

KLİMİK

HEPATİT AKADEMİSİ

2025

14-16 ŞUBAT 2025

Anemon Grand Eskişehir Otel / Eskişehir

 **VHÇG** KLİMİK DERNEĞİ VİRAL
HEPATİT ÇALIŞMA GRUBU

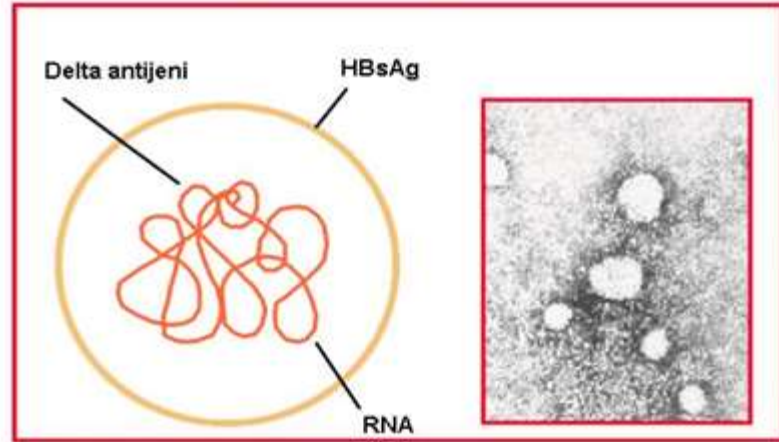


Hepatit D: Klinik Özellikler, Tanı ve Tedavi

Dr Petek Konya

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi

- ✓ Hepatit D Virusu bir RNA virusudur ve insanları infekte ettiği bilinen en küçük hepatit virusudur.
- ✓ HDV infeksiyonuna kusurlu bir virus neden olmaktadır.
- ✓ HDV otonom olarak çoğalabilse de, viryonun birleşmesi ve salgılanmasının tamamlanması için Hepatit B virusunun eř zamanlı varlığı gereklidir.



Hepatit D virüsünün yapısı

Bulaş

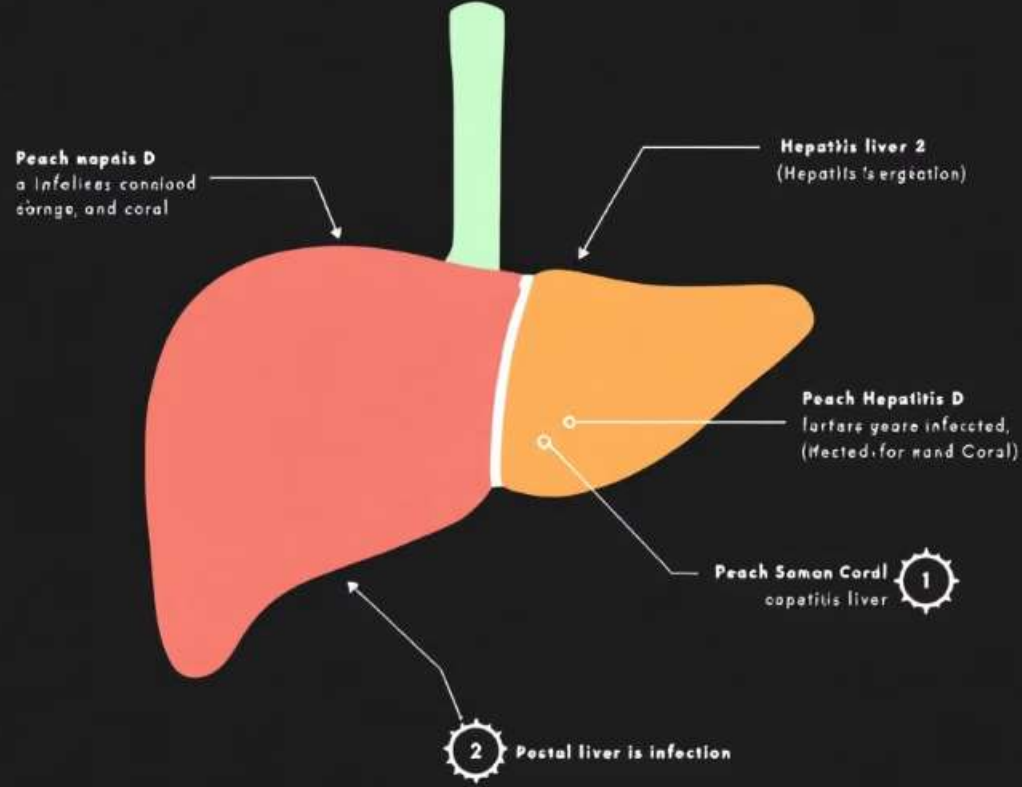
- ❖ Perkütan yolla (iv ilaç bağımlılarında); yüksek risk
- ❖ Kan ve kan ürünleri transfüzyonu; yüksek risk
- ❖ Homo/biseksüel yolla (rektal travma); düşük risk
- ❖ Perinatal bulaş



