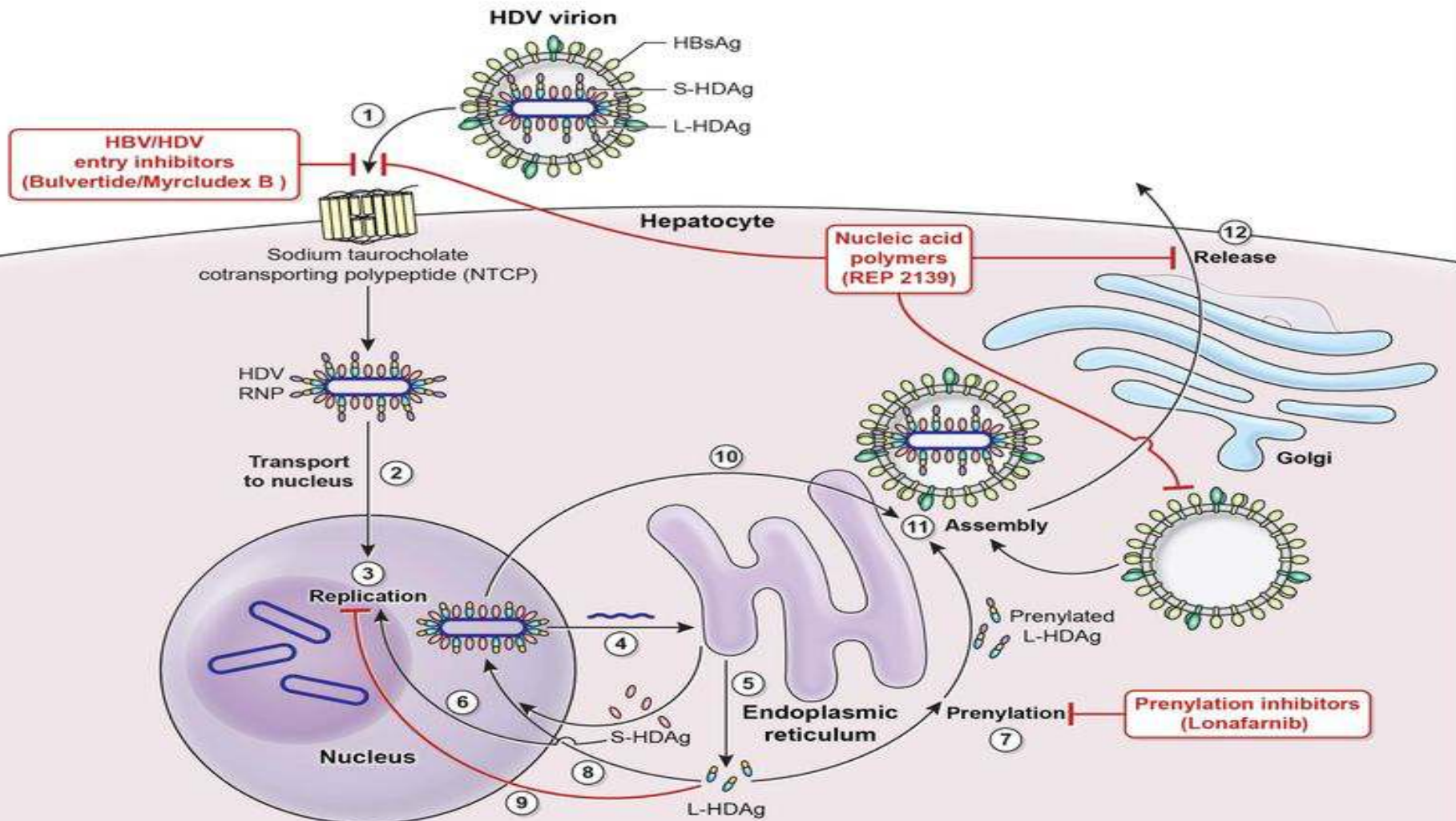
Uzun süreli IFN bazlı tedavinin hepatik fibroz, HDV RNA ve HBsAg klirensinin gerilemesi ile ilişkili olduğuna dair sınırlı ama ikna edici raporlar vardır

*Farci P, Niro GA.. Current and future management of chronic hepatitis D. *Gastroenterol Hepatol* 2018;14:342

*Lau DT, Kleiner DE, Park Y. et al. Resolution of chronic delta hepatitis after 12 years of interferon alfa therapy. *Gastroenterology* 1999;117:1229-33



HEPATIT D BEKLENEN YENİ TEDAVİLER



Bulevirtide/Myrcludex B (giriş inhibitörü)-Hepcludex

➤ NTCP (Sodium taurocholate co-transporting polypeptide) reseptör antagonisti

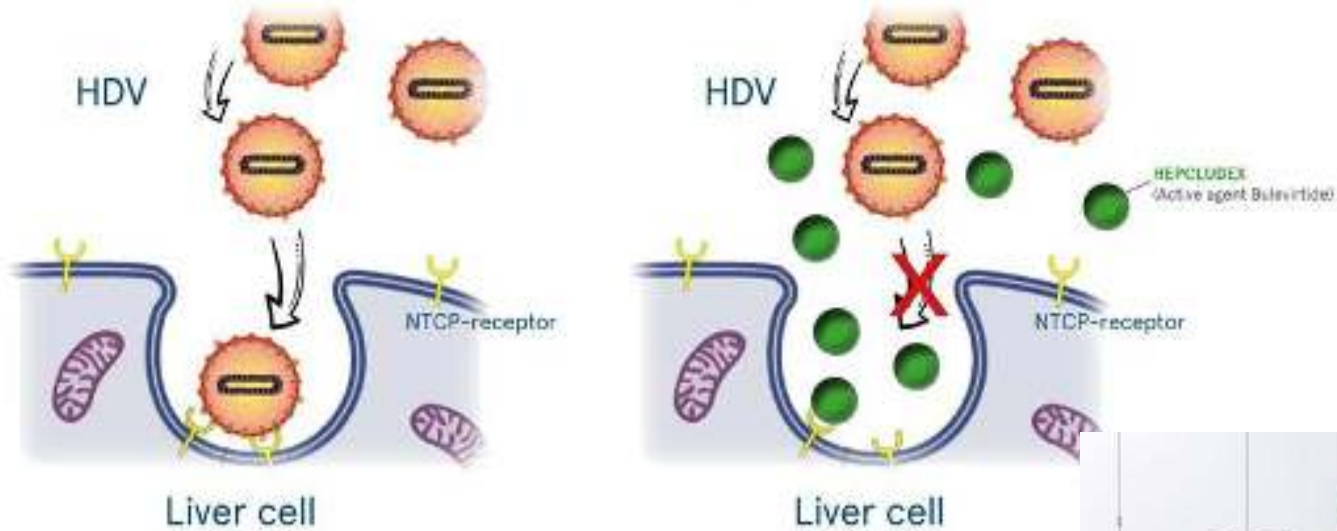
➤ Faz III, Temmuz 2020 de EMA tarafından koşullu; telafi HDV ted; onay aldı,

- Subcutan uygulama
- Genel olarak, iyi tolere edilir
- Safra asitlerinde artış, lokal yan reaksiyonlar
- Monoterapi: Serum HDV RNA ve ALT normalizasyonu, HBsAg üzerinde etki yok
- Kombinasyon (pegIFNa): HDV RNA ve HBsAg üzerinde daha güçlü etki

MECHANISM OF ACTION OF HEPCLUDEX

a) without therapy

b) with therapy



25 yıllık araştırma sonucu, Prof Stephan Urban ve ekibi geliştirdi



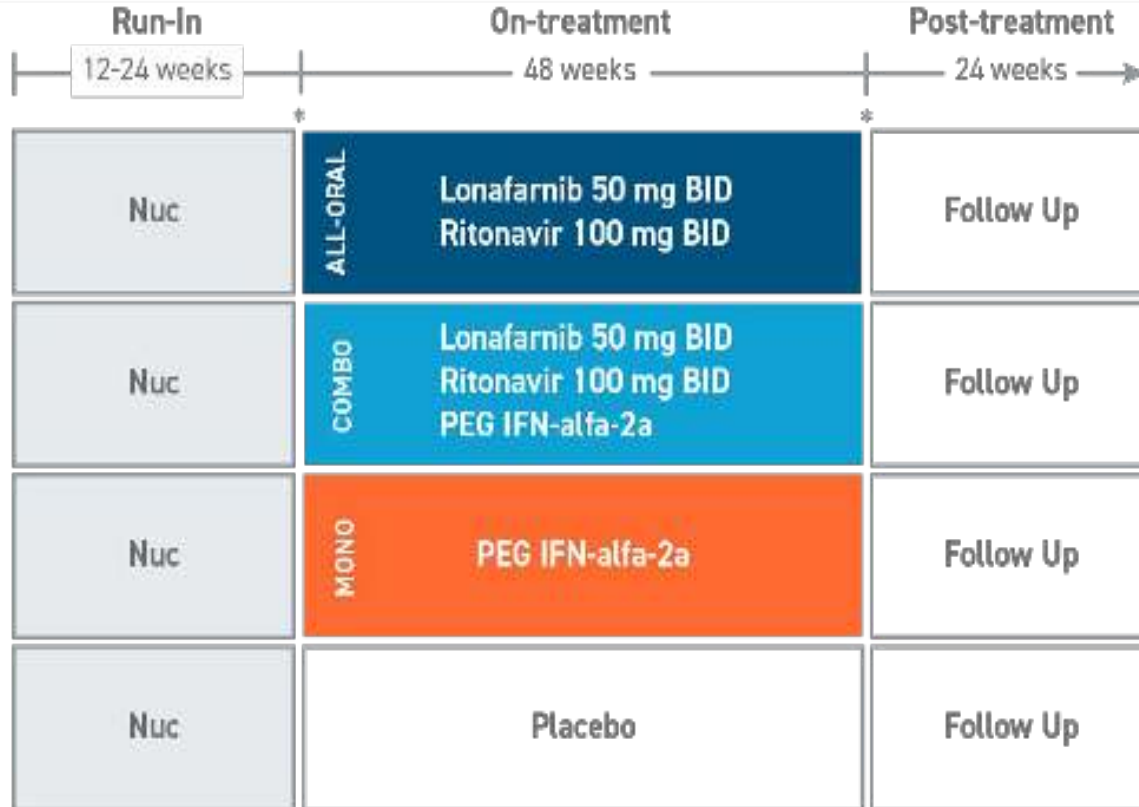
Lonafarnib (prenilasyon inhibitörü)

➤ Farnesil transferaz inhibitörü

➤ Faz III

- Oral uygulama
- Ritonavir ile güçlendirme, yan etkileri azaltır (GI yan etkileri)
- Monoterapi: HDV RNA düşüşü, HBsAg üzerinde etkisi yok
- Kombinasyon (pegIFNa): HDV RNA üzerinde daha güçlü etki
- Tedavi sonrası viral ve biyokimyasal alevlenmeler HDV RNA ve ALT yanıtı ile ilişkilidir

Lonafarnib, FAZ-III çalışma (D-LIVR) > 22 ülke , 100 merkezde devam ediyor



Primary Endpoint at Week 48

- >2 log decline in HDV RNA+
- Normalization of ALT

Secondary Endpoint at Week 48

- Histologic improvement
 - >2 point improvement in HAI inflammatory score
 - No progression in fibrosis
- Improvement of fibrosis

*biopsy

All patients will be run-in and maintained on background HBV nucleoside therapy

REP 2139 (nucleic acid polymers)

➤ Class I surface glycoproteins

➤ Faz II

- İntravenöz uygulama
- TDF ve pegIFNa ile kombinasyonda ALT alevlenmesi
- HDV RNA ve HBsAg üzerinde güçlü etki
- Şimdiye kadar sadece 12 hastadan alınan veriler

Epub 2018 Oct 5.

REP 2139: Antiviral Mechanisms and Applications in Achieving Functional Control of HBV and HDV Infection

Andrew Vaillant ¹

Affiliations + expand

PMID: 30199230 DOI: [10.1021/acsinfecdis.8b00156](https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.8b00156)

NAP'lerin etkilerini büyük olasılıkla HBsAg'nin esas olarak hepatositlerden subviral partiküller olarak salımını bloke ederek gösterir. HBsAg ekstrüzyonunun dolaşımında bloke edilmesinin, konakçı bağışıklık sisteminin HBsAg ile indüklenen inhibisyonunu önleyeceği ve HBV / HDV enfeksiyonunun konakçı immün kontrolünün yolunu açacağı varsayılmaktadır.

Vaillant A. REP 2139: antiviral mechanisms and applications in achieving functional control of HBV and HDV infection. *ACS Infect Dis* 2019;5:675-687

➤ Kompanse KHD olan **12 hasta**

- ilk 15 hf → REP 2139
- ikinci 15 hf → REP 2139 +PEG - IFN alfa 2a kombinasyonu
- 30 hafta sonra, REP 2139 uygulaması durduruldu
- sonraki 33 hf → PEG - IFN, (toplam 48 haftalık PEG - IFN tedavisi tamamlandı)


➤ REP 2139, haftada bir 2 saatlik intravenöz infüzyon olarak verildi.

➤ **Tedavinin sonunda** veya 63. haftada **12 hastadan 6'sı HBsAg negatif** ve hepatit B yüzey antijeni (anti-HBs) titrelerine karşı koruyucu (> 10 mIU / mL) antikorlar geliştirdi. **Tedavi sonunda 9 hastada HDV RNA(-)**

➤ Tedavi kesildikten **1 yıl sonra 5 hastada HBsAg negatifliği ve anti-HBs pozitifliği** devam etti.

➤ **1 yıllık takipte 7 hastada HDV RNA, PCR ile saptanamaz** bulunmuş

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

Michel Bazinet,¹ Victor Păntea,² Valentin Cebotarescu,² Lilia Cojuhari,² Pavlina Jimbei,³ Mark Anderson,⁴ Jeff Gersch,⁴ Vera Holzmayr,⁴ Carina Elsner,⁵ Adalbert Krawczyk,^{5,6} Mary C. Kuhns,⁴ Gavin Cloherty,⁴ Ulf Dittmer,⁵ and Andrew Vaillant ¹

➔ Mevcut makale, aynı kohortun tedavisinin kesilmesinden sonraki 3,5 yıllık takip verilerini tanımlıyor ve temel olarak **HBsAg** negatifliği ve anti-HB'lerin 4 hastada korunduğunu ve 7 hastada HDV RNA'nın korunduğunu bildiriyor

SONUÇ

*LNF, Myr ve REP 2139, HDV'ye karşı farklı aktivite gösterir; ancak tedavi optimizasyonu, tedavinin bel kemiği olan Peg-IFN'nin kullanılmasını gerektirir

*HDV'nin tedavinin uzatılmasıyla ortadan kaldırılıp kaldırılamayacağı ve kalıcı bir yanıt elde etmek için hastaların ne kadar süreyle tedavi edilmesi gerektiği ve tedavi edilip edilemeyeceği bilinmemektedir

SONUÇ

- Tüm çalışmalarda, ana etkinlik kriteri HDV RNA'nın serumdan temizlenmesi
- Bununla birlikte, negatif viremi, KHD' de güvenilir bir tedavi son noktası değildir; tek sağlam son nokta HBsAg'nin temizlenmesidir

*Niro GA et al. HBsAg kinetics in chronic hepatitis D during interferon therapy: on-treatment prediction of response. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016 Sep;44(6):620-8.

*Heller T, et al. Long-term therapy of chronic delta hepatitis with peginterferon alfa. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40:93–104

*Ouzan D et al. Optimized HBsAg titer monitoring improves interferon therapy in patients with chronic hepatitis delta. *J Hepatol.* 2013 Jun; 58 (6): 1258-9.

Pegile interferon-lambda

➤ Bağışıklık modülasyonu, ISG'nin indüksiyonu

➤ Faz II

- Subcutan uygulama
- Peginterferon alfa'ya benzer antiviral etki, tip-III interferon lambda reseptörleri, karaciğeri içeren epitelyal kökenli hücrelerle sınırlı olduğu için peginterferon alfa'ya kıyasla daha iyi tolere edilebilirlik, daha az yan etki
- Tedavi sırasında ALT alevleniyor
- HDV RNA'da % 50'de > 2log azalma

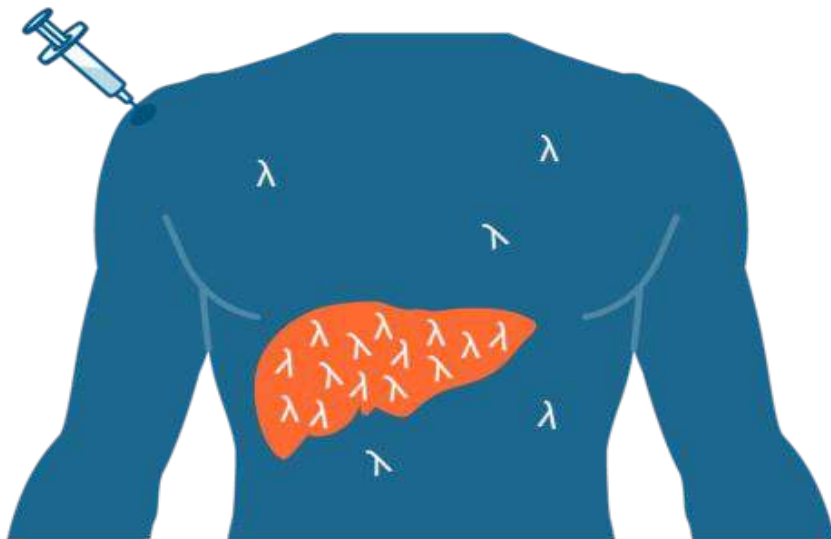
**IFN- α RECEPTORS WIDELY
DISTRIBUTED THROUGHOUT BODY.**



MORE IFN-associated abnormalities:

- ↑ Neutropenia
- ↑ Thrombocytopenia
- ↑ Flu-like symptoms
- ↑ Musculoskeletal symptoms

**LAMBDA RECEPTORS HIGHLY
EXPRESSED IN THE LIVER.**



FEWER IFN-associated abnormalities:

- ↓ Neutropenia
- ↓ Thrombocytopenia
- ↓ Flu-like symptoms
- ↓ Musculoskeletal symptoms

A Phase 2 Study of Peginterferon Lambda, Lonafarnib and Ritonavir for 24 weeks: End-of- Study Results from the LIFT HDV Study

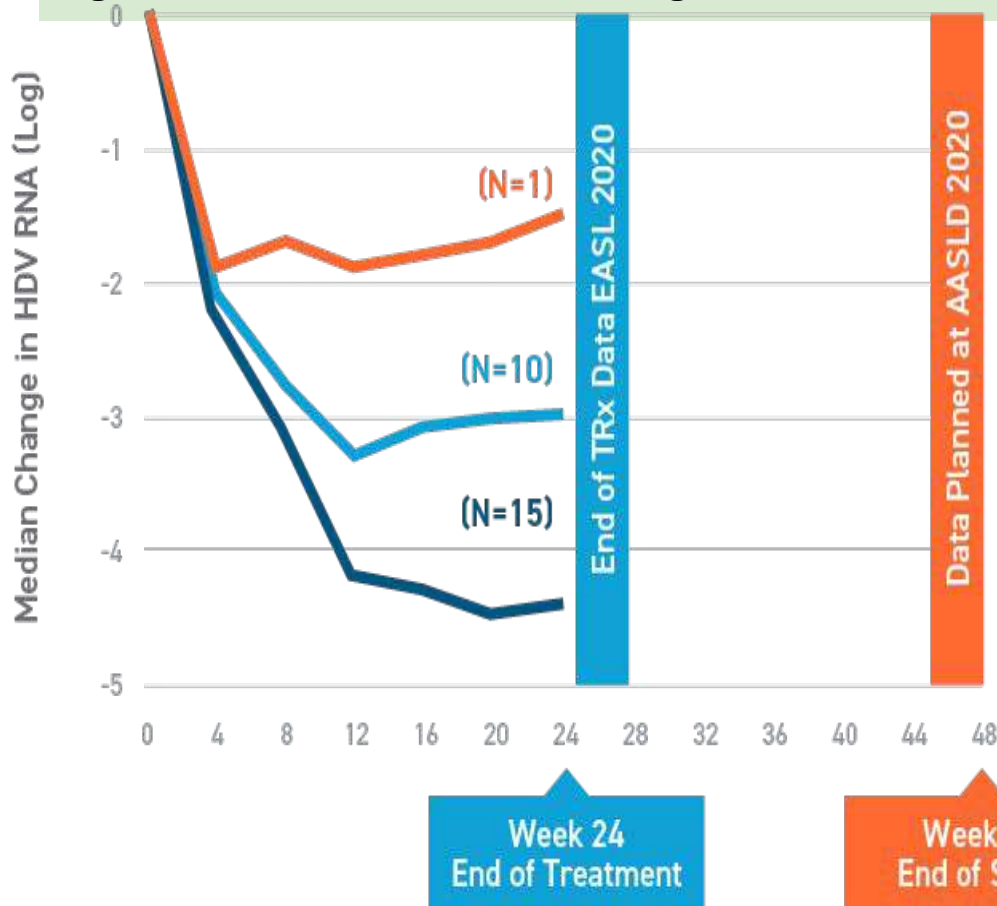
Christopher Koh, MD MHS FAASLD

AASLD November 13-16, 2020

The Liver Meeting[®]

Digital Experience

Peginterferon lambda (LMD) 180 mcg subcutaneously/hafta + Lonafarnib (LNF) 50 mg BID +ritonavir (RTV) 100 mg oral BID



