

Delta Hepatit Olgu Sunumu

Uzm. Dr. Sengül ÜÇER
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji
Ünye Devlet Hastanesi



Olgu-H.Y.

- Başvuru Tarihi :14 mayıs 2014
- 45 yaşında B
- Özgeçmiş: Özellik yok
- Soygeçmiş: Kardeşi Kc S nedeniyle 2 yıl önce exitus
- Kontrol amacıyla polikliniğe başvuruyor

Olgu-H.Y.

Serolojik testler

- HBs ag :Pozitif
- Anti HBs : Negatif
- Anti HBc Ig M: Negatif
- Anti HBc Ig G : Pozitif
- HBe Ag : Negatif
- Anti HBe : Pozitif
- Anti HDV : Pozitif
- Anti HAV Ig G: Pozitif
- Anti HCV: Negatif

Biyokimyasal testler

- ALT:49 IU/L
- AST:49 IU/ML
- Total Bilirubin:0,5mg/dL
- Direkt Bilirubin:0,04 mg/dL
- Total Protein:8 mg/dL
- Albumin:3,2 mg/Dl
- ALP:95 IU/L
- GGT:35IU/L



Olgu-H.Y.

- HBV DNA:122 kopya/ml
- HDV RNA:27835 kopya/ml
- Otoimmün marker: negatif
- Tümör markerları: Normal sınırlarda
- AFP: Normal
- GIS Endoskopi: Antral gastrit
- Hepatobiliyer USG:Karaciğer normal homojen
- Haziran 2015 KC Biopsi:

HAI:9/18

Fibrozis:Evre:4/6

Tedavi Süresi?

Takibinde kullanılan parametre?

Tedavi Başarı oranı

Tedavi?

**Tanı :
Kronik Delta Hepatiti**

Tedavi sonrası izlem süresi ve parametre

HDV Tedavi Seçenekleri

Standart IFN

NA

PEG-IFN- α

Kombinasyon
Tedavileri

Gelecek
Tedaviler

EASL

- PEG- IFN HDV'ye karşı etkili tek ilaçtır
- Nükleozid analoglarının HDV RNA ve hastalığa etkinliği saptanmamıştır, serum HBV DNA düzeyinin 2000 IU/ml 'nin üzerinde olan bazı hastalarda düşünülebilir
- Bir yıldan daha uzun süreli tedavi gerekli olabilir
- Tedavi süresini uzatmanın bazı yararları olabilir
- Optimal süre tanımlanmamış

AASLD

- Yüksek doz IFN 9 MU haftada 3 kez ya da 1 yıl pegile interferon tedavisinin uzun dönemde delta hepatitinde yararlı etkileri olacağı yönünde

APASL

- HBV ve HDV ko-infekte hastalarda hangi virüsün dominant olduğu önemli ve buna göre Peg IFN tedavisi 12-18 ay süreyle verilmeli

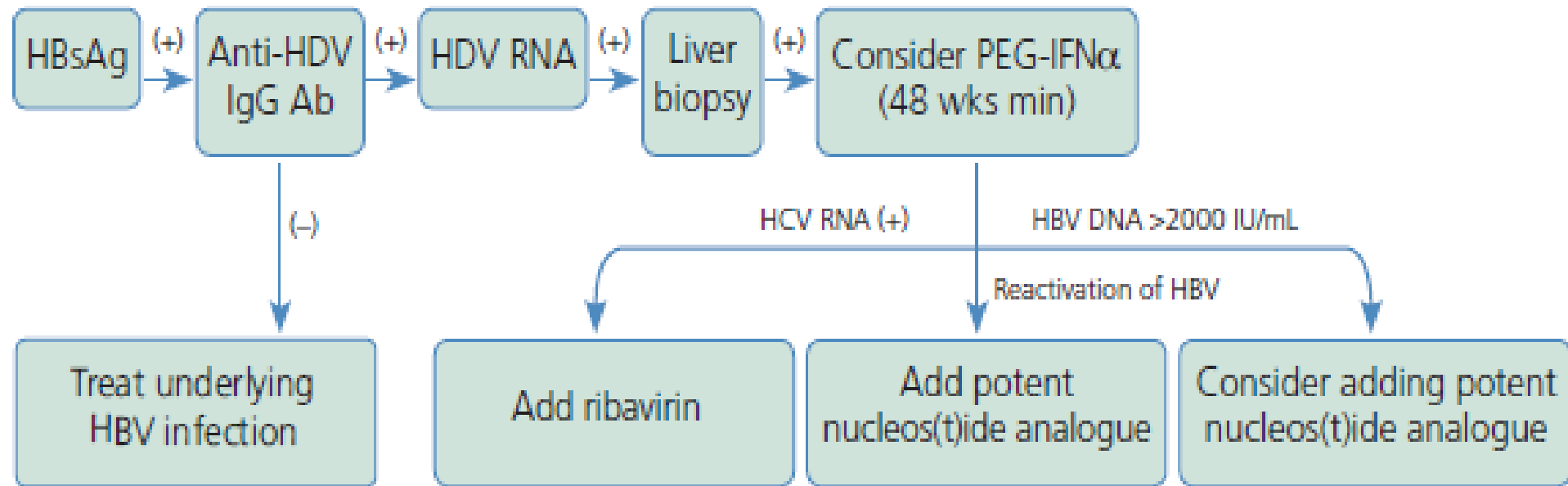


Figure 6. Management of hepatitis D virus (HDV) infection. ALT indicates alanine transaminase; anti-HDV IgG, HDV immunoglobulin G antibodies; HBsAg, hepatitis B surface antigen. Adapted from Hughes et al.¹⁹

HDV Tedavi/IFN

- Pegile interferon kullanımı ile ilgili bilgilerde kalıcı yanıt oranının %17-43 olduğu değişik çalışmalarda bildirilmiştir

Erhardt A, et al. Liver Int 26:805, 2006

Frederic LG, et al. J Clin Microbiol 43:2363, 2005

Castelnau C, et al. Hepatologu 44:536, 2006

Örmeci N. Gut 2004 Supp:A 170

Lindsay KL, Hoofnagle JH. In Cecil eds. Goldman Cet al. 2004, p.917

Niro GA et al. Hepatology 44:713

	03.09.14	24.12.14 12.HAFTA	11.04.2015 28.HAFTA	02.07.2015 40.HAFTA	28.08.2015 48.HAFTA
ALT/AST	75/77	67/83	53/60	48/72	44/60
ALP/GGT	86/39	85/46	88/48	105/112	86/71
TOTAL/ DİREKT BİLİRUBİN	05/00,4		0,5	0,6/0,1	0,4/0,1
TOTAL PROTEİN/ALBUMİN	8/3,2	7,3/3,6	7,1/3,2	7,5/3,1	
WBC/HGB/PLT	7700/12/ 308000	4600/11.8/ 254000	3900/9,4/ 245000	5800/9,2 295000	4100/8,7/ 233000
APPT/PTZ/ INR		45,3/11,5 1,06		47,1/11,3/1,02	48.7/11,5/1,0
HBV DNA	122 KOPYA/ML	NEGATİF	NEGATİF	NEGATİF	NEGATİF
HDV RNA	640000 KOPYA/ML	NEGATİF	NEGATİF	NEGATİF	NEGATİF Delta ab: (+) Delta ag:(-)
TEDAVİ	PEG IFN -α 2a 180 μ/hf SC + TENOFVİR	PEG IFN -α 2a 180 μ/hf SC + TENOFVİR	PEG IFN -α 2a 180 μ/hf SC + TENOFVİR	PEG IFN -α 2a 180 μ/hf SC + TENOFVİR	PEG IFN -α 2a 180 μ/hf SC + TENOFVİR

HDV-Kombinasyon tedavileri

➤ IFN- ribavirin

*Kaymakođlu et al, Antimicrob Agents Chemother 2005;
Günşar et al, Antiviral Ther 2005; Niro et al, Hepatology 2006*

➤ IFN-lamivudin

*Wolters et al, J Viral Hepat 2000;
Yalçın et al, Curr Res Ther Clin Exp 2002; Canbakan et al J Gastroenterol
Hepatol 2006,
Yurdaydın et al, J Viral Hepat 2008, Treatment of chronic delta hepatitis with
lamivudine vs lamivudine + interferon vs interferon.*

➤ IFN-adefovir

Wedemeyer et al, NEJM 2011

IFN monoterapisine üstün değil

Prolonged therapy of hepatitis delta for 96 weeks with PEG-IFNa-2a plus tenofovir or placebo does not prevent HDV RNA relapse: The HIDIT-2 study.

Heiner Wedemeyer*, Cihan Yurdaydın*,

Stefanie Ernst, Florin Alexandru Caruntu; Manuela G.Curescu, Kendal Yalçın, Ulus S. Akarca, Selim Gürel, Stefan Zeuzem, Andreas Erhardt, Stefan Lüth, George V. Papatheodoridis, Onur Keskin, Kerstin Port, Monica Radu, Mustafa K. Celen, Ramazan İdilman, Judith Stift, Benjamin Heidrich, Ingmar Mederacke, Svenja Hardtke, Armin Koch, Hans Peter Dienes,

Michael P.Manns

for the HIDIT-2 Study Group

* Cihan Yurdaydın and Heiner Wedemeyer contributed equally

Uzun süreli tedavi yanıt oranlarını artırıyor mu ?

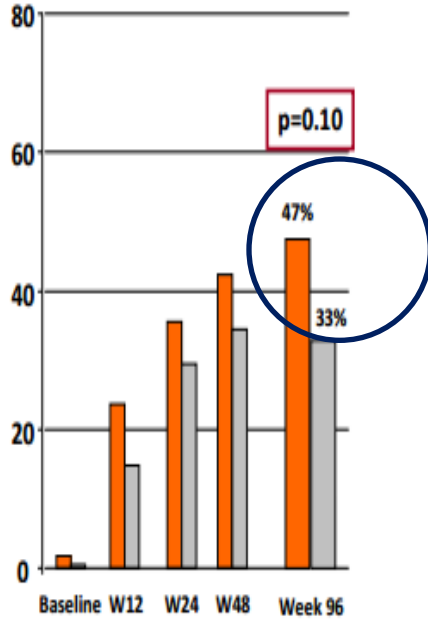
Tedavi sonrası relapsı önler mi?

Tenofovir ile kombinasyonun her hangi bir rolü var mı?



HDV RNA response (Intent-to-treat analysis)

% of patients HDV RNA negative

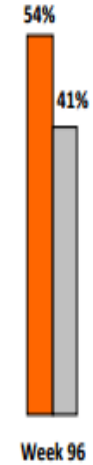


Per-Protocol Analysis (n=99)

PEG-IFNa-2a + Tenofovir

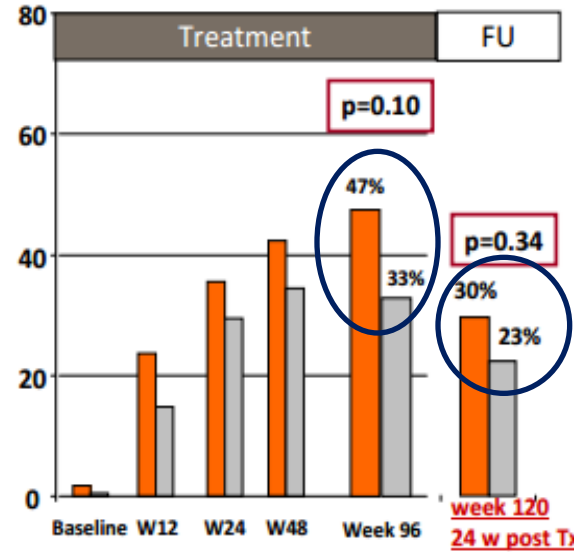
PEG-IFNa-2a + Placebo

p=0.19



HDV RNA response until week 120 (Intent-to-treat analysis)

% of patients HDV RNA negative



PEG-IFNa-2a + Tenofovir

PEG-IFNa-2a + Placebo

Relapse 11/25 (44%)

Relapse 8/20 (40%)