- ✓ HDV antijeni 1977 yılında keşfedildiğinden bu yana yapılan çalışmalar kronik HDV infeksiyonunun viral hepatitin en şiddetli şekli olduğunu göstermektedir.
- ✓ Asemptomatik formdan fulminan hepatite kadar farklı klinik tablolara neden olabilir.
- ✓ HBV monoinfekte olan hastalarla karşılaştırıldığında HBV/HDV koinfekte hastalarda ilerleyici fibroz, siroz ve hepatoselüler karsinom (HSK) gelişme riski daha yüksektir.
- ✓ HDV, karaciğer hastalığı yüküne önemli bir katkıda bulunmaktadır, HBV infeksiyonu olanlarda sirozun %18'inden ve HSK'nin %20'sinden sorumlu olduğu tahmin edilmektedir

THE STARE NEVAS IM:

THE /AT FREM LINFEPTIOM NATILIES ON EXFFACTIONS,
AND CICF THE BRRINITG LIVER



Cat is your light,
for that reflectis in and colord
afe ly weach in orfictio is
absectis on you co dew natred,
. fe spring and live.

HDV İnfeksiyonunun Klinik Seyri

- 1 Akut Delta Hepatiti**
Süperinfeksiyon
Koinfeksiyon
- 2 Kronik Delta Hepatiti**
- 3 HBV'den bağımsız HDV infeksiyonu: Latent delta infeksiyonu**

Akut HDV İnfeksiyonu

❖ 3-7 hafta inkübasyon

Sarılık

Yorgunluk

İştah kaybı

Karın ağrısı, bulantı

- ❖ Klinik olarak Koinfeksiyon veya süperinfeksiyon
- ❖ ancak serolojik testler iki durumu ayırabilir

Klinik Seyir

Akut HBV-HDV koinfeksiyonu

- ❖ HBV infeksiyonuna duyarlı bireylerde iki virusun eş zamanlı alınması sonucu görülebilir.
- ❖ Transaminazlarda 2-5 hafta arayla bifazik artış
 - ✓ Genelde ilk artış HBV, ikinci artış HDV'ye bağlı
- ❖ Klinik olarak klasik akut HBV infeksiyonundan ayırt edilemez, genellikle geçicidir ve kendi kendini sınırlar.
- ❖ Hastaların %90'ından fazlası hem HBV hem de HDV infeksiyonundan iyileşir
- ❖ Ancak akut HBV-HDV infeksiyonu, akut HBV mono infeksiyonundan daha yüksek bir fulminan hepatit gelişme riski ile ilişkilidir.

Klinik Seyir

Süperinfeksiyon

- ❖ Kronik Hepatit B zemininde gelişir
- ❖ Daha önce bilinmeyen bir HBV taşıyıcısında ciddi bir akut hepatit veya önceden var olan kronik HBV infeksiyonun alevlenmesi
- ❖ Vakaların %70-90'ı kronikleşir.
- ❖ Daha ciddi seyirli
- ❖ Koagülopati, sarılık, hepatik ensefalopati
- ❖ Fulminan hepatit riski %10-20

Klinik Seyir

Kronik HDV Enfeksiyonu

- ❖ HDV infeksiyonunun 6 aydan fazla devam etmesi
- ❖ Genelde, süperenfeksiyon sonucu
- ❖ Asemptomatik olabilir
- ❖ Halsizlik, bulantı kusma, yorgunluk, eklem ağrısı

Klinik Seyir

Kronik HDV Enfeksiyonu

- ✓ KDH'de 5-10 yıl içinde siroz gelişmesi %70
- ✓ HCC riski HDV/HBV is 13% , HBV monoinfection 2-4%

❖ Kronik HDV enfeksiyonunun klinik seyri çeşitli faktörlerden etkilenmektedir

❖ HDV ile infekte hastalarda

- ✓ karaciğer hastalığı ve antiviral tedavi eksikliği,
- ✓ düşük albümin,
- ✓ ileri yaş,
- ✓ yüksek GGT
- ