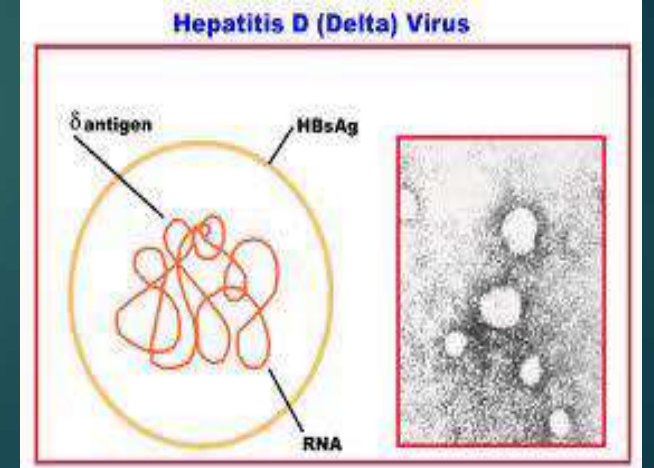


KRONİK HEPATİT D'DE GÜNCEL TEDAVİ GELECEK NE GETİRECEK

DOÇ.DR.YEŞİM ALPAY
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK
MİKROBİYOLOJİ AD

HEPATİT D VİRÜS

- İlk kez 1977 yılında Rizzetto tarafından hepatit B infeksiyonu olan hastaların serumlarından izole edilmiş → delta ajanı
- Daha sonra ayrı bir virus olduğu gösterilerek → Hepatit D virusu-HDV
- Defektif bir RNA virüsü
- Replike olabilmesi için gerekli olan zarf proteinini HBsAg varlığında yapabilir.
- Delta infeksiyonu sadece hepatit B virüsü (HBV) varlığında meydana gelebilir.
- HDV hepatosit içinde bağımsız şekilde replike olabilir.



PATOLOJİ VE PATOGENEZ

HDV sitopatik etkilidir ve HD Ag direkt sitotoksik etkilidir

- ▶ Mikrovasküler steatoz, vakuolizasyon ve fokal hepatosit nekrozuna rağmen parankimal mononükleer inflamatuvar hücrelerin bu bölgede az olması

İmmun mekanizma ile KC hasarı

- ▶ Transgenik farelerdeki her iki HDV Ag isoformlarının eksprese edilmesi ile hepatosit hasarı görülmemiş

**Zuckermann JN et al. In Cohen J et al. eds., Vol 2 Infectious Diseases 2004:2011*

**Koff RJ et al. In Gorbach SL et al. eds. Infectious Diseases 2004:770*

**Davies S et al. J Virol 1994;68:1052*

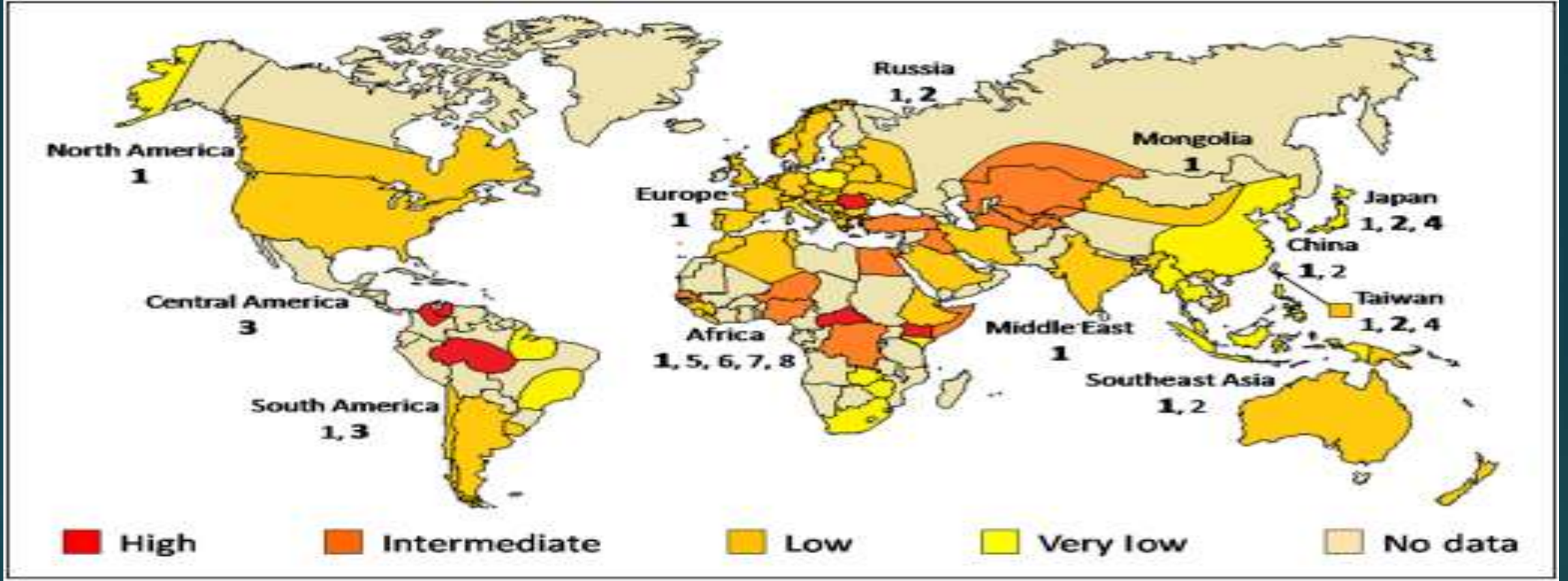
HDV İNFEKSİYONU

- ▶ HDV infeksiyonunda HBV replikasyonu HDV tarafından suprese olur.
- ▶ Hastalarda karaciğer harabiyetinin esas nedeni HDV.
- ▶ Nadiren her iki virüs birlikte replike olur ve her ikisi de karaciğer harabiyetine katkıda bulunur ve bu daha şiddetli karaciğer hastalığı ile sonuçlanır.

HDV İNFEKSİYONU

- ▶ Kronik viral hepatitlerin en hızlı ilerleyen ve en kötü prognozlu formudur.
- ▶ HDV infeksiyonunun klinik seyri ve sonuçları zemindeki HBV infeksiyonu ile yakından ilgilidir.
- ▶ Asemptomatik formdan fulminan hepatite kadar farklı klinik tablolara neden olabilir.

DÜNYADA HDV EPİDEMİYOLOJİ



HDV infeksiyonu özellikle Güney Avrupa, Balkanlar, Akdeniz Havzası, Ortadoğu, Orta Afrika, Amazon Havzası ve Latin Amerika ülkelerinde endemik

TÜRKİYE'DE HDV

Araştırmacı	Tarih Aralığı	Sağlıklı taşıyıcılarda %	Kronik hepatit B (%) hastalarında
Değertekin H.	2000-2006	4.6	16
Mistik R.	1985-1999	5.3	18.1
Çelen MK.	2002-2004	6.0	27.5

TÜRKİYE'DE HDV

Tablo 1. Ülkemizde Kronik Hepatit B Hastalarında Anti-HDV Pozitifliği*

Bölge	Yıl	Sayı	Anti-HDV Pozitif Olanlar	
			Sayı	(%)
Batı Anadolu	1997-2001	3901	188	(4.8)
İç Anadolu	1995 öncesi	365	106	(29.0)
İç Anadolu	1995 sonrası	166	20	(12.1)
Güneydoğu Anadolu	1995 öncesi	154	58	(37.7)
Güneydoğu Anadolu	1995 sonrası	288	78	(27.1)
Doğu Anadolu	2001-2003	357	84	(23.5)

*Celal Ayaz, Cem Yardımcı, Nihat Candır, Gulden Ersoz, Tamer Şanlıdağ, Arzu Tıgılı, Melda Turken. Kronik Hepatit D Virusu İnfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşı Raporu. 2014

TÜRKİYE'DE HDV

Türkiye'de HDV Prevelansı

- Asemptomatik HBV taşıyıcılarında → % 0.9-16.2,
- Akut HBV infeksiyonlarında → %2.5-21.8,
- Kronik karaciğer hastalarında → % 9-51.7 ve
- Sirozlularda → % 23-74

• Güneydoğu Anadolu

Süperinfeksiyon → daha sık

TÜRKİYE'DE HDV

Türkiyede yapılan, HBVDNA pozitif olgularda HDV RNA sıklığının araştırıldığı bir çalışmada

- ▶ Asemptomatik HBV taşıyıcılarında %1-5
- ▶ Akut HBV infeksiyonlarında %6 -22
- ▶ Kronik karaciğer hastalarında %31-58

- ▶ Süperinfeksiyon daha sık

**Berkeş M, Parlak M, Çıkman A, Yüce M, Yaman G. HBV-DNA pozitif olgularda HDV-RNA sıklığı. Viral hepatit dergisi 2012;18:34-6.*

TÜRKİYE'DE HDV

Elazığ bölgesinden bir çalışma

- ▶ HBsAg pozitif 282 hasta (KHB)
- ▶ 128 hastada (%45.5) Anti-HDV pozitif
- ▶ **83'ü siroz !!!**

Anadolu bölgesinde ve düşük sosyoekonomik düzeydeki bölgelerde halen sorun

HDV GENOTİP

Tüm Dünya’da Sekiz adet genotip mevcut

- ▶ Genotip-1: Tüm Dünya’da, en ciddi seyirli Yunanistan, İtalya, Afrika
- ▶ Genotip-2: 2a sıklıkla Asya’da, hafif seyirli;
2b ağır seyir, Tayvan
- ▶ Genotip-3: (Güney Amerika) Venezela, Peru
- ▶ Genotip -4: Japonya
- ▶ Genotip5-8: Afrika
- ▶ Ülkemizde yapılmış çalışmalarda neredeyse %100 oranında genotip I saptanmıştır.

**Pascarella S, Negro F. Hepatitis D virus: an update .Liver Int 2010 Jan;31(1):7-21*

**Bozdayı AM et al. Arch Virol 149:2115, 2004*

**Altuğlu I et al. Int J Infect Dis 11:58, 2006*

BULAŞ YOLU

- ▶ Perkütan yol (iv ilaç bağımlılarında): Yüksek risk
- ▶ Kan ve kan ürünleri transfüzyonu: Yüksek risk
- ▶ Homo ve biseksüel ilişki yolu (rektal travma): Düşük risk
- ▶ Maternal –neonatal bulaş: Düşük risk

HDV İNFEKSİYONU

- ▶ Akut delta hepatiti: Koinfeksiyon
- ▶ Akut delta hepatiti: Süperinfeksiyon
- ▶ Kronik delta hepatiti
- ▶ Latent delta infeksiyonu

AKUT HEPATİT D İNFEKSİYONU

- ▶ Koinfeksiyon ve süperinfeksiyonun kliniği birbirinden farklılık göstermez
- ▶ Klinik diğer hepatit virüslerine benzer
- ▶ 3-7 haftalık inkübasyon
- ▶ Halsizlik, letarji, bulantı ve anoreksi
- ▶ ALT ve AST yükselmesiyle delta replikasyonu azalır
- ▶ Bilirubin artışı, sklerada ikter ve gaita renginde açılma ortaya çıkabilir

AKUT HEPATİT D İNFEKSİYONU

- ▶ HDV infeksiyonunun tanısında, prognozları farklı olduğundan koinfeksiyonla süperinfeksiyonu ayırt etmek gerekir
- ▶ Klinik olarak benzer olmaları nedeniyle laboratuvar testlerinin önemi büyük
- ▶ HDV infeksiyonunun serolojik tanısında HBV göstergeleri belirleyici

HBV/HDV KOİNFEKSİYONU

- ▶ HBV ve HDV bulaşması genellikle birlikte ya da çok kısa bir arayla olmuştur.
- ▶ Semptomların başlangıcından sonraki 1-10 gün içerisinde serumda HDAg ve HDV RNA
- ▶ 14-21 gün sonra da anti-HDV IgM saptanır.
- ▶ Anti-HDV IgM 2-4 hafta içinde kaybolur ve anti-HDV IgG antikorları ortaya çıkar.

HBV/HDV KOİNFEKSİYONU

- ▶ IgM antikorlarının kaybolması rezolüsyonu gösterirken, persistansı kronikleşmeye gidişin göstergesidir
- ▶ Standart testlerde anti-HDV IgG ve IgM antikorları ölçülmektedir
- ▶ Bu dönem aynı zamanda anti-HBc IgM antikorlarının gösterildiği dönemdir

HBV/HDV KOİNFEKSİYONU

- ▶ HBsAg ve HBV DNA pozitif olması beklenir
- ▶ Hastaların çoğunda HDV'nin HBV replikasyonunu baskılaması nedeniyle belirlenemez
- ▶ Anti-HBc IgM, HBV infeksiyonunun tek göstergesi olabilir

HBV VE HDV KOİNFeksiYONU

- ▶ Sıklıkla önce AHB'ye bağlı, ardından da AHD'ye bağlı ikinci transaminaz yükselmesi görülür
- ▶ Karaciğer dokusunda immün peroksidaz boyamayla HDAg'nin gösterilmesi altın standarttır
- ▶ Koinfeksiyon tanısını doğrulamak için uzun süreli takip gerekir
- ▶ HBsAg, Anti HBcIgM, anti HDV IgM, HDV RNA pozitifdir

HBV/HDV SÜPERİNFeksiYONU

- ▶ KHB'li hastada ALT üst sınırın 10 katı ve üzerindeyse anti-HDV araştırılmalı
- ▶ HDAg ve HDV RNA serumda saptanabilir
- ▶ HDAg'nin serumda erken dönemde kaybolması nedeniyle negatif sonuçlarda testin yinelenmesi gerekebilir
- ▶ Anti-HDV pozitifdir

HBV VE HDV SÜPERİNFEKSİYONU

- ▶ ALT'de bifazik seyir genelde görülmez
- ▶ Hasta inaktif HBV taşıyıcısı ise HBV DNA negatiftir
- ▶ Hasta KHB ise HDV'nin etkisiyle zaman içinde HBV DNA baskılanır
- ▶ Her iki durumda da HDV RNA pozitif olur ve tipik AHD tablosu görülür
- ▶ HBsAg pozitif, Anti HBcIgM negatif olan olguda; Anti HDV IgM, Total Anti HDV, HDV RNA, HDAg ile tanı konur

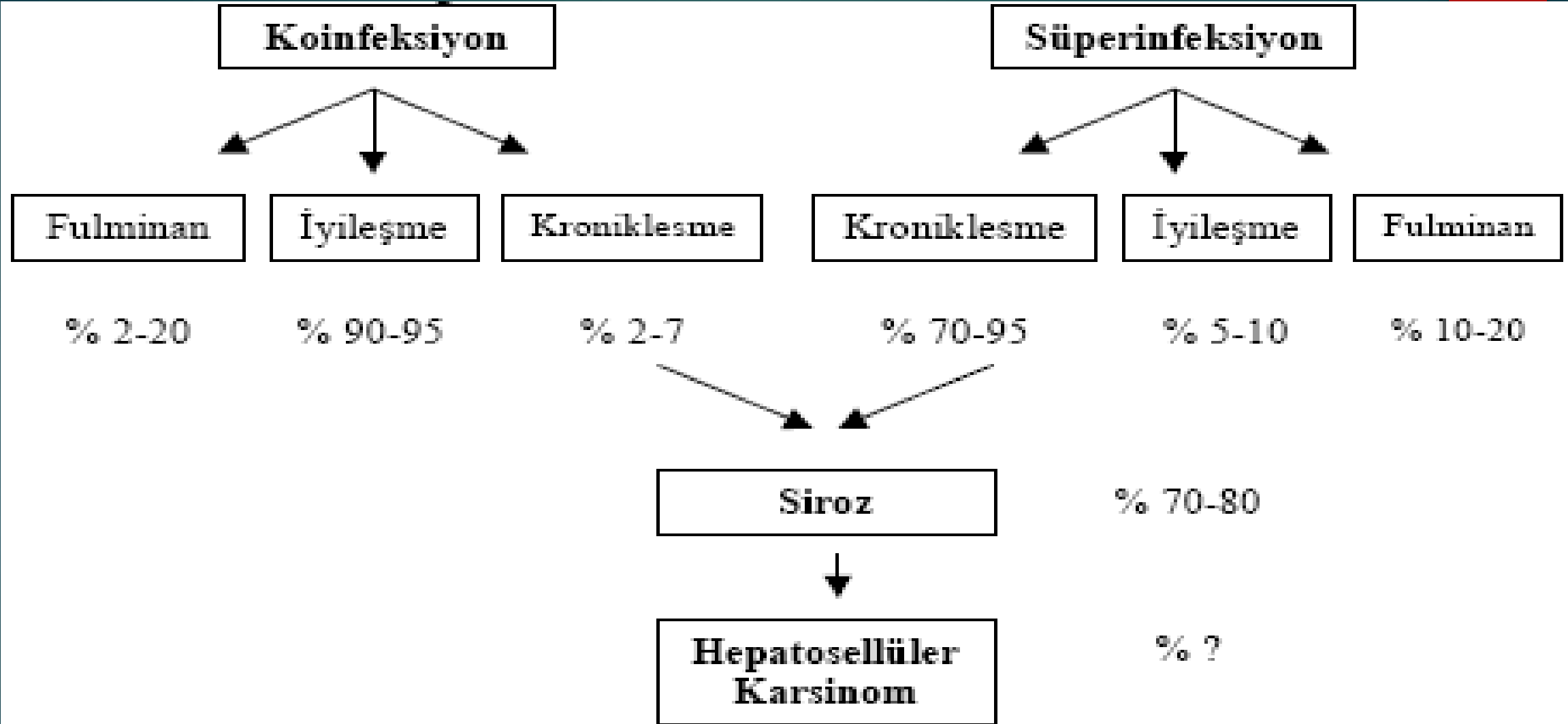
KRONİK HEPATİT D İNFEKSİYONU

- ▶ HBsAg, anti HBc IgG pozitif, anti HBc IgM negatif olan olguda
- ▶ 6 ay süreyle total anti HDV pozitif olması
- ▶ Serum HDV RNA pozitif
- ▶ HBV DNA negatif
- ▶ Şüpheli olgularda karaciğer biyopsisinde HDAg saptanması

LATENT DELTA İNFEKSİYONU

- ▶ Karaciğer nakli olanlarda yüksek düzeyde HBV replikasyonu ve karaciğer hasarı olmaksızın HDV reinfeksiyonu gelişmesi sonrası görülür.
- ▶ Yüksek düzeyde bir HBV enfeksiyonu ortaya çıkmadıkça sessiz seyrederek.
- ▶ Düşük miktarda HBV replikasyonu ile HDV enfeksiyon göstergeleri mevcuttur.

KLİNİK SONUÇLAR



Şekil 1. HDV İnfeksiyonunda Gelişim

HDV SEROLOJİ

Tablo 1. HDV İnfeksiyonunda Serolojik Tanı

Klinik	HBs Ag	Anti-HBc IgM	HDVA g	HDV RNA	Anti-HD IgM	Total HDV	anti- anti-	Yorum
Akut hepatit	+/-	+	-	-	-	-		Akut HBV
	+/-	+	+	+	+	+		Koinfeksiyon
	+	-	+	+	+	+		Süperinfeksiyon
Kronik hepatit	+	-	-	-	-	-		Kronik HBV
	+	-	+/-	+	+	+		Kronik HBV-HDV

LABORATUVAR TANISI

ÖZET

Tanı göstergeleri	Akut HBV/HDV koinfeksiyonu	HDV süperinfeksiyonu	Kronik HDV enfeksiyonu
HBsAg	Pozitif	Pozitif	Pozitif
Anti-HBcIGM	Pozitif	Negatif	Negatif
Serum HDAg	Erken ve kısa süreli, sıklıkla yakalanamayabilir	Erken ve kısa süreli, sıklıkla yakalanamayabilir	Saptanamaz
Serum HDV RNA	Erken, geçici fakat HDAg'den daha uzun süreli	Erken, sürekli	Genellikle pozitif
Anti-HDV, total	Geç, düşük titre	Hızlıca yükselen titreler	Yüksek titreler
Anti-HDV, IgM	Geçici, belki tek gösterge	Hızlıca yükselen ve kalıcı titreler	Değişen titreler, genellikle yüksek
Karaciğer HDAg	Endike değil	Pozitif	Genellikle pozitif, geç dönemde negatif olabilir

DELTA HEPATİTİNDEN NE ZAMAN ŞÜPHELENİLMELİ ?

- ▶ Kronik hepatit B enfeksiyonlu bir hastada gözlenen hastalık aktivasyonunda
- ▶ Akut hepatit B enfeksiyonu geçiren hastada tablonun uzaması/ikinci kez aktivasyonunda
- ▶ Hızlı seyreden ve kısa sürede siroz gelişen kronik hepatit B tablosunda
- ▶ HBsAg (+)'lerde akut alevlenmelere bağlı gelişen şiddetli hepatit tablolarında
- ▶ Yüksek risk gruplarında: IV ilaç kullanıcılar
Homoseksüel ilişki
Hemodiyaliz hastaları
Aile öyküsü pozitifliği

TEDAVİ

Amaç

HDV ve HBV'yi uzun süreli baskılamak veya eradike etmektir

- ▶ Tedaviye erken dönemde başlanması
- ▶ Hastanın genç olması
- ▶ Fibrozis skorunun düşük olması
- ▶ HDV RNA $<10^5$ kopya/ml
- ▶ HBsAg titresinin < 10 IU/ml olması

Kalıcı yanıt olasılığını arttırmaktadır

TEDAVİ

Akut infeksiyonda

- ▶ İstirahat
- ▶ İkterik olgularda fulminan hepatit açısından yakın izlem
- ▶ Fulminan hepatit gelişirse kc tx
- ▶ Kortikosteroid kullanılmamalı (kronikleşme riskini arttırır)
- ▶ 3-6 ay alkol ve östrojen /progesteron içeren tedaviler kullanılmamalı

TEDAVİ

Akut fulminant hepatitlerde

- ▶ Enfeksiyon, hepatik ensefalopati ve koagulopati için tedavi planlanmalı
- ▶ Olgular transplant merkezlerinde takip edilmeli
- ▶ Karaciğer transplantasyonu
- ▶ Transplantasyon sonrası kanda anti Hbs titresi > 100 mU/ml tutulmalı
- ▶ Relapsın başlıca nedeni: Yetersiz HBIG alımı

TEDAVİ

Kronik delta hepatitinde;

Pegile interferon alfa

- ▶ İnvitro IFN'nun HDV üzerine antiviral etkisi saptanmamış.
- ▶ Etkisini; HBV üzerine ya da immün yanıt aracılığı ile gösterir.
- ▶ İnterferonun HDV'yi hepatosite giriş düzeyinde engellediği öne sürülmektedir.

TEDAVİ

- ▶ Tedaviye yanıt vermeyen hastalarda bir yıldan daha uzun süre interferon alfa kullanımını destekleyen yayınlar bulunmaktadır
- ▶ Bazı kontrollü çalışmalarda 2 yıllık IF tedavisi 1 yıllık tedaviye üstün bulunmamıştır
- ▶ Tedavi süresine hasta temelinde karar verilmeli

**Gunsar F, Akarca US, Ersoz G, Kobak AC, Karasu Z, Yuce G, Ilter T, Batur Y. Two-year interferon therapy with or without ribavirin in chronic delta hepatitis. Antivir Ther. 2005;10(6):721-6.*

**Yurdaydin C, Bozkaya H, Karaaslan H, Onder FO, Erkan OE, Yalçın K, Değertekin H, Bozdayi AM, Uzunalimoğlu O. A pilot study of 2 years of interferon treatment in patients with chronic delta hepatitis. J Viral Hepat. 2007 ;14(11):812-6*

TEDAVİ

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

TEDAVİ

Oral antiviraller

- ▶ Etkisiz
- ▶ HBV-DNA sentezini inhibe ederler.
- ▶ HDV'nin ihtiyaç duyduğu HBsAg sentezi üzerine ise etkileri yoktur.
- ▶ HBV'nin baskın olduğu olgularda nükleoz(t)id analogları KC hastalığının ilerlemesini baskılayabilir.
- ▶ Nükleoz(t)id analoglarının uzun dönem kullanımı ancak aktif HBV replikasyonu olan hastalarda önerilmekte
- ▶ HBV-DNA düşük / (-) olan hastalarda nükleoz(t)id analoglarının kullanımı önerilmemektedir.

TEDAVİ

31 hasta → 180 µg Peg IFN alfa 2a/hf
+ 10mg/gün adefovir

29 hasta → 180 µg Peg IFN alfa 2a/hf
+ plasebo

30 hasta 10 mg/gün adefovir

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Peginterferon plus Adefovir versus Either Drug Alone for Hepatitis Delta

Heiner Wedemeyer, M.D., Cihan Yurdaydın, 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*

TEDAVİ

- ▶ 48. hf HDV RNA negatifliği
 - ✓ Peg IFN + adefovir → 7 hasta (%23)
 - ✓ Peg IFN + plasebo → 7 hasta (%24)
 - ✓ Adefovir → Ø
- ▶ 72. hf HDV RNA negatifliği
 - ✓ Peg IFN + adefovir → 8 hasta (%26)
 - ✓ Peg IFN + plasebo → 9 hasta (%31)
 - ✓ Adefovir → Ø
- ▶ 2 hastada virolojik relaps
- ▶ 9 hastada takip sırasında HDV RNA kaybı

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Peginterferon plus Adefovir versus Either Drug Alone for Hepatitis Delta

Heiner Wedemeyer, M.D., Cihan Yurdaydın, 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*

TEDAVİ

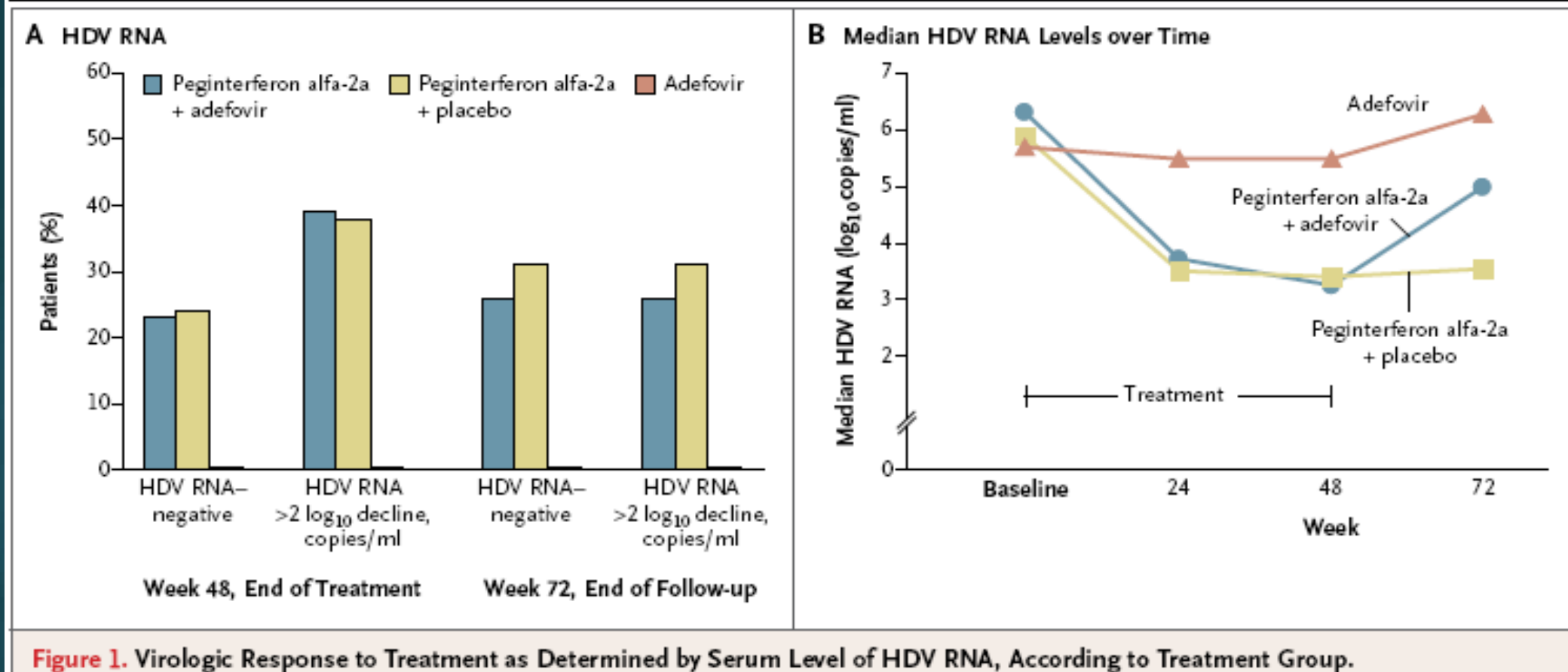
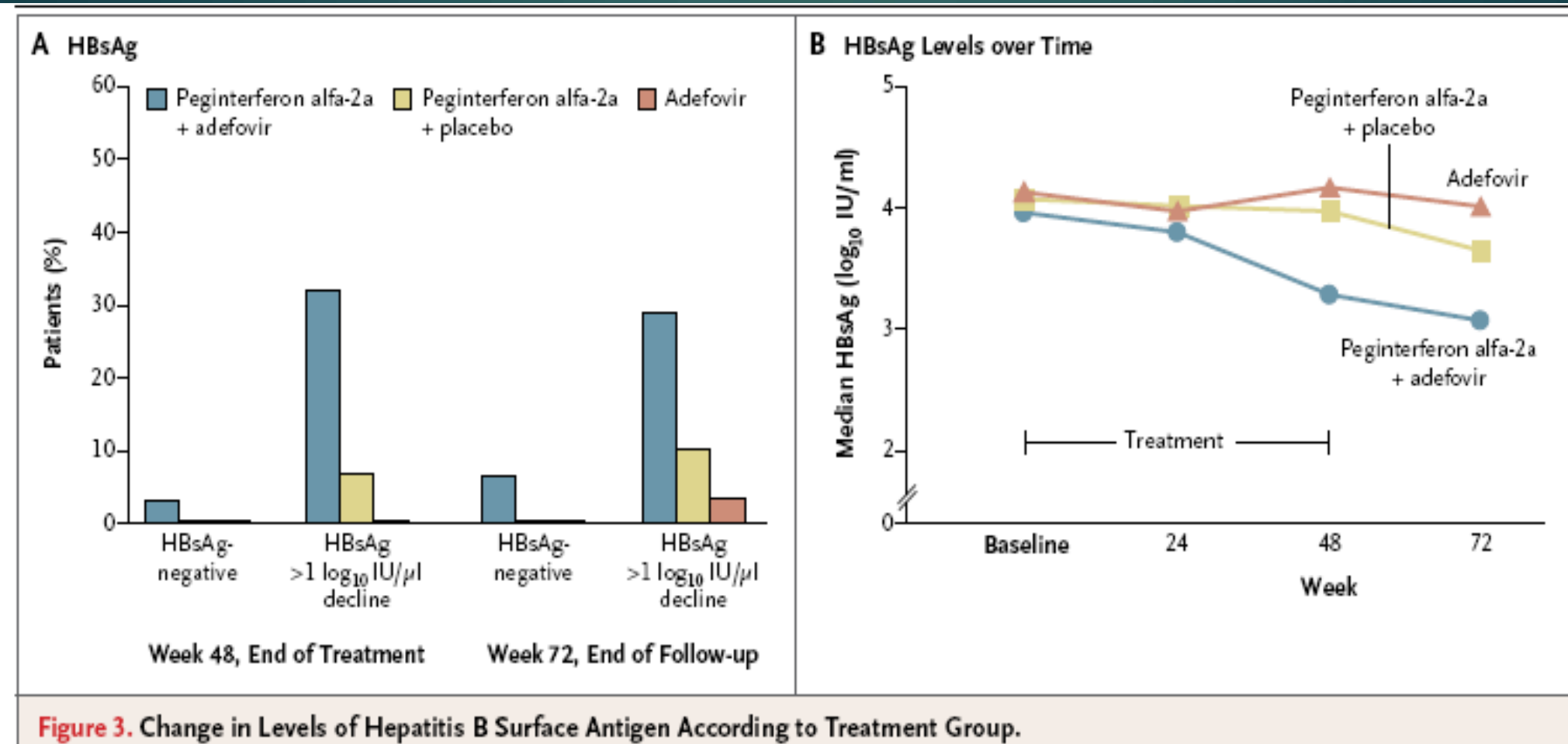


Figure 1. Virologic Response to Treatment as Determined by Serum Level of HDV RNA, According to Treatment Group.

48.hf ALT normalizasyonu ve HDV RNA kaybı IFN alan 4 hastada

TEDAVİ



72. hf Peg IFN + adefovir alan 2 hastada HBs Ag kaybı

TEDAVİ

- ▶ 120 KHD HDV RNA (+) hastada yapılan HIDIT 2 çalışmasında; bir gruba PEG INF a2a+Tenofovir tedavisi verilirken diğer gruba PEG INF a2a+Plasebo verilmesi planlanmıştır.
- ▶ 48. hafta sonuçlarına göre tenofovir ile kombine tedavide HDVRNA negatifliği %42 iken ikinci kolda %34 saptanmıştır.

**Cihan Yurdaydin, Heiner Wedemeyer Florin A. Caruntu et.al. Pegylated-Interferon-a-2a plus Tenofovir or Placebo for the treatment of hepatitis delta: First results of the HIDIT- 2 study. Hepatology, Volume 56, Number 4*

OLGU

- ▶ 47 yaşında ♂ hasta/Yüksek replikasyonlu HBV+HDV
- ▶ 2 ay Pegile interferon alfa 2a (180µg/hf)
- ▶ HBV seviyesinde yeterli azalma Ø, HDV tespit edilmeye devam ediyor
- ▶ PegIFN + tenofovir
- ▶ HBV DNA 7 log azalıyor ve HDV RNA tespit edilmiyor
- ▶ 4 ay sonra yan etkiler nedeniyle PegIFN dozu 135 µg + tenofovir + emtricitabine (4 ay)
- ▶ Tedavi bittikten 1 yıl sonra HBV DNA, HBs Ag, HDV RNA negatif

TEDAVİ

Sağlık Uygulama Tebliği

- ▶ 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.)

TEDAVİ

- ▶ Sirotik hastaların tedavisi sırasında dekompanstasyon gelişebilir
- ▶ IFN tedavisinin uygun olmadığı hastalarda karaciğer nakline kadar geçen sürede potent bir nükleozid analogu kullanılabilir

TEDAVİ - GELECEK

- ▶ HDV'nin keşfinden uzun süre geçmiş olduğu halde tedavi seçenekleri sınırlı
- ▶ Alternatif interferonlar
- ▶ Toll like reseptör agonistleri
- ▶ Terapotik aşılar gibi alternatif immün tedavi yaklaşımları üzerinde çalışmalar var
- ▶ Gelecek için umut verici tedavi seçenekleri olduğu görülüyor

TEDAVİ - GELECEK

- ▶ HDV; HBV, HCV ve HIV'den farklı olarak tedavide kullanılacak ilaçlar için hedef olacak kendi enzimlerini kodlayamaz
- ▶ HDVAg'nin prenilasyonu inhibisyonu ve HBV'nin hücre içine girişini hedefleyen moleküller üzerinde çalışmalar yapılmakta
- ▶ Bulevirtide/Mirkludeks B; HBV'nin hücre içine girişini in vivo ve invitro fare deneylerinde engellemeyi başarmıştır

TEDAVİ SIRASINDA TAKİP

- ▶ Transaminazlar 1 ay arayla izlenmelidir.
- ▶ Virolojik yanıt 6. ayda mutlaka bakılmalıdır.
- ▶ HDV RNA düzeylerinde tedavinin 6. ve 12. aylarında belirgin düşüş yoksa tedavi kesilmeli
- ▶ Tedavin 6. ayında HDV RNA da 2 log10'dan az bir düşüş varsa tedavi kesilmesi önerilir.
- ▶ Tedavi sonunda: Anti-HDV IgM pozitifliği tedavi yanıtı sızlığı gösterir
- ▶ Birinci yılın sonunda biyokimyasal ve virolojik yanıt alınamayanlarda siroz ve son dönem karaciğer yetmezliğine gidiş hızlı

*Pascarella S, Negro F. Hepatitis D virus: an update. *Liver International* (2010)

* Yurdaydın C. Treatment of Chronic Delta Hepatitis. *Semin Liver Dis* 201;32:237-244.

TEDAVİ SONLANDIRILMASI

Tedavinin birincil sonlanım noktası

- ▶ ALT düzeyinin normale dönmesi
- ▶ HDV replikasyonunun baskılanması: Serumda HDV RNA'nın ve KC'de HDAg'nin saptanamaz olması
- ▶ KC biyopsisinde nekroinflamatuvar aktivitenin düzelmesi

Tedavinin ikincil sonlanım noktası

- ▶ HBsAg'nin anti-HBs serokonversiyonuyla birlikte HBV enfeksiyonunun eradikasyonu

TEDAVİNİN ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

- ▶ **Biyokimyasal yanıt:** ALT düzeyinin normalleşmesi
- ▶ **Erken virolojik yanıt:** 12. haftada viral yükün 3 log azalması
- ▶ **Tam virolojik yanıt:** Tedavi sonunda HDV-RNA'nın saptanamayacak düzeye inmesi
- ▶ **Kalıcı virolojik yanıt:** HDV RNA'nın tedaviden sonraki 6ay-1yıl süreyle negatifliği
- ▶ **Kısmi virolojik yanıt:** HDV-RNA'nın bazal seviyesine göre en az 2 log azalması
- ▶ **Yanıtsızlık:** 6. ayda HDV RNA'da 2 log'dan az düşüş olmasıdır.

PROGNOZ

- ▶ Geç HDV RNA relapsları, PEG-IFN tedavisinden sonra ortaya çıkabilir.
- ▶ Geç relaps %40-56
- ▶ HDV RNA negatifleşmeden, biyokimyasal ve histolojik yanıt gelişip hasta remisyona girebilir.
- ▶ Fakat bu hastalarda relaps görülme olasılığı yüksek

**Heiderich B, et al. Late HDV RNA Relapse After Peginterferon Alpha-Based Therapy of Chronic Hepatitis Delta. Hepatology, 2014, vol 60(1): 87-97.*

PROGNOZ

- ▶ KHD infeksiyonunda yıllık mortalite oranı %7-9
- ▶ 2-5 yıllık izlemde %20-50 siroz gelişmekte
- ▶ HCC'deki rolü net değildir. Ancak bir çalışmada KHB'ye göre risk üç kat fazla
- ▶ HBs Ag klerensi HDV infeksiyonlularda daha fazla

*Fattovich G et al. 2000; Gut, 46:420

*Niro GA et al. 2001; Liver, 21:254

ÖZETLE

- ▶ 30 yılı aşkın süredir içimizde
- ▶ Kc sirozu ve HCC ile yakından ilişkili, kc ilişkili mortalitesi en yüksek viral hepatit türü
- ▶ Oral antiviral tedaviler etkisiz
- ▶ Pegileinterferon alfa seçeneği dışında alternatif yok. Viral yükü %25 -30 oranında negatifleştirmektedir
- ▶ Ciddi yan etkiler ve uzun dönem takiplerde görülen relapslar mevcut
- ▶ Acil olarak yeni tedavi seçeneklerine ihtiyaç var

ÖZETLE

Geleceğin tedavisi

- ▶ Prenylation inhibitörleri
- ▶ Giriş yolu inhibitörleri
- ▶ Nükleik asit polimeraz blokerleri

HDV KONTROL EDİLEBİLİR Mİ

- ▶ Faz II çalışmalar umut verici
- ▶ Erken sonuçlara göre farnesil transferaz inhibitörleri ve giriş inhibitörleri HDV replikasyonunu düşürmekte
- ▶ Na taurocolate cotransporting polypeptide ve Heparan sulphate glypican 5 viral absorpsiyon için son derece önemli

**Abeywickrama-Samarakoon N, Cortay JC, Dény P. The hepatitis D satellite virus of hepatitis B virus: half-opening a new era to control viral infection? Curr Opin Infect Dis. 2016 Dec;29(6):645-653.*

HDV KONTROL EDİLEBİLİR Mİ

- ▶ Giriş inhibitörü olan HBV PreS1-myristoyl peptid ile 6 aylık subkutan tedavi sonrası etkin bir tedavi yanıtı ile düşük yan etki profili izlenmiş
- ▶ Kısa süreli 200 mg/gün oral farnesil transferaz inhibitörleri ile tüm hastalarda viral yük düzeyinde 10 kat düşüş izlenmiş
- ▶ Hastaların büyük kısmında dispepsi ve kilo kaybı gözlenmiş

**Abeywickrama-Samarakoon N, Cortay JC, Dény P. The hepatitis D satellite virus of hepatitis B virus: half-opening a new era to control viral infection? Curr Opin Infect Dis. 2016 Dec;29(6):645-653.*

HDV KONTROL EDİLEBİLİR Mİ

Editorial



 EASL | JOURNAL OF HEPATOLOGY

Editorial

Myrcludex B, a novel therapy for chronic hepatitis D?

Mario Rizzetto^{1,*}, Grazia Anna Niro²

¹Department of Internal Medicine – Gastroenterology, University of Torino, Italy; ²IRCCS “Casa Sollievo Sofferenza” Hospital, Gastroenterology Unit, San Giovanni Rotondo (FG), Italy

See Articles, pages 483–489 and pages 490–498

There is no satisfactory therapy for chronic hepatitis D (CHD). With the pegylated interferon-alpha (PegIFN) now in use, a sustained viral response is achieved in about 25% of the patients [1]; however, relapses are frequent and further diminish the therapeutic efficacy [2].

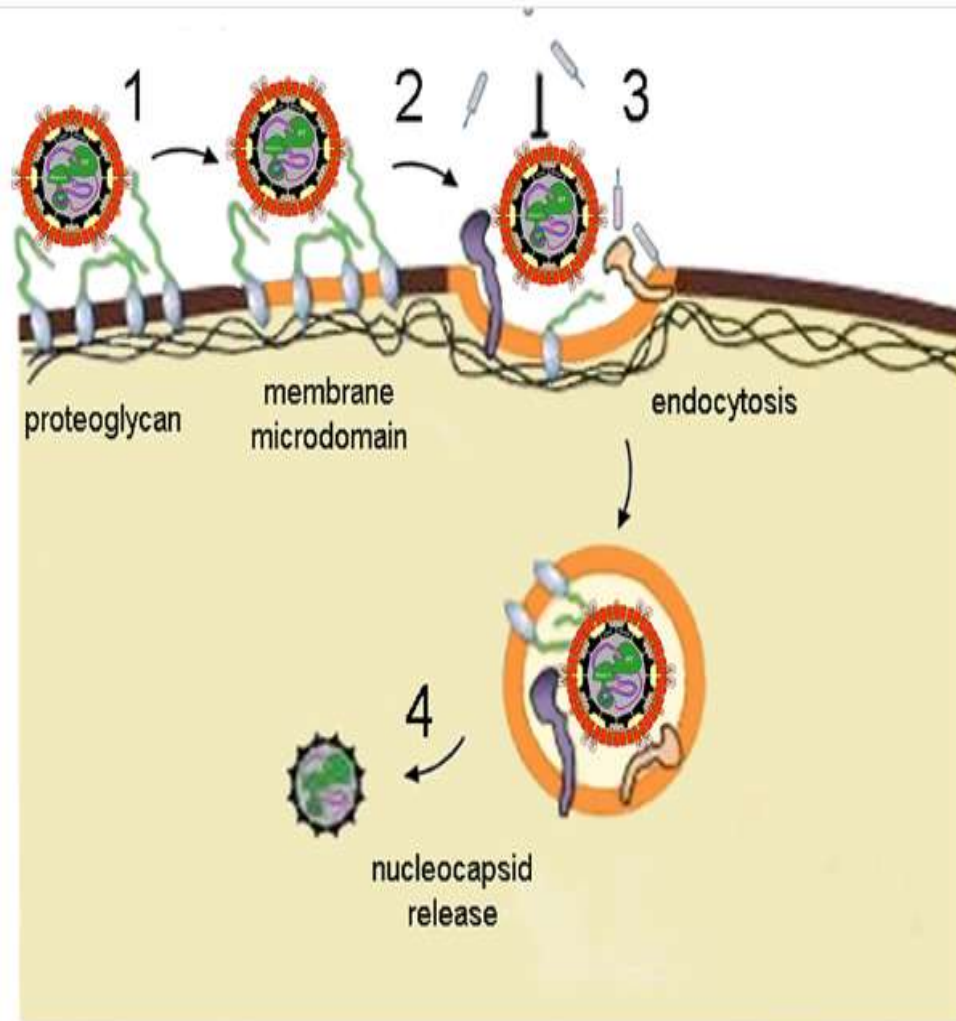
Treatment efforts directed at inhibiting the replication of the hepatitis D virus (HDV) are not efficacious due to the minimalist nature of this infectious agent, which is too small to code for the proteins necessary for virus-directed synthesis; its replication relies entirely on cellular RNA polymerases redirected to duplicate the viral RNA [3]. As HDV is not vulnerable to conventional antivirals, yet depends on the HBsAg coat provided by the hepatitis B virus (HBV) for the assembly of the virion [3], attention has

The second paper (Treatment of chronic hepatitis D with the entry inhibitor myrcludex B – first results of a Phase Ib/IIa study; Pavel Bogomolov *et al.*) reported the interim results of the use of Myrc in CHD, and aimed to provide a proof of concept of the blocking strategy. The rationale was that the prolonged inhibition of the HDV entry by the HBsAg block should protect uninfected hepatocytes from new HDV infection, ultimately leading to the eradication of the virus.

Seven patients received Myrc in monotherapy; another 7 patients received Myrc and PegIFN, at a dose of 2 mg daily subcutaneously for 24 weeks. The 24 week results in these two Myrc cohorts were compared with the results from 7 patients given PegIFN monotherapy. The Myrc monotherapy cohort patients

Myrcludex B 2 mg/gün s.c. 24 hafta

BULEVIRTIDE/MIRKLUDEKS B



HBV entry

- (1) HBV Attachment
- (2) Receptor binding
- (3) Membrane fusion
- (4) Establishment of infection

Myrcludex B mode of action

- Binds the receptor
- Steps (3) and (4) are inhibited
- Cell is protected

KORUNMA

- ▶ HBV aşısı ko-infeksiyondan korunmada önemli
- ▶ Virüse özgü aktif veya passif immunoprofilaksi yok



TEŞEKKÜRLER