

Kronik HDV İnfeksiyonunda Tedavi Seçenekleri

Prof. Dr. Celal AYAZ

Sanko Üniversitesi Tıp Fakültesi

Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon

hastalıkları anabilim dalı Başkanı

Hepatit D'nin Klinik Tipleri

Hepatit D' nin klinik bulguları hepatit B' ye ilave oluş şekline göre değişir.

1.Akut HBV/HDV koinfeksiyon

2.Kronik hepatit B infeksiyonu veya hepatit B taşıyıcısında akut HDV süperinfeksiyonu

3.Kronik HDV infeksiyonu

Akut Delta hepatitinde tedavi ve izlem

- Akut viral hepatitlerin tedavisinde geçerli olan destek tedavisi dışında ek olarak uygulanabilecek özgün bir tedavi yoktur.
- Fulminant seyire doğru eğilim gösteren olguların Karaciğer transplant merkezlerinde izlenmesi uygundur.

KRONİK VİRAL HEPATİT D ENFEKSİYONUNUN TANISI NASIL KONUR?

Altı aydan daha uzun süreli **HBsAg pozitif**

➡ Anti-HBc IgG pozitif

➡ Total anti-HDV pozitif

➡ Anti-HBc IgM negatif bir olguda

Serum HDV RNA kalitatif veya kantitatif olarak pozitif bulunması durumunda

Kronik hepatit D düşünülmelidir

KHD İNFEKSİYONU TEDAVİSİNDE TEDAVİ PROTOKOLÜ VE İZLEM NASIL OLMALIDIR?

- KDH etkin tedavi interferon tedavisidir
- Tedavi esas olarak hepatit B'nin Peg IFN tedavisinden farksızdır ve klasik olarak 1 yıl sürelidir
- İki yıllık tedavinin 1 yıla üstün olabileceği düşüncesi ile yapılan çeşitli çalışmalar düşünülen sonucu vermemiştir.
- Bununla birlikte eksper görüşü ve bazı vaka takdimleri en azından bazı hastaların uzun süreli interferon tedavisinden yarar göreceği şeklindedir

SVR (kalıcı viral yanıt)

- Tedavi sonunda HDV RNA'da en az 2 log düşüş olanlar veya negatif olup, sonra nüks edenlerde tedaviyi kesmeden devam etme veya nüks anında tekrar tedaviye başlanması takip edilmesi gereken yol gibi görünmektedir.
- Fakat son yıllarda **prenilasyon inhibitörleri**, **hepatosit giriş inhibitörleri** ve **nükleik asit polimerleri** ile insanlarda yapılan çalışmalar yakın gelecek için bir ümit vermektedir.

Tedavi yanıtı hastalarda

- Tedaviye cevap gelişenlerde
dekompanse karaciğer siroz gelişimi
karaciğer transplantasyon ihtiyacı
mortalite azalmaktadır
- Pegileinterferon alfa tedavisinin kontrendikasyonları, yan etkileri, takip şekli kronik hepatit B infeksiyonundaki uygulamaya benzerdir

sirozlu hastalarda tedavi

- İnterferon/Peginterferon tedavisi sırasında bazı hastalarda şiddetli ALT alevlenmeleri görülebilir YAKIN İZLEM gerekir
- Her ne kadar yapılan çalışmalarda kompanse sirozlu hastalarda IFN tedavisinin güvenli kullanabilir olduğu söylene de sirotik hastaların tedavisi sırasında dekompanseasyon gelişebilir.
- Lamivudin, ribavirin, famsiklovir gibi ilaçların etkinliği gösterilememiştir

TEDAVİYE YANIT NASIL ANLAŞILIR VE TEDAVİYE YANITSIZ OLGULARDA İZLEM NASIL OLMALIDIR?

Biyokimyasal yanıt:

Tam yanıt: Serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyinin normalleşmesi

Virolojik yanıt:

Tam yanıt: HDV-RNA'nın saptanamayacak düzeye inmesi

Kısmi yanıt: HDV-RNA'nın bazal seviyesine göre en az bir logaritma azalması

Histolojik yanıt:

İnflamasyon ve fibrozda azalma, nekro-inflamatuvar skorda iki ve üzerinde azalma olmasıdır.

Tedaviye cevabın değerlendirilmesi

- Tedaviye başarılı cevabın en rasyonel kriteri tedavi kesildikten sonra devam eden HDV RNA negatifliğidir.
- **HIDIT-1** çalışmasında tedavi kesildikten 6 ay sonra HDV RNA negatif olan 16 hastanın, 9'unda bu süreden sonra en az bir defa HDV RNA pozitif saptanmıştır.

Hastaların uzun süreli izlemi

- Sonuçta hastaların tedavi kesildikten sonra muhtemelen en az 3 yıl süre ile nüks açısından izlenmeye devam edilmesi gerekmektedir
- Transaminazlar bir ay arayla izlenmelidir
- Virolojik yanıtı altı ayda bir bakılmalıdır
- Birinci yılın sonunda biyokimyasal ve virolojik yanıt alınamayanlarda siroz ve son dönem karaciğer yetmezliğine gidiş hızlıdır.

KOMBİNE TEDAVİ GEREKLİ MİDİR? KOMBİNASYONLAR NE OLMALIDIR?

Bugüne kadar yapılan kombinasyon tedavilerinin tek başına interferon alfa tedavisine göre...

Yararlı olduğu gösterilememiştir

ALT NORMAL VE HDV-RNA POZİTİF OLGULARDA İZLEM VE TEDAVİ NASIL OLMALIDIR?

- ALT normal HDV RNA pozitif hastalarda HDV RNA testi tekrarlanmalıdır
- HDV RNA yalancı pozitifliği ve negatifliği yüksek olan bir testtir
- HDV RNA'nın pozitifliğinden emin olunur ise hastaların prognozunu değerlendirmek için karaciğer biyopsisi yapılmalıdır.
- Delta hepatiti hemen daima ağır bir seyir ve kötü prognozla beraber olduğu için histoloji ne olursa olsun interferon/peg-interferon tedavisi uygulanmaya çalışılmalıdır.

KOMPANSE SİROZLARDA KHD İNFEKSİYON TEDAVİSİ VE İZLEM NASIL OLMALIDIR?

- Yakın izlem ile interferon (pegile interferon) tedavisi denenebilir.
- Yan etki ve dekompensasyon riski fazladır
- Gerektiğinde doz düzenlemesi ile bu durum aşılmaya çalışılır
- Literatürde kompanse sirozlu KHD'li olgularda interferon alfa tedavisi ile karaciğer histolojisinde düzelme saptanan olgular yayınlanmıştır

KARACİĞER TRANSPLANTASYONU SONRASI RELAPS OLAN HEPATİT D İNFEKSİYONUNDA TEDAVİ VE İZLEM NASIL OLMALIDIR?

- Bu olgularda hepatit B infeksiyonunun izlenmesine ek olarak hepatit D infeksiyonunun göstergeleri de izlenmelidir
- Hepatit B infeksiyonunun önlenmesine yönelik uygulanan tedaviler, hepatit D infeksiyonunun seyrini de olumlu yönde etkileyecektir

SİSTEMİK LUPUS ERİTREMATOZU, DİABETES MELLİTUS VE KRONİK BÖBREK YETERSİZLİĞİ OLAN HASTALARDA HEPATİT D İNFEKSİYONUNUN TEDAVİSİ VE İZLEMİ NASIL OLMALIDIR?

- SLE'li olgularda kronik HDV infeksiyon tedavisinde interferon kullanımı kontrendikedir
- DM'lu hastalarda kronik HDV infeksiyon tedavisinde interferon kullanılabilir
- KBY'de kronik HDV infeksiyon tedavisi kronik HBV infeksiyonu gibi değerlendirilir, genellikle doz ayarlaması yapılır. Diyaliz hastalarında doz düşürülerek uygulanır.

ÜÇLÜ İNFEKSİYONLARDA (KHB+KHC+KHD) TAKİP VE TEDAVİ NASIL OLMALIDIR?

- üçlü infeksiyonlarda dominant virus özellikle Avrupa çalışmalarında HDV olarak belirtilirken, Asya çalışmalarında bunun HCV olduğu ileri sürülmüştür
- Genelde multiple virusle infeksiyonun prognozu mono-enfeksiyona göre daha kötüdür.
- Tedavi öncelikle dominant virüse yönelik olmalıdır; bu da çoğu vakada HDV'ye yönelik peg-interferon tedavisi şeklinde olacaktır

HCV/HDV?

- Suprese virüs tedavi sırasında reaktif olabilir ve onun da tedavisi gerekebilir
- Yalnız günümüzde bu klasik tedavi prensipleri gerek HBV, gerekse de HCV için oral ajanlarla ve ciddi yan etki olmaksızın tedavi mümkün olduğu için bir tarafa bırakılabilir ve HDV tedavi edilirken HCV tedavisi de verilmesi düşünülebilir. Bu konu ile ilgili bilimsel veriler sınırlıdır.

Sonuç olarak

- ALT yüksek ve HDV RNA (+) kompanse evrede karaciğer hastalığı olan tüm hastalar tedavi edilmelidir. Bu hastalarda tedavi kararı için karaciğer biyopsisine gerek yoktur.
- ALT yüksekliğine rağmen HDV RNA (-) olan durumlarda HDV RNA tekrarlanmalıdır. Negatif ise, enzim yüksekliğinin başka nedenleri araştırılmalıdır (ilac, alkol, NASH, otoimmün hepatit gibi)
- Tedavi süresi: Delta hepatitinde tedavi süresi bir yıldan az olmamalıdır.

Sonuç olarak

- Delta hepatiti tedavisinde pegile interferonlar kullanılır, ilacın dozu hepatit B’de olduğu gibi haftada bir kez ciltaltına 180 µg uygulanır.
- HBV replikasyonu ön planda olan kompanse Delta hepatitli hastalarda OAV kullanılabilir.
- Delta hepatitine bağlı dekompanse karaciğer sirozunda interferon tedavisi kontrendikedir.
- Bu hastalarda OAV kullanılabilir ve karaciğer transplantasyonu da düşünülmelidir.

Delta İnfeksiyonunda Son Durum !

- 30 yılı aşkın bir süredir içimizde
- Karaciğer sirozu ve HCC ile doğrudan ilişkilidir
- Oral antiviral tedaviler etkisizdir
- Pegile interferon alfa kullanımı viral yükü %25 oranında negatifleştirmektedir
- Geleceğin tedavileri

HDV ve KÜR

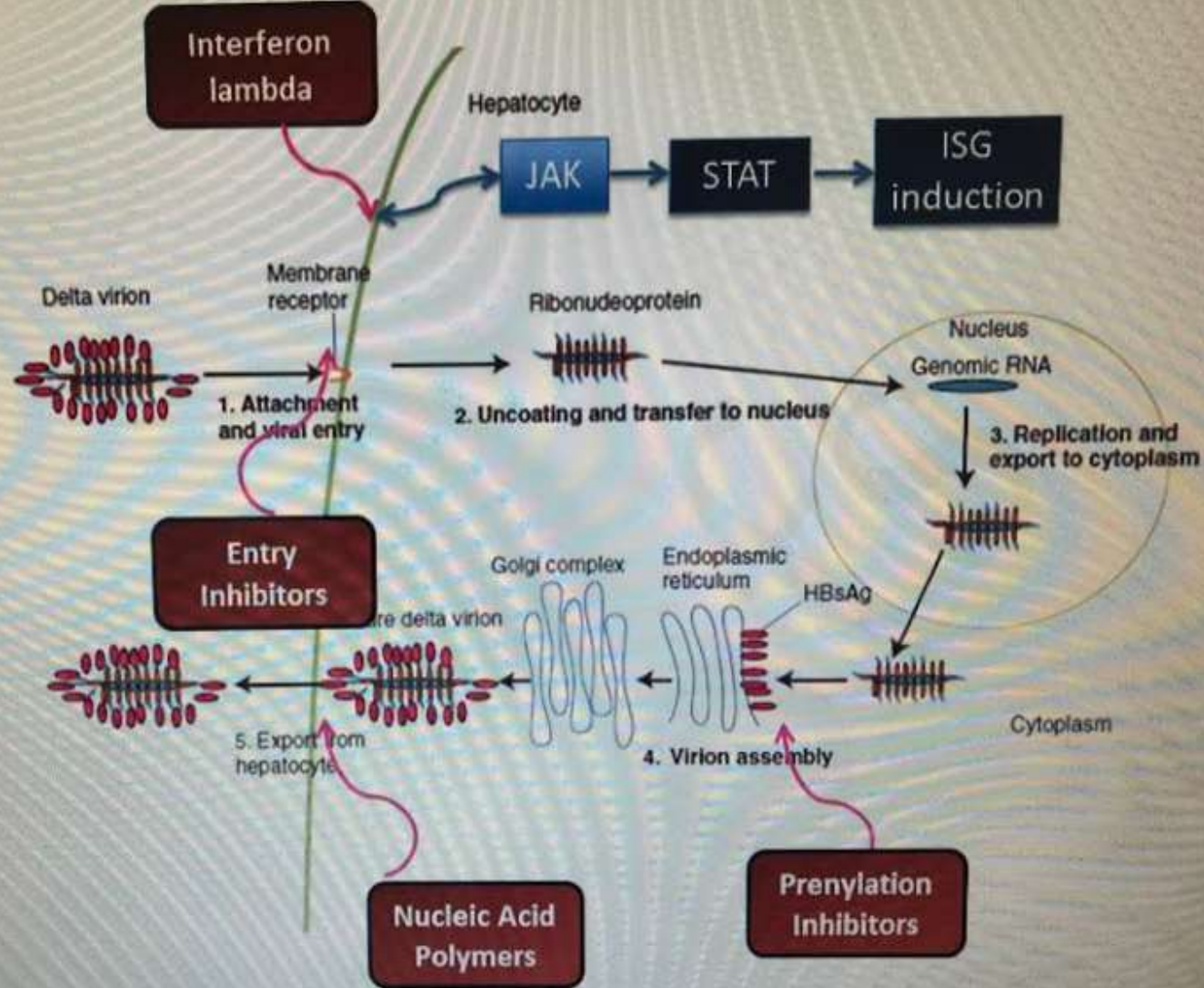
➤ Prenylation inhibitörleri:lonafarnib

Giriş yolu inhibitörleri:myrcludex-B

Nükleik asid polimeraz blokerleri:REP-2139-C

Pegile interferon lambda: imünmodülatör ve antiviral

- Hepatit D, karaciğer ilişkili mortalitesi en yüksek olan viral hepatit tipidir.
- Maalesef tedavi seçeneği çok sınırlı olup, PEG-INF alfa dışında başka bir alternatif bulunmamaktadır. SVR yanıt oranı %25-30 olarak bildirilmektedir.
- Ciddi yan etkiler ve uzun dönem takiplerde görülen relaps mevcut.
- Acil olarak yeni tedavi seçeneklerine ihtiyaç var.



Prenilasyon inhibitörü Lonafarnib

28 günlük tedavinin ardından doza bağımlı HDV RNA seviyelerinin 2 log kadar azaldığı gösterildi. Önemli olarak, HDV RNA düşüşleri, lonafarnib serum konsantrasyonlarıyla ilişkili olduğu görülmüş. Viral direnç kanıtı bulunmamakla birlikte, çoğu hastada yüksek lonafarnib dozu bulantı ve ishale neden olmuştur. HDV için lonafarnib ile ilgili başka çalışmalar da ritonavir ve peg-interferon ile birlikte kullanımı potansiyelini araştırmak için başlatılmıştır.

Myrcludex-B

- Myrcludex B NTCP inhibisyonu yoluyla hepatosite HDV girişini engelliyor.
- Bileşik şu anda sağlıklı gönüllülerde ve HBV'li hastalarda faz 1 ve faz 2a denemelerinde test edilmektedir.
- myrcludex B ile yapılan insan çalışmalarında, glisin ve taurin ile konjüge edilmiş safra tuzlarının orta düzeyde yükselmesi klinik sonuçlar üzerine bir olumsuz etkisi olmadığı gözlenmiştir.
- Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan çalışmalarda 0.3 µg ile 20 mg dozunda iv yolla ve 800 µg ve 10 mg dozlarda ciltaltına uygulanmış.

Myrcludex-B

- 24 hafta myrcludex monoterapisi, ilk HDV çalışmasındaki hastaların çoğunda bir HDV RNA düşüşüyle ilişkili olduğu. ALT seviyelerinde belirgin bir düşüş göstererek hücrelerin bloke edilmesinin hepatit aktivitesinde bir azalmaya yol açabileceğini öne sürülmüş. Bu bileşiği tek başına HDV'de veya PEG-IFN a ile kombinasyon halinde araştırmak için ek çalışmalar devam etmektedir.

Rep 2139-C

- Rep 2139-Ca'nın, subviral HBsAg parçacıklarının hepatositlerden salınmasını engellediğine inanılmaktadır.
- 4-6 ay boyunca haftada bir kez intravenöz infüzyon şeklinde±Peg-IFN ile veya tek başına verilmiş; ALT, AST yüksekliği; HBV çalışmasında saç dökülmesi, disfaji, anoreksi, enjeksiyon bölgesinde ağır metal maruziyeti görülmüş.
- Moldova'da henüz devam eden bir merkezde haftada bir kez tedavi gören HDV hastaların hepsinde değil ama bazılarında HBsAg'da belirgin bir düşüşe neden olduğu, tedavi edilen tüm hastalar PEG-IFN a eklendiğinde 15 haftalık monoterapi sonrasında bir HDV RNA düşüşü izlenmiş. Tüm hastalarda tedavi durdurulduktan sonra takip verilerini görmek ilginç olacaktır.

Pegile interferon lambda

- ➡ **Pegile interferon lambda İnsan tip III** ; hafif farklılıklarla IFN-a'ya benzer, antiviral etkinlik ve immün modülasyon yoluyla etkili. Subkutan, 48 haftaya kadar haftalık olarak $\pm$ lonafarnib + ritonavir ile birlikte verilmiş INF-a için tipik olarak daha az yan etki görülmüş; bazı hastalarda hiperbilirubinemi ve ALT ve AST'de artış olmuş doz azaltılması ile herhangi bir klinik dekompanseasyon belirtisi olmadan geri dönüş görülmüş.