

KRONİK HEPATİT DELTA VİRUS İNFEKSİYONUNUN YÖNETİMİ: TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ VİRAL HEPATİT ÇALIŞMA GRUBU UZLAŞI RAPORU



Pınar Korkmaz, Emine Türkoğlu, Mustafa Kemal Çelen, Süda Tekin
25.04.2025, 25.KLİMİK Kongresi, Antalya.

Rehber güncellenmesine neden ihtiyaç duyuldu?



- Kronik hepatit D virus yönetiminde yeni tedavilerin kullanıma girmesi
- Faz 2-3 çalışması devam eden yeni tedavi seçeneklerinin gündeme gelmesi

HDV (DELTA VİRUS)



Hepatit D virusu bir RNA virusudur.

Bir RNA genomu, HDV tarafından kodlanmış tek bir antijen ve HBV tarafından sağlanan bir lipoprotein zarftan oluşur.

HDV'nin lipoprotein zarfı HBV tarafından sağlanır.

HDV enfeksiyonu olan bireyler her zaman HDV ve HBV ile ikili olarak enfekte olur.

HDV ile enfekte kişilerin çoğunda HBV replikasyonu tam olarak bilinmeyen bir mekanizma ile baskılanır ve HDV hepatositlerde çok yüksek seviyelerde çoğalır.

Epidemiyoloji



- DSÖ, tüm dünyada HBsAg pozitiflerin %5'inin veya 14 milyondan fazlasının HDV ile infekte olduğunu tahmin etmektedir.
- HDV prevalansında büyük coğrafi farklılıklar mevcuttur.

Bulaşma yollarındaki değişkenlik
Hijyenik ve sosyo-ekonomik koşullar
HBV aşılmasının zamanlaması ve kapsamı
Göç akışları
HDV heterojenliği



Epidemiyoloji



HDV dünya genelinde eşit şekilde dağılmamaktadır.

HDV infeksiyonunun coğrafi dağılımı HBV ile paralel değildir.

Akdeniz Havzası, Moğolistan, Moldova ve Sahra Altı Afrika'daki bazı ülkelerde yüksek prevalans

Birçok Asya ülkesi de dahil olmak üzere diğer bölgeler, HBV infeksiyonunun yüksek prevalansına rağmen nispeten korunmuştur.

Dünyada ve ülkemizde prevalans

HBsAg pozitif olan kişilerde HDV prevalansının küresel tahmini %4.5-14.6 arasında değişmektedir.

Ülkemizin batısında HBsAg pozitiflerde prevalans %1.8-6.8, Doğu ve Güneydoğu bölgesinde %4-19.5, İç Anadolu bölgesinde %1-4.2

Ülkemizde prevalansa yönelik yapılan bir çalışmada

1999 ve öncesi %8.3

2000-2009 %4.8

2010 ve sonrası %5.5



HDV/HIV koinfeksiyonu-Damar içi ilaç kullanıcıları

- HDV/HIV ko-infeksiyonu dünyada %5-10.6
- Kuzey Amerika ve Avrupa'da %6-14
- Asya ve Afrika'da %10-20 arasında değişmektedir.

Parayla seks yapan HBsAg pozitif kadınlarda

- Damar içi ilaç kullananlardaki HDV prevalansı %21
- Damar içi olmayan ilaç kullananlarda oran %6



Genotipler



HDV'nin, genotipler arasında yaklaşık %35 sekans farklılığına sahip, her biri iki-dört alt tipi olan sekiz ayrı genotip

Genotip 1 en yaygın olanıdır ve Avrupa ve Kuzey Amerika'da baskındır.

Ülkemizde en sık saptanan genotip 1'dir.

Genotipler



Genotip 2 en çok Asya ve Orta Doğu'da

Genotip 3 Amazon Havzasında

Genotip 4 Tayvan ve Çin

Genotip 5, 6, 7 ve 8 Afrika'da (Genotip 5, 6 ve 7 artık Avrupa'da saptanıyor).

GENOTİPLERİN DAĞILIMI



A



Tarama



EASL-APASL tüm HBsAg pozitif hastalar için HDV taramasını önermektedir.

AASLD yalnızca risk bazlı tarama önermektedir.

DSÖ

Kaynakların yeterli olduğu ülkelerde tüm HBsAg pozitif hastaların taranması

Kaynakların sınırlı olduğu bölgelerde risk bazlı tarama

Periyodik veya tekrar tarama



Yüksek riskli davranışların varlığı

HDV prevalansının yüksek olduğu ülke-topluluklarda yaşayanlarda periyodik olarak veya

Başka türlü açıklanamayan aminotransferaz alevlenmeleri-karaciğer hastalığı dekompanseasyonu gelişmesi durumunda tekrar test edilmelidir.