Week 24 HDV RNA	% of Patients
> 2 Log Decline	96%
BLQ or Undetectable	58%

48. hf undetectable or BLOQ \Rightarrow %23
HAI düzelmeye \Rightarrow %55
(HIDIT-2 çalışmasında PEG IFN alfa ile %34.6)

Karaciğer Nakli



NORMAL LIVER



CHRONIC HEPATITIS



CIRRHOSIS



LIVER CANCER

LIVER TRANSPLANT
OR DEATH

Progression to Cirrhosis

HCV	10%-20% within 20 Years
HBV	20% within 5 Years
HDV	70% within 5-10 Years

HDV ile Enfekte Hastaların
% 50'si Tanı Sırasında Sirotiktir

Karaciğer Nakli

Son dönem karaciğer hastalığı, HCC veya HDV'ye bağlı fulminan hepatiti olan hastalar için tek kesin tedavi karaciğer naklidir

Muhammad H, et al. Hepatitis D virus and liver transplantation: Indications and outcomes. *World J Hepatol.* 2021 Mar 27;13(3):291-299

Çalışmalar, HDV enfeksiyonunun varlığının KT hastalarında HBV yeniden enfeksiyonuna karşı koruyucu bir etki sağladığını, muhtemelen HBV replikasyonunun baskılanması yoluyla daha uzun sağkalım oranlarına yol açtığını göstermiştir

Rifai K, et al. Longer survival of liver transplant recipients with hepatitis virus coinfections. *Clin Transplant.* 2007;21:258–264

Karaciğer Nakli

➤ Kombinasyon antiviral tedavi ve HBIG, transplantasyon sonrası progresif hastalık riski en yüksek olanlar için en iyi strateji olabilir

➤ Entekavir, TDF ve TAF tercih edilen seçeneklerdir

➤ Profilaktik tedavi ömür boyu sürmelidir

AASLD 2018 HBV Kılavuzu Önerileri

➤ Kronik hepatit D'nin onaylanmış tek tedavisi IFN- α 'dır. Peg-IFN, peg-IFN alfa-2a (haftalık 180 μg) veya 2b (1,5 μg / kg haftalık) arasında etkinlik açısından belirgin farklılıklar olmaksızın tercih edilen ilaçtır

➤ 12 aylık Peg-IFN- α , yüksek HDV RNA seviyeleri ve ALT yüksekliği olanlar için önerilen tedavidir

➤ HBV DNA seviyeleri yükselirse, tercih edilen ilaçlar (entecavir, TDF veya TAF) kullanılarak NA ile eşzamanlı tedavi endikedir

AASLD 2018 HBV Kılavuzu Öneriler

➤ NA'nın peg-IFN ile kombinasyonu, virolojik yanıt olasılığını artırmaz

➤ Erken virolojik yanıt 24 haftalık tedaviden sonra HDV RNA kaybı ile tanımlanan daha yüksek bir kalıcı yanıt olasılığı ile ilişkili bulunmuş,
Yine aynı sürede en az 2-log kopya / mL düşüş elde edememe <% 5'lik bir tedavi yanıtının devam etme şansı ile ilişkilendirilmiştir

AASLD 2018 HBV Kılavuzu Öneriler

➤ Yüksek relaps oranları nedeniyle tedaviyi takiben ALT yükselmesi meydana gelirse, HDV relapsının değerlendirilmesi gereklidir.

➤ Mevcut tedavilerin sınırlı etkinliği göz önüne alındığında, hastaları HDV için deneysel tedavilere erişim sunan uzmanlaşmış merkezlere yönlendirmek mantıklıdır.

SONUÇ

➤ Hepatit D tedavisi hala acil olarak çözülmeyi bekleyen bir sorundur

➤ Mevcut kılavuzlar pegile interferon ile tedavi önermektedir, ancak bu, kompanse hastalığı olan hastalarla sınırlıdır ve tedavi edilenlerin yaklaşık% 30'unda etkilidir.

➤ HDV'yi ortadan kaldırmak için daha etkili ilaçlara ihtiyaç vardır

➤ **Myrcludex** monoterapisi, Peg-IFNa ile risk altında olan birçok sirotik HDV hastası için tek geçerli seçenek gibi görünmektedir.

➤ Uzun süreli tedavi yada tekrarlanan tedaviler HDV'li hastaların sonuçlarını optimize etmek için gerekli olabilir

TEŐEKKÜRLER