

AZERBAJCAN'DA HDV PREVALANSI VE YEREL DENEYİME DAYALI HDV TEDAVİSİNİN GÜNCEL YÖNLERİ

Azer Nağıyev
Bakü, Azərbaycan



HBV+HDV enfeksiyonunun yaygınlığını bilmek neden önemlidir?

Süperenfeksiyon hastalarının %90'ı kronik hepatit geliştirir.*

Kronik hepatit HBV+HDV vakalarının %80'i 5 ila 10 yıl içinde siroza ilerler (HBV monoenfeksiyonuna göre 5 kat daha fazla).*

HBV monoenfeksiyonuna kıyasla karaciğer dekompaniyesi ve ileri karaciğer hastalığı riskini önemli ölçüde artırır.*

HBV monoenfeksiyonuna kıyasla hepatosellüler karsinom gelişim riskinin daha yüksek olmasıyla ilişkilidir (HCC, kanserle ilişkili ölümün ikinci nedenidir).*

Bu nedenle bu bir halk sağlığı sorunudur.

HDV Enfeksiyonu

- ❖ Şiddetli, potansiyel olarak ölümcül hastalık
- ❖ Yayılması için HBsAg gerektiren kusurlu virüs
- ❖ Dünya genelinde 25-30 (bazı kaynaklarda 70) milyon pozitif birey
- ❖ Kronik viral hepatitin en şiddetli formuna neden olur.
- ❖ Karaciğer sirozu ve karaciğer kanserine daha hızlı ilerleme, siroz ve HCC geliştirme olasılığı HBV'ye göre 5-7 kat daha fazla
- ❖ İvedilikle karaciğer nakline yol açar.
- ❖ Tam onaylanmış bir tedavi yok ve tedavi seçenekleri çok sınırlı
- ❖ PEG-IFN α , tedaviden 24 hafta sonra tespit edilemeyen HDV RNA'ya yol açabilir. Bulevirtid ile kombinasyon, sonuçları iyileştirir.

HDV'nin keşfedildiği tarih: 1977 - 1980



Gut 1977;18:997-1003 doi:10.1136/gut.18.12.997

Research Article

Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (delta/anti-delta) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers.

M Rizzetto, M G Canese, S Aricò, O Crivelli, C Trepo, F Bonino, G Verme

M. Rizzetto et al., 1977

The Journal of Immunology, Vol 125, Issue 1 318-324, Copyright © 1980 by American Association of Immunologists

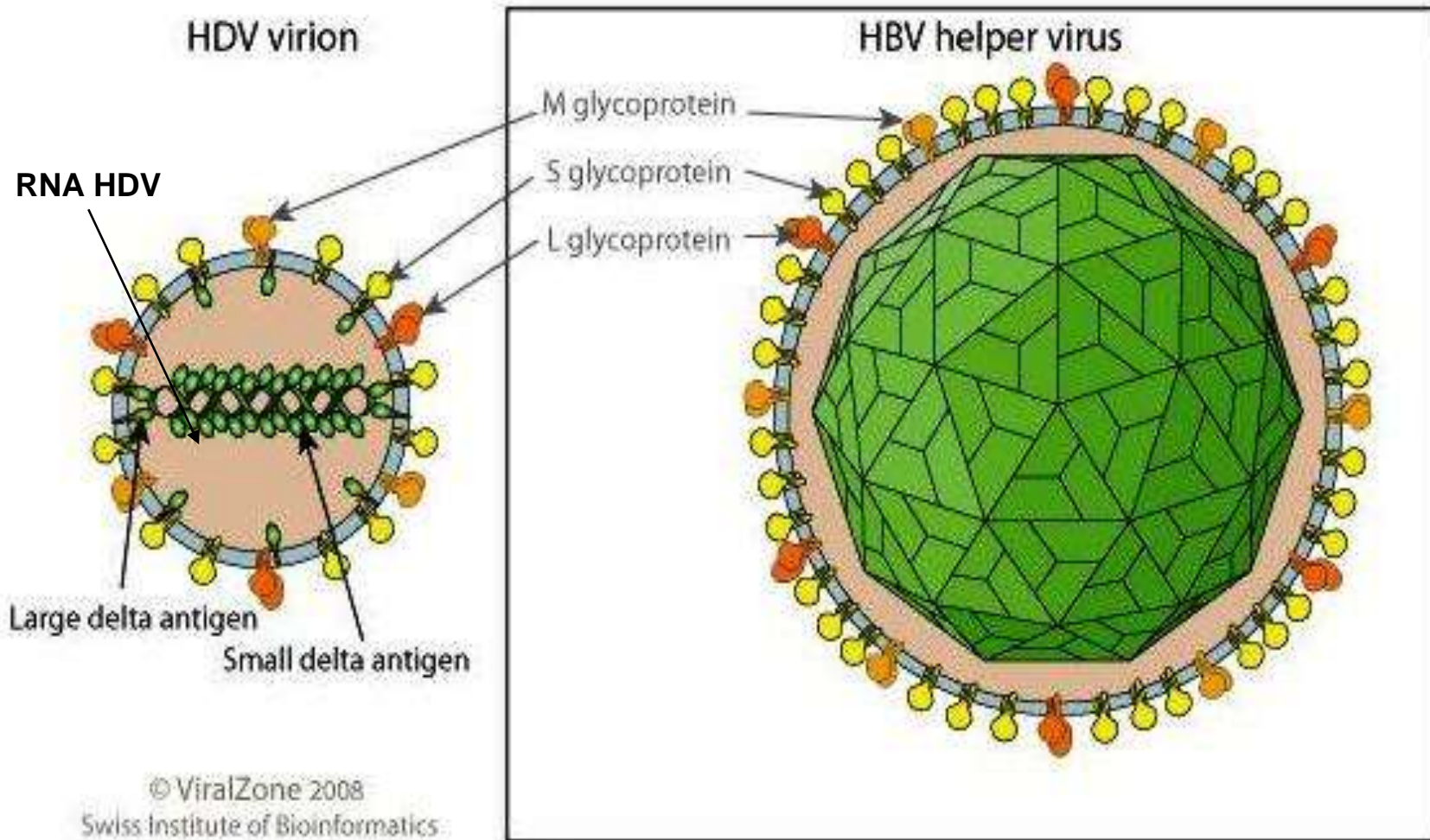
ARTICLES

The hepatitis B virus-associated delta antigen: isolation from liver, development of solid-phase radioimmunoassays for delta antigen and anti-delta and partial characterization of delta antigen

M Rizzetto, JW Shih and JL Gerin

M. Rizzetto et al., 1980

Hepatit D virüsünün yaşam döngüsü



BULAŞMA YOLLARI

HDV bulaşması için HBsAg gereklidir. HDV, HBV ile aynı şekilde, esas olarak parenteral maruziyet yoluyla yayılır.

Aile içi bulaşma

Dikey bulaşma, cinsel yolla bulaşma, erken çocukluk döneminde enfeksiyon

Halk ilaçları, deri üzerinde yara izi bırakma, deri yoluyla bulaşma

Tıbbi tedavi

Kan transfüzyonu, diş ve cerrahi yöntemler, steril olmayan enjektörler vb.

Özel risk grupları

İntravenöz ilaç kullananlar, diyaliz hastaları, hemofili hastaları, hemodiyaliz hastaları



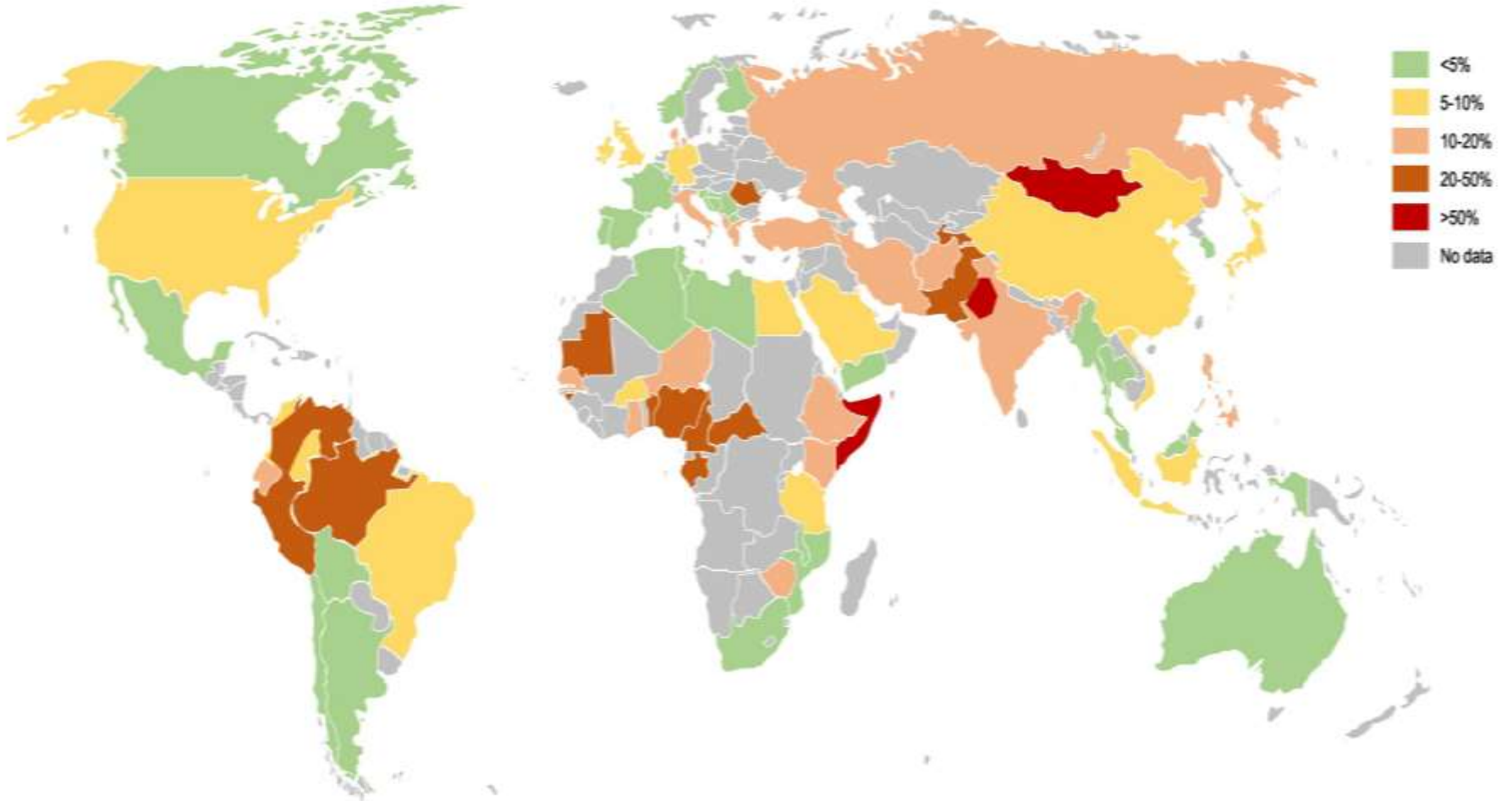
HDV enfeksiyonu için Risk Faktörleri

HDV, HBV ile aynı şekilde (çoğunlukla parenteral maruziyet yoluyla) yayılır.

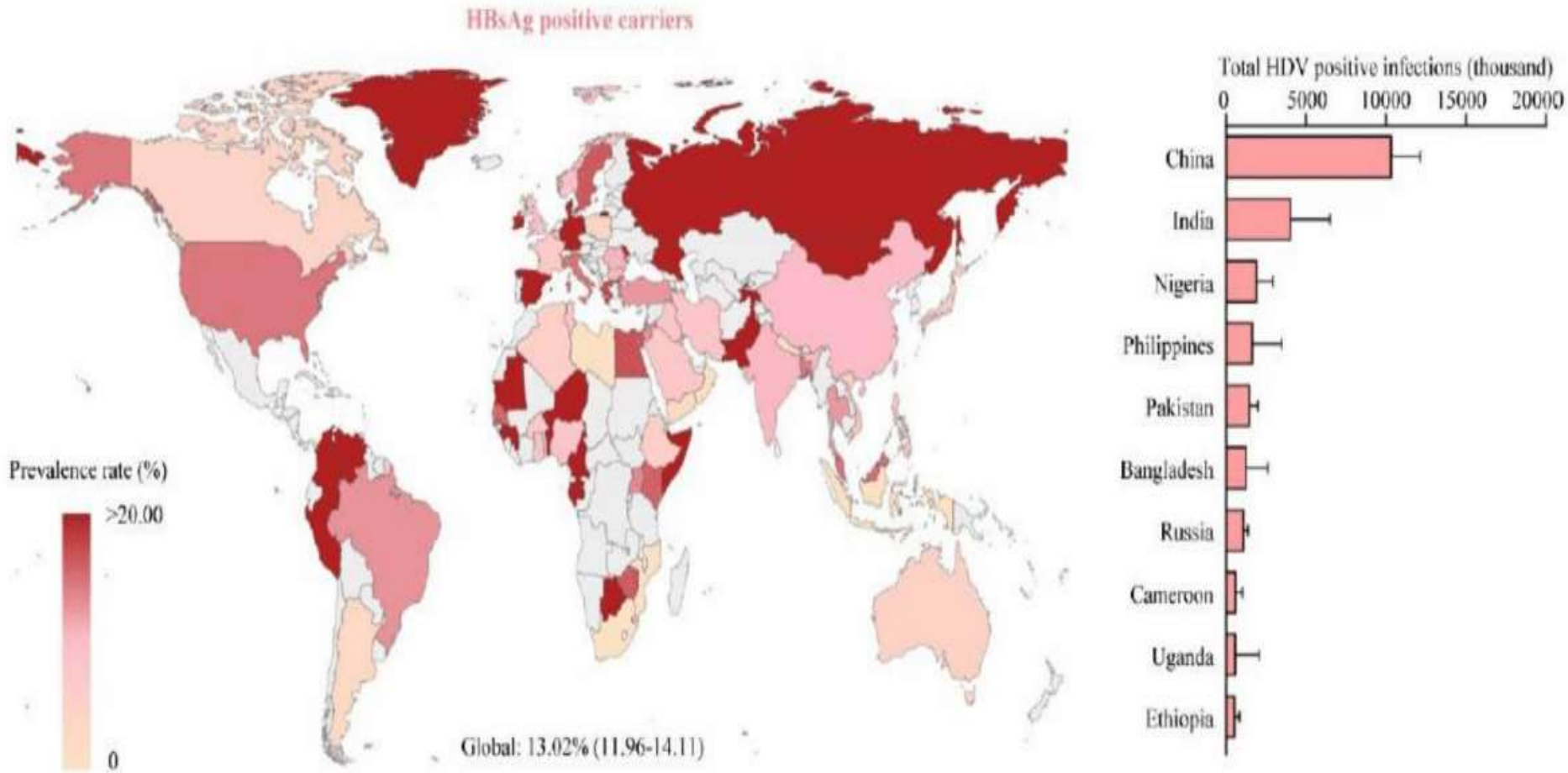
- Kan nakli
- Cerrahi
- Aile geçmişi
- Hejamat (geleneksel flebotomi)
- Dövme yapımı
- Savaş yaralanmaları
- Diş hekimliği müdahaleleri ve endoskopi

Irak-İran savaşı sırasında hapse atılmış ve yaralanan askerlerde HDV enfeksiyonu yaygınlığı bir risk faktörü olarak değerlendirilmekteydi.

Küresel HDV yaygınlığı

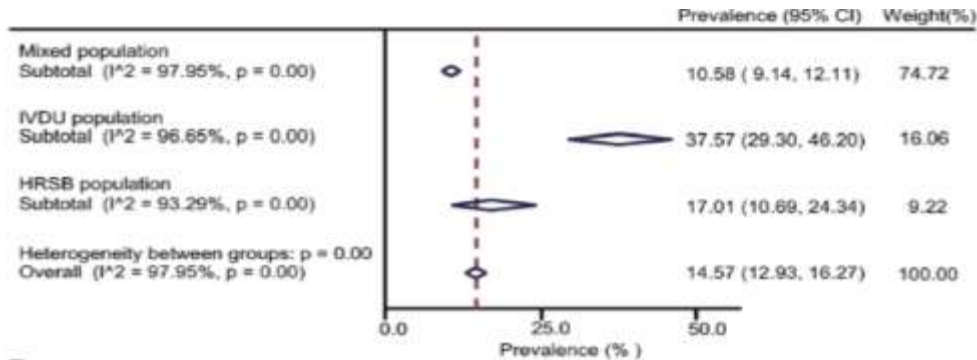


Küresel HDV yaygınlığı

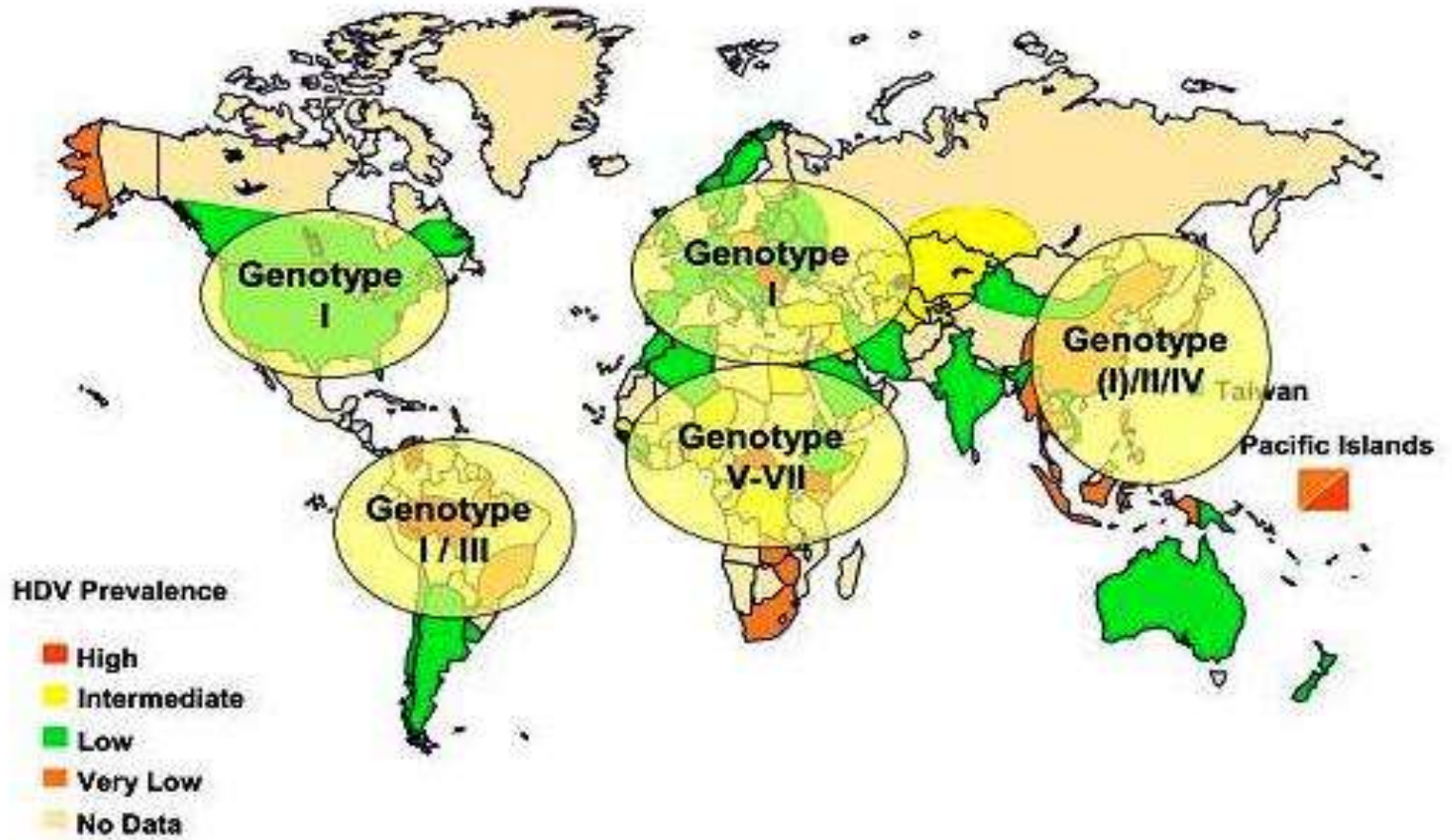


Anti-HDV'nin küresel seroprevalansı: yeniden değerlendirme

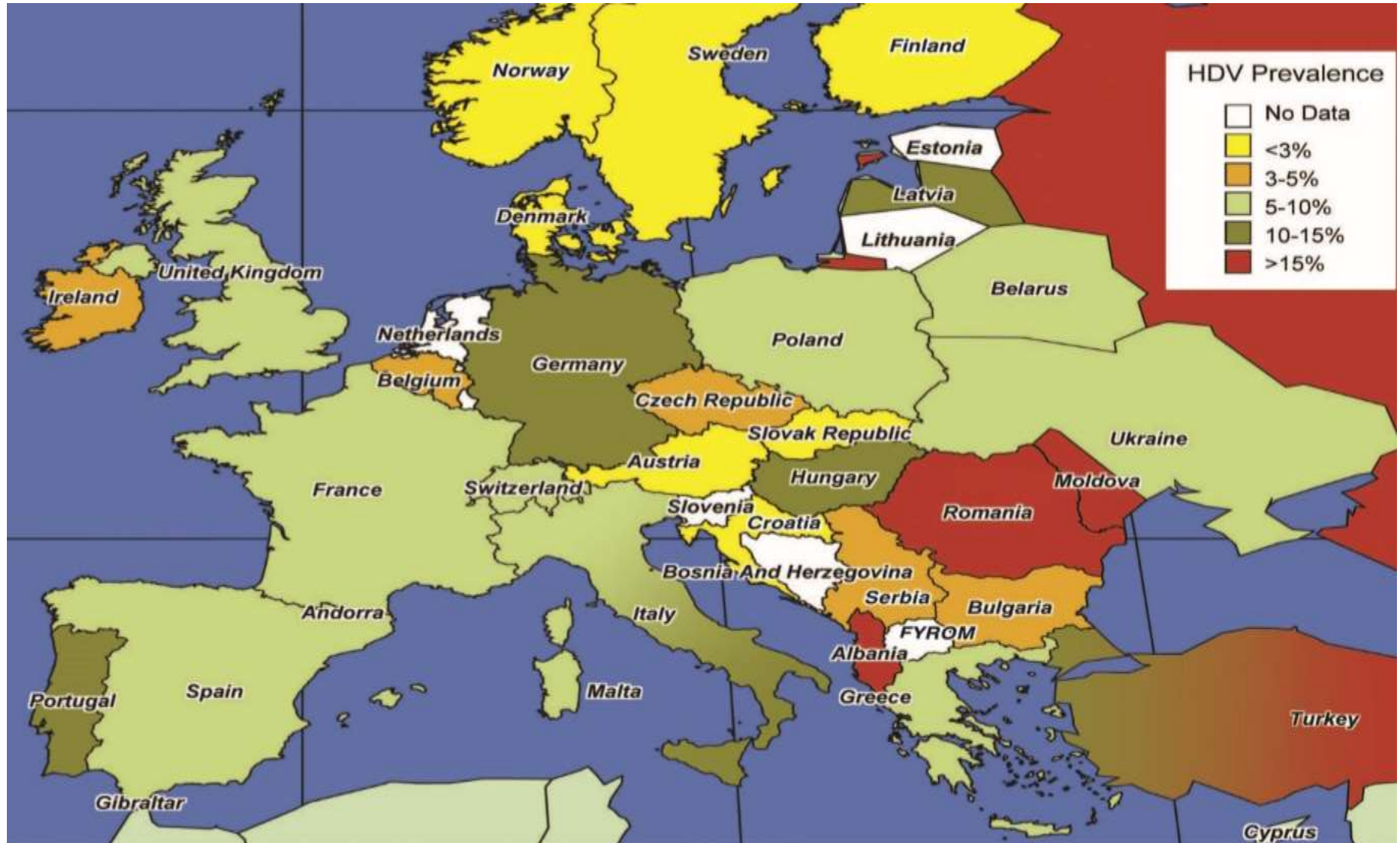
- Genel nüfusta seroprevalans: %0,98
- Bölgesel varyasyonlar: %0,2 (Fransa) ile %8,03 (Moğolistan)
- Tahmini küresel yük: 72.000.000 anti-HDV pozitif kişi
- En çok etkilenen: Çin (6.287.000 enfekte kişi)
- Genel HBsAg-pozitif popülasyonda seroprevalans: %14,6
- HBsAg+ arasında tahmini yük (DSÖ göre): 37 mln anti-HDV kişi



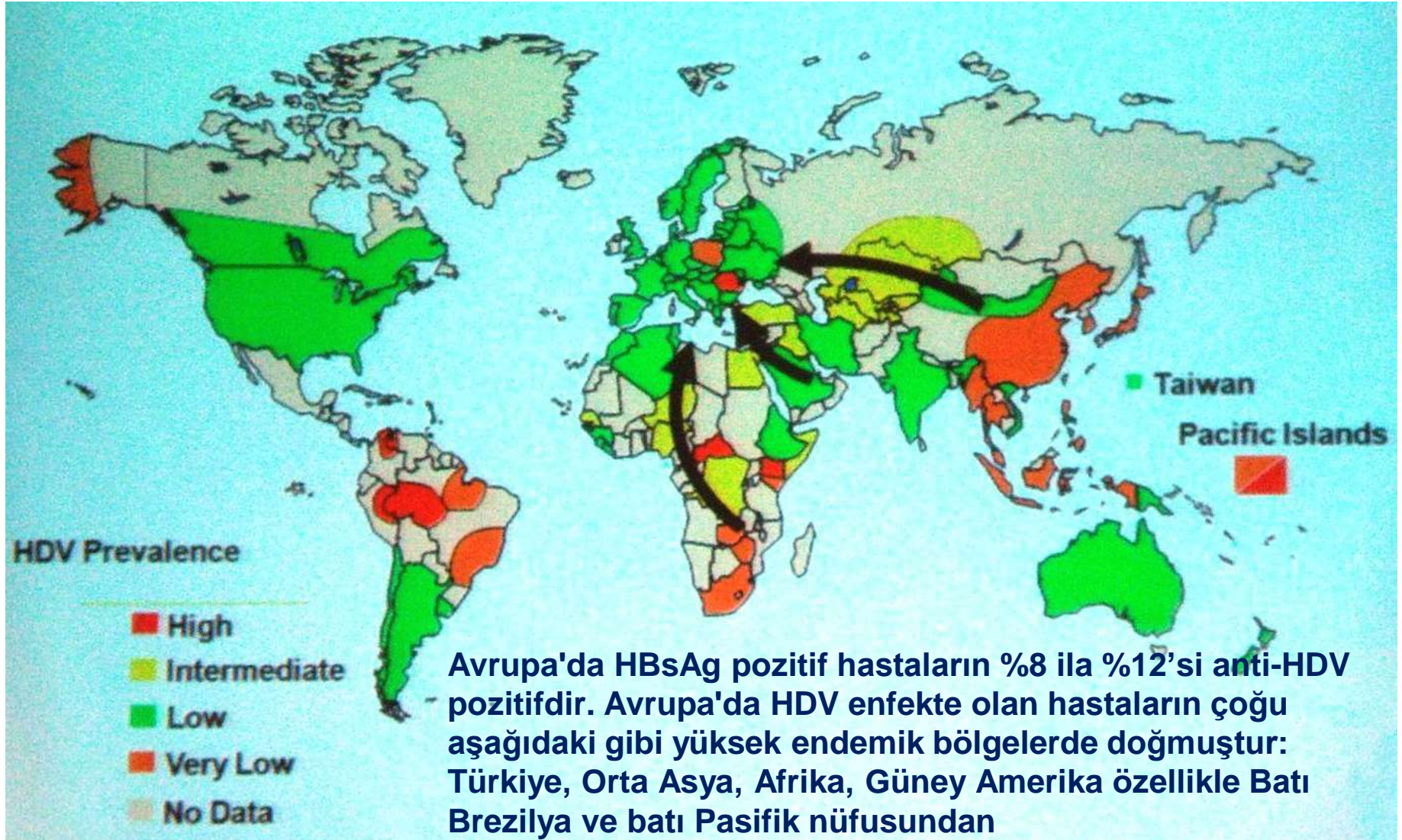
Dünya genelinde HDV'nin genotipe göre yaygınlığı



Avrupa'da HBsAg-pozitif hastalar arasında HDV yaygınlığı

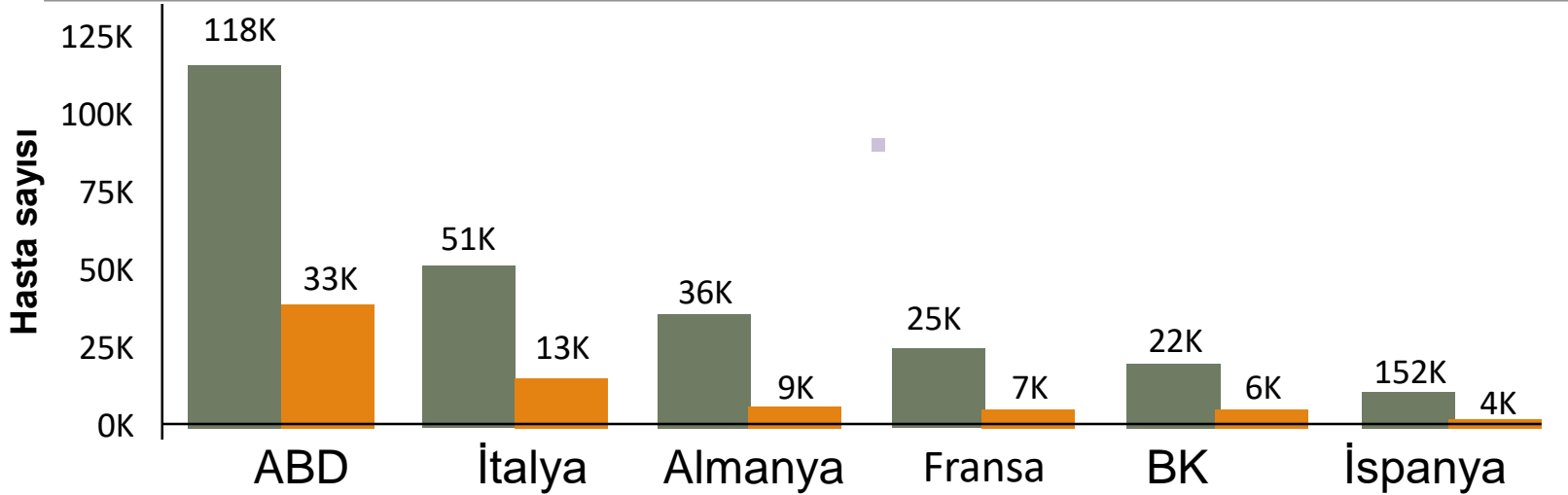


HDV'nin Avrupa'da Yayılması: Göç



ABD ve EU-5'te HDV Yaygınlığı: 267.000 hasta

Coğrafya Bazında HDV'nin Yaygınlığı



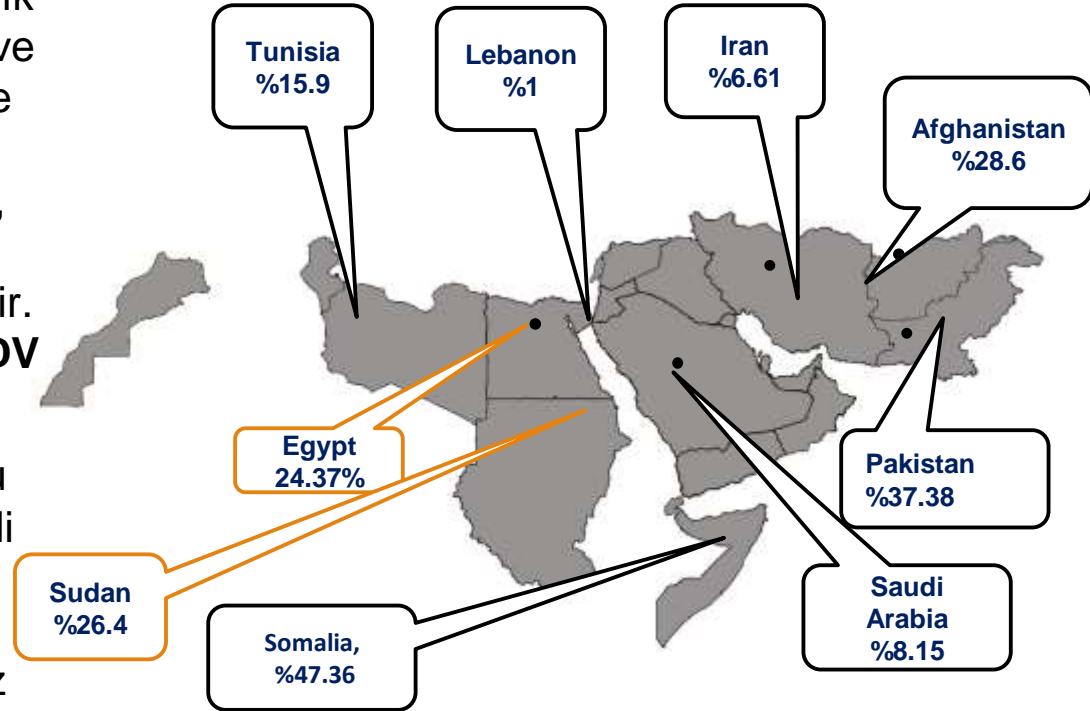
	US	Italy	Germany	France	UK	Spain
HBV yaygınlığı	2M	600K	328K	496K	256K	212K
Dx HBV	553K	148K	81K	132K	67K	52K
% HBV HDV ile birlikte enfekte	5.9%	8.5%	11%	5%	8.6%	7.1%
Total HDV	118K	51K	36K	25K	22K	15K
Teşhis HDV Hastaları	33K	13K	9K	7K	6K	4K

EMRO ülkelerinde HDV enfeksiyonunun epidemiyolojisi

EMRO ülkelerindeki kronik hepatit B hastaları arasında hepatit D virüsü enfeksiyonunun toplu veya bireysel yaygınlığının bölgesel dağılımı

Pakistan Sorunu :Yüksek yaygınlık, sık kullanılan tedavi amaçlı enjeksiyonlar ve serumlar, kontamine iğneler, cerrahi ve diş ekipmanları, berberler tarafından geleneksel jiletlerin tekrar kullanılması, enjekte edilebilir ilaçların kullanımı ve cinsel yolla bulaşmadan kaynaklanabilir. HBsAg pozitif olan genç erkeklerde **HDV seroprevalansı** daha yüksektir

HDV enfeksiyonunun en yaygın olduğu bölgeler Mısır, Sudan, Tunus ve Somali gibi EMRO bölgelerindeki Afrika ülkeleridir. Sonuç olarak, Kuzey Afrika, Orta Afrika, Güney Amerika ve Akdeniz ülkelerine ek olarak yüksek HDV yaygınlığı olan bir bölge olarak değerlendirilmelidir.

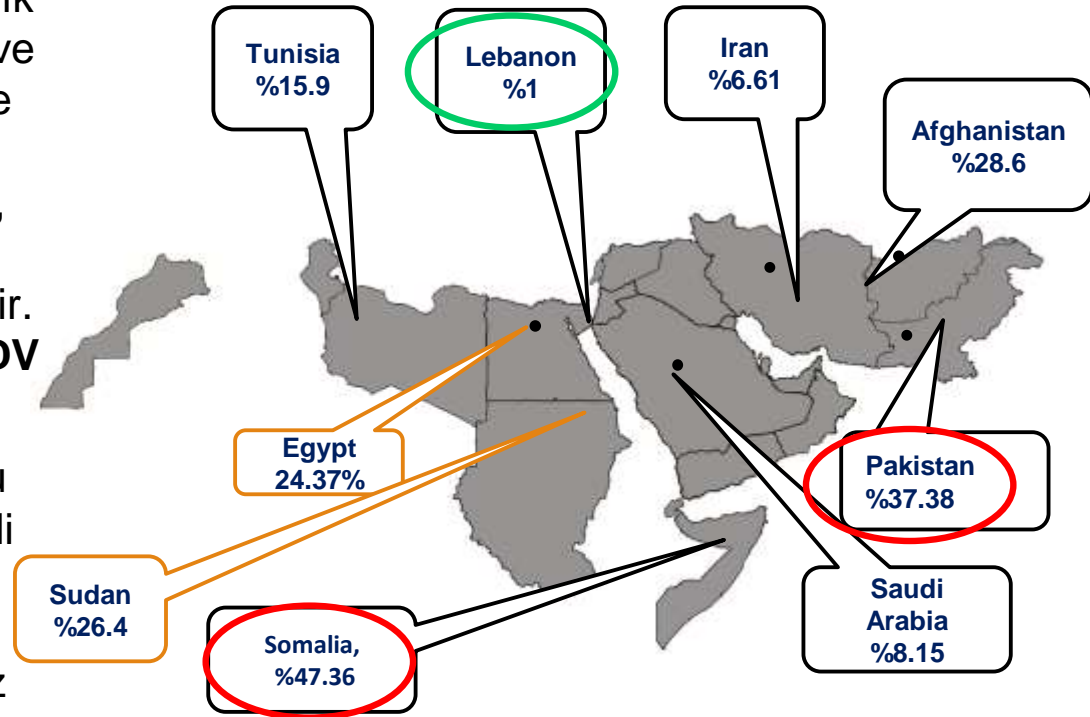


EMRO ülkelerinde HDV enfeksiyonunun epidemiyolojisi

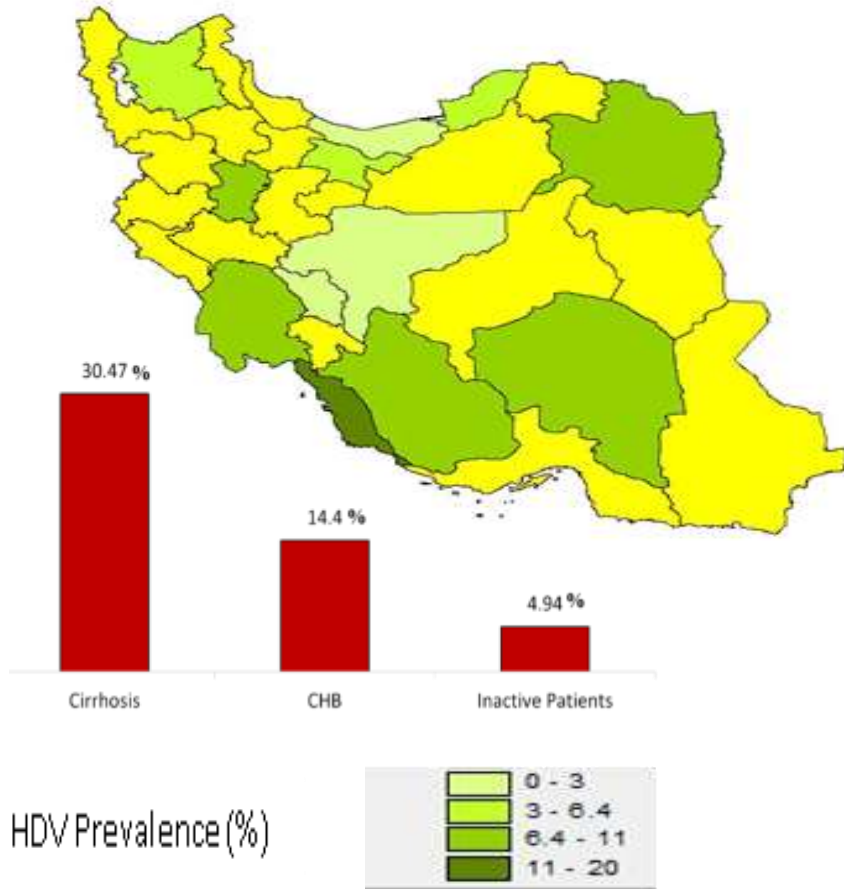
EMRO ülkelerindeki kronik hepatit B hastaları arasında hepatit D virüsü enfeksiyonunun toplu veya bireysel yaygınlığının bölgesel dağılımı

Pakistan Sorunu :Yüksek yaygınlık, sık kullanılan tedavi amaçlı enjeksiyonlar ve serumlar, kontamine iğneler, cerrahi ve diş ekipmanları, berberler tarafından geleneksel jiletlerin tekrar kullanılması, enjekte edilebilir ilaçların kullanımı ve cinsel yolla bulaşmadan kaynaklanabilir. HBsAg pozitif olan genç erkeklerde **HDV seroprevalansı** daha yüksektir

HDV enfeksiyonunun en yaygın olduğu bölgeler Mısır, Sudan, Tunus ve Somali gibi EMRO bölgelerindeki Afrika ülkeleridir. Sonuç olarak, Kuzey Afrika, Orta Afrika, Güney Amerika ve Akdeniz ülkelerine ek olarak yüksek HDV yaygınlığı olan bir bölge olarak değerlendirilmelidir.



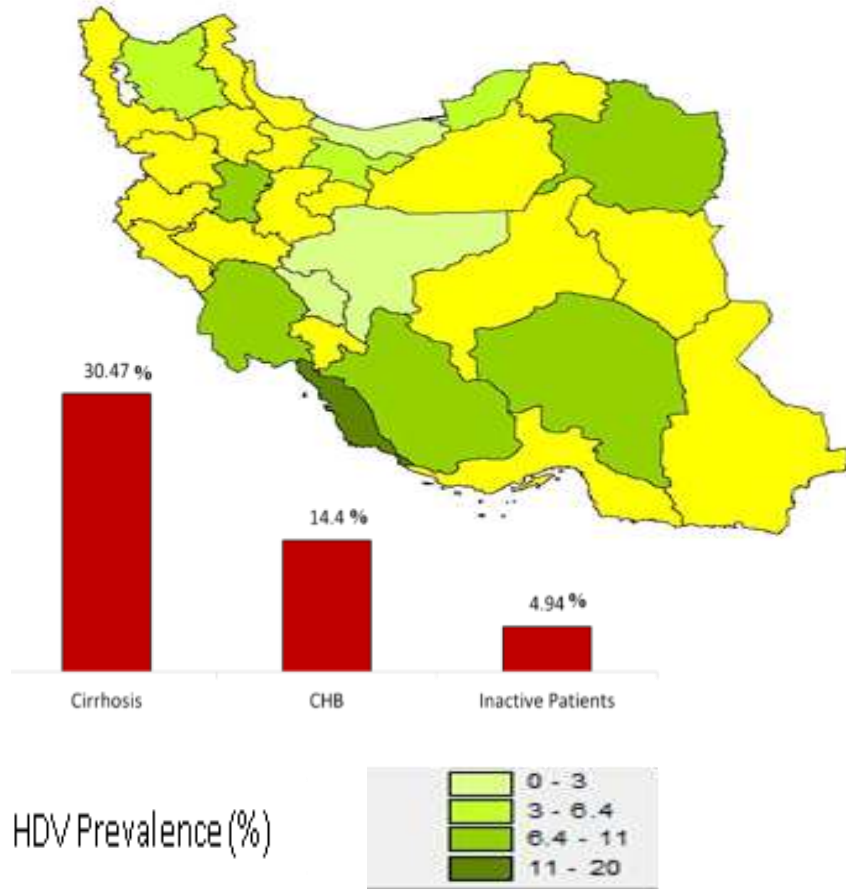
İran'da HBV hastaları arasında HDV enfeksiyonunun toplu veya bireysel yaygınlığının bölgesel dağılımı



HDV, İran'ın kuzeyine kıyasla güneyinde daha yaygındır.

Anket verilerinin analizinde HDV prevalansı %6,61 olarak bulunmuştur. Sirozlu, kronik hepatitli ve inaktif taşıyıcı hastalarda HDV prevalansı sırasıyla %30,47, %14,4 ve %4,94 olarak belirlenmiştir. İranlı HBsAg pozitif hastalarda ortak olan çeşitli faktörler için (kan transfüzyonu öyküsü, intravenöz ilaç kullanımı, önceki hemodiyaliz ve HBeAg pozitif durumu dahil) birleştirilmiş meta-analizler bulunur.

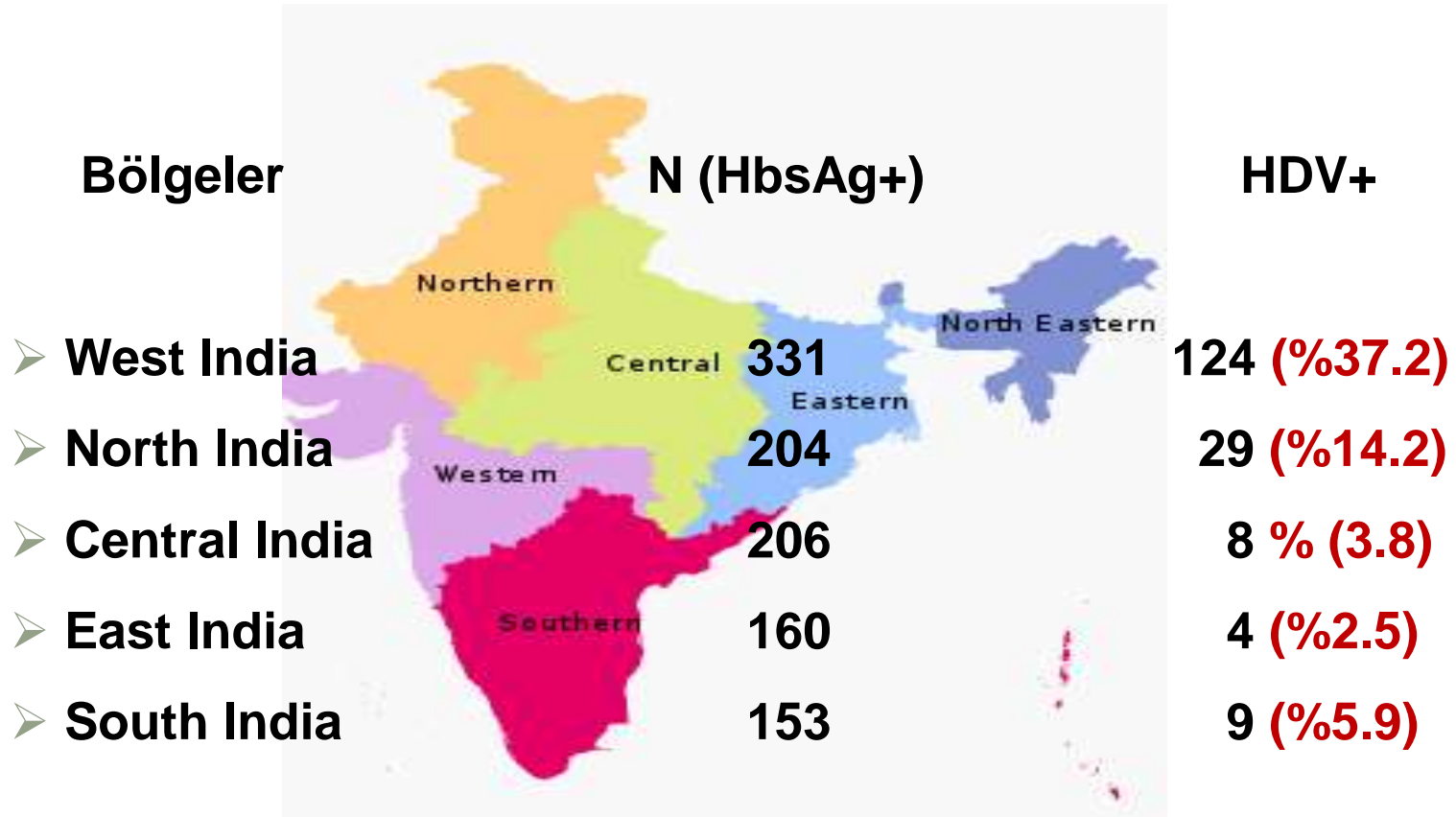
İran'da HBV hastaları arasında HDV enfeksiyonunun toplu veya bireysel yaygınlığının bölgesel dağılımı



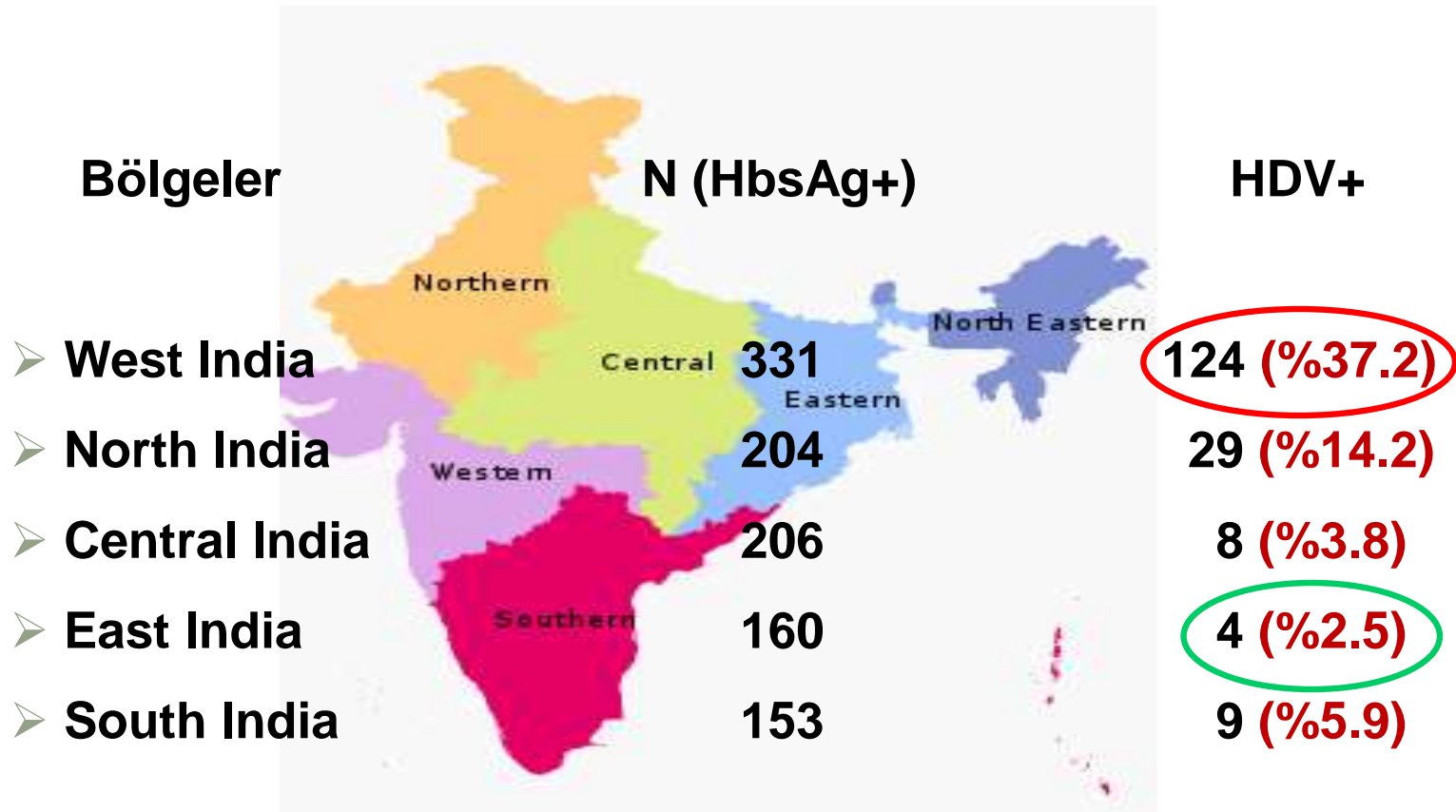
HDV, İran'ın kuzeyine kıyasla güneyinde daha yaygındır.

Anket verilerinin analizinde HDV prevalansı **%6,61** olarak bulunmuştur. Sirozlu, kronik hepatitli ve inaktif taşıyıcı hastalarda HDV prevalansı sırasıyla %30,47, %14,4 ve %4,94 olarak belirlenmiştir. İranlı HBsAg pozitif hastalarda ortak olan çeşitli faktörler için (kan transfüzyonu öyküsü, intravenöz ilaç kullanımı, önceki hemodiyaliz ve HBeAg pozitif durumu dahil) birleştirilmiş meta-analizler bulunur.

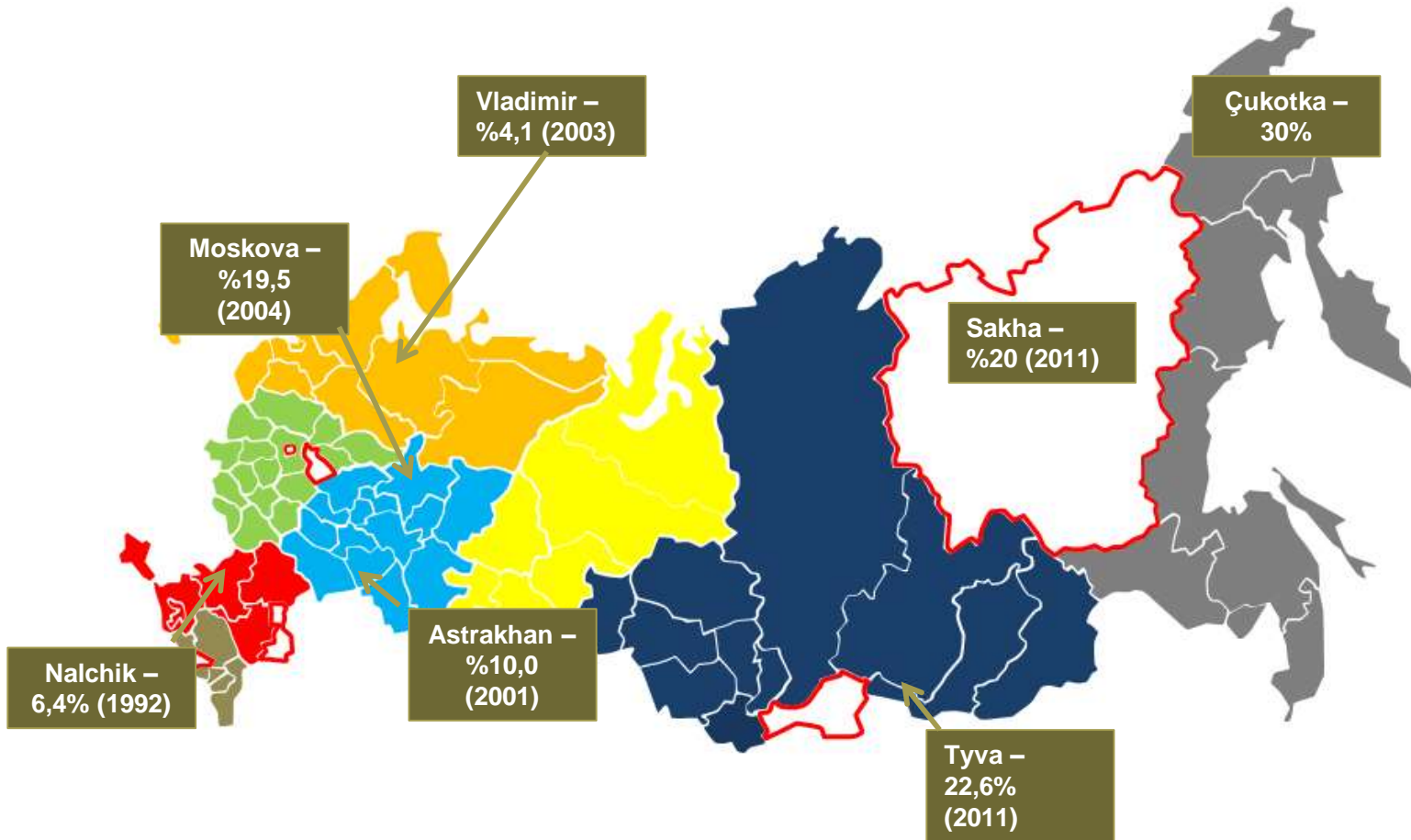
Hindistanda HDV Yaygınlığında Bölgesel Varyasyonlar



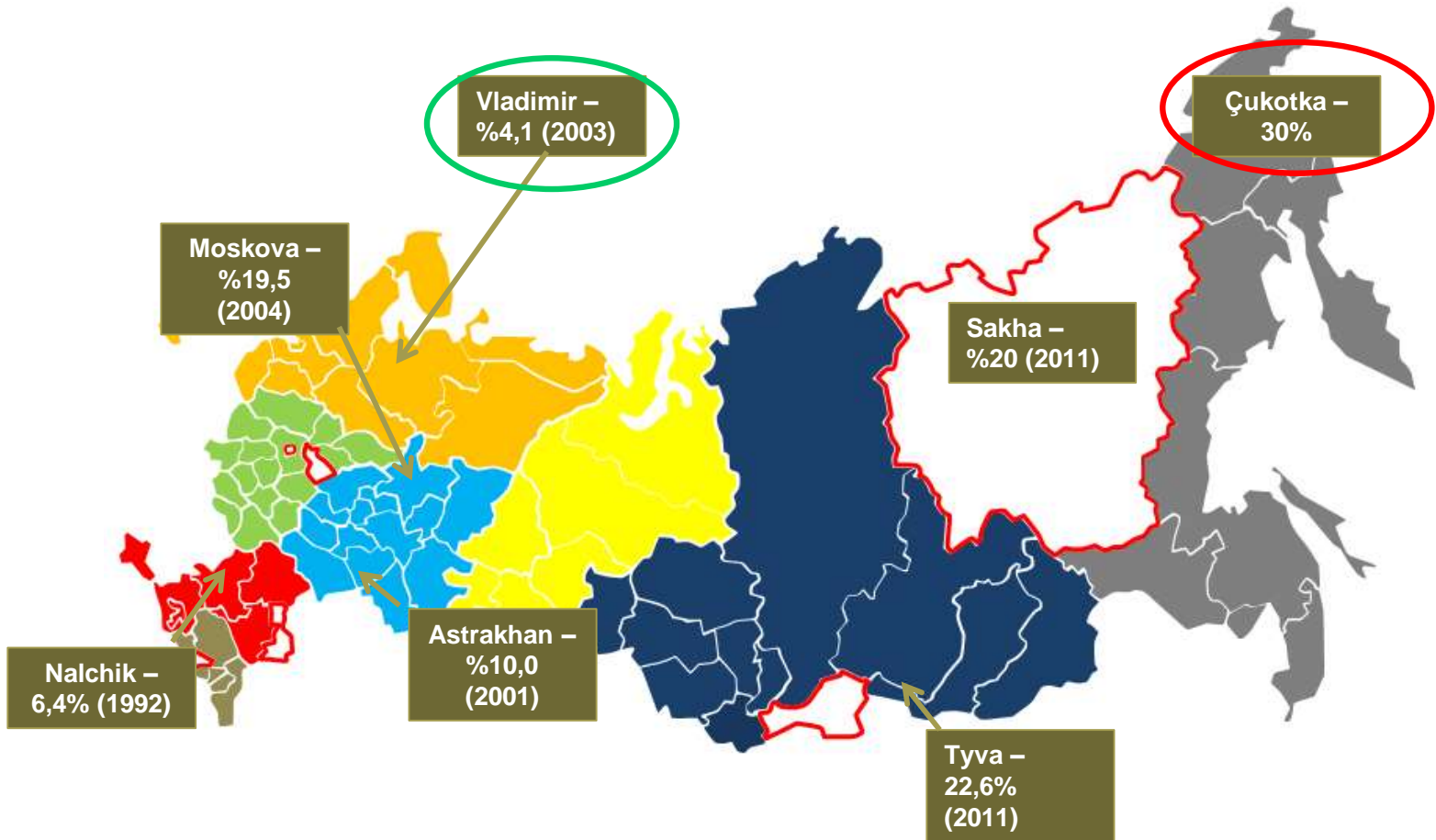
Hindistanda HDV Yaygınlığında Bölgesel Varyasyonlar



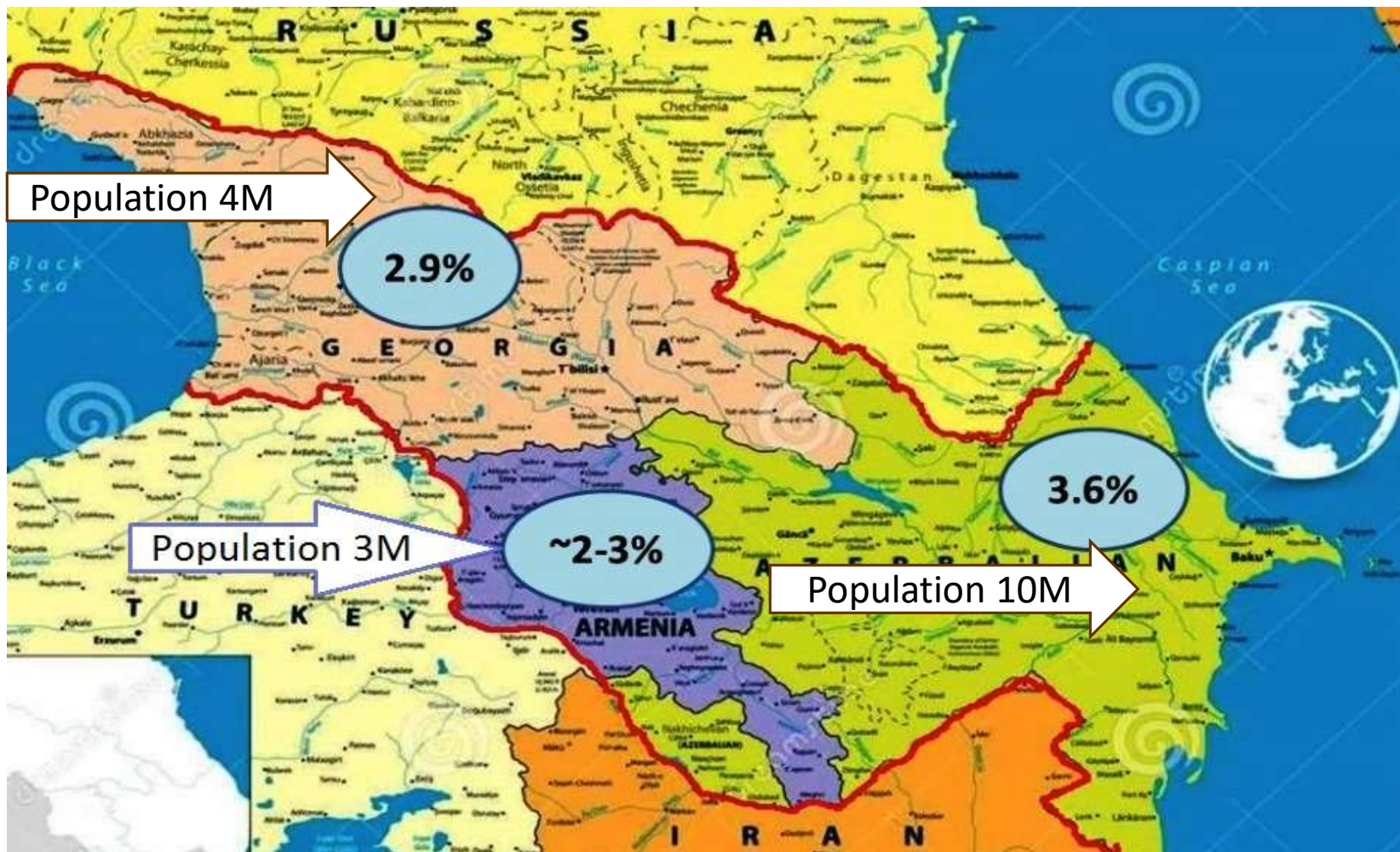
Bazı Rusya bölgelerinde HBsAg-pozitif hastalarda hepatit D yaygınlığı



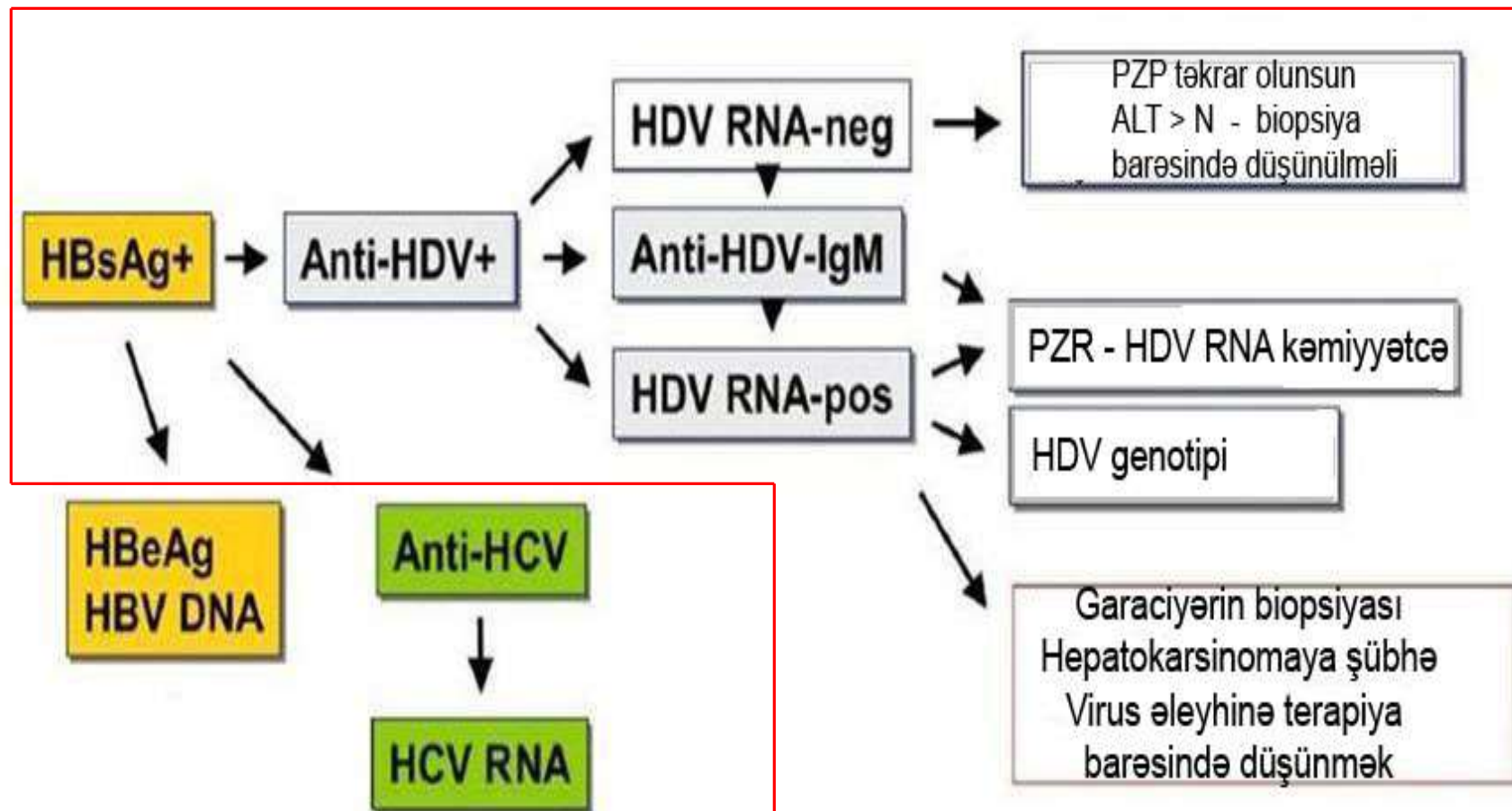
Bazı Rusya bölgelerinde HBsAg-pozitif hastalarda hepatit D yaygınlığı



Transkafkas ülkelerinde Hepatit B yaygınlığı



HDV teşhisinin prensipleri ve yöntemleri



HDV teşhisinin prensipleri ve yöntemleri

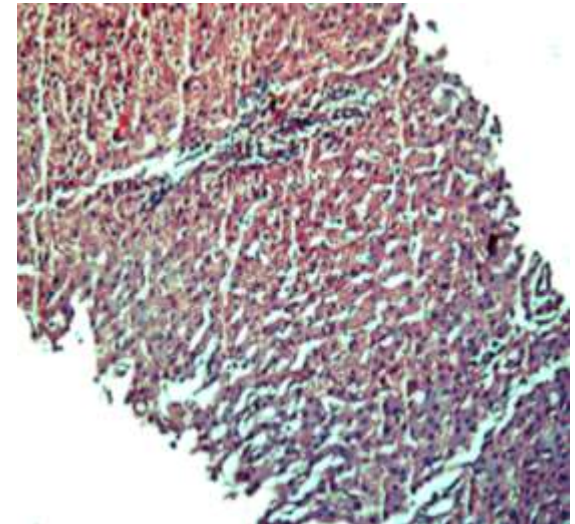
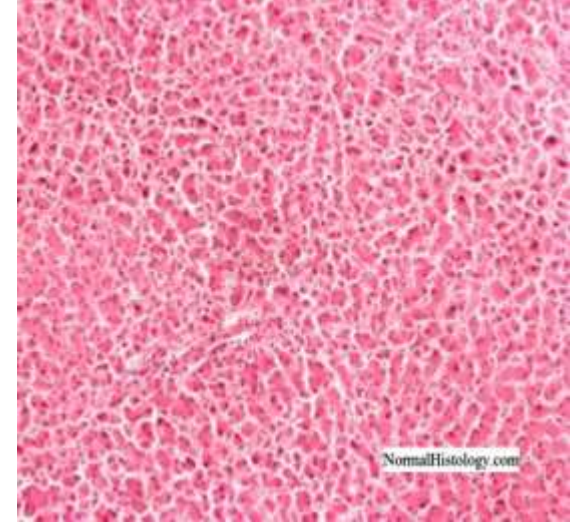
Hepatitis D Stages and Serological Markers: The Three Infective Patterns

Diagnostic Makers	Acute HBV/HDV coinfection	Acute HDV superinfection	Chronic HDV infection
HDAg	Transiently positive early	Transiently positive early	Negative
IgM Anti-HDV	Transiently positive late	Positive	Positive
IgG Anti-HDV	Positive late	Positive late	Positive
HDV RNA	Positive	Positive	Positive
IgM anti-HBC	Positive	Negative	Negative

HDAg; Hepatitis D antigen, IgMAnti-HDV: Immunoglobulin M hepatitis D virus antibody, IgG Anti-HDV; Immunoglobulin G hepatitis D virus antibody, HDV RNA; hepatitis D virus ribonucleic acid, IgManti-HBC; Immunoglobulin M hepatitis B core antigen antibody.

Histopatoloji

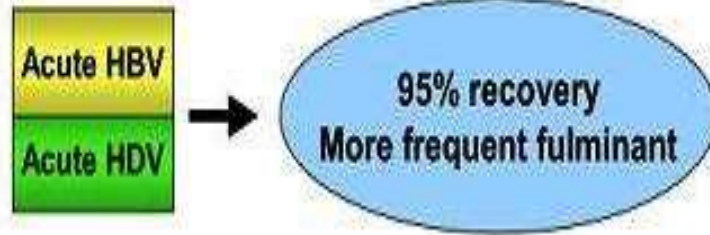
- ✓ HDV enfeksiyonunun **spesifik histolojik belirtileri yoktur.**
- ✓ HBV/HDV hastalarının çoğunda **portal, periportal ve lobüler bölgelerde şiddetli nekroinflamatuvar değişiklikler** görülür.
- ✓ **Mikro ve makroveziküler steatoz** yaygındır.
- ✓ **HDV miktarı ile** histolojik değişikliklerin derinliği arasında doğrudan **bir ilişki yoktur.**
- ✓ Biyokimyasal parametreler, kronik hepatit D ile ilişkili karaciğer hasarının evresini ve şiddetini tam olarak yansıtmaz.



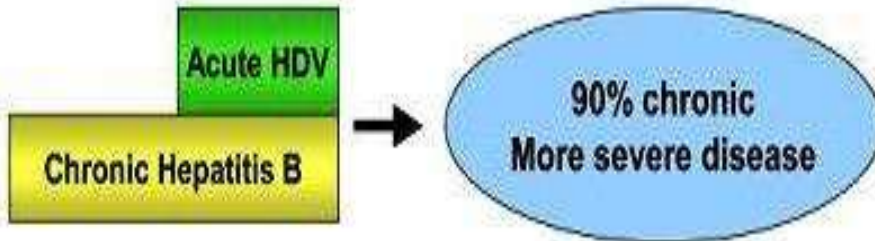
Hastalığın doğal seyri:

a) Koinfeksiyon b) Süperenfeksiyon

Simultaneous Coinfection



HDV Super Infection



a) - %95 iyileşme

- daha şiddetli formlar bulunur

b) - %90 kronik seyir

- daha ciddi histopatolojik değişiklikler

HBV monoenfeksiyonuna

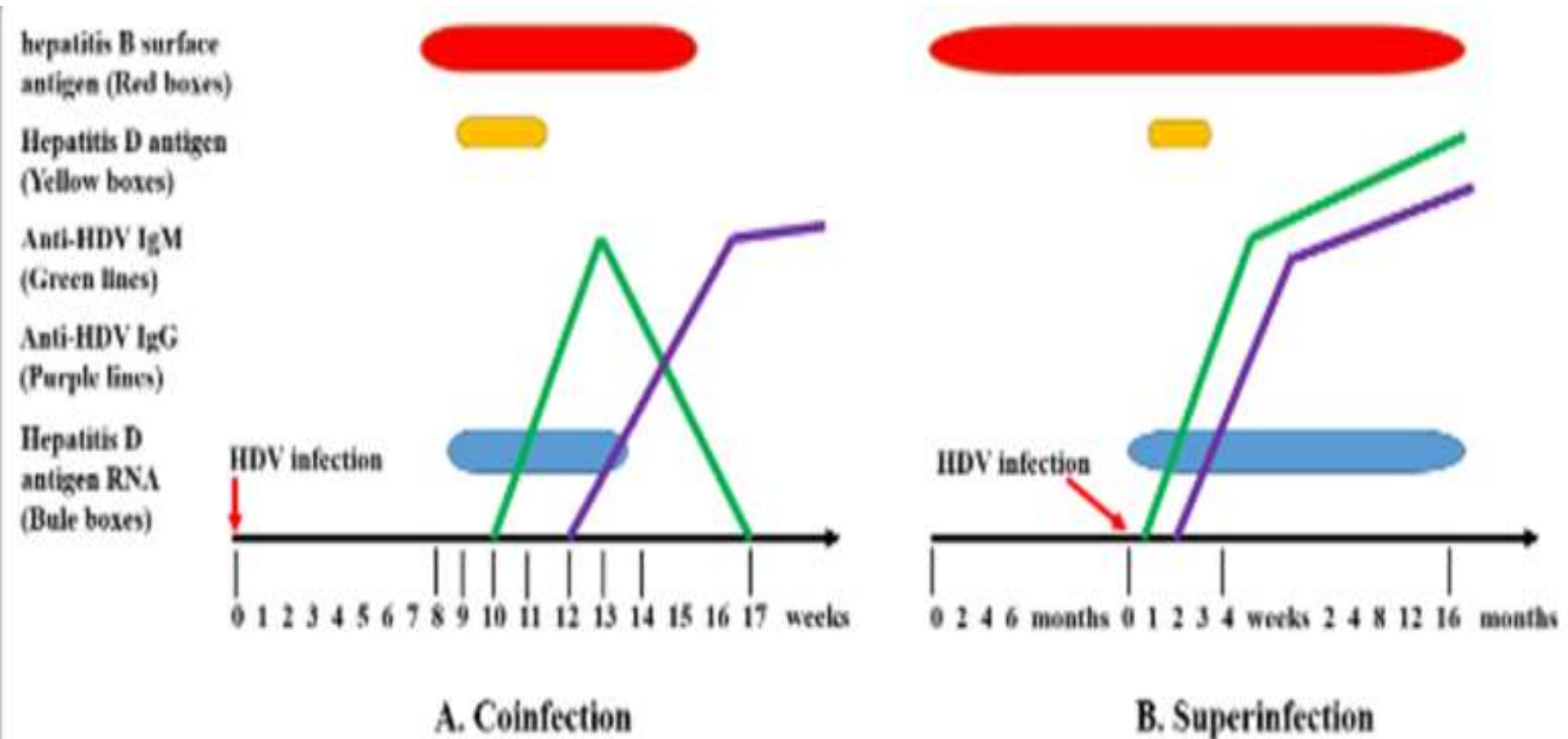
kıyasla siroz gelişme riski

%15 ve HCC riski 3,2 kat daha

yüksektir

Hastalığın doğal seyri:

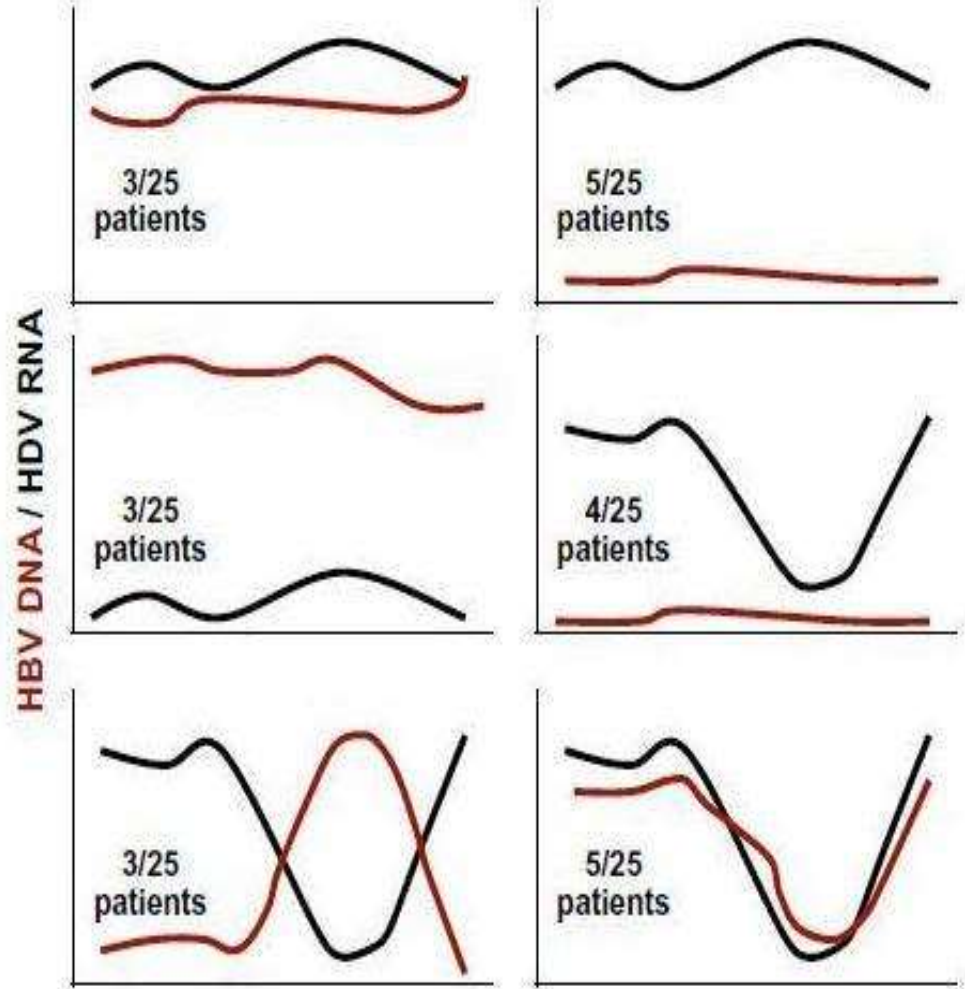
a) Koenfeksiyon b) Süperenfeksiyon



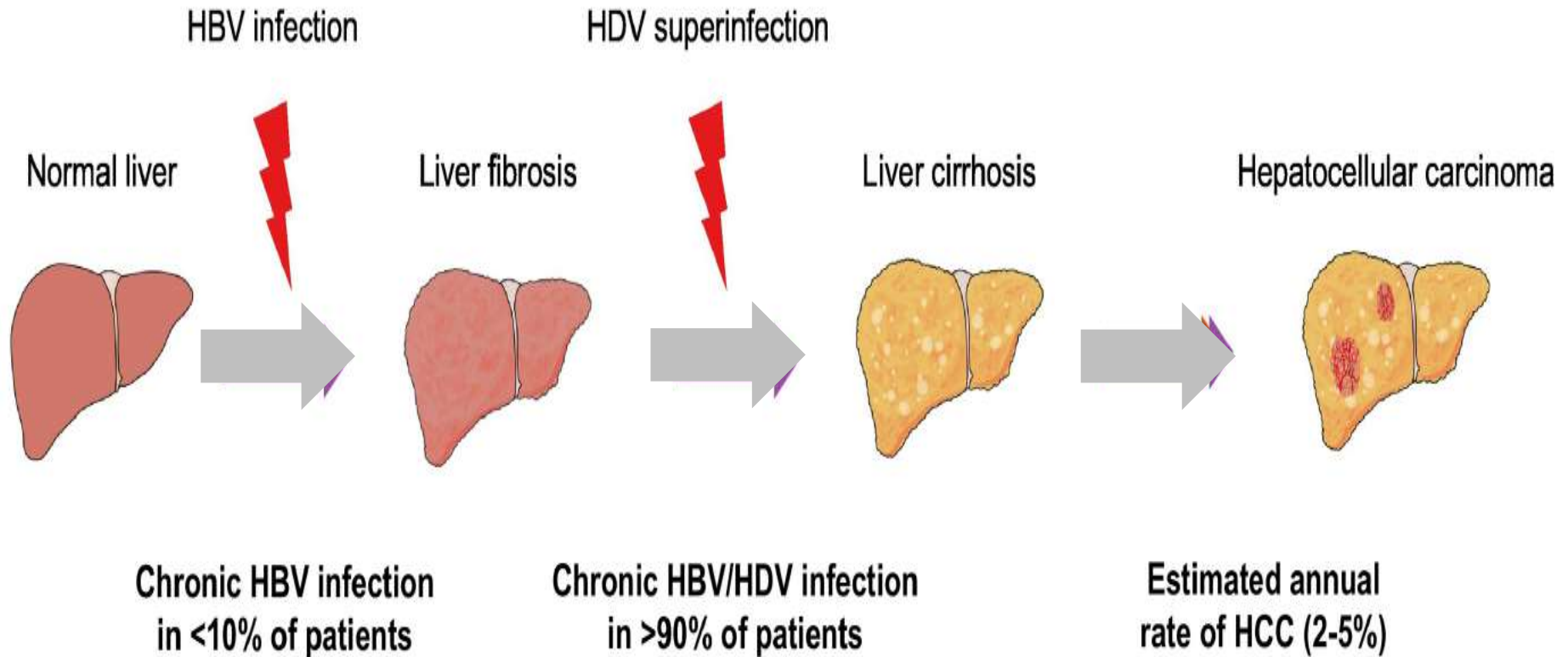
Enfeksiyonun doğal ilerleyişi: Hangisi daha güçlü?

HBV DNA ve HDV RNA'nın aktivite profilleri değişkendir:

- Hem tamamlayıcı, hem de alternatif olabilirler.
- Hepatit D virüsünün HBV DNA'yı doğrudan inhibe etmesi olası değildir.

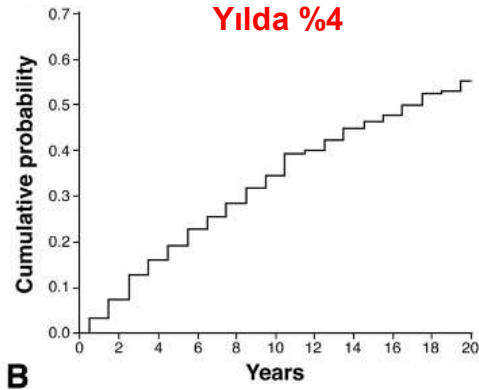


Kronik hepatit D'nin ilerlemesi

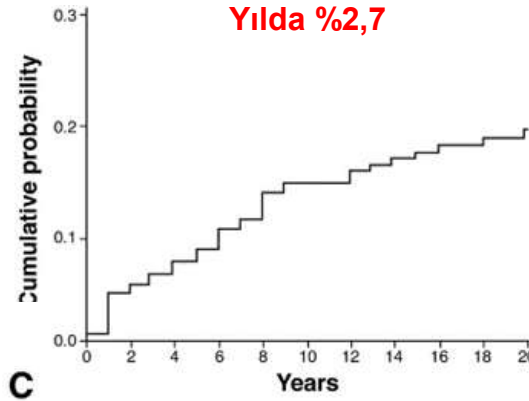


KHD'de, sürekli yüksek HDV RNA seviyeleri karaciğer hastalığı ilerlemesini öngörür. (Milan kohortu retrospektif; n=299, ortalama FU 20 yıl)

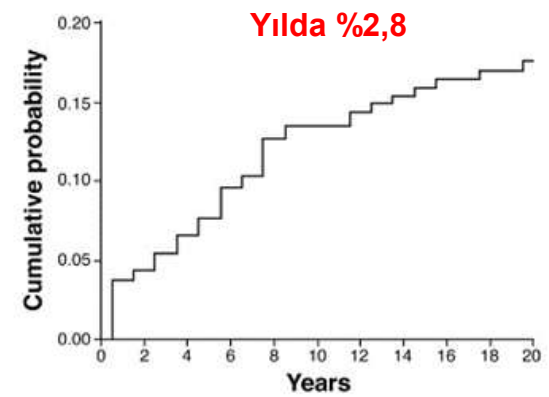
Siroz gelişimi
(n=195 siroz olmayan, ortalama FU 20 yıl)



Klinik dekompaniyon
(n=186 siroz, ortalama FU 68 ay)



HCC geliştirme
(n=186 siroz, ortalama FU 83 ay)



Kalıcı HDV çoğaltısı, siroz, HCC ve karaciğerle ilişkili ölüm oranlarını öngördü.

[ROME0 R ve diğerleri. Gastroenteroloji 2009; 136:1629-38](#)

105 siroz olmayan hastada, HDV RNA seviyeleri bağımsız olarak siroza ilerleme (OR = 1,60, %95 GA 1,20-2,12, p = 0,007) ve HCC gelişimiyle ilişkilendirildi (OR = 1,88, %95 GA 1,11-3,19, p = 0,019).

[ROME0 R ve diğerleri PLoS One 2014; 9:e92062](#)

HDV'nin yönetimi için tedavi önerileri

	Treatment options	Treatment endpoint	Management
AASLD¹ (2018)	<ul style="list-style-type: none">• PEG-IFNα 1 yıl• Yüksek HDV RNA ve ALT yükselmesi olan hastalar	<ul style="list-style-type: none">• Tespit edilemez HDV RNA• ALT normalizasyonu/ gelişmiş histoloji	<ul style="list-style-type: none">• ALT artarsa HDV nüksü test ediliyor• Uzman merkezlerde yönetin
APASL² (2016)	<ul style="list-style-type: none">• PEG-IFNα \geq 1 yıl• Tedavinin optimal süresi iyi tanımlanmadı	<ul style="list-style-type: none">• Tespit edilemez HDV RNA	<ul style="list-style-type: none">• \geq 6 ay boyunca takip edin Tedavi sonrası
EASL³ (2017 and 2023)	<ul style="list-style-type: none">• PEG-IFNα \geq 48 hafta• Telafi edilmiş karaciğer hastalığı olan HDV/HBV hastaları Bulevirtid ÖNCEKİ HAT.	<ul style="list-style-type: none">• Tespit edilemez HDV RNA	<ul style="list-style-type: none">• Uzun vadeli HDV RNA izleme gerekli
WHO⁴ (2015)	<ul style="list-style-type: none">• PEG-IFNα \geq 1 yıl	<ul style="list-style-type: none">• Tespit edilemez HDV RNA	Tavsiye yok

HDV Tedavisi: PegIFN α

Recommendations

- All patients with CHD and compensated liver disease, irrespective of whether they have cirrhosis or not, should be considered for treatment with PegIFN α (**LoE 2, strong recommendation, consensus**).
- PegIFN α for 48 weeks should be the preferred treatment schedule (**LoE 3, strong recommendation, consensus**).
- Personalised treatment durations may be considered based on HDV RNA and HBsAg kinetics and treatment tolerability (**LoE 3, weak recommendation, strong consensus**).

HDV Tedavisi: PegIFN α

- **Siroz olup olmamasına bakılmaksızın, KHD ve kompanse karaciğer hastalığı olan tüm hastalar PegIFN α ile tedavi için değerlendirilmelidir (Kanıt Düzeyi 2, güçlü öneri, fikir birliği).**
- **48 haftalık PegIFN α tedavisi tercih edilen tedavi programı olmalıdır (Kanıt Düzeyi 3, güçlü öneri, fikir birliği).**
- **HDV RNA ve HBsAg kinetiği ve tedavi toleransına bağlı olarak kişiselleştirilmiş tedavi süreleri düşünülebilir (Kanıt Düzeyi 3, haftalık öneri, güçlü fikir birliği).**

HDV tedavisi için protocol - PegİFN

18 yaş üstü:

- Interferon tedavisine karşı endikasyon getirebilen komorbidite değerlendirmesi.
- Bu tür eş hastalıklar durumunda, HBV/HDV koenfeksiyonu ilişkili hastalıklar için uzmana danışmak gerekir.

70 yaş üstü:

- Antiviral tedavi yalnızca kardiyolojik, nörolojik, pnöolojik ve psikiyatrik onay ile uygulanabilir.

HDV İÇİN TEDAVİ SEÇENEKLERİ

2020'den önce:

Amerika Birleşik Devletleri'nde ve dünyanın büyük bir bölümünde, kronik HDV (CHD) enfeksiyonu için mevcut tek tedavi pegile interferon α 'dır (PEG-IFN α).

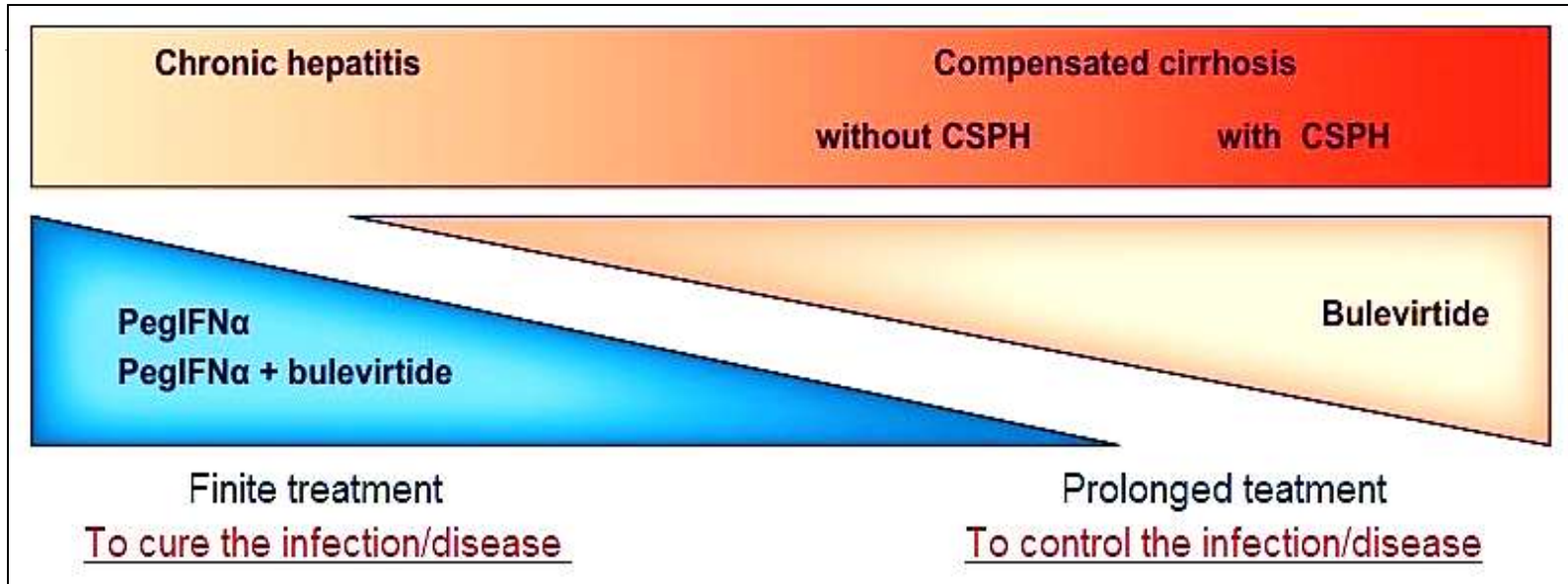
Ancak, tedavi başarısı düşük ve viral nüks oranları yüksektir.

2020'den sonra:

Bulevirtide (BLV), 2020 yılında Avrupa İlaç Ajansı tarafından kronik hepatit D (CHD) tedavisi için, etkinliğini ortaya koyan iki önemli klinik çalışmanın verilerine dayanarak ruhsatlandırılmıştır.

Ön gerçek dünya verileri, BLV'nin monoterapi veya PEG-IFN α ile birlikte, sirozlu hastalar da dahil olmak üzere etkinliğini göstermektedir.

KHD OLAN HASTALARDA ANTİVİRAL TEDAVİNİN YÖNETİMİ



CSPH – klinik olarak anlamlı portal hipertansiyon

Tedavi programını etkileyen ek faktörler:

- HBV enfeksiyonunun evresi (HBeAg/anti-HBe durumu), HBV DNA ve HBsAg düzeyleri)
- IFNα kontrendikasyonu veya toleransı,
- Hastanın tedaviye olan isteği ve uyumu.

BLV ile hangi KHD hastaları tedavi edilebilir?

Recommendations

- All patients with CHD and compensated liver disease should be considered for treatment with BLV (**LoE 3, strong recommendation, consensus**).
- The optimal dose and duration of treatment have not yet been defined (**LoE 5, consensus**). Until further data become available, long-term treatment with BLV, 2 mg once daily, may be considered (**LoE 5, weak recommendation, consensus**).
- The combination of pegIFN α and BLV may be considered in patients without pegIFN α intolerance or contraindications (**LoE 5, weak recommendation, consensus**).

BLV ile hangi KHD hastaları tedavi edilebilir?

- KHD ve kompanse karaciğer hastalığı olan tüm hastalar BLV ile tedavi için değerlendirilmelidir (Kanıt Düzeyi 3, güçlü öneri, fikir birliği).
- Optimal doz ve tedavi süresi henüz belirlenmemiştir (Kanıt düzeyi 5, konsensus). Daha fazla veri elde edilene kadar, günde bir kez 2 mg BLV ile uzun süreli tedavi düşünülebilir (Kanıt düzeyi 5, haftalık öneri, konsensus).
- PegIFNa intoleransı veya kontrendikasyonu olmayan hastalarda PegIFNa ve BLV kombinasyonu düşünülebilir (Kanıt Düzeyi 5, haftalık öneri, fikir birliği).

Bulevirtide (eski Myrcludex B / MyrB)

- ❖ Prof. Urban (Heidelberg Üniversitesi, Almanya) tarafından keşfedilen miristoylenmiş 47-amino asit peptide
- ❖ HBV zarfı proteininin S1 öncesi bölgesinden türetilmiştir.
- ❖ HBV/HDV tarafından ortak kullanılan karaciğer safra tuzu taşıyıcısı NTCP'yi engeller
- ❖ Spesifik karaciğer bağlanması: yüksek potansiyel, düşük veya hedef dışı toksisite potansiyeli
- ❖ Hedef endikasyonu: HDV enfeksiyonu



Güvenlik: 202 çalışmasında sık görülen (%>5) tedavi sırasında klinik yan etkiler

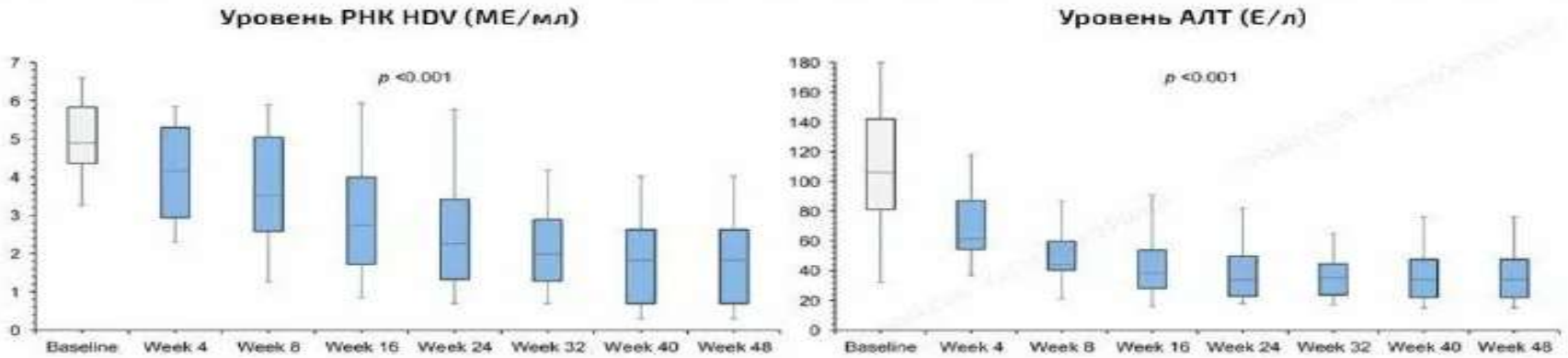
Tercih Edilen Terimlere Göre En Sık Bulunan yan etkiler	Kol A: BLV 2mg/gün (N=28) n (%) #E	Kol B: BLV 5mg/gün (N=32) n (%) #E	Kol C: BLV 10mg/gün (N=30) n (%) #E	D Kolu: Tenofovir (N=30) n (%) #E	Toplam (N=120) n (%) #E
Herhangi bir yan etki	12 (42.9) 20	18 (56.3) 32	21 (70.0) 46	8 (26.7) 9	59 (49.2) 107
Baş dönmesi	2 (7.1) 2	2 (6.3) 2	3 (10.0) 4	-	7 (5.8) 8
Yorgunluk	1 (3.6) 1	2 (6.3) 2	5 (16.7) 6	2 (6.7) 2	10 (8.3) 11
Baş ağrısı	2 (7.1) 2	1 (3.1) 1	3 (10.0) 3	-	6 (5.0) 6
Mide bulantısı	1 (3.6) 1	4 (12.5) 4	3 (10.0) 9	-	8 (6.7) 14

Güvenlik Özeti

- BLV ile ilgili yan etkiler nedeniyle üretimin durdurulması yok
- BLV tedavisi gören hastalarda safra asitleri arttı
- Bulevirtide ile ilişkili diğer yan etkiler çoğunlukla hafif ve orta derecedeydi, sekeller veya müdahale olmadan çözülmüş, doz bağımlılığı yoktu
- Enjeksiyon bölgesi reaksiyonlarının çok düşük sıklığı (%<5)

Bulevertidin kronik hepatit D tedavisindeki etkinliği

Portal hipertansiyonu olan ve HDV kaynaklı karaciğer sirozu bulunan 18 hastaya 48 hafta boyunca 2 mg bulivertid verildi.



48 haftalık tedavinin sonuçları:

- ✓ %78 virolojik yanıt
- ✓ %83 biyokimyasal parametrelerde iyileşme
- ✓ %67 kombine yanıt
- ✓ Karaciğer fonksiyonlarında iyileşme
- ✓ Semptomatik yan etkilerin yokluđu

Bulevirtid: Özet ve Sonuç

1. Bulevirtid tedavisi güvenli ve iyi tolere edilirdi
2. Bulevirtid monoterapisi (2mg sc/qd):
3. 48 hafta boyunca sürekli lineer HDV RNA düşüşü ve ALT azalması
4. Tedavi bittikten sonra çoğu hastada (%73,3) nüks
5. Bulevirtid 2 mg sc/d + PEG-IFN α kombinasyon tedavisi:
6. HDV RNA'sı EOFU'da %53,3 (2mg) ve %26,7 (5mg) ile %0 (PEG-IFN α) arasında tespit edilemiyor.
7. HBsAg yanıtı EOFU'da %40 (2mg dahil %26,7 HBsAg kaybı) ve %13,3 (5mg) içinde
8. Bulevirtide ile monoterapi, HDV enfeksiyonuna karşı güvenli ve umut vadeden bir stratejidir.
9. Bulevirtide PEG-IFN α kombinasyon tedavisi, HDV enfeksiyonunun iyileşmesini tetikleyebilir.

Hepatit Delta – Optimal tedavi: BLV - PEG IFN ile birleştirmek mi yoksa birleştirme?

16 Paris Hepatology Conference

International Conference on the Management of Liver Diseases

Organized by Patrick Marcellin & Laurent Castéra - Association for the Promotion of Hepatologic Care (APHC)

PEG-IFNa + BLV combination therapy

YES! (for the right patients)

H. Wedemeyer 03-2024

ORIGINAL ARTICLE

Bulevirtide Combined with Pegylated Interferon for Chronic Hepatitis D

T. Asselah, V. Chulanov, P. Lampertico, H. Wedemeyer, A. Streinu-Cercel, V. Pântea, S. Lazar, G. Placinta, G.S. Gherlan, P. Bogomolov, T. Stepanova, V. Morozov, V. Syutkin, O. Sagalova, D. Manuilov, R.-C. Mercier, L. Ye, B.L. Da, G. Chee, A.H. Lau, A. Osinusi, M. Bourliere, V. Ratziu, S. Pol, M.-N. Hilleret, and F. Zoulim

Published on June 6, 2024, at NEJM.org.

Breakthroughs Beyond the Journal

JOURNAL OF HEPATOLOGY

Antiviral treatment of chronic hepatitis D virus infection: To combine or not to combine?

Lisa Sandmann

Asselah T, Chulanov V, Lampertico P, et al. *Bulevirtide Combined with Pegylated Interferon for Chronic Hepatitis D*. *N Engl J Med*. 2024 Jul 11;391(2):133-143. DOI: 10.1056/NEJMoa23141.

Journal of Hepatology, April 2025. vol. 82 | 771-772

BLV monotherapy for HDV - Summary

- Many studies on BLV 2 mg monotherapy (phase 2 and 3, real-world studies)
- Effective independently of the liver disease severity
- Efficacy increases over time
- No significant side effects, no BLV resistance, rare DDI
- No contraindications, can be used also in patients with autoimmune disease
- Less expensive, easy monitoring, no specific expertise required
- BLV + pegIFN: very limited and contradictory efficacy data (see EASL 2024)
- And 80% of my patients cannot be treated with pegIFN

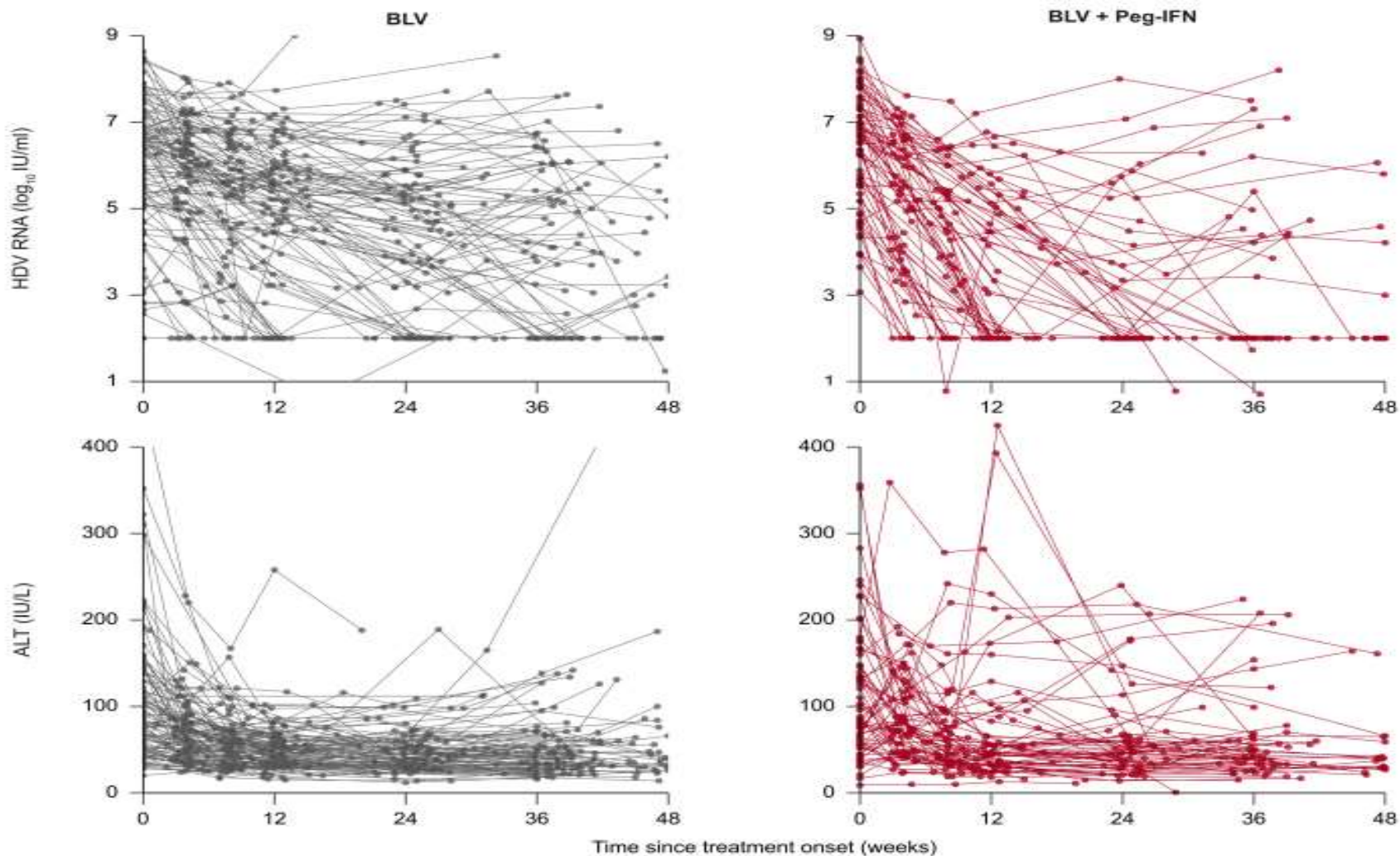
In conclusion, BLV monotherapy is the SOC treatment for CHD in 2024

Patrick Lampertico

Hybrid PHC 2024
Institut Pasteur - Paris
March 18-19



Peg-IFN'nin BLV ile tedavi edilen HDV enfeksiyonu olan hastaların viral kinetiği üzerindeki etkisi



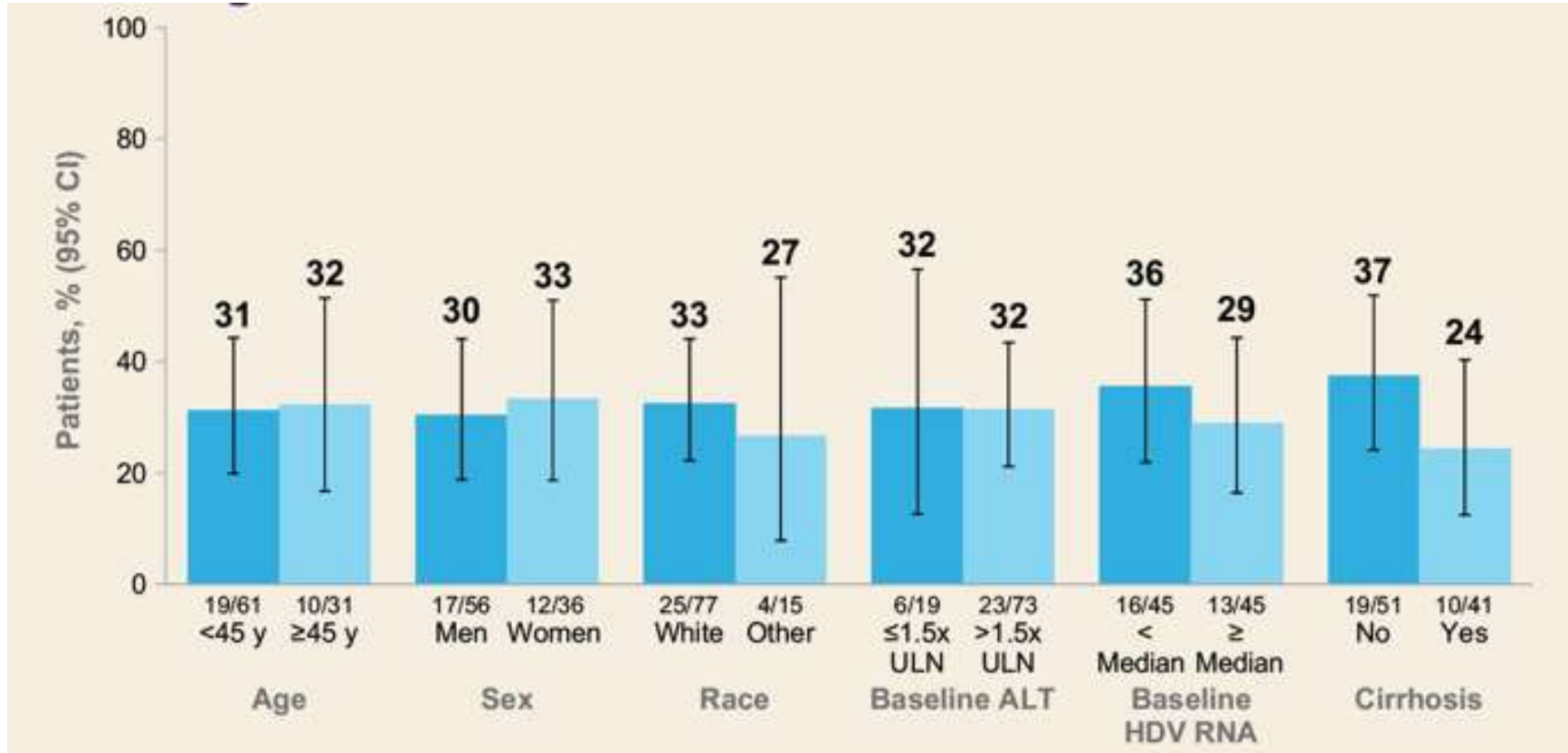
Bulevirtid ile yapılan bir klinik çalışmanın sonuçları

Ayarlar	Myr-201	Myr-202	Myr-203	Myr-204	Myr-301
Hasta sayı	7	120	90	175	150
İlaclar	BLV+ PegİFN	BLV+ Tenofovir	BLV+ PegİFN	BLV+ PegİFN	BLV+ PegİFN± Tenofovir
Tedavi süresi	24	24	48	96	240
Ortalama yaş	33	40	36	41	42
Sirozlu hasta sayı	0	50	17	34	47
Tedavi sonu HDV RNA negatif	5/7	2 mg: %50 5 mg: %44 10 mg: %73	5 mg: %53 10 mg: %33	2 mg: %24 10 mg: %34	Kontrol grubu: %0 2 mg: %5 10 mg: %8

Bulevirtid ile yapılan bir klinik çalışmanın sonuçları (farklı ülkelerde)

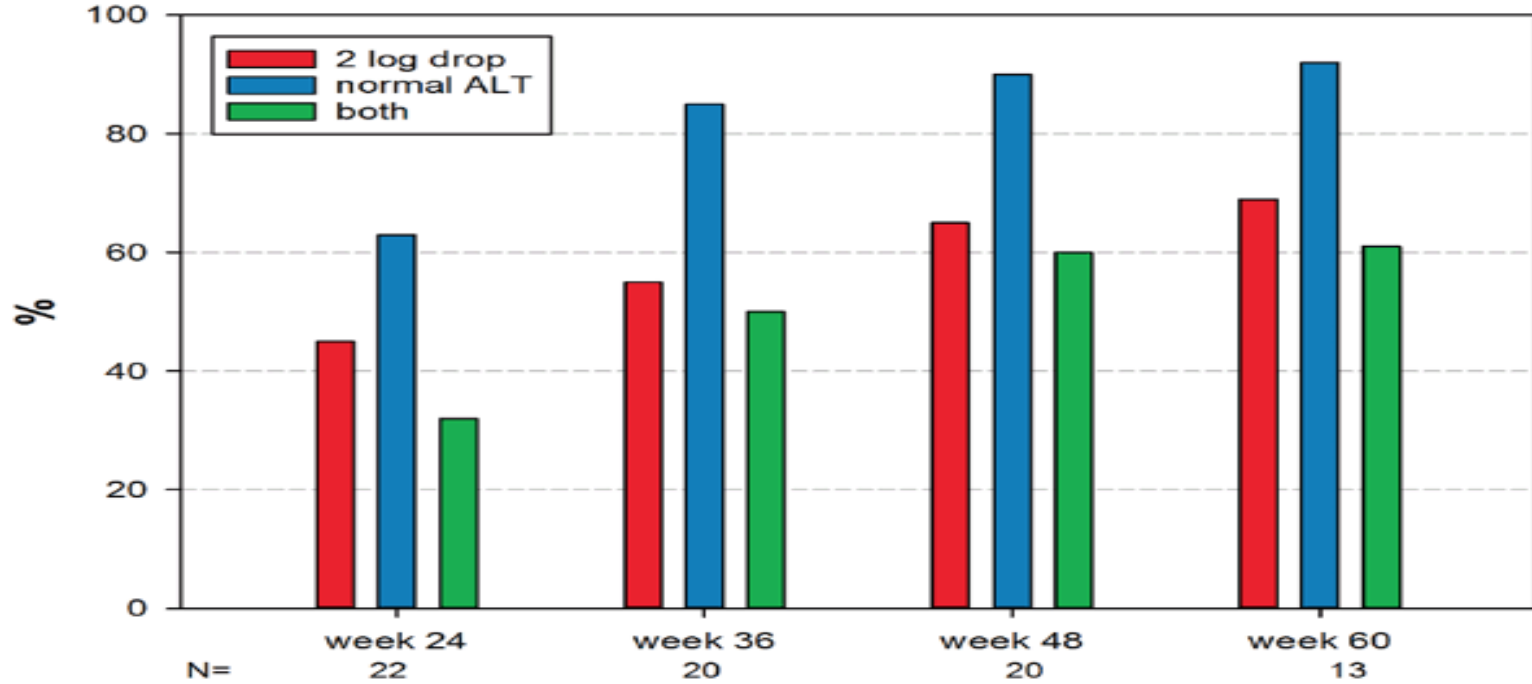
Ayarlar	Fransa	İtalya	Avstriya	Almanya	Rusya
Hasta sayısı	146	18	15	8	44
İlaçlar	BLV BLV+ PegİFN	BLV BLV+ PegİFN	BLV	BLV+ Tenofovir	28/BLV 16/BLV+ PegİFN
Tedavi süresi	48	48	≥48	Bilgi yok	36 48
Sirozlu hasta, %	63	100	9	Bilgi yok	100 63
Tedavi sonu HDV RNA negatif	Mono: %32 Komb.: %70	Mono: %8 Komb.: %44	%53	0,5 lg	Mono: %63-80 ≥2 lg azalma Komb.: %80-100

BLV 2 mg alan hastalarda alt gruplar genelindeki birleşik yanıt oranları



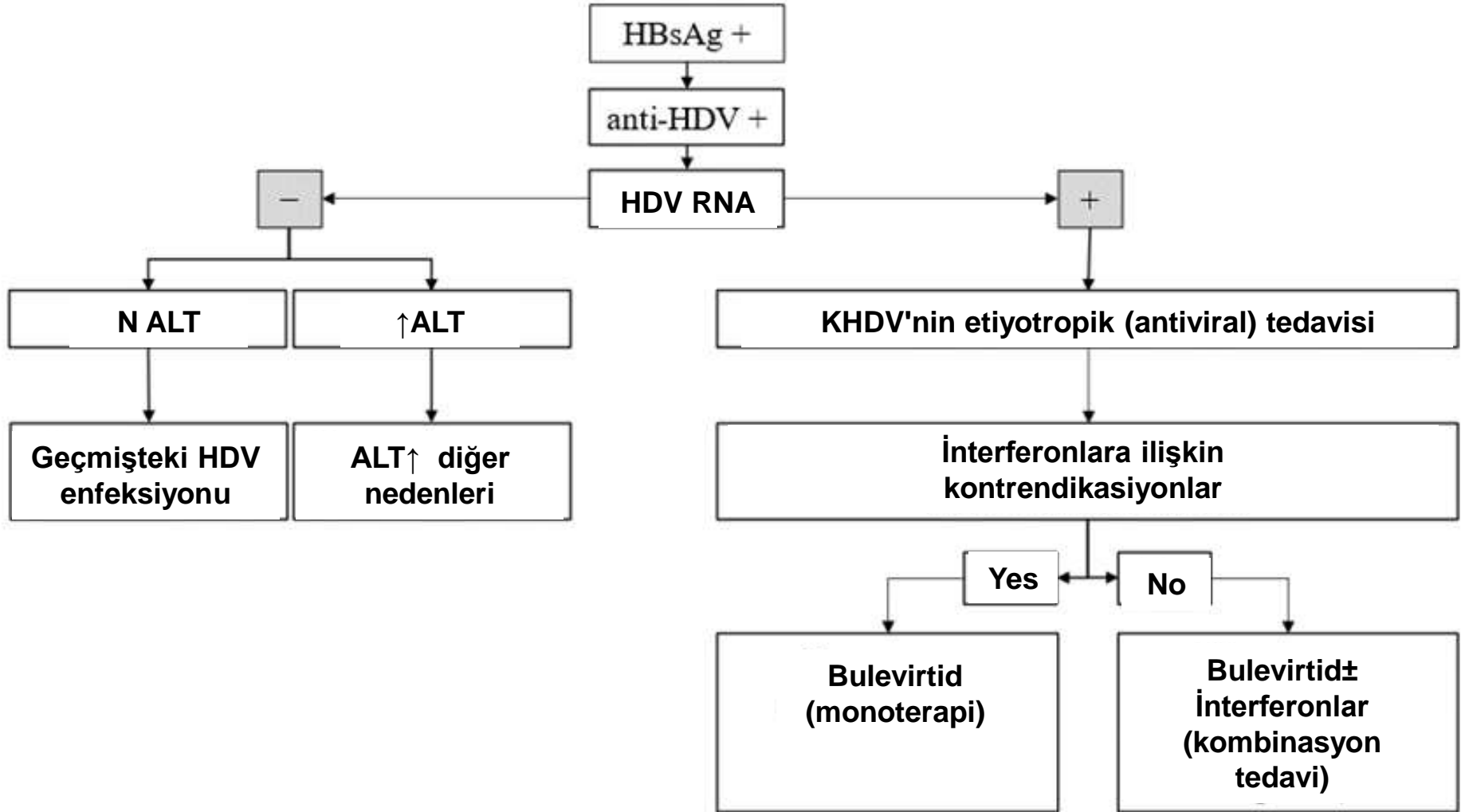
Tedavinin faydası, kompanse sirozlu hastalar da dahil olmak üzere tüm alt gruplarda tutarlıydı.

BULEVIRTİD İLE TEDAVİNİN ETKİNLİĞİ

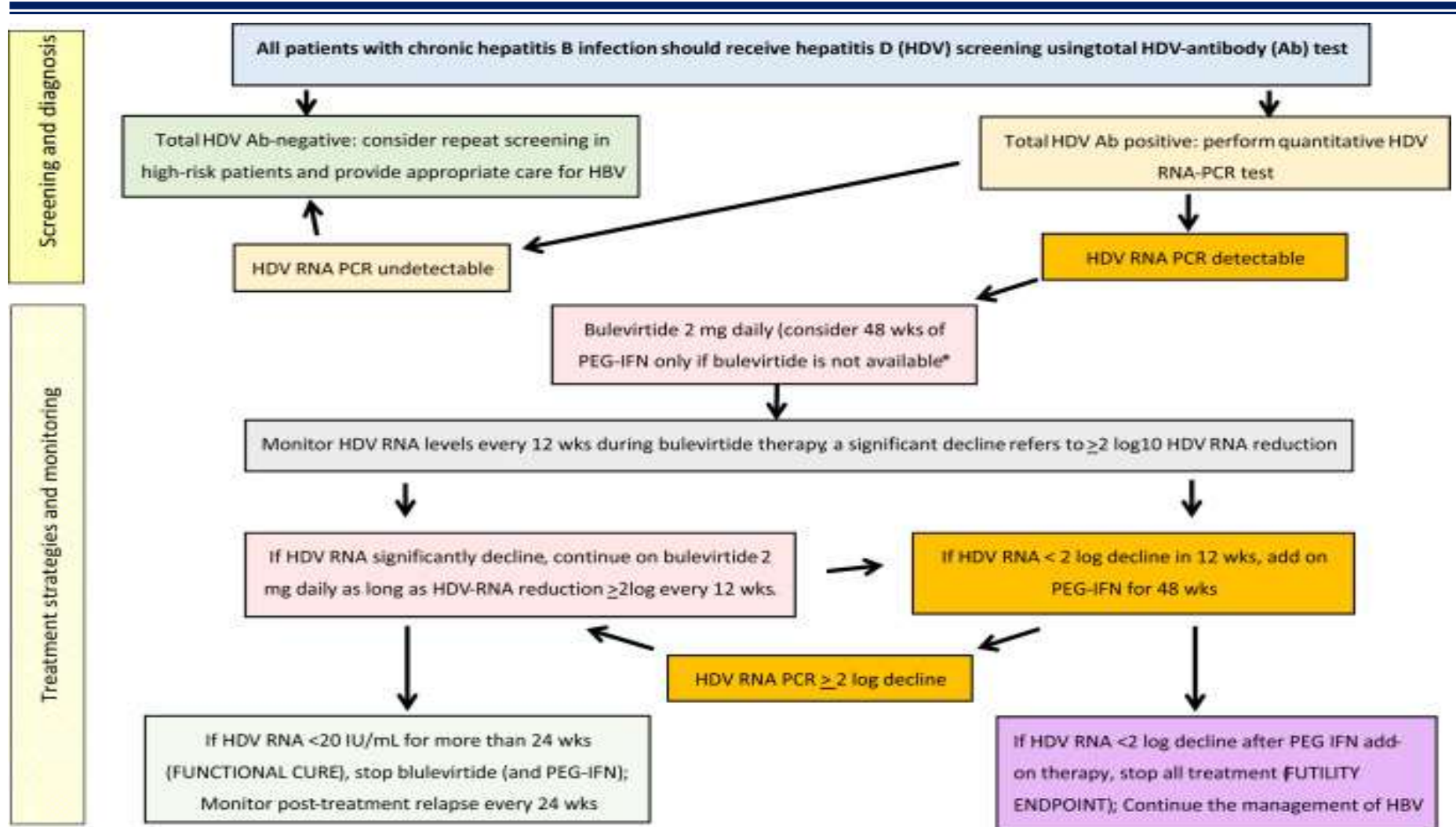


Avusturyalı uzmanlar, kronik delta hepatitli hastalarda (23 kişi) 2 mg dozunda bulevirtid ile yapılan tedavinin etkinliğini inceledi. Tedavinin etkisiz olduğu durumlarda, tedaviye pegile interferon eklendi. Hastaların ortalama yaşı 48, kadın oranı %57, siroz oranı %70, hastaların %91'i daha önce NA ile tedavi görmüş ve %78'i daha önceki interferon tedavisine yanıt vermemişti.

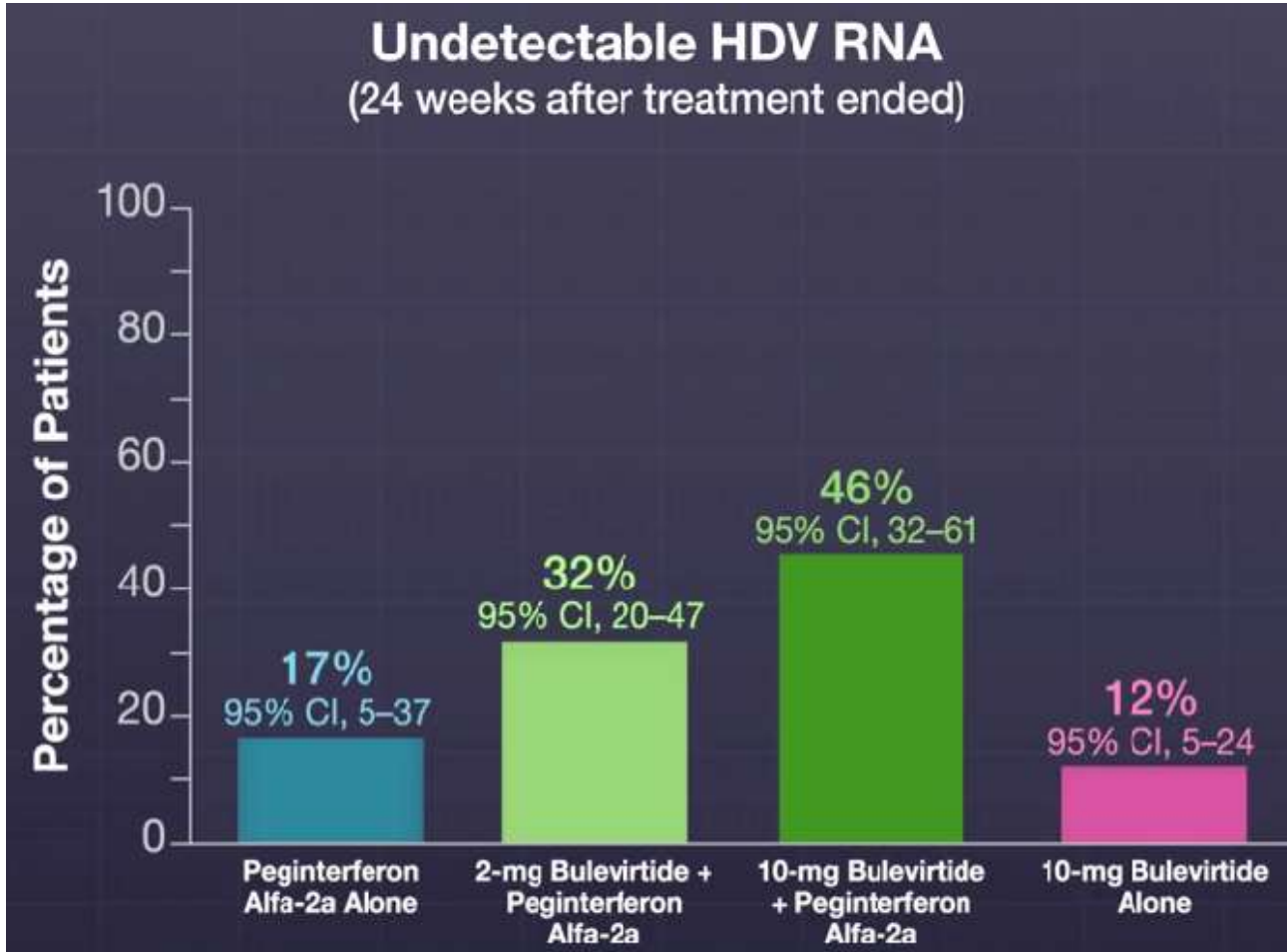
HDV ENFEKSİYONUNUN YÖNETİMİ



KHD Enfeksiyonu Hastalarının Taraması, Teşhisi ve Tedavisi için Algoritma

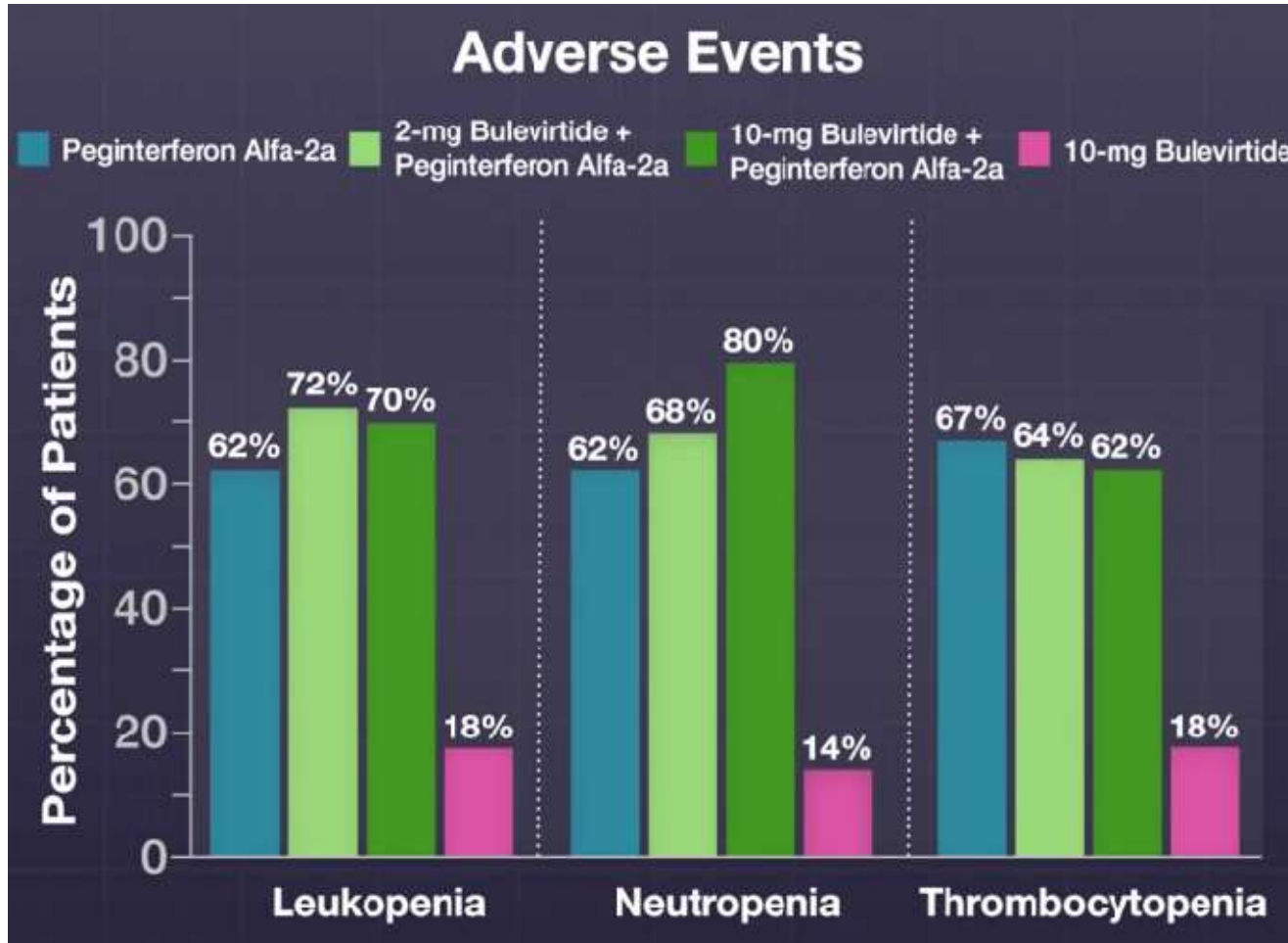


KHD'de Bulevirtid ile Pegile İnterferon Kombinasyonu



Tedavinin bitiminden 24 hafta sonra, HDV RNA, PegİFN a-2a grubundaki hastaların %17'sinde, 2 mg BLV artı PegİFN a-2a grubundaki hastaların %32'sinde, 10 mg BLV artı PegİFN a-2a grubundaki hastaların %46'sında ve 10 mg BLV grubundaki hastaların %12'sinde saptanamadı.

KHD'de Bulevirtid ile Pegile İnterferon Kombinasyonu

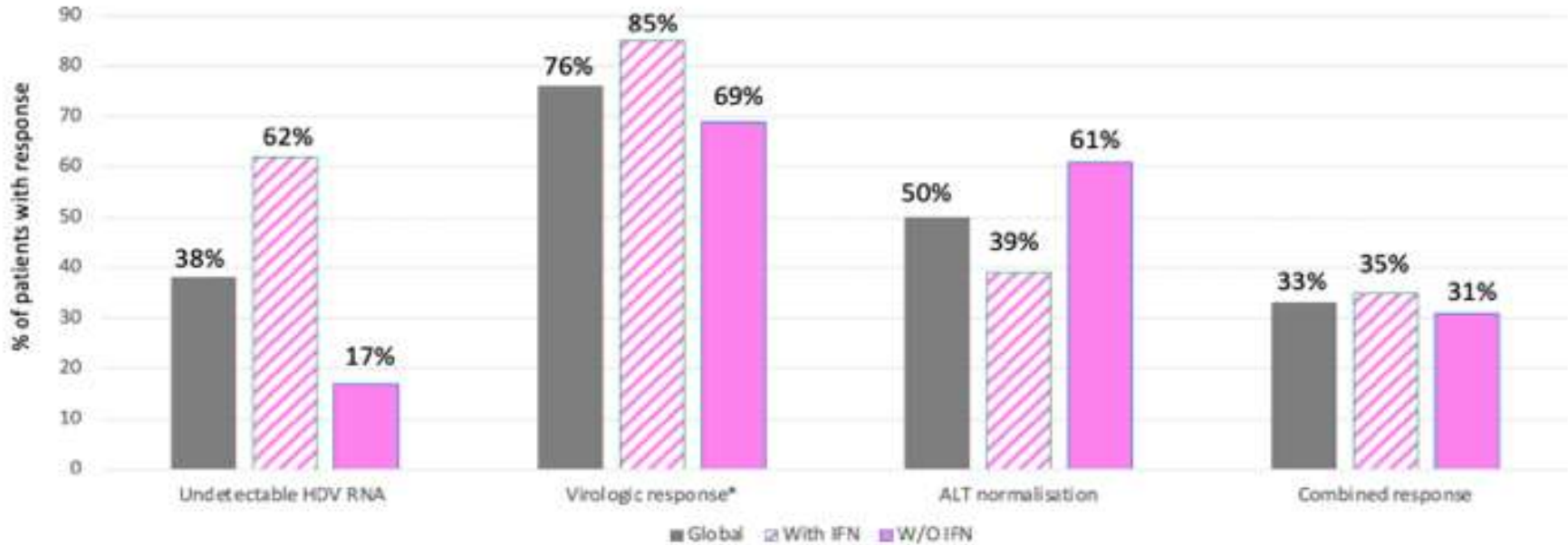


Bu uzun (48 hafta) ve zorlu bir tedavidir (2 enjeksiyon ilacı ve çok sayıda peginterferon yan etkisi). Bununla birlikte, oldukça iyi bir yanıt oranı var.

- ✓Baş ağrısı
- ✓Baş dönmesi
- ✓Mide bulantısı
- ✓Safra tuzlarında semptomsuz artış
- ✓Pruritus
- ✓Arthralgia
- ✓Eozinofili
- ✓Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (eritem, ağrı, döküntü)

48. HAFTADAKI TEDAVİ ETKİNLİĞİ

55 patients : 26 treated with and 29 without interferon with available data at W48



At W48, a virologic response was achieved in 76% patients and ALT normalisation in 50% patients

*Virologic response : HDV RNA decline by > 2log and/or HDV RNA < LLOD

Fransa'da 55 hasta üzerinde (çoğunlukla siroz veya F2-F3 evre fibroz ve sürekli yüksek ALT seviyeleri olan) yürütülen 48 haftalık bir çalışmanın sonuçları sunuldu.



PegIFN veya Bulevirtid ile HDV Tedavisinin İzlenmesi

Test		Baseline	During Antiviral Therapy	After Completing Antiviral Therapy
Complete blood count		X for pegIFN	For pegIFN: consider monthly, or at 1 mo, then every 3 mo thereafter	
Liver function tests		X	Every 3 mo	At 1 and 3 mo post treatment, then every 6 mo thereafter
HDV RNA		X	Every 3 mo	At 1 and 3 mo post treatment, then every 6 mo thereafter
HBV DNA		X	Every 3 mo	Every 6 mo
Serum HBsAg quantification levels		X	Every 3 mo	

48. Hafta tedavisinde diğer taktikler

- ❖ IFN'i durdurup NA+BVL'ye devam mı edeceđiz?
- ❖ IFN ve NA bırakıp BVL'ye devam mı edeceğiz?
- ❖ NA durdurup IFN ve BVL'ye devam mı etmeli?
- ❖ IFN ve BVL'yi durdur, NA devam mı et?
- ❖ Her şeyi durdurup izlemek mi?
- ❖ Karar vermede hangi işaretler yardımcı olabilir?
(HDV RNA, HBV DNA, qHBsAg, başka bir şey)?

Ne kadar süre?

KHD hastalarında NA'lar

Recommendations

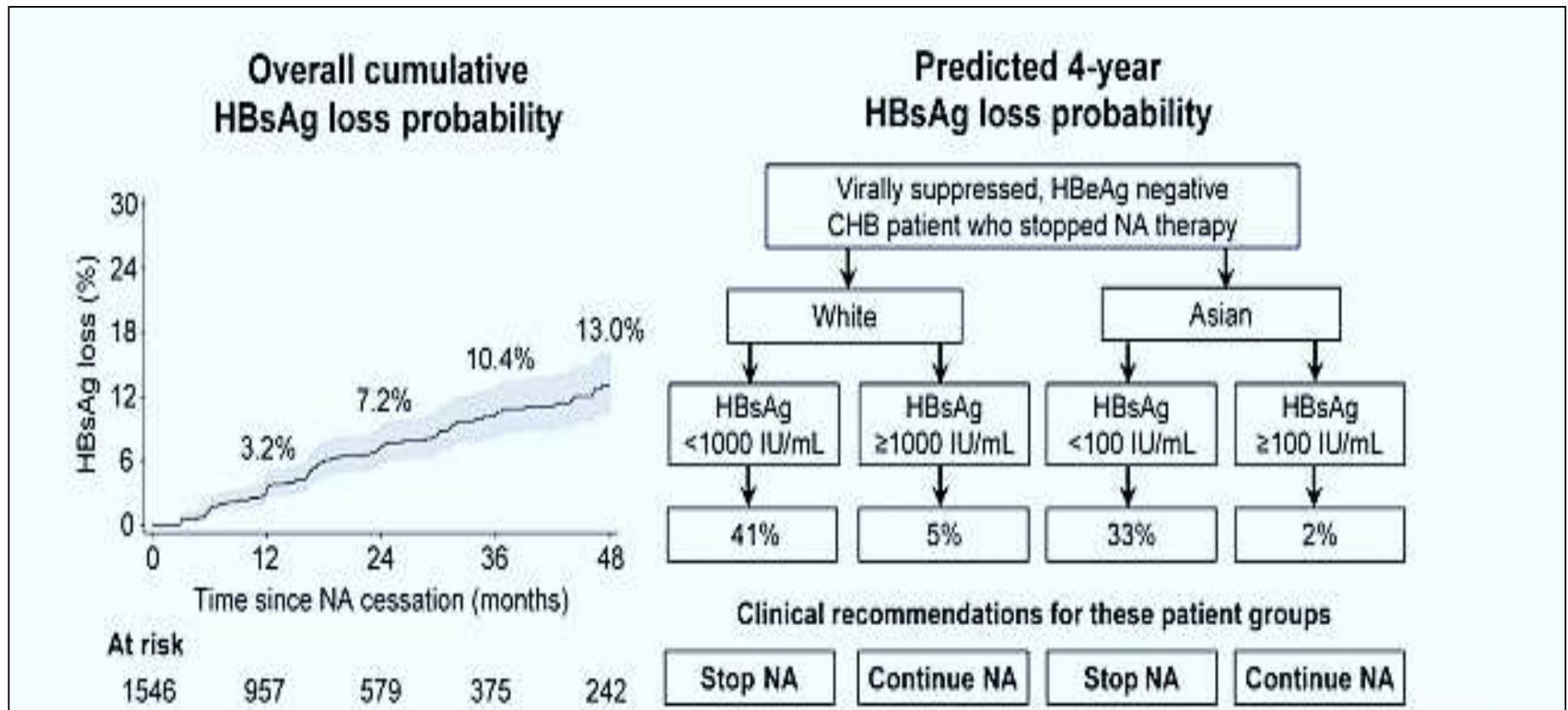
- NAs should be given in patients with decompensated cirrhosis irrespective of the presence of detectable HBV DNA (LoE 5, strong recommendation, strong consensus).
- NAs should be given in patients with compensated cirrhosis and detectable HBV DNA (LoE 5, strong recommendation, strong consensus).
- NAs should be given in patients without cirrhosis if HBV DNA levels are higher than 2,000 IU/ml (LoE 5, strong recommendation, strong consensus).

KHD hastalarında NA'lar

- **Nükleozid analogları, saptanabilir HBV DNA'sının varlığına bakılmaksızın, dekompanse sirozlu hastalara verilmelidir (Kanıt Düzeyi 5, güçlü öneri, güçlü fikir birliği).**
- **Nükleozid analogları, kompanse sirozu olan ve saptanabilir HBV DNA'sı bulunan hastalara verilmelidir (Kanıt Düzeyi 5, güçlü öneri, güçlü fikir birliği).**
- **HBV DNA düzeyi 2000 IU/ml'nin üzerinde olan sirozu olmayan hastalarda nükleozid analogları verilmelidir (Kanıt Düzeyi 5, güçlü öneri, güçlü fikir birliği).**

Nukleos(t)ide Analogu durdurulmasından sonra KHB Hastalarında Tedavi Dışı Yanıt (RETRACT-B Çalışması)

Bu kohort çalışması, HBeAg-negatif olan ve NA tedavisini bırakan viral olarak baskılanmış KHB'li hastaları içermektedir.



KHD hastalarında NA: Bizim kişisel görüşlerimiz

- HBV DNA seviyesi ne olursa olsun sirozlu tüm HBV/HDV hastalarına NA'lar verilmelidir.
- Sirozlu HBV/HDV hastalarında PegIFN/BLV veya BLV tedavisinin durdurulmasından sonra NA tedavisinin durdurulması önerilmez, çünkü:
 - HBV DNA tespit edilemez olsa bile transkripsiyonel olarak aktif kalır.
 - HBsAg temizliği nadir olduğundan, uzun vadeli viral baskılama gereklidir.
 - Sirozlu hastalar yüksek HCC riski altında kalır ve sürekli antiviral basınç gerektirir.

Azerbaycan'da HBsAg ve HDV enfeksiyonu yaygınlığı



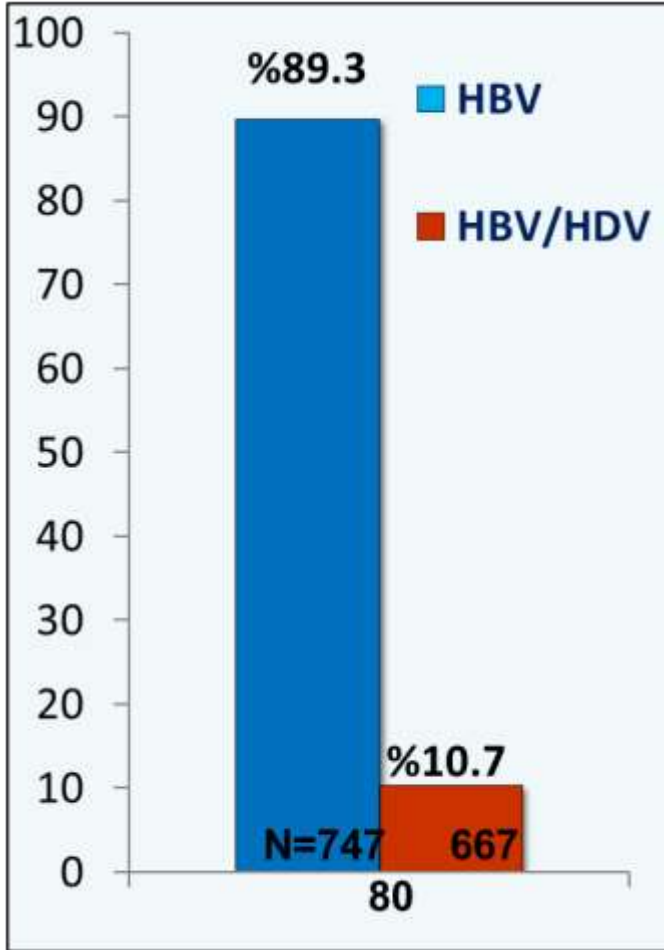
Azerbaycan'da HBsAg yaygınlığı

HBsAg detected in 3,6% . Detectability level was significantly higher in some areas



G. Agayeva, A.Gidayatov, Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology, 2012, supp. 39

Azerbaycan'da HDV enfeksiyonu



Hepato Int (2019) 13 (Suppl 1):S1-S266
<https://doi.org/10.1007/s12072-019-09936-5>



ABSTRACTS

**The prevalence and management of hepatitis delta in Azerbaijan
A multi-center, retrospective study**

Gulnara Aghayeva¹, Sevdə Aghayeva², Yusif Alkhazov³, Mahira Gadirova⁴

¹Ege Hospital, ²"Baku Medical Plaza" Private Hospital, ³"Euromed" Private Medical Centre, ⁴Spero Hospital

Background and aims: Hepatitis delta is the most severe form of viral hepatitis in humans. This study is aimed to investigate the prevalence of delta virus among the patients with hepatitis B as well as management of it.

Conclusions: Dual HBV/HDV infection is one of the most rapidly progressive cause of advanced liver disease that can end up with dangerous complications such as cirrhosis and HCC. The prevalence on HDV infection is 11.9% in Azerbaijan. For detailed evaluation of the disease burden, nationwide screening program is required.

© Asian Pacific Association for the Study of the Liver 2019

- Erkekler - 159 (%61,3), kadınlar - 99 (%38,7).
- Ortalama yaş 38,6 idi.
- İlk başvuruda, hastaların %42'si ileri karaciğer hastalığı, %27'si 1 veya daha fazla karaciğer dekompanseasyonu ve %2,3'ü HCC ile ortaya çıktı.

Azerbaycan'da HDV enfeksiyonu



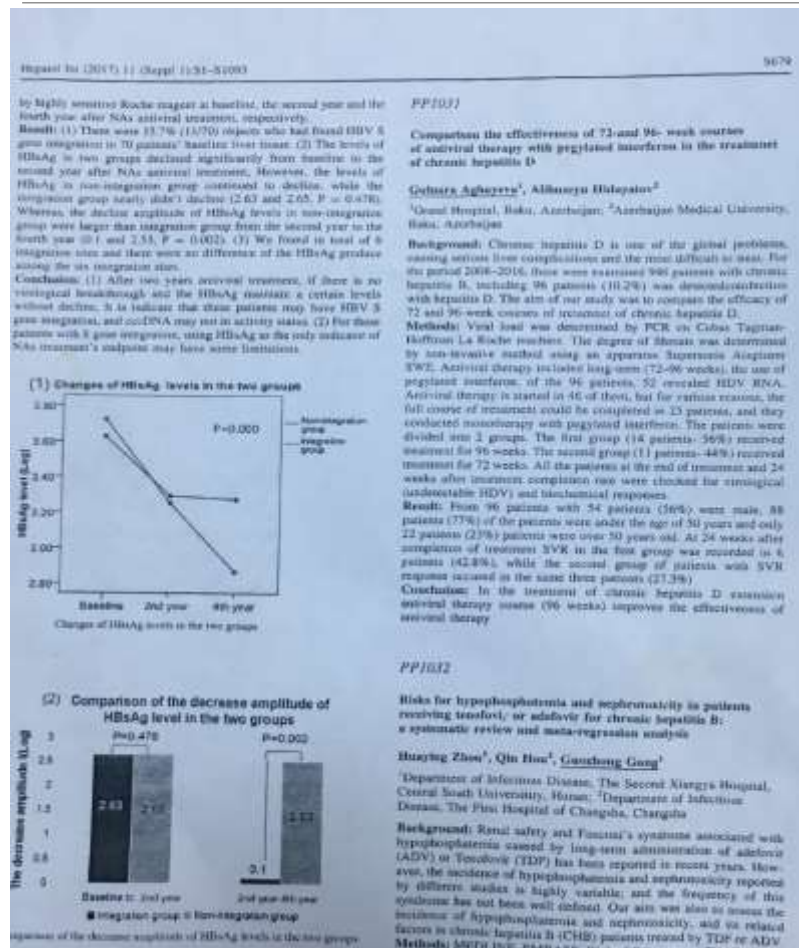
Azerbaycan'da HDV yaygınlığı

Çok merkezli, retrospektif bir çalışma

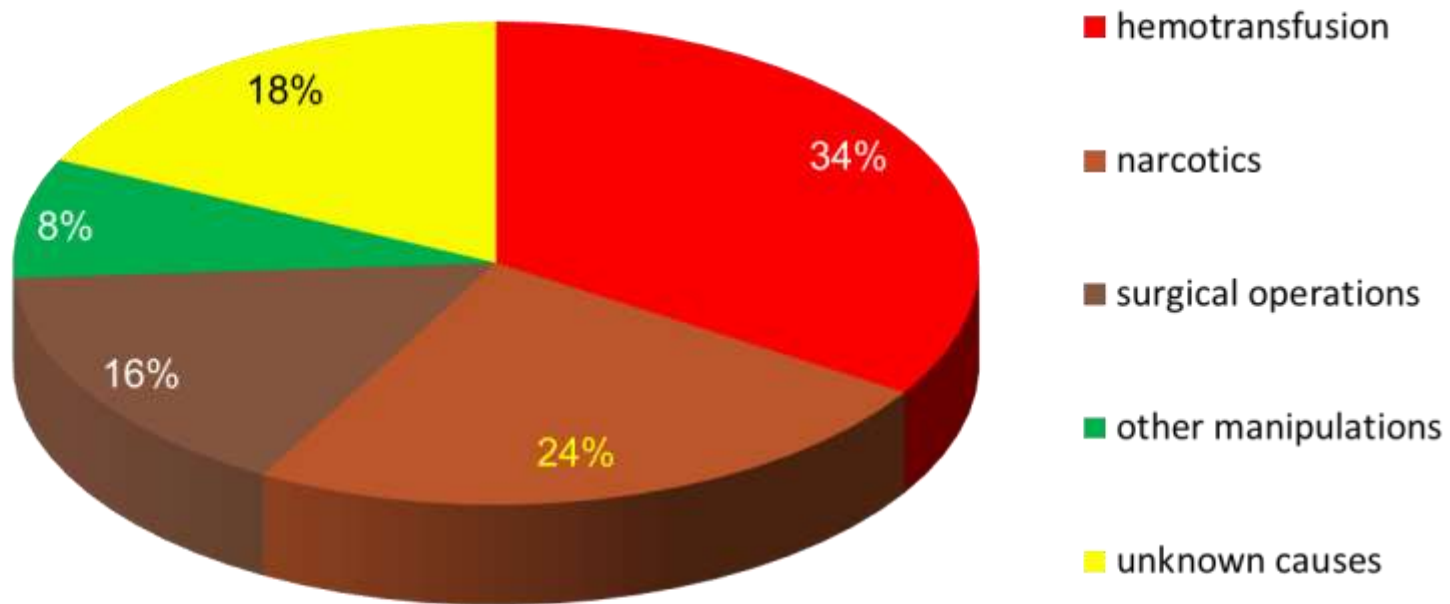
- ✓ 2008-2016 yıllarında 2169 kronik hepatit B hastası kliniklere kabul edildi.
- ✓ Hepatit Delta ortak enfeksiyonu – %11,9 (n=258) olarak tespit edildi.
- ✓ Ortalama yaş - $38,6 \pm 0,7$ yıl (yaş aralığı - 18-71 yaş)
- ✓ Erkekler - %61,3 (n=159)
- ✓ İlk kabul sırasında - gelişmiş karaciğer hastalığı (kompensasyonlu siroz) ile - %42 (n=108)
- ✓ Bir ve daha fazla karaciğer dekompansiyesi epiziyle - %27 (n=70)
- ✓ HCC ile %2,3 (n=6)

«Kronik hepatit D tedavisinde 72 ve 96 haftalık antiviral tedavi kurslarının Pegile interferon ile etkinliğinin karşılaştırılması»

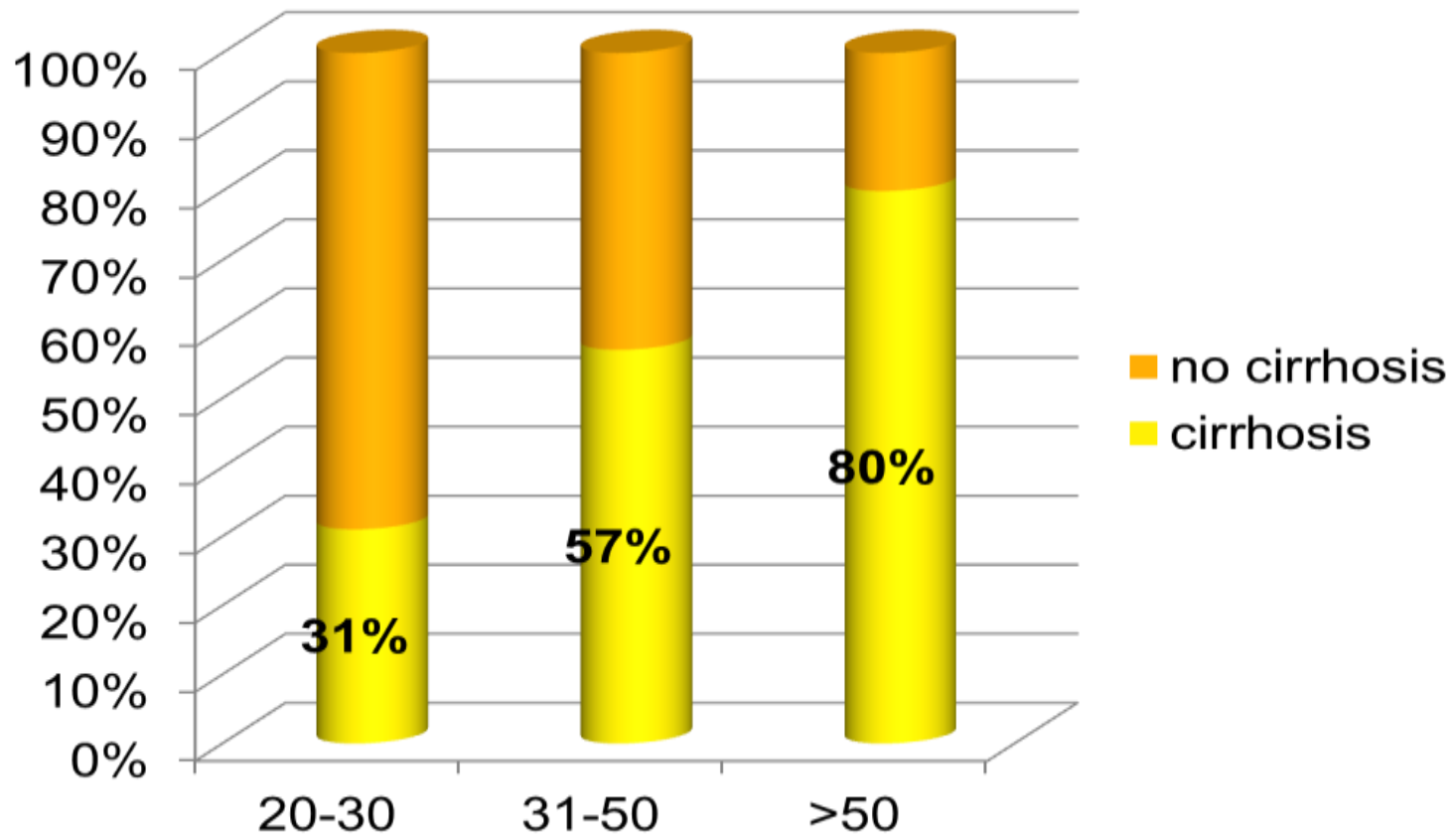
G. Aghayeva, A. Hidayatov,
«Hepatoloji International», 2017.



DELTA HEPATİTİNİN BULAŞMA YOLLARI

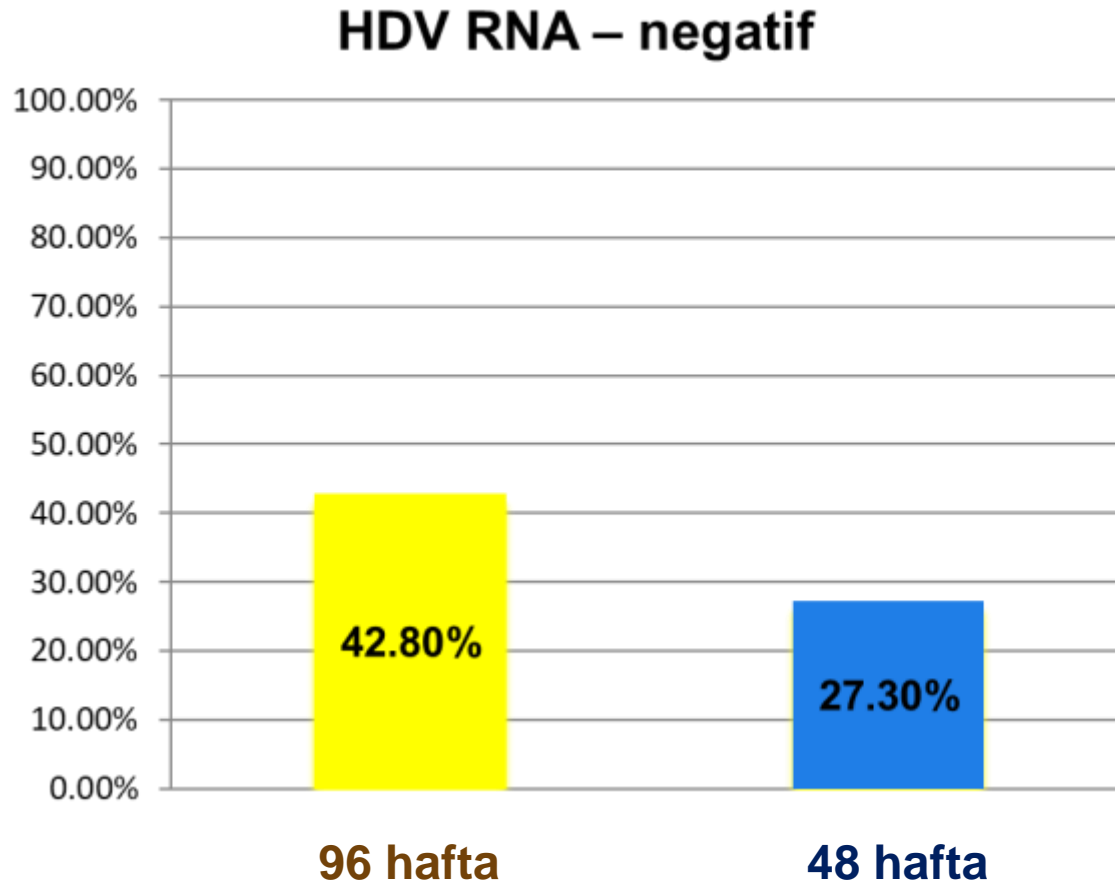


B+D HEPATİT - YAŞA BAĞLI SİROZ



DELTA HEPATİTİNİN TEDAVİSİ (PegİFN 2008-2016)

Tedavinin bitmesinden 6 ay sonra



AZERBAYCAN'DA HDV YAYGINLIĞI

Çok merkezli, retrospektif bir çalışma (2016-2025)

- ✓ **2006 ile 2015 yılları arasında, farklı kliniklerde 2885 HBsAg pozitif hasta muayene olunup tedavi edildi.**
- ✓ **Bunlar arasında, artı olarak HDV enfeksiyonu - 306 kişi - %10,6 olarak tespit edildi.**
- ✓ **Ortalama yaş - 35,3 yıl (yaş aralığı - 14-66 yaş)**
- ✓ **Erkekler - %58,3 (n=178)**
- ✓ **Bazı hastalar PegİFN ile, bazıları PegİFN+BLV ile ve geri kalanlar sadece BLV ile tedavi edilmiştir.**
- ✓ **Retrospektif olarak her gruptaki hastalarda HDV enfeksiyonu tedavisinin sonuçları incelendi. Amaç, HDV tedavisinde yeni bir ilaç olan bulevirtidin klinik etkinliğini incelemektir.**

AZERBAIJAN'DA HDV YAYGINLIĞI

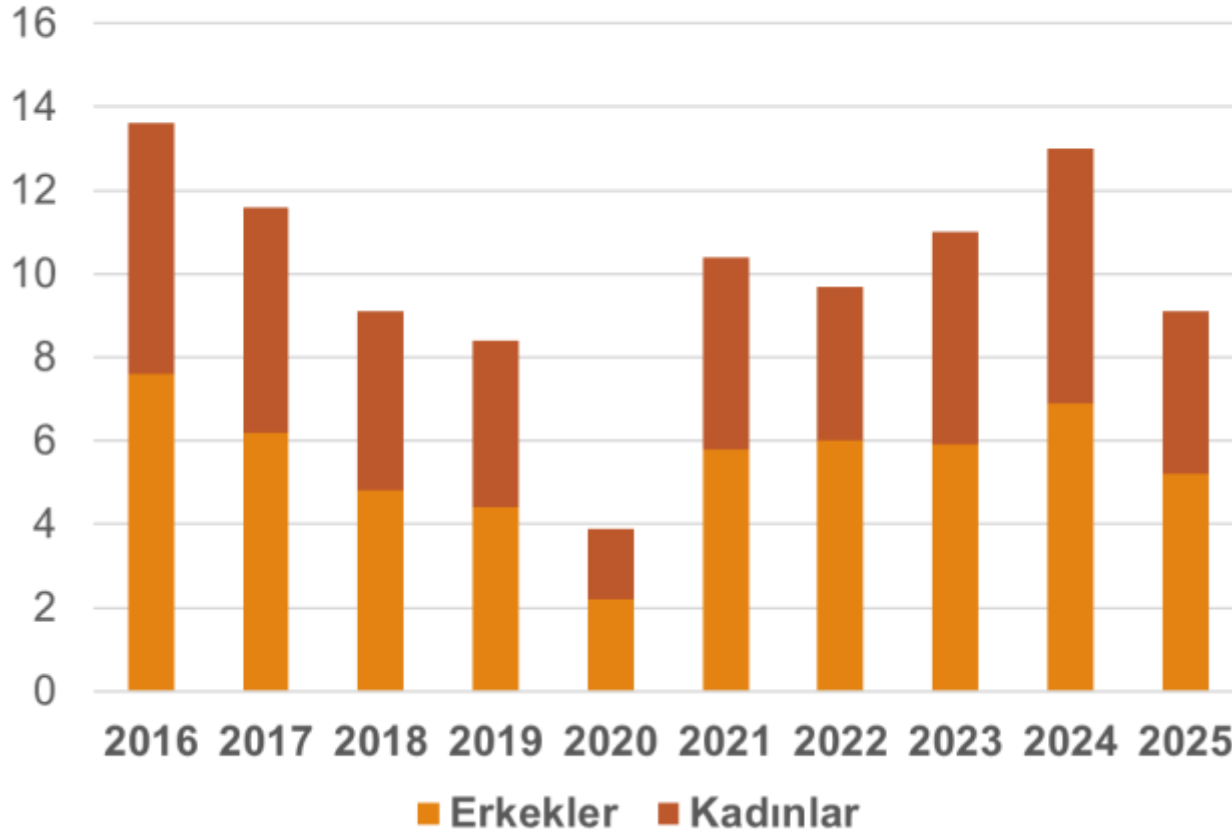
Çok merkezli, retrospektif bir çalışma (2016-2025)

	HBsAg +	HBV DNA+	HBeAg +	HDV Ab +	HDV RNT +	Yaygınlık %	Tedavi olunan KHD hasta sayı
Aghayeva G.	660	617	82	179	87	13,2	76
Alkhasov Y.	604	550	57	73	68	11,3	57
Khıdırova H.	505	477	52	49	44	8,7	37
Jalilova R.	281	260	38	42	37	13,1	29
Kadırova M.	125	103	14	10	8	6,4	6
Naghiyev A.	710	644	90	72	62	8,7	38
Toplam	2885- %100	2641- %91,5	333- %11,5	425- %14,7	306- %10,6	12.4	243- %8,4

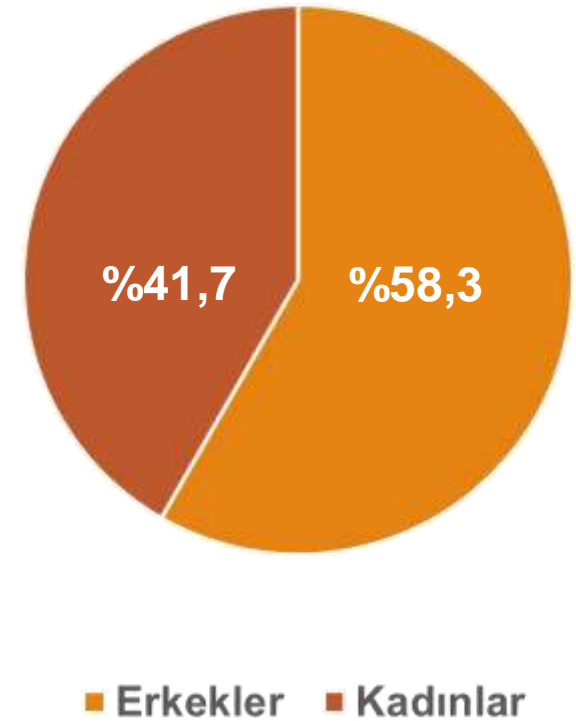
AZERBAJCAN'DA HDV YAYGINLIĞI

Çok merkezli, retrospektif bir çalışma (2016-2025)

Yıllara göre HDV RNA sayısı, %



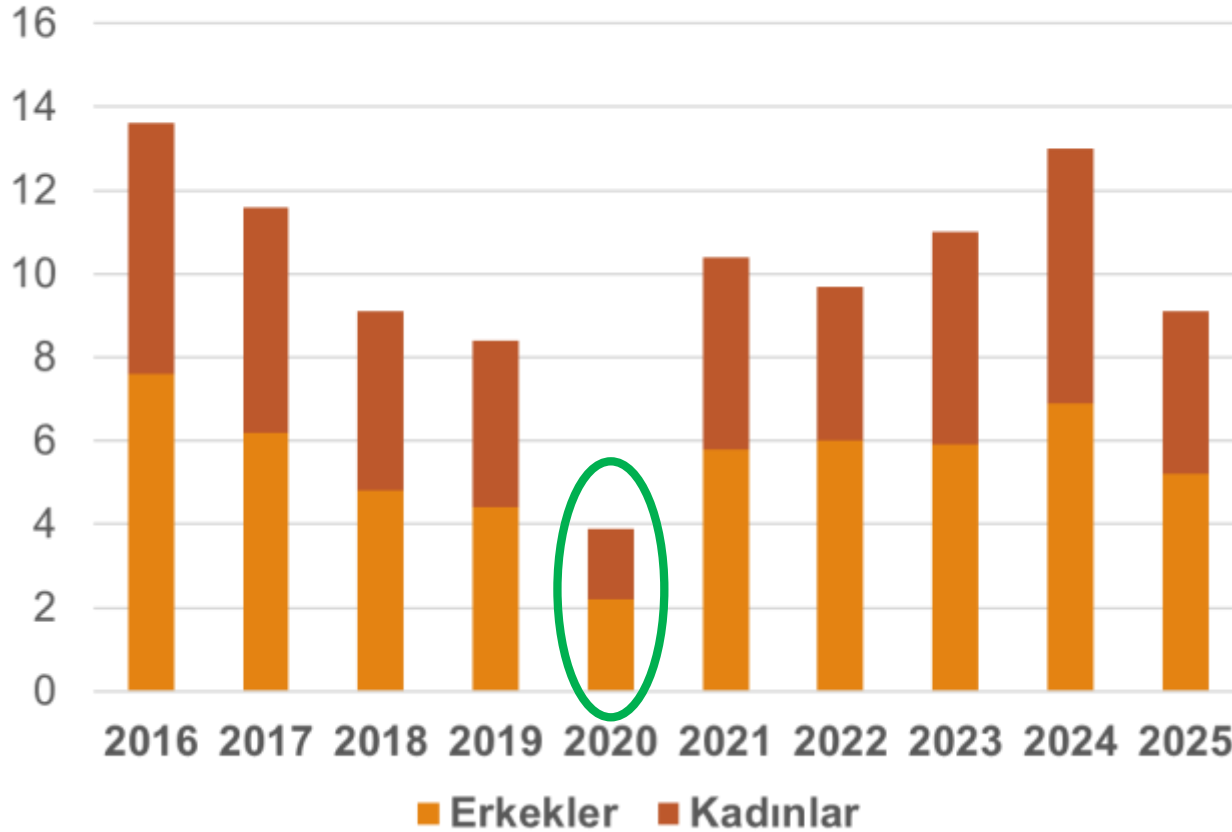
Erkek/Kadın, %



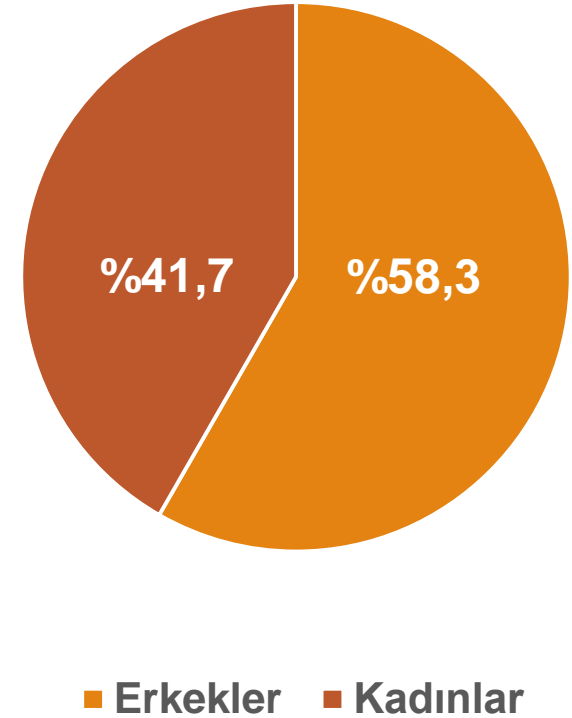
AZERBAJCAN'DA HDV YAYGINLIĞI

Çok merkezli, retrospektif bir çalışma (2016-2025)

Yıllara göre HDV RNA sayısı, %



Erkek/Kadın, %

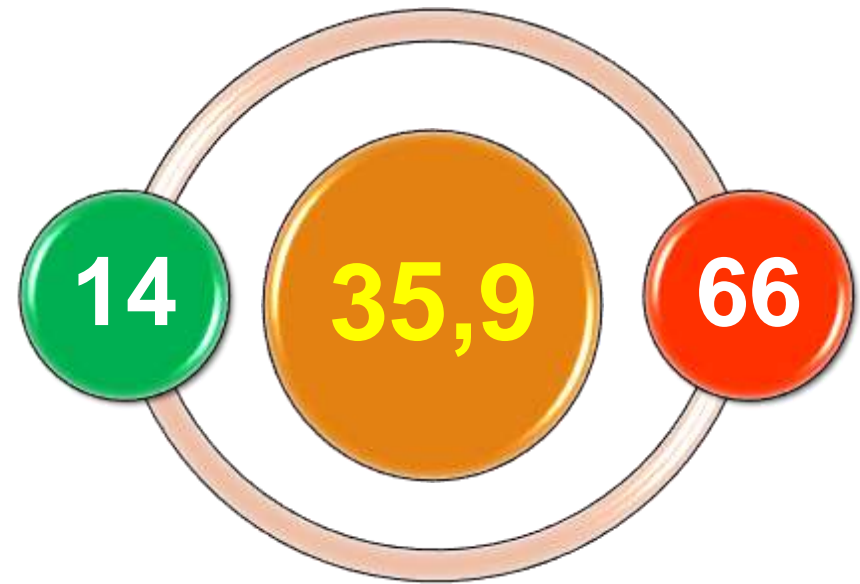
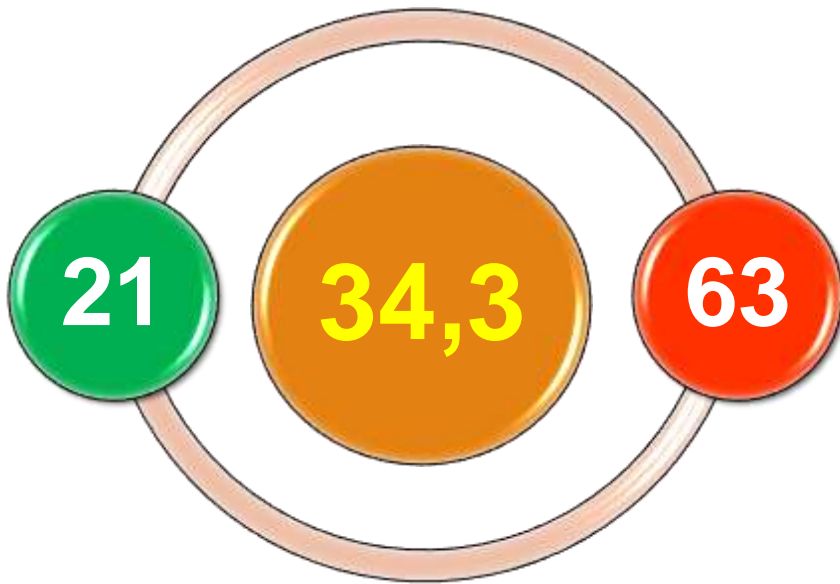


AZERBAJCAN'DA HDV YAYGINLIĞI - Yaş

Çok merkezli, retrospektif bir çalışma (2016-2025)

Kadın

Erkek



HDV TEDAVİSİ VE SONUÇLAR

Çok merkezli, retrospektif bir çalışma (2016-2025)

	PegİFN	PegİFN+BLV	BLV	Toplam
2016				
2017				
2018				
2019				
2020				
2021				
2022				
2023				
2024				
2025				
Toplam				

HDV TEDAVİSİ VE SONUÇLAR

Çok merkezli, retrospektif bir çalışma (2016-2025)

	PegİFN	PegİFN+BLV	BLV	Toplam
2016	31			
2017	27			
2018	22			
2019	20			
2020	9			
2021	14			
2022	10			
2023	4			
2024	2			
2025	2			
Toplam	141			

HDV TEDAVİSİ VE SONUÇLAR

Çok merkezli, retrospektif bir çalışma (2016-2025)

	PegİFN	PegİFN+BLV	BLV	Toplam
2016	31	-		
2017	27	-		
2018	22	-		
2019	20	-		
2020	9	-		
2021	14	3		
2022	10	8		
2023	4	12		
2024	2	14		
2025	2	8		
Toplam	141	45		

HDV TEDAVİSİ VE SONUÇLAR

Çok merkezli, retrospektif bir çalışma (2016-2025)

	PegİFN	PegİFN+BLV	BLV	Toplam
2016	31	-	-	
2017	27	-	-	
2018	22	-	-	
2019	20	-	-	
2020	9	-	-	
2021	14	3	4	
2022	10	8	6	
2023	4	12	17	
2024	2	14	16	
2025	2	8	14	
Toplam	141	45	57	

HDV TEDAVİSİ VE SONUÇLAR

Çok merkezli, retrospektif bir çalışma (2016-2025)

	PegİFN	PegİFN+BLV	BLV	Toplam
2016	31	-	-	31
2017	27	-	-	27
2018	22	-	-	22
2019	20	-	-	20
2020	9	-	-	9
2021	14	3	4	21
2022	10	8	6	24
2023	4	12	17	33
2024	2	14	16	32
2025	2	8	14	24
Toplam	141	45	57	243

HDV TEDAVİSİ VE SONUÇLAR

Çok merkezli, retrospektif bir çalışma (2016-2025)

	PegİFN	PegİFN+BLV	BLV	Toplam
2016	31	-	-	31
2017	27	-	-	27
2018	22	-	-	22
2019	20	-	-	20
2020	9	-	-	9
2021	14	3	4	21
2022	10	8	6	24
2023	4	12	17	33
2024	2	14	16	32
2025	2	8	14	24
Toplam	141	45	57	243

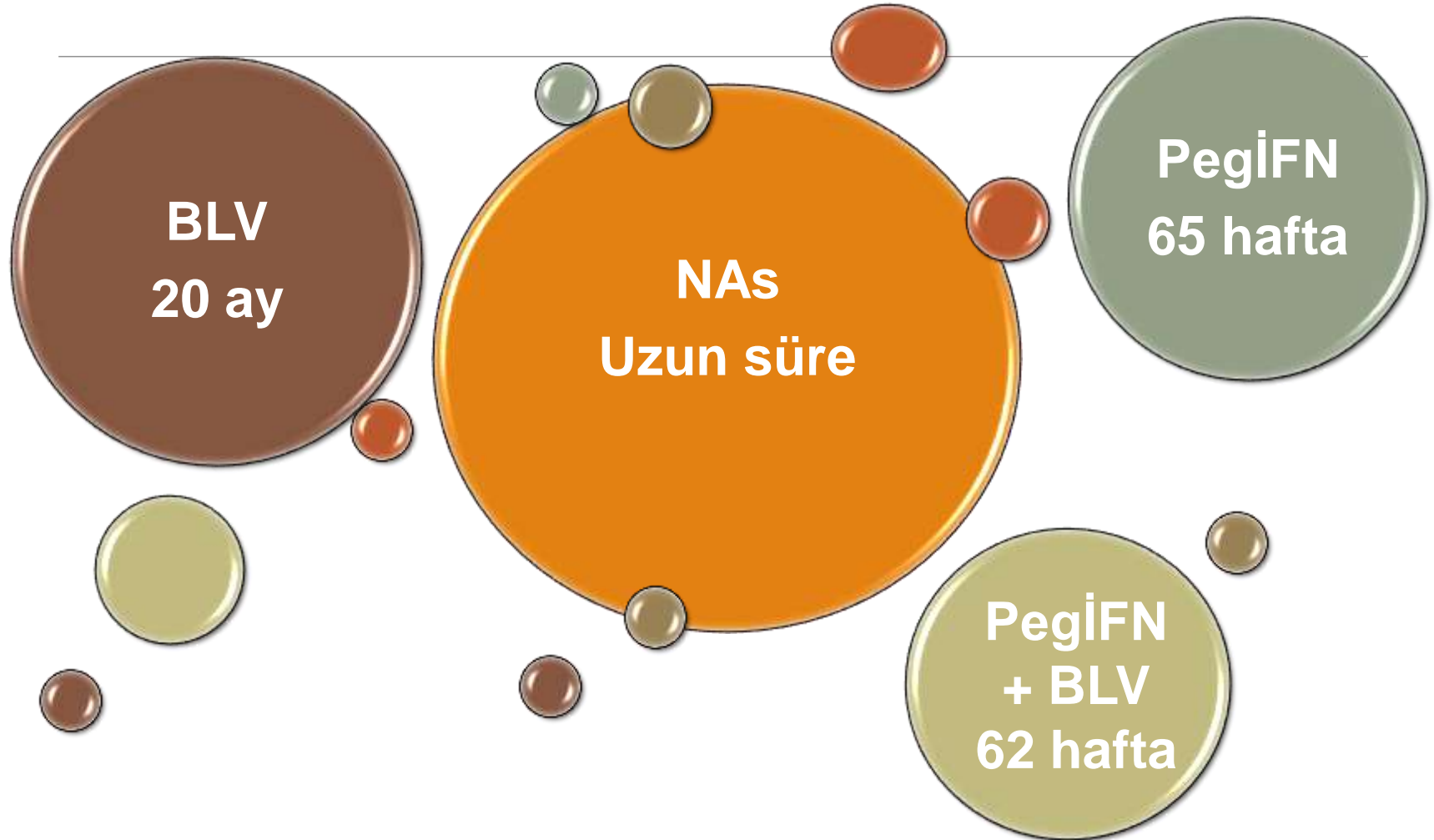
HDV TEDAVİSİ VE SONUÇLAR

Çok merkezli, retrospektif bir çalışma (2016-2025)

	PegİFN	PegİFN+BLV	BLV	Toplam
2016	31	-	-	31
2017	27	-	-	27
2018	22	-	-	22
2019	20	-	-	20
2020	9	-	-	9
2021	14	3	4	21
2022	10	8	6	24
2023	4	12	17	33
2024	2	14	16	32
2025	2	8	14	24
Toplam	141	45	57	243

HDV TEDAVİSİ VE SÜRESİ

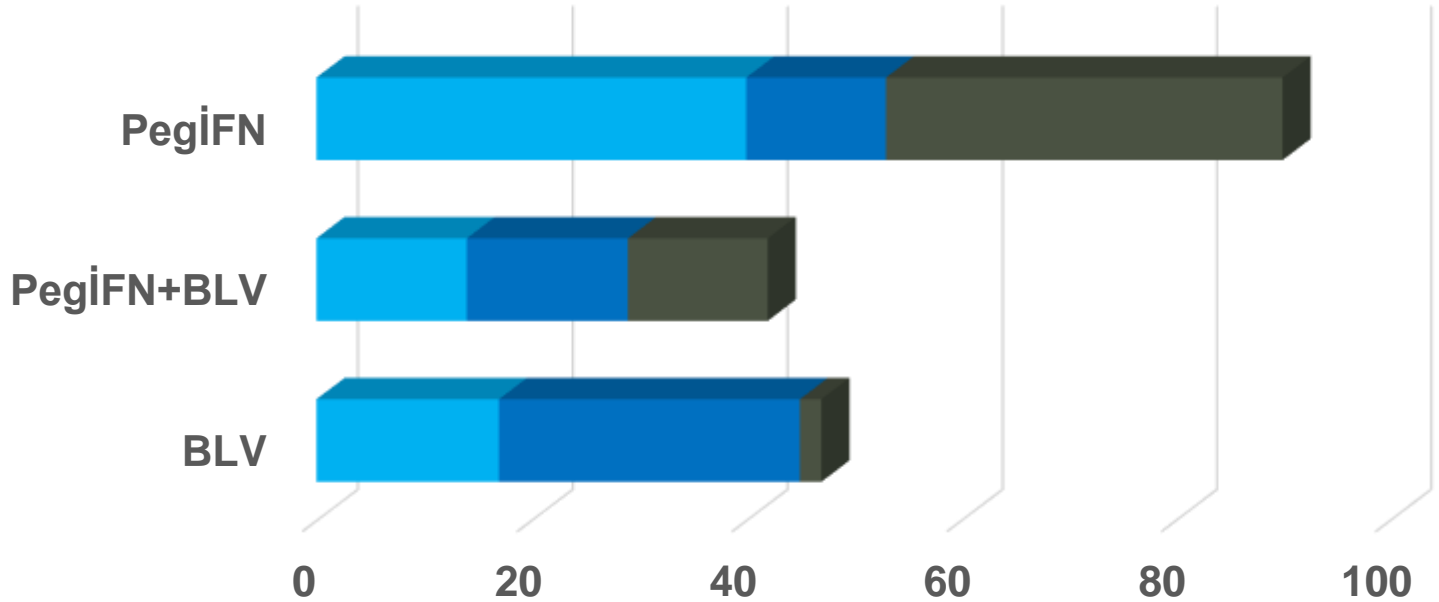
Çok merkezli, retrospektif bir çalışma (2016-2025)



HDV TEDAVİSİ VE SONUÇLAR

Çok merkezli, retrospektif bir çalışma (2016-2025)

Tedavi sonuçları

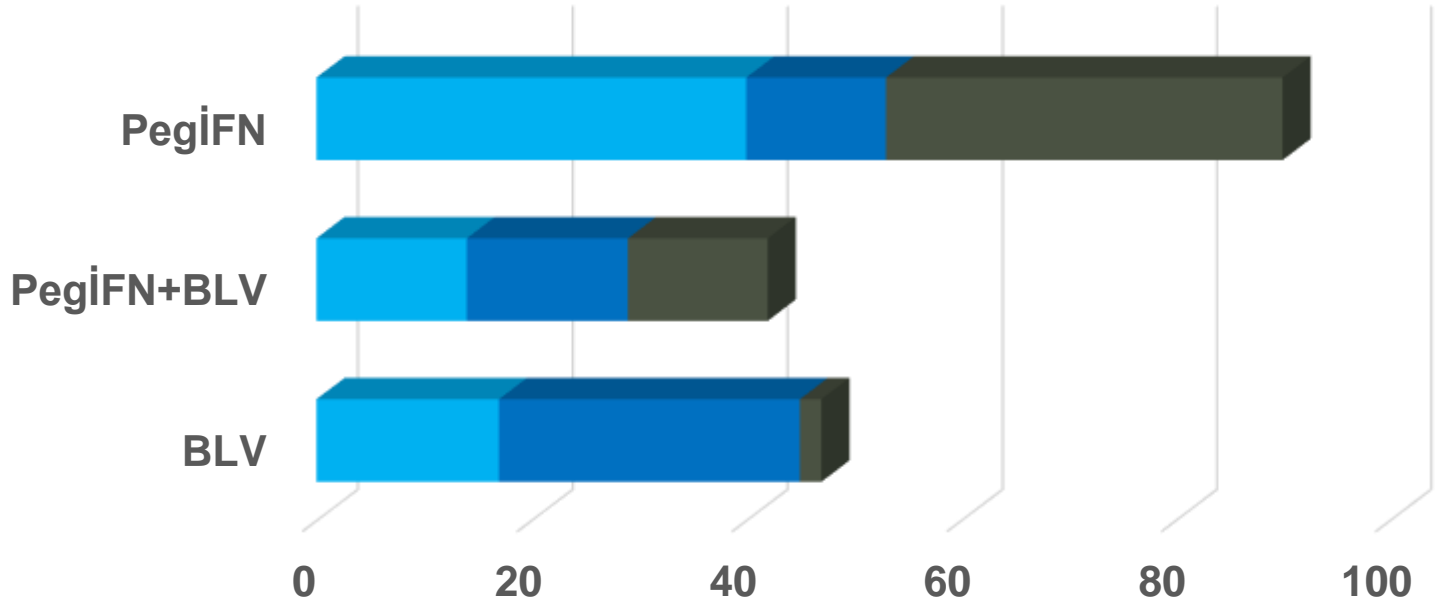


	BLV	PegIFN+BLV	PegIFN
■ Tedavi devam ediyor	17	14	40
■ HDV RNA +	28	15	13
■ HDV RNA -	2	13	37

HDV TEDAVİSİ VE SONUÇLAR

Çok merkezli, retrospektif bir çalışma (2016-2025)

Tedavi sonuçları

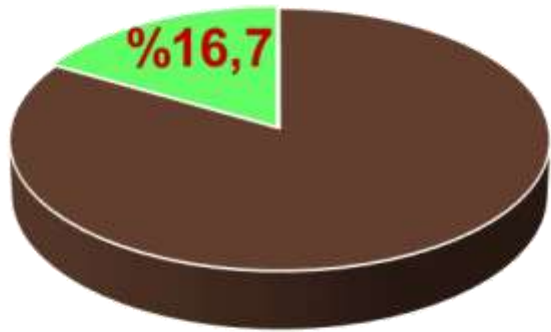


	BLV	PegIFN+BLV	PegIFN
■ Tedavi devam ediyor	17	14	40
■ HDV RNA +	28	15	13
■ HDV RNA -	2	13	37

HDV TEDAVİSİ VE SONUÇLAR

Çok merkezli, retrospektif bir çalışma (2016-2025)

BLV



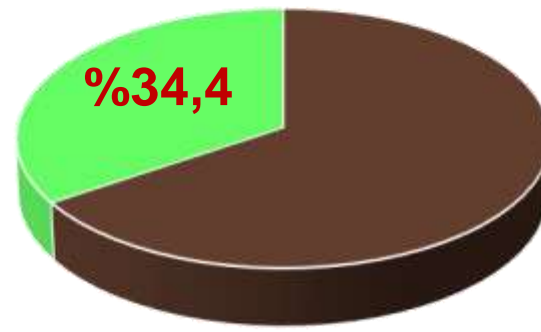
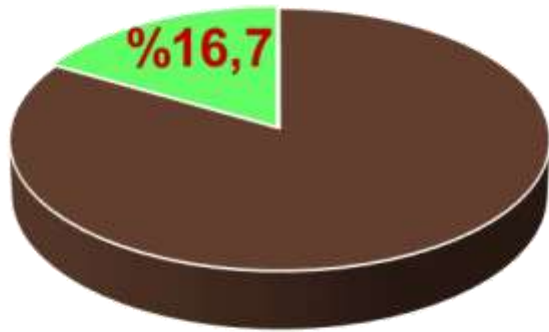
■ HDV RNA + ■ HDV RNA -

HDV TEDAVİSİ VE SONUÇLAR

Çok merkezli, retrospektif bir çalışma (2016-2025)

BLV

PegİFN



■ HDV RNA + ■ HDV RNA -

■ HDV RNA + ■ HDV RNA -

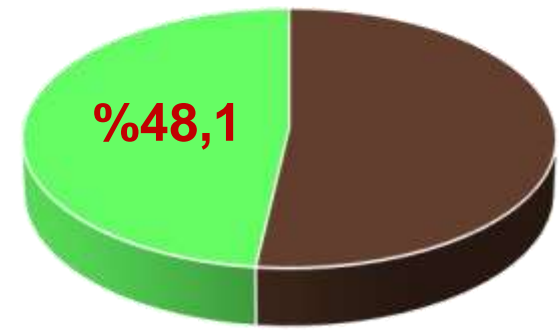
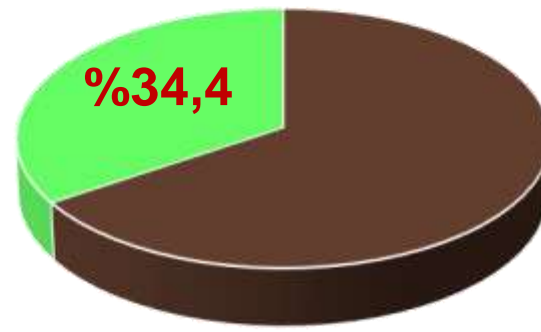
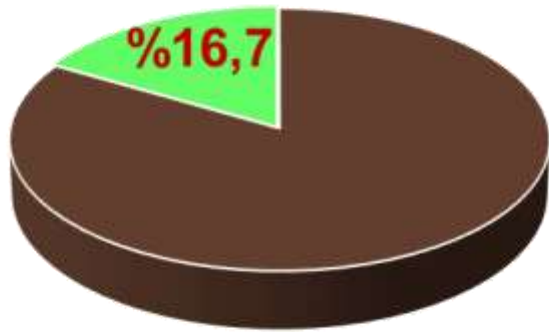
HDV TEDAVİSİ VE SONUÇLAR

Çok merkezli, retrospektif bir çalışma (2016-2025)

BLV

PegİFN

PegİFN+BLV



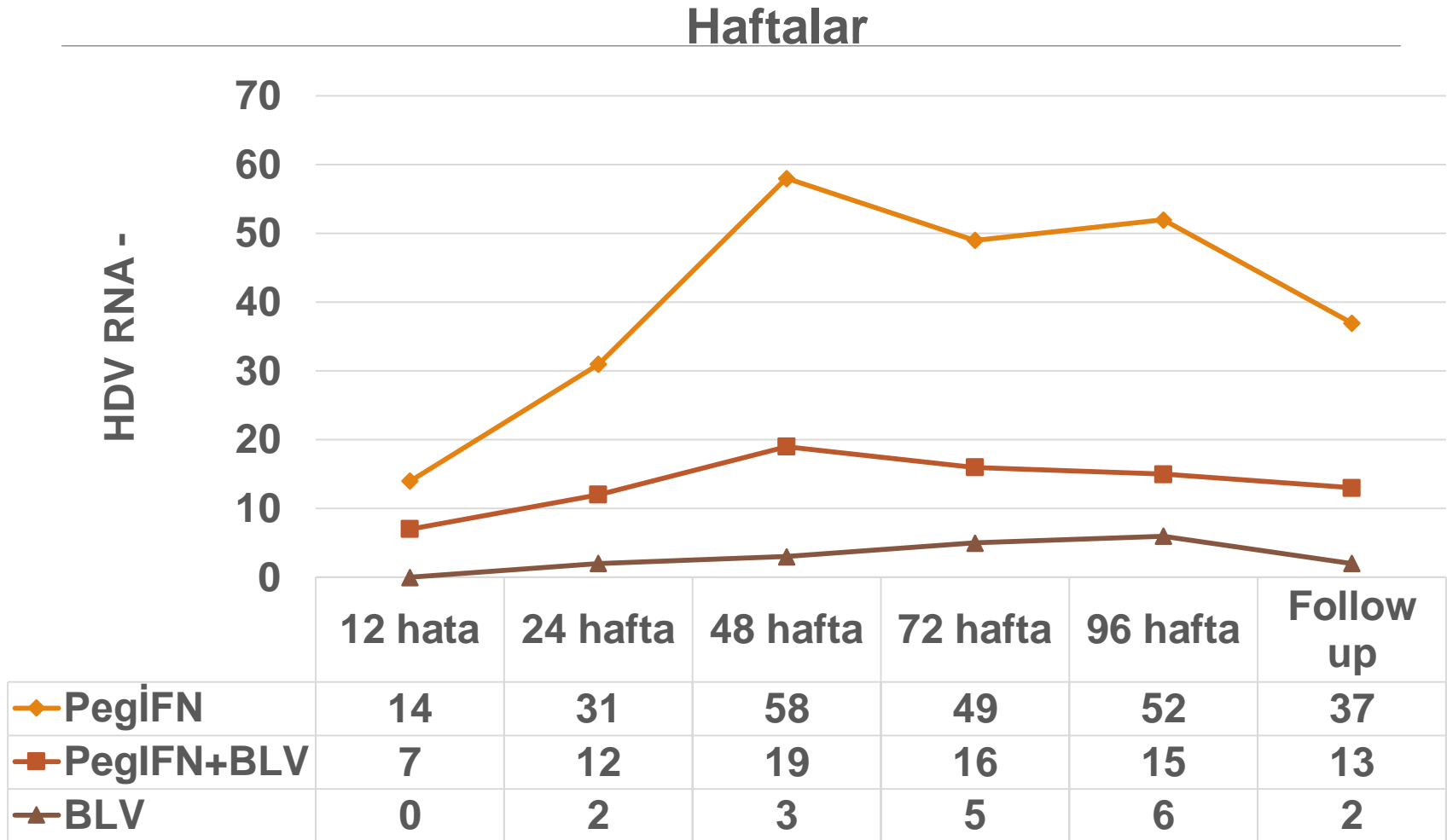
■ HDV RNA + ■ HDV RNA -

■ HDV RNA + ■ HDV RNA -

■ HDV RNA + ■ HDV RNA -

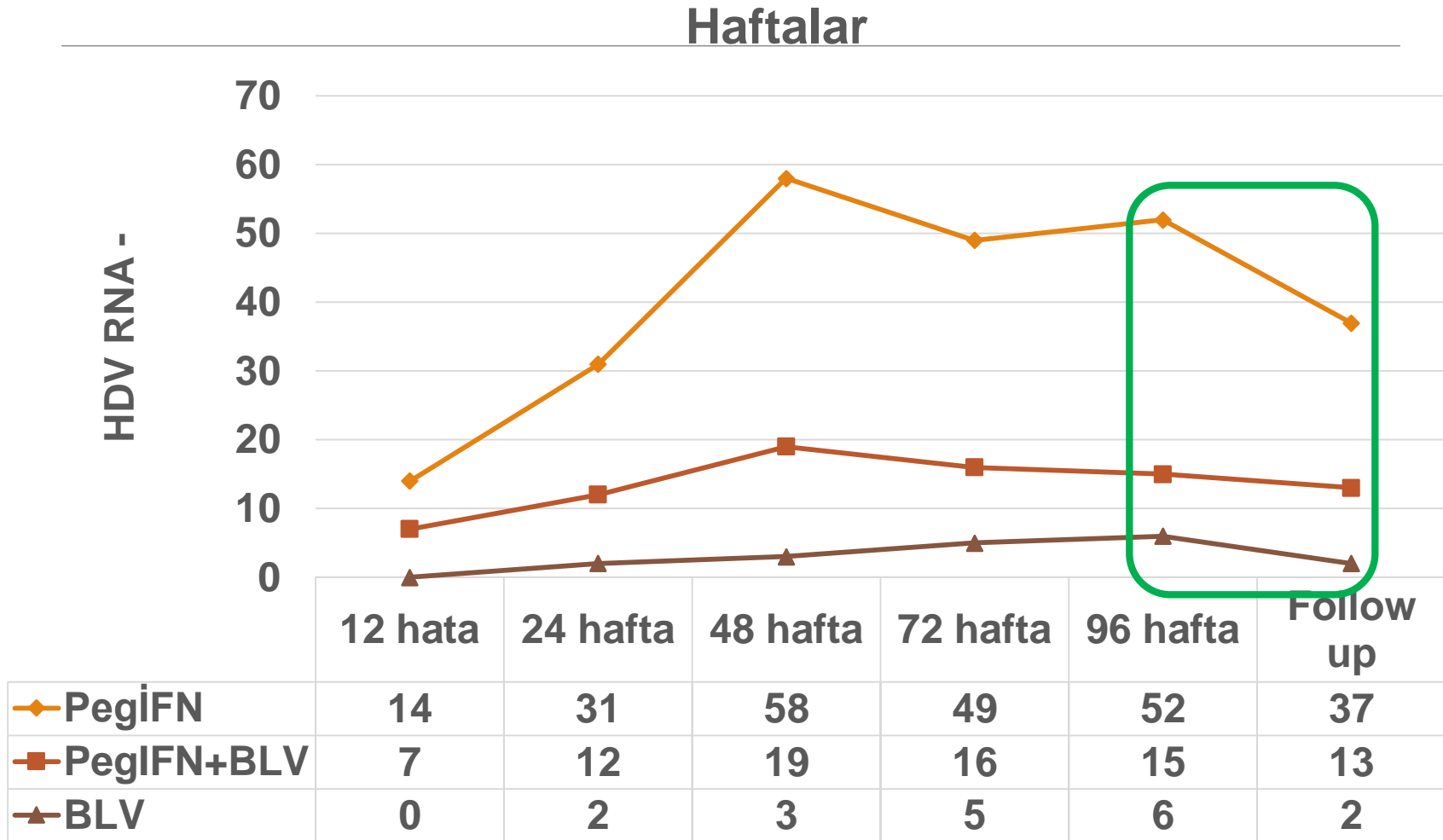
HDV TEDAVİSİ VE SONUÇLAR

Çok merkezli, retrospektif bir çalışma (2016-2025)



HDV TEDAVİSİ VE SONUÇLAR

Çok merkezli, retrospektif bir çalışma (2016-2025)

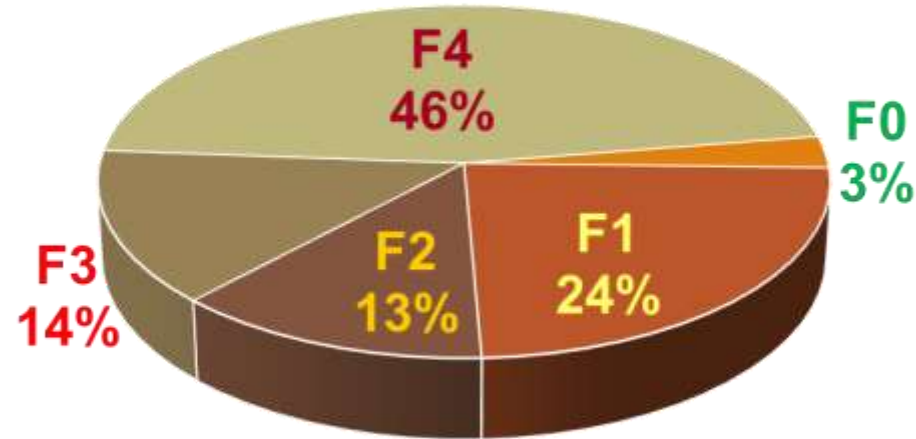


HDV TEDAVİSİ VE FİBROSİS

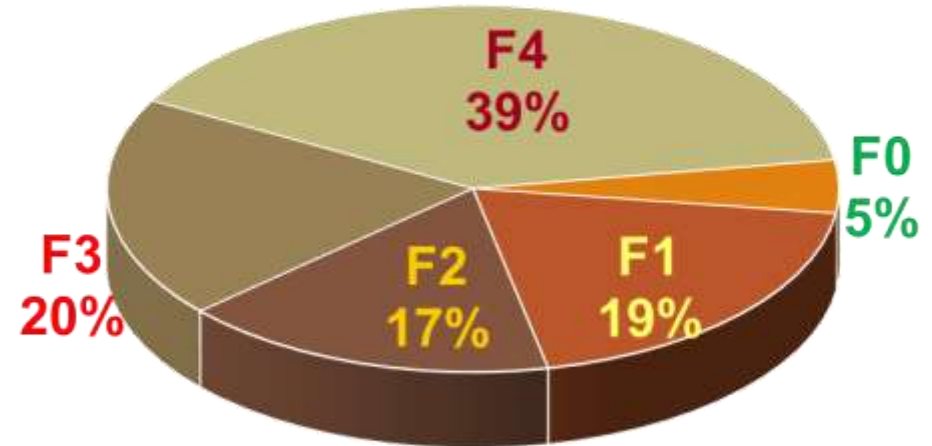
Çok merkezli, retrospektif bir çalışma (2016-2025)

Fibrozis seviyesi

Fibrozis seviyesi



Tedaviden önce



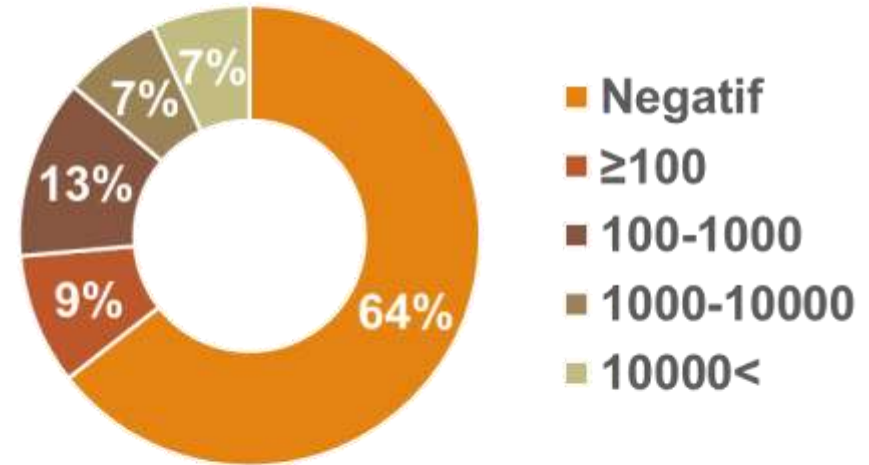
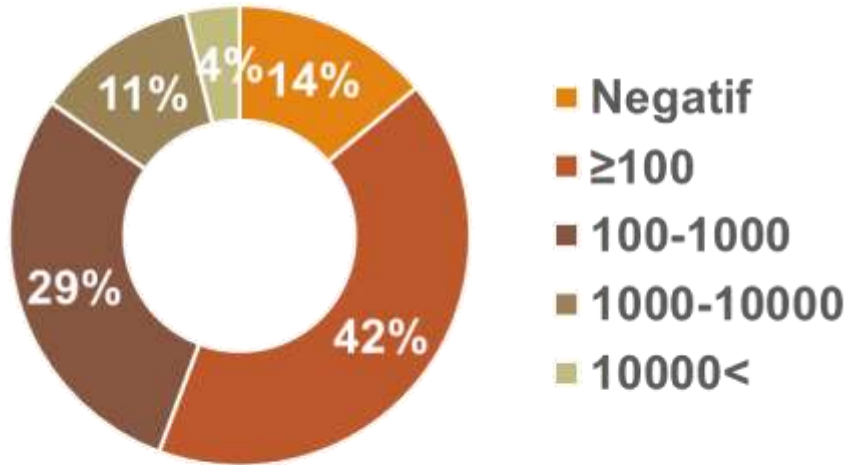
Takip sresi

HDV TEDAVİSİ VE VİRAL YÜK

Çok merkezli, retrospektif bir çalışma (2016-2025)

Başlangıç HBV DNA düzeyi

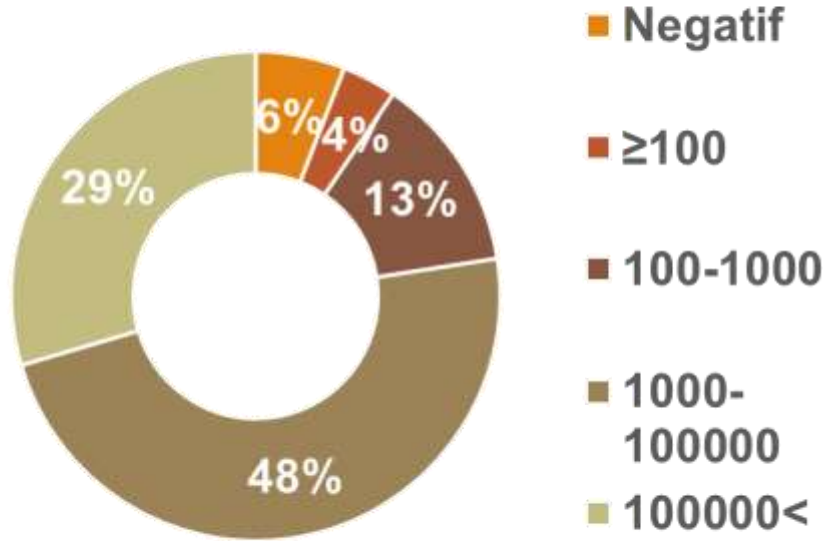
Son HBV DNA düzeyi



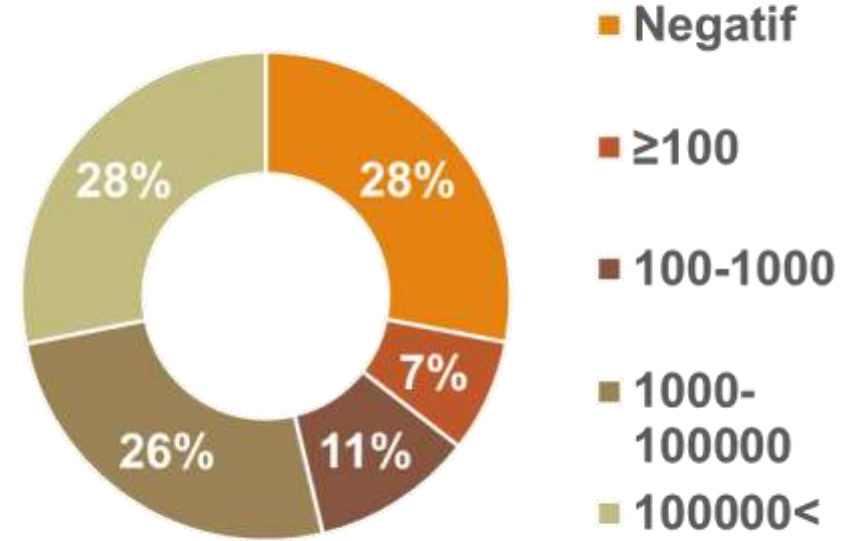
HDV TEDAVİSİ VE VİRAL YÜK

Çok merkezli, retrospektif bir çalışma (2016-2025)

Başlangıç HDV RNA düzeyi



Son HDV RNA düzeyi



HDV TEDAVİSİ VE SONUÇLAR

Çok merkezli, retrospektif bir çalışma (2016-2025)

HBsAg guantatif (ortalama, İU/ml)

ALT düzeyi (ortalama, U/l)

Başlangıç
seviye

Son
seviye

Başlangıç
seviye

Son
seviye

18336

11861

76,2

57,7



AZERBAJCAN'DA HDV YAYGINLIĞI

Çok merkezli, retrospektif bir alıřma (2016-2025)

SONUÇLAR

- ✓ Bulevirtid tedavisi Azerbaycan'da 2021'den beri, hem mono, hem de kombinasyon tedavi için pratik olarak kullanılır.
- ✓ Monoterapide BLV çok az, hatta nadir yan etkiler gösterdi. Kombinasyonda gözlemlenen ek etkiler esas olarak PegİFN'ye atfedilmekteydi.
- ✓ Bu dönemde, 30 BLV, 27 BLV+PegİFN ve 93 PegİFN hastası tedaviyi tamamlamış ve takip aşamasındadır.
- ✓ Tedavi sonunda, BLV alan hastalarda HDV RNA'sı %16,7'de, PegİFN+BLV alanlarda %48,1'de ve sadece PegİFN alanlarda %34,4'de negatif çıktı.
- ✓ Bu hastalar arasında sırasıyla %66,7, %13,3 ve %30,2'sinde nüks yaşandı.

AZERBAYCAN'DA HDV YAYGINLIĞI

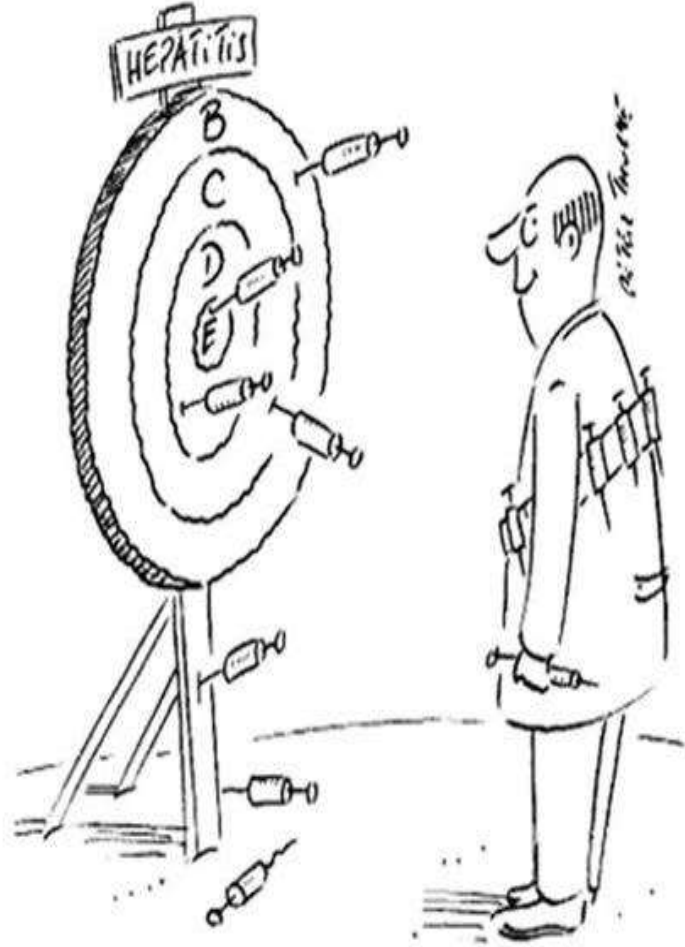
Çok merkezli, retrospektif bir çalışma (2016-2025)

SONUÇLAR

- ✓ Tedavi sonrası fibroz düzeyinde tedavi öncesine kıyasla belirgin bir fark yoktu. Sadece F4 seviyesinde %7 azalma gözlemlendi.
- ✓ Tedavi sonunda, HBV DNA'nın başlangıçtaki viral yükü <100 IU/l olan hastalarda %33 azalma, 100-1000 IU/l'de ise %20 azalma görüldü. Diğer seviyelerde önemli bir değişiklik yok.
- ✓ HDV RNA seviyesindeki esas azalma, başlangıçta viral yükü 1.000 ila 100.000 IU/L arası olanlarda (%22) gözlemlendi.
- ✓ Tedavi sonunda, HBsAg yanıtı (ortalama 18.336-den 11.861-e) ağırlıklı olarak PegIFN+BLV kombinasyonunu alan hastalarda (%84) görüldü. Bu tedavide ALT yanıtı sanıldığı kadar önemli olmadığı görüldü.
- ✓ Bu nedenle, BLV'nin mono- ve kombinasyon terapideki etkinliği beklentileri aşmaz. Monoterapi yalnızca sirozlu hastalar için bir seçenek olabilir. Etkili sonuçlar kombinasyon tedavisinde sağlanabilir.

Son olarak, bu sunumun hazırlanmasında hasta bilgileri sağlayarak yardımcı olan aşağıdaki meslektaşlarıma derin şükranlarımı sunmak istiyorum.





**İLGİNİZ VE SABRINIZ
İÇİN TEŞEKKÜRLER!**