Rehber-tarama önerileri



HBsAg pozitif hastalar anti-HDV antikoru yönünden en az bir kez taranmalıdır.

HBsAg pozitif hastalarda anti-HDV antikoru klinik olarak endike olduğu durumlarda veya risk durumuna göre yıllık olarak istenebilir.

Klinik



Hastaların çoğunda HDV replikasyonu HBV replikasyonunu baskılar.

Akut HDV infeksiyonu olan hastalar, 3-7 haftalık bir kuluçka döneminin ardından bulantı, yorgunluk, anoreksi, spesifik olmayan grip benzeri semptomlarla başvurabilirler.

Koinfeksiyon



Akut HBV-HDV koinfeksiyonu, HBV infeksiyonuna duyarlı bireylerde görülebilir.

Klinik olarak klasik akut HBV infeksiyonundan ayırt edilemez ve genellikle geçicidir ve kendi kendini sınırlar.

Akut HBV-HDV infeksiyonu olan hastaların %90'ından fazlası hem HBV hem de HDV infeksiyonundan iyileşir.

Akut HBV mono infeksiyonundan daha yüksek bir akut karaciğer yetmezliği riski mevcuttur.

Süperinfeksiyon



Süperinfeksiyon kronik HBV infeksiyonu olan bir hastada HDV infeksiyonu olarak ortaya çıkar.

Daha önce tanınmayan bir HBV taşıyıcısında ciddi bir akut hepatit veya önceden var olan kronik HBV infeksiyonun alevlenmesi olarak ortaya çıkabilir.

Hastaların %80'inden fazlasında kronik HDV infeksiyonuna ilerleme meydana gelir.

Klinik olarak bu hastalarda spesifik olmayan semptomlar olabilir veya asemptomatik olabilir.

Kronik infeksiyon seyrini belirleyen faktörler



Devam eden HDV viremisi

HDV genotipleri ve hastanın doğum yeri

Altta yatan HBV viremisi ve HIV, HCV gibi koinfeksiyonların varlığı

Yüksek aminotransferaz düzeyleri

Yüksek GGT düzeyi

Akut HBV-HDV koinfeksiyonunda tanı



HBsAg, anti-HBc IgM, HDV RNA ve anti-HDV.

Akut HBV infeksiyonunda HBsAg pozitifdir ve anti-HBc IgM titreleri yüksektir.

HDV RNA genellikle başvuru sırasında pozitif, anti-HDV ise sıklıkla negatiftir.

HDV RNA testi mevcut değilse, anti-HDV serokonversiyonunu belgelemek için anti-HDV (total veya IgM) için tekrarlanan testler yapılmalıdır.

HDV süperinfeksiyonunda tanı



Anti-HBc IgM negatif

Anti-HDV Ig M akut-kronik ayrımında kullanılamaz.

HBsAg pozitif

HDV RNA

Akut koinfeksiyonun aksine, HDV RNA'nın kalıcı olarak saptanması ve hızla artan anti-HDV titreleri (total ve IgM) ile karakterize edilebilir.

Tanı testleri



Aktif HDV infeksiyonunu teşhis etmek için standart ve hassas RT-PCR testi kullanılarak tüm anti-HDV pozitif hastalarda HDV RNA test edilmelidir.

Akut hepatit hastalarında, HBV/HDV koinfeksiyonu olan bireyleri, HDV ile süperinfekte olmuş HBsAg pozitif hastalardan ayırmak için anti-HBc IgM kullanılmalıdır.

Aktif HBV infeksiyonunun varlığı HDV infeksiyonunun sonucunu kötüleştirebileceğinden (HBeAg)/anti-HBe durumu ve HBV DNA düzeyleri test edilmelidir.

Tanı Testlerinin Yorumlanması



Tablo 2. Hepatit D infeksiyonu tanısı (Kaynak 2'den uyarlanmıştır).

Tanı işaretleri	Akut HBV/HDV koinfeksiyonu	Akut HDV süperinfeksiyonu	Kronik HDV infeksiyonu
HBsAg	Pozitif	Pozitif	Pozitif
Anti-HBc IgM	Pozitif	Negatif	Negatif
Serum HDAg (EIA/RIA)	Erken ve kısa ömürlü, sıklıkla gözden kaçabilir.	Erken ve kısa ömürlü, sıklıkla gözden kaçabilir.	Saptanamaz
Serum HDV RNA (RT-PCR)	Erken, geçici ama HDAg'den daha uzun süre saptanır.	Erken ve persiste eden titreler	Pozitif
Anti-HDV total	Geç, düşük titrede pozitif	Hızla yükselen titreler	Yüksek titreler
Anti-HDV IgM	Geçici	Hızla yükselen ve persiste eden titreler	Değişken titreler, sıklıkla yüksek
Karaciğer HDAg	Endike değil	Pozitif	Sıklıkla pozitif, ileri aşamalarda negatif saptanabilir.

İnvaziv olmayan yöntemler-biyopsi



Kronik HDV infeksiyonu olan hastalarda invaziv olmayan testlerin kullanımına ilişkin tam olarak yayınlanmış veriler şu anda sınırlıdır ve vakaların önemli bir kısmında karaciğer histolojisi ile korelasyon eksiktir.

Bu testler ilerlemiş karaciğer hastalığını değerlendirmek için kullanılabilir, ancak spesifik eşik değerleri tam olarak belirlenmemiştir.

Sirozun klinik belirtileri veya dolaylı kanıtları olmadığında, hastanın tedavisine veya karaciğer hastalığının derecelendirilmesi ve evrenmesine katkıda bulunabileceği durumlarda karaciğer biyopsisi önerilir.

HSK taraması



HDV tedavisinden bağımsız olarak ilerlemiş fibroz veya sirozu olan kronik HDV enfeksiyonu olan hastalarda her 6 ayda bir abdominal ultrason görüntüleme ile HSK sürveyansı yapılmalıdır.

Altı ayda bir önerilen abdomen ultrasona ek olarak AFP çalışılması erken teşhisi güçlendirir. Ancak hem AASLD hem de EASL AFP  l  m ne isteğe bağlı bırakmıştır.

Tedavi



Kronik HDV infeksiyonu olan hastalar antiviral tedavi almasa bile en az 6-12 ayda bir karaciğer hastalığı için takip edilmelidir.

Bu hastaların takibinde HBsAg, HBV DNA ve HDV RNA çalışılmalıdır.

Kronik HDV infeksiyonu olan tüm hastalar antiviral tedavi için değerlendirilmelidir.

Dekompanse sirozu olan hastalar karaciğer nakli için değerlendirilmelidir.

HSK'li hastalar için karaciğer nakli ve hasta bazlı olarak da antiviral tedavi için değerlendirilebilir.

Tedavi

İleri fibroz/siroz varlığından bağımsız saptanabilir HDV RNA pozitifliği ile birlikte karaciğer enzim yüksekliği ve/veya karaciğer biyopsisinde kronik hepatit bulguları olan hastaların tedavi edilmesi önerilmektedir.

Günümüzde kronik HDV enfeksiyonu için kullanılan antiviral seçenekler pegile interferon (PEG-IFN) ve bulevirtid (BLV) tedavileridir.

PEG-IFN α tedavisi, majör ekstrahepatik komorbiditeleri olan veya dekompanse karaciğer hastalığı olan hastalarda kontrendikedir.

BLV'nin optimum tedavi süresinin henüz tanımlanmamış olmasına rağmen BLV ile HDV baskılayıcı tedavi, kronik HDV enfeksiyonunun yönetiminde umut vadetmektedir.

Pegile-interferon



Yakın zamana kadar standart ve PEG IFN'lar kronik HDV infeksiyonu için tek tedavi seçeneği olarak kabul edilmekteydi.

IFN α 'nın antiviral ve immünomodölatör aktiviteleri arasındaki sinerjizmin kronik HDV infeksiyonu kontrolünde önemli bir rol oynadığına inanılmaktadır.

On üç çalışmanın sonuçlarının incelendiği güncel bir metaanalizde PEG-IFN α alan hastaların, tedavi sonrası 24. haftada virolojik yanıt oranı %29 (%17-47) olarak bildirilmiştir.

Ancak, tedavi sonrası 24. haftada virolojik yanıt sağlanan hastaların %50'den fazlasında, 10 yıl içinde nüks gelişmiştir.

PEG-IFN TEDAVİSİ SÜREYİ UZATALIM MI?



- PEG-IFN α tedavisinin 96 haftaya uzatılması, virolojik yanıt oranında artışa yol açmıyor.
 - Ancak olgu bildirimleri ve kohort çalışmaları, bazı hastalarda uzun süreli veya tekrarlanan tedaviler ile daha yüksek HBsAg kaybı ve daha yüksek virolojik yanıt elde edilebilmiştir.
-
- Tedaviye iyi uyum sağlayan, yavaş virolojik yanıt veren veya ilerleyici HBsAg düşüşü olan hastalarda IFN α ile uzun süreli veya yeniden tedavi düşünülebilir.

IFN fayda sağlıyor mu?



Yapılan alışmalarda IFN α tedavisinin, tedavi edilmeyen veya NA'larla tedavi edilen hastalara kıyasla kronik HDV infeksiyonu doğal seyrini olumlu yönde etkilediği; kontrol karaciğer biyopsilerinde nekroinflamasyonun ve fibrozun azalmasıyla karakterize histolojik iyileşme olduğu gösterilmiştir.



Ek olarak, özellikle başlangıçta sirozu olmayan tedavi yanıtlı hastalarda, yanıtışlara kıyasla uzun vadeli klinik komplikasyonlar ve karaciğer hastalığı ilişkili ölümün daha az sıklıkla geliştiği belirtilmiştir.

Bulevirtid



Daha önce myrcludex B olarak bilinen BLV hem HBV hem de HDV'nin hücre giriş reseptörü olan NTCP'ye bağlanmasını engeller.



Böylece HDV'nin hepatositlere girmesini ve ardından virusun yayılmasını önleyerek etki gösterir.



BLV, deri altı enjeksiyonlar şeklinde uygulanan, 47 amino asitli kimyasal olarak sentezlenmiş bir lipopeptittir.

Klinik araştırmalar



BLV'nin farklı dozları (2, 5 ve 10 mg) monoterapide (MYR-202, MYR-203 D-F kolu, MYR 204 D kolu) veya PEG-IFN α ile kombinasyon halinde (MYR 203 B-C-E kolları, MYR-204 B-C kolları) ve farklı sürelerde kullanımı (24, 48 ve 96 hafta) çeşitli çalışmalar ile araştırılmıştır.

MYR-301

2 ve 10 mg BLV ile benzer kombine, virolojik ve biyokimyasal yanıt oranları elde edilmiştir.

48 haftalık tedavinin 2 ve 10 mg BLV kollarında 96 haftaya tamamlanması ile virolojik yanıtlar da artış gözlenmiştir.

Yirmi dördüncü haftada suboptimal virolojik yanıtı olan hastalardan: yanıt vermeyenlerin %43'ü ve kısmi yanıt verenlerin %82'si 96. haftada virolojik yanıtı ulaşmıştır.

Klinik araştırmalar



MYR203 alışması

48 hafta boyunca PEG-IFN α monoterapisi, 2 mg BLV ile PEG-IFN α , 5 mg BLV ile PEG-IFN α , 2 mg BLV verilmiş.

En yüksek virolojik yanıt oranı 2 mg BLV ile PEG-IFN α kombinasyonunda saptanmıştır. Tedavi bitimi 24 haftalık tedavisiz takip sonuçlarında da en yüksek yanıt oranı aynı kolda izlenmiş.

HBsAg kaybı sadece 2 mg BLV'nin PEG-IFN α kombine edildiği kolda elde edilmiş olup 48. hafta sonu %20, 72. hafta sonunda %26 oranında görülmüştür.

En sık görülen yan etkiler AST-ALT ve bilirubin değerlerinde artış, enjeksiyonla ilişkili yan etkiler mevcut. Tedavi ile ilişkili ölüm görülmemiştir.

Gerçek yaşam verileri- Avrupa



BLV (2 mg) Temmuz 2020'de, EMA onayı sonrası Avrupa'da kompanse karaciğer hastalığı olan HDV hastalarında erken erişim programı ile kullanılmış.

Temmuz 2023'te de onay, Avrupa'daki klinik çalışmaların sonucunda 3 yaş ve 10 kg üzeri çocukları da içine alacak şekilde tam onay olarak genişletilmiştir.

Gerçek yaşam verileri-Fransa

Fransız erken erişim programı çalışmasında, kronik HDV enfeksiyonu olan (kompanse sirotik oranı %63) 77 hastaya BLV 2 mg/gün sc, 68 hastaya BLV 2 mg+ PEG-IFN α kombinasyonu verilmiş.

Virolojik yanıt oranları 48. haftada BLV monoterapi kolunda %68, BLV+ PEG-IFN α kombinasyonunda %94 olarak saptanmıştır.

BLV tedavisi alan hastalarda en sık gözlenen laboratuvar anormalliği bilirubin değerlerinde artıştır.

BLV monoterapi kolunda 2 (rektal kanser, asit), BLV+ PEG-IFN α kolunda ise 3 hastada (asit, varis kanaması) tedavi sonlandırılmıştır.

BLV gerçek yaşam
verileri (İtalya,
Avusturya, Almanya)



Tüm çalışmalarda kompanse sirotikler dahil

En yüksek hasta sayısı Almanya verisinde 114 hasta (%85'i Kafkas ırkı-%50'si PEG-IFN deneyimli)

Hastaların ounluğu Kafkas ırkı

BLV ile tedavi sonu virolojik yanıt oranı %68-76

Sre uzatıldığında veya PEG-IFN eklendiğinde yanıt oranı artıyor

En sık görülen yan etki bilirubin yüksekliliği

Uzun süreli kullanımda güvenli (tedavi kesilmesini gerektirecek yan etki görülmemiştir)

Sirotik ve dekompanse sirotik hastalarda BLV



Çok sayıda Avrupa ülkesinin katıldığı SAVE-D çalışmasında 244 hastaya (%85'i Kafkas kökenli, %95'i Child-Pugh A evresinde, %54'ünde özofagus varisi, %6'sında HSK)

BLV tedavisi 2mg/gün dozunda medyan 92 (71-96) hafta boyunca verilmiş.

HDV RNA'nın saptanamayan düzeylere inme oranı 48. hafta sonu %28 iken 96. hafta sonunda bu oran %48'e yükselmiştir.

AST, GGT, albümin değerleri ile karaciğer sertliği ölçümü tedavi boyunca izlenmiş ve tedavi ile tüm değerlerde anlamlı düzelme izlenmiştir.

Sirotik ve dekompanse sirotik hastalarda BLV



Tedavinin 96. hafta sonunda kümülatif de-novo HSK ve dekompanse riski sırasıyla %3,0 ve %2,8 olarak bildirilmiştir.

Hastaların %10'unda bilirubin yükselmesinden bağımsız olarak hafif-geçici kaşıntı gözlenmiştir.

Bu çalışma ile HDV'ye bağlı sirozu olan hastalarda 96 haftaya kadar BLV 2 mg / gün monoterapisinin güvenli ve etkili olduğu bildirilmiştir

Dekompanse sirotik hastalarda BLV



Dekompanse sirozu olan hastalara ait Alman, Avusturya ve İtalya ortak gerçek yaşam verisinde ise dekompanse sirozu olan 19 hastanın BLV monoterapisinde

24 hafta sonu virolojik yanıt oranı %64, biyokimyasal ve virolojik kombine yanıt oranı %36 olarak kaydedilmiş.

Hastaların %27'sinde Child-Pugh B'den Child-Pugh A'ya düzelme sağlanabilmiştir.

Bu çalışmada hastalarda off-label olarak BLV tedavisi verilmiş, hepatik fonksiyonlarda ve portal hipertansiyon bulgularında düzelme sağlanmış.

Sonuç olarak;

Kronik HDV infeksiyonu olan hastalarda BLV'nin güvenliği ve etkinliği, sirozu olan hastalar dahil olmak üzere gerçek yaşam verileri ile doğrulanmıştır.

BLV tedavisine PEG-IFN α eklenmesi HBsAg kaybı sağlaması bakımından yararlı olabilir.

Uzun süreli BLV monoterapisi ile sirozu olan hastalarda dekompanzasyon riski azaltılabilir.

Günümüzde diğer tedavi seçeneklerinin onaylanması beklenirken Avrupa ülkeleri için 2 mg BLV tedavisi onaylanmış tek tedavi olarak görünmektedir.

Nükleoz(t)ide analogları



Günümüzde NA'lar, kronik HDV infeksiyonunu kontrol etmeyi amaçlayan antiviral tedavinin bir parçası olarak önerilmemektedir.

HBV viremisinin varlığından bağımsız olarak tüm dekompanse hastalara ve serumda tespit edilebilir HBV DNA'sı olan tüm kompanse sirozlu hastalara NA tedavisi başlanmalıdır.

Hem HBV hem de HDV'nin hepatositlere girişini engelleyen ve dolayısıyla her iki virusun yaşam döngüsüne müdahale eden BLV tedavisinin kesilmesi durumunda HBV reaktivasyonu riski bulunmaktadır.

Bu nedenle, BLV tedavisi kesildiğinde HBV reaktivasyonu durumunda NA ile tedaviye başlanmalıdır.

NAP

HBsAg'nin hidrofobik yüzeyiyle etkileşime giren ve subviral parçacıkların birleşmesini ve/veya salgılanmasını seçici olarak dengesizleştiren ve hücre içi HBsAg'nin lizozomal yolla bozulmasına yol açan amfipatik fosforotioat oligonükleotidlerdir.

Nonsirotik hastalarda NAP kullanımı ile ilgili yapılan bir randomize olmayan faz 2 çalışmada REP2139 IV infüzyon/hafta, PEG-IFN α 2a sc/hafta ile kombine ve ardışık tedavi uygulanmış.

Toplam 12 hastanın dahil olduğu bu çalışmada 9 hastada tedavi sonunda HDV RNA negatifliği elde edilmiş, 1 yıllık takip sonunda ise 9 hastanın virolojik yanıtının devam ettiği görülmüştür.

NAP UZUN DÖNEM SONUÇLARI



- Bu çalışma sonucunda REP 2139 ve PEG-IFN α 2a kombine tedavisi nonsirotik kronik HDV infeksiyonu olan hastalarda yeni bir tedavi seçeneği olabileceği bildirilmiştir.
- Hastalarda anemi, nötropeni, trombositopeni ve aminotransferaz değerlerinde anormallik, bilirubin değerlerinde yükselme en sık bildirilen yan etkilerdir. Dört hastada ciddi advers olay izlenmiştir.

- Bu çalışmanın devamında takip süresi 3.5 yıla uzatıldığında 11 hastanın 7 sinde HDV RNA negatifliğinin devam ettiği, 4 hastada HBsAg kaybının korunduğu bildirilmiştir.
- Hastalarda 3,5 yıllık takip süresinde herhangi bir laboratuvar anormalliği izlenmemiş, HBV/HDV fonksiyonel küre ulaşan hastalarda karaciğer sertliği değerlerinde düzelme saptanmıştır.
- Az sayıda hasta ile gerçekleşmesine rağmen ilk sonuçlar hem HDV fonksiyonel kürü hem de HBV fonksiyonel kürü yönünden başarılıdır

Pegile interferon lambda



Peg IFN λ , IFN α ile aynı hücre içi sinyal yolunu aktive edip ve aynı biyolojik aktiviteyi korumakla birlikte, hepatositler için daha spesifik bir reseptör kompleksini tanıdığı ve daha az yan etki profili olması sebebiyle farklılık göstermektedir.

LIMIT-1 faz II çalışmasında, 33 hasta peg IFN λ 120 μ g ve 180 μ g dozları ile 48 hafta boyunca tedavi edilmiş. 48 hafta sonu HDV RNA saptanamayan limitlere inmesi 120 μ g alan kolda %16, 180 μ g alan kolda %36 oranında gerçekleşmiştir.

Tedavi bitimi 24. hafta sonunda tedavi sonu yanıt alınan hastaların tümünün virolojik yanıtlarını korudukları gözlenmiştir.

Yan etkiler



Hastalarda en sık gözlenen yan etkiler aminotransferaz düzeylerinde ve bilirubin düzeylerinde artıştır.



Hastaların %51'inde doz değişimi, tedaviye ara verme ve sonlandırmayı gerektirecek ciddi yan etki gözlenmiştir.



Her 2 tedavi kolunda da %25 hastanın mevcut yan etkiler nedeniyle ilacı bırakmak zorunda kaldığı bildirilmiştir.



Peg IFN λ 'nın faz III çalışması (LIMT-2), dört hastada hepatobilyer yan etkilere bağlı karaciğer dekompanzasyonu gelişmesi nedeniyle, 7 Eylül 2023 tarihinde durdurulmuştur

Lonafarnib



Lonafarnib (LNF), HDV infeksiyonunda farnesiltransferaz aktivitesini inhibe ederek HDV viryon birleşimi için zorunlu olan L-HDAg'nin farnesilasyonunu engeller.

D-LIVR faz III çalışmasında, 407 hasta randomize şekilde dört tedavi koluna ayrılarak 48 hafta boyunca tedavi edilmiş.

Bir tedavi koluna plasebo, bir kola LNF-RTV 50 mg/gün oral, diğer tedavi koluna LNF-RTV 50 mg + PEG-IFN α , son kola PEG-IFN α olmak üzere randomize edilmiş.

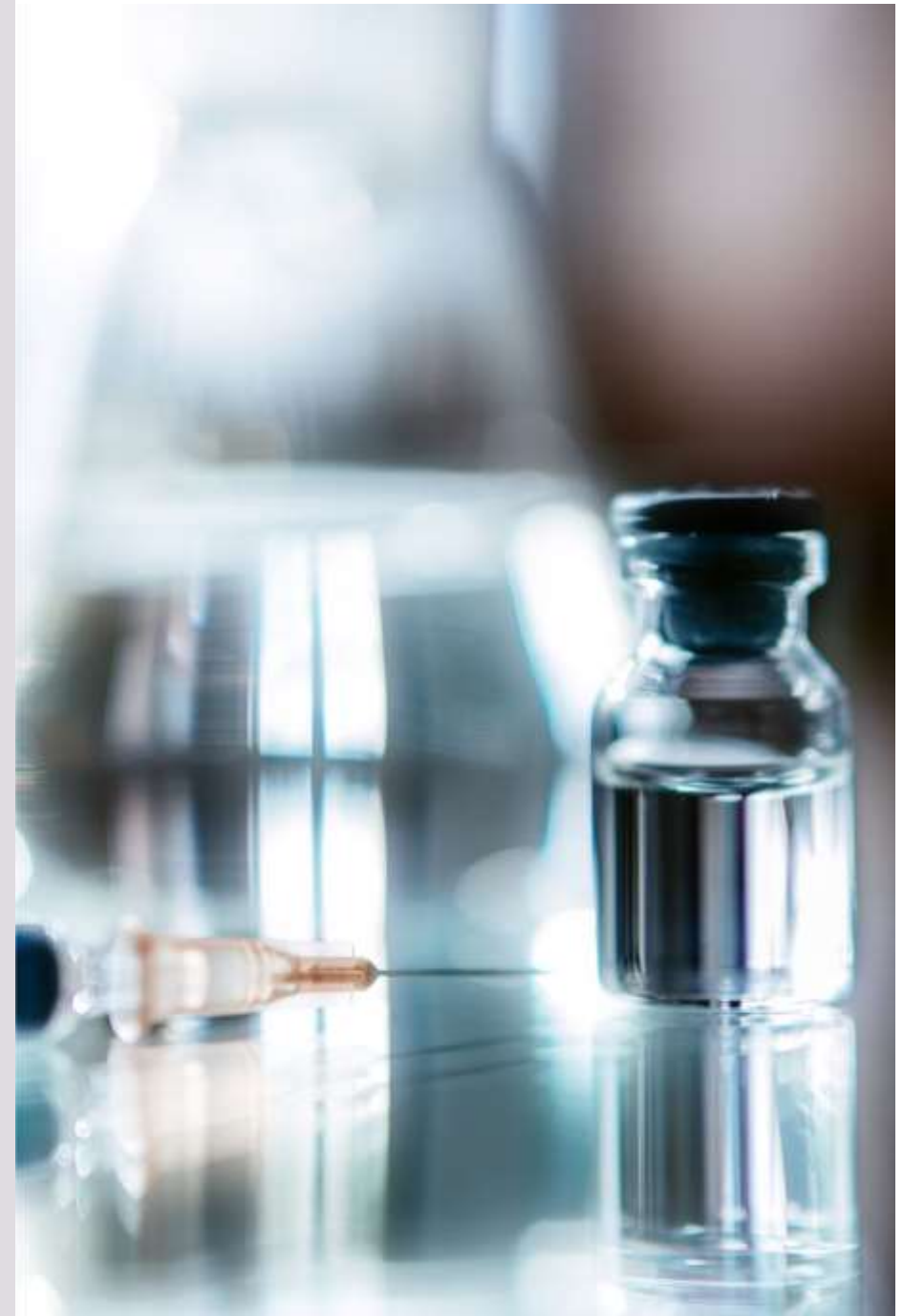
Tedavi gruplarında virolojik yanıt oranı (HDV RNA'da ≥ 2 log düşüş) sırasıyla %3,8; %14,6; %32; %36,5 olarak tespit edilmiştir.

LNF/PEG-IFN



- Bu çalışmanın sonucunda LNF ve PEG-IFN α kombine verilen tedavi kolunda virolojik-biyokimyasal yanıtın beraber elde edilmesi ve histolojik düzelme oranı en yüksek olarak saptanmıştır.
- Hastalarda tedaviyle ortaya çıkan istenmeyen olay sıklığı sırasıyla %4, %8,%14,%10'dur.
- Doz azaltımı sırasıyla hastaların %0, %26, %52, %44'ünde görülmüştür.

- Çalışma sırasında 4 hastada ölüm gerçekleşmiştir.
- PEG-IFN α 2 hastada tedavi ilişkili
- LNF ve LNF/PEG-IFN α tedavi ilişkisiz birer hastada ölüm





- Tüm bu çalışmalar değerlendirildiğinde, LNF monoterapi ve PEG-IFN α ile kombine tedavide başarılı sonuçlar elde etmesi ve oral yoldan kullanabilmesi nedeniyle kronik HDV enfeksiyonu tedavisi için bir tedavi seçeneği olabilir.
- Ancak güvenilirlik için daha fazla sayıda hasta yapılmış, uzun süreli takip sonuçlarını içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.



Tedavi sonlanım noktaları (IFN)



Tablo 3: IFN ve PEG-IFNα tedavileriyle sağlanan virolojik yanıt oranları

Sonlanım noktası	Parametre	IFNα tedavisiyle görülme oranı	Klinik fayda
İdeal	HBsAg kaybı*	%2,5 (0-%25)	Evet
İstenilen	HDV RNA'nın saptanamaması -Tedavi sonu 24. hafta -Tedavi sonu 2 yıl -Tedavi sonu 8,9 yıl	-%29 (%24-%34) -%50 -%36,6	Evet
Kabul edilebilir	Tedavi sonu ≥ 2 log HDV RNA düşüşü sağlanıp sonrasında devamı	Belirsiz**	Evet

ALT, alanin aminotransferaz; HBsAg, Hepatit B virusu yüzey antijeni; HDV, hepatit D virusu; IFNα, interferon-α; *Tedavi sonrası 24. haftada; **Bir çalışmada 10/14 hastada tedavi sonunda ALT normalizasyonu sağlanmış olup 12 yıl sonra 7/12 hastada (%58,3) bu yanıtın devam ettiği gösterilmiştir (46) (Kaynak 1'den uyarlanmıştır)

Tedavi sonlanım noktaları (Yeni tedaviler)



Tablo 4: Yeni anti-HDV tedavilerinin klinik denemelerindeki birincil sonlanım noktaları

	Uzun süreli tedavi	Sonlu tedavi
<u>FDA</u> Kronik hepatit D için geliştirilen ilaçlar (Ekim 2019)	HDV RNA'da ≥ 2 log azalma ve ALT normalizasyonu (kabul edilebilir)	Saptanamayan HDV RNA ve ALT normalizasyonu (tedavi stratejisine göre değerlendirme zamanlaması)
EASL-AASLD HBV tedavisi sonlanım noktaları konferansı (Mart 2019)	HDV RNA'da ≥ 2 log azalma (yeterli olabilir)	-Tedavinin bitiminden 6 ay sonra HDV RNA'nın saptanamaması -ALT normalizasyonu (istenir) -HBsAg kaybı (ideal)

ALT, alanin aminotransferaz; HBsAg, Hepatit B virusu yüzey antijeni; HDV, hepatit D virusu (Kaynak 1'den uyarlanmıştır)

Rehber tedavi takibi önerileri

Kronik HDV infeksiyonunun tedavisi sırasında ve sonrasında virolojik yanıt belirlenmelidir.

Tedavi sırasında 6 ayda bir ve herhangi bir klinik endikasyon halinde HDV RNA test edilmelidir.

PEG-IFN α bazlı tedavi alanlarda, tedavi sonunda, tedavi sonrası 6. ve 12. aylarda ve sonrasında yıllık olarak HDV RNA test edilmelidir.

BLV kesilmesi durumunda, relaps açısından, tedavi kesildiğinde, tedavi sonrası 1., 3., 6. ve 12. aylarda ve sonrasında yıllık olarak HDV RNA test edilmelidir.

Tedavi sırasında ve sonrasında her yıl HBsAg testi yapılmalıdır.

Tedavi takibi önerileri-2



PEG-IFN α bazlı tedavi alanlarda, tedavi sırasında 6 ayda bir, sonrasında her 12 ayda bir kantitatif HBsAg belirlenebilir.



Nükleozid/nükleotid analogu tedavisi verilmeyen hastalarda her 6 ayda bir HBV DNA test edilmelidir. BLV kesilmesi durumunda daha sık HBV DNA testi gerekebilir.



Antiviral tedavi sırasında, klinik endikasyon halinde, karaciğer hastalığı aktivitesinin biyokimyasal belirteçleri ve tam kan sayımı istenmelidir.



Karaciğer hastalığının evresine ve verilen antiviral tedaviye göre biyokimyasal test sıklığı en az 3-6 ayda bir olacak şekilde ayarlanmalıdır.

Tedavi takip önerileri-3

PEG-IFN α bazlı tedavi alanlarda, tedavi sonu, tedavi bitiminden sonra 6. ve 12. aylarda ve sonrasında yılda bir biyokimyasal testler yapılmalıdır.

BLV kesilmesi durumunda, biyokimyasal testler tedavi kesildiğinde ve tedavi bitiminden sonra 1, 3, 6 ve 12. aylarda veya klinik ihtiyaca göre daha sık yapılmalıdır.

Antiviral tedavi sırasında ve sonrasında yıllık olarak karaciğer sertliği tayini yapılabilir.

Karaciğer biyopsisi, histolojik tanının klinik yönetime yardımcı olacağı hastalarda antiviral tedavi sırasında ve/veya sonrasında yapılmalıdır.

Hastalar, tedavi sırasında ve sonrasında karaciğerle ilişkili klinik olayların gelişimi açısından izlenmelidir.



Karaciğer nakli sonrası nüksün önlenmesi

- Kronik HDV enfeksiyonu nedeniyle karaciğer nakli yapılan hastalar, nakilden sonra yüksek genetik bariyerli NA ile birlikte HBIG almalıdır.
- Nakil sonrası erken dönemi takiben (6 ay), anti-HBs serum düzeylerini >100 IU/ml'de tutan dozda HBIG uygulanmalıdır.

Sonuç olarak;



- ❖ Epidemiyolojik veriler sınırlı.
- ❖ Tarama stratejilerinin tüm HBsAg pozitif hastaları içerecek şekilde geliştirilmesi gerekli, periyodik tarama gerekli durumlarda planlanmalı.
- ❖ Tanıda standardize edilmiş testlere erişim arttırılmalı.
- ❖ anti-HDV pozitifliğinde HDV RNA istenmeli.
- ❖ Kronik HDV enfeksiyonu olan hastaların tedaviye erken erişimi arttırılmalı.
- ❖ Bulevirtid ve peg-IFN güncel tedavi seçenekleridir.
- ❖ Tedavide bulevirtid ile uzun süreli ve güvenli bir şekilde virolojik baskılanma sağlanabilir.
- ❖ NAP ve lonafarnib için uzun süreli güvenlik-virolojik yanıt sonuçlarına ihtiyaç vardır.



Thank You