HDV RNA Clearance after Therapy

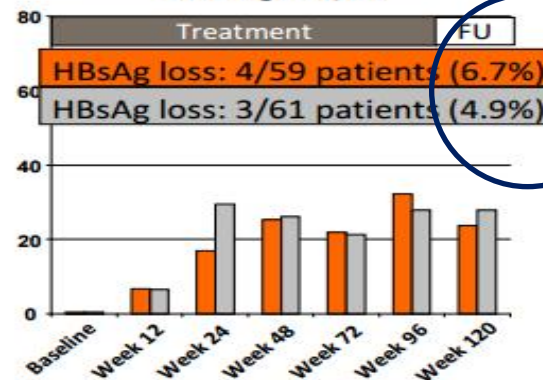
Neg post Tx 1 patient

Neg post Tx 3 patients

Wedemeyer, Yurdaydin et al. EASL-ILC 2014
The HDV-2 Study

HBsAg response until week 120 (Intent-to-treat analysis)

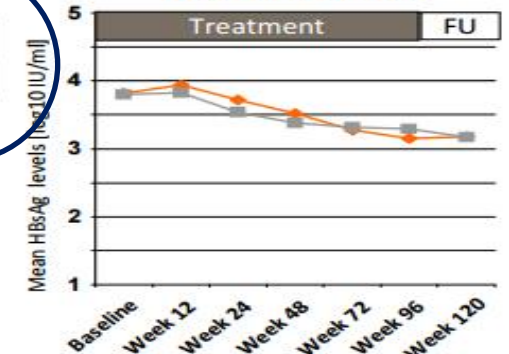
% of patients with HBsAg-decline >0.5 Log10IU/ml



PEG-IFNa-2a + Tenofovir

PEG-IFNa-2a + Placebo

Mean HBsAg levels



Wedemeyer, Yurdaydin et al. EASL-ILC 2014
The HDV-2 Study

Wedemeyer, Yurdaydin et al. EASL-ILC 2014
The HDV-2 Study



- Uzun süreli tedaviye rağmen hastaların 1/3'den fazlasında tedavi sonrası HDV RNA **relapsı** gelişti
- 96 haftalık PEG IFN tedavisi HDV RNA cevap oranını değiştirmede

- Delta hepatit PEG-IFN ile tedavi edilmeli
- Tenofovir ile kombinasyon tedavisi düşük bazal HBV DNA düzeyi olan hastalarda açık bir yarar sağlamadı

HDV -Tedavi Süresi

- Tedavi süresinde uzamanın KVV açısından 48 haftalık IFN tedavisine üstünlüğüne dair kanıta dayalı veri yok
- Uzamış tedavi sonuçlarının 48 haftalık tedavi alan hastalara göre daha üstün olduğu gösteren çalışmalar da mevcut

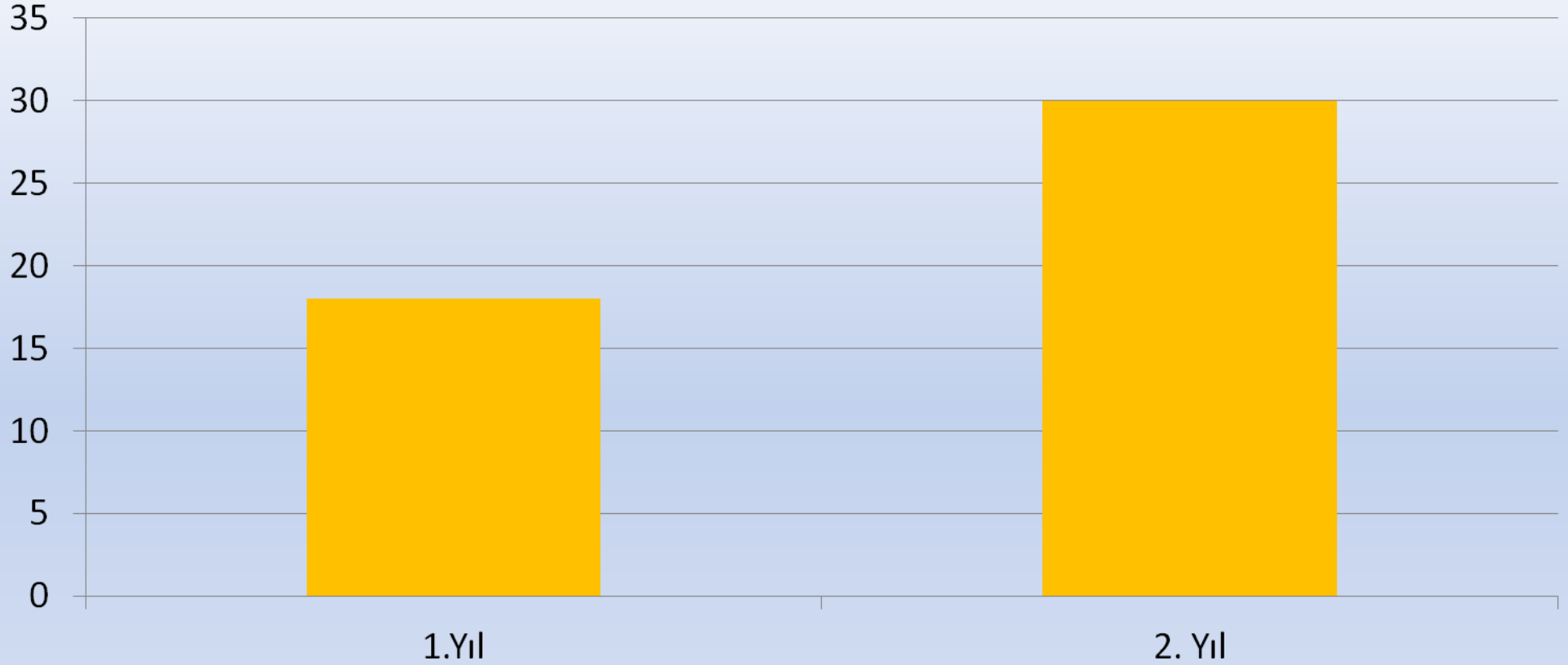
Karaca C1 , et al. Efficacy of pegylated interferon-a treatment for 24 months in chronic delta hepatitis and predictors of response. Antivir Ther. 2013;18(4):561-6.

HDV tedavi-İFN-Tedavi süresi

- Uzun süreli tedavi bazal viral yükü yüksek olan hastalarda faydalı olabilir

*Kabaçam G et al. Delta hepatitis may require prolonged treatment with IFN (Abstract).
Hepatology 2011; 54(supply 4):103900*

VY Oranı (%)



Gruplar arasında, virolojik ve biyokimyasal tedavi yan etkisi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$)



Tekin R, et al. Delta Hepatitinde Uzun Süreli Pegile-interferon Tedavisinin Etkinliği. Anatol J Investing 2010;4 (4):206-209.

Long-term therapy of chronic delta hepatitis with peginterferon alfa

T. Heller^{1,2}, Y. Rotman^{1,2}, C. Koh^{1,2}, S. Clark³, V. Haynes-Williams⁴, R. Chang⁵, R. McBurney⁶, P. Schmid⁷, J. Albrecht⁸, D. E. Kleiner⁹, M. G. Ghany¹⁰, T. J. Liang¹¹ & J. H. Hoofnagle¹²

- PEG IFN tedavi süresinin uzatmak (5 yıl) ya da IFN dozlarını artırmak (270 mcg/hafta) yetersiz
- Tedavi yanıtında en iyi seviyeye 1. yılın sonunda ulaşıyor
- Tedavinin 12. haftasında Hbs Ag düzeyinin kantitatif ölçümü tedavi sonu yanıtı belirlemede önemli

Tedavi predikte edilebilir mi?

- Tedaviyi predikte etmede **24. hafta** HDV RNA negatifliđi önemli!!!
 - 4. hafta , 8. hafta , 12. hafta KVV belirlemede zayıf bulunmuş

Keskin et al ,Association Between Level of Hepatitis D Virus RNA at Week 24 of Pegylated Interferon Therapy and Outcome December 2015 Volume 13, Issue 13, Pages 2342-2349.e2

Karaca C1 , et al. Efficacy of pegylated interferon-a treatment for 24 months in chronic delta hepatitis and predictors of response. Antivir Ther. 2013;18(4):561-6.

Tedavi Etkinliđinin Deđerlendirilmesinde Kullanılan Parametre/EASL

- Tedavinin etkinliği 3-6 aylık epizodlarla ölçülen HDV RNA düzeyiyle takip edilebilir
- Hastalarda kalıcı viral yanıt elde edilmesine karşı tedavinin sonunda HDV RNA'nın negatif olması için gerekli süre tanımlanmamıştır.

Bizim olgumuzda 24 hafta sonuçları.....

- H.Y.
- Peg IFN-a 2a + Tenofovir 245 mg
 - HBV DNA:Negatif
 - HDV RNA :Negatif

Herşey yolunda görünüyor



Kronik Hepatit D (Delta) tedavisi (SUT)

- Delta ajanlı KHB tanısı konmuş anti HDV(+) hastalarda IFN veya peg IFN 48 hafta verilir
- KHB tedavi koşullarını taşıyanlarda tedaviye oral antiviral ilaçlardan biri eklenebilir

ENDİKASYON DIŞI İLAÇ KULLANIMI

- SUT' ta yer almayan bazı durumlarda endikasyon dışı ilaÇ kullanımı gerekebilmektedir.
 - Delta hepatit tedavi süresi uzatılması

ENDİKASYON DIŞI İLAÇ KULLANIMI

- TC.Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu
- Posta yada internet adresi (www.titck.gov.tr)
 - Endikasyon dışı ilaç kullanım formu
 - Bilgilendirilmiş hasta onam formu
 - Konu ile ilgili literatürler



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

Giden Evrak Servisi
Giden Evrak No: 83517
Giden Evrak Tarihi: 01.07.2015
Güvenlik Kodu: 930860
İşlem Takip No: 1768105

Sayı : 75642246-506.01
Konu : Endikasyon Dışı İlaç Kullanımı

Sayın Doç. Dr. Aysel KOCAGÜL ÇELİKBAŞ
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
ANKARA

İLGİ: Bakanlığımız 26.06.2015 tarihli, 130598 sayılı ve 1768105 takip no'lu dilekçeniz

İlgi dilekçeniz ve ekleri incelenmiştir.

HALİME YILDIRIM isimli hastanın rahatsızlığı olan; "Kronik Hepatit B, Delta Ajanlı" tanısının/tanılarının tedavisinde "Peginterferon alfa-2a" etken maddeli ilaç/ilaçların kullanımı uygun görülmüştür.

1 (bir) yıllık dozda kullanımı uygundur. Tedaviye devam edilmek istenilmesi durumunda Endikasyon Dışı İlaç Kullanımı Klavuzu 4.7 nci maddesi gereği "Tedavi öncesi ve sonrası hastanın tedaviye verdiği yanıtın klinik ve laboratuvar bulguları ile birlikte Etkililik ve Yan Etki Geri Bildirim Formu (EK-3) ve Bilgilendirilmiş Hasta Olur Formu (EK-2)' doldurularak başvurulması halinde tekrar değerlendirilecektir.

Bilgilerinizi rica ederim.

	10.12.2015 15.AY	24.03.2016 18.AY	27.07.2016 22.AY	29.11.16
ALT/AST	40/49	48/69	30/38	35/43
ALP/GGT	81/47	82/56	79/40	113/29
TOTAL/ DİREKT BİLİRUBİN	0,3	0,5/0,1	0,4/0,08	
TOTAL PROTEİN/ALBUMİN	7,6/3,3	8/3,4	7,6/3,5	8,7/3,1
WBC/HGB/PLT	3900/9,5/ 234000	5300/10,4 242000	5600/11,5 311000	7000/10,9 308000
APPT/PTZ/ INR		60,7/11,2 1,01	50,2/12,2/ 1,09	36,1/11,3/ 1,01
HBV DNA	NEGATİF	26,9 KOPYA/ML	14,6 KOPYA/ML	NEGATİF
HDV RNA	4020KOPYA/ML	821KOPYA/ML	19800KOPYA/ML	2230 KOPYA/ML
TEDAVİ	TENOFOVİR 245MG TB 1X1 + PEGİLE İNTERFERON	HEMATOLOJİ BÖLÜMÜ TARAF. DEĞ.İSTENİYOR	İnterferon kesiliyor. Tenofovir devam	

Tedavi Etkinliđinin Deđerlendirilmede Kullanılan Parametre

- Tedavi kesildikten 6 ay sonra HDV RNA negatifliđi
 - ➔ Veri yok
- KVV : Ne zaman bakılmalı ? 6 ay sonra ?
 - Güvenilir değil
- 6. ayda bakılan HDV RNA negatif saptanan hastaların %56 'sında geç relaps(4,5 -5 yıl içerisinde HDV RNA' nın yeniden pozitifleştiği gösterildi)

Heidrich et al,hepatology 2014,Late HDV RNA relapse after peginterferon

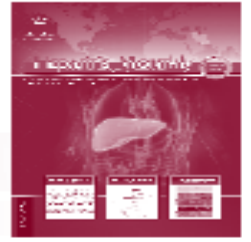
alpha-based therapy of chronic hepatitis delta



Hepat Mon. 2011;11(9):731-735. DOI: 10.5812/kowsar.1735143X.728

HEPATITIS MONTHLY

Journal home page: www.HepatMon.com



Treatment of Chronic Delta Hepatitis: A Nine-Year Retrospective Analysis

Serda Gulsun^{1*}, Recep Tekin², Fatma Bozkurt²

¹ Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Diyarbakir State Hospital, Diyarbakir, Turkey

² Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Dicle University, Diyarbakir, Turkey

- 1 yıl ve 2 yıl tedavi alan hastalar arasında fark yok
- 2 yıl alanlarda tedavi sonrası relaps oranı düşük
- Relaps olan hastalarda bazal Hbs ag ve HDV RNA düzeyleri yüksek



- APTT uzama nedeniyle Hematoloji bölümünde tetkikleri planlanıyor, interferon kullanımı ile ilişkili olabileceği düşünülerek interferon tedavisi tedavinin **22.ayında** sonlandırılıyor. tenofovir tedavisine devam ediliyor.

Acquired Factor VIII Inhibitor in Patients With Hepatitis C Virus Infection and the Role of Interferon- α : A Case Report

Zwi A. Schreiber^{1,2*} and Norbert Bräu^{3,4}

¹Bronx Lebanon Hospital, Bronx, New York

²Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York

³Viral Hepatitis Program, Bronx VA Medical Center, Bronx, New York

⁴Mount Sinai School of Medicine, New York, New York

[Gut](#). 2006 Jun; 55(6): 902.

doi: [10.1136/gut.2006.091496](https://doi.org/10.1136/gut.2006.091496)

Is the periodic repetition of a coagulation check necessary during anti-hepatitis C virus therapy?

[F Capra](#), [N Nicolini](#), and [M Franchini](#)

[Author information](#) ▶ [Article notes](#) ▶ [Copyright and License information](#) ▶

Original Article

Factor VIII and IX deficiencies related to acquired inhibitors in a patient with chronic hepatitis C virus infection receiving treatment with pegylated interferon plus ribavirin

Marilza Campos-de-Magalhães, Carlos Eduardo Brandão-Mello, Maria Lúcia Elias Pires, Maria Cecília da Fonseca Salgado, Selma Barcelo de Brito & Adilson José de Almeida ✉

Pages 80-85 | Published online: 12 Nov 2013

[Med Clin \(Barc\)](#). 2013 Sep 7;141(5):228-9. doi: [10.1016/j.medcli.2013.01.003](https://doi.org/10.1016/j.medcli.2013.01.003). Epub 2013 Mar 6.

[Acquired hemophilia A in a patient with chronic hepatitis C virus infection receiving treatment with peginterferon α -2a].

[Article in Spanish]

[Martínez Pascual C](#), [Antón Ródenas G](#), [Ortiz Sánchez ML](#), [Pons Miñano JA](#).

PMID: 23473306 DOI: [10.1016/j.medcli.2013.01.003](https://doi.org/10.1016/j.medcli.2013.01.003)

[PubMed - indexed for MEDLINE]



Sonuç

- PEG-IFN-a tedavisi halen tek ve ilk seçenek
- 24. haftada bakılan HDV RNA düzeyi KVV öngörmede önemli
- Optimal tedavi süresi belirli değil
- Tedavi sonrası 6.ayda bakılan HDV RNA \neq KVV

Teşekkür ederim...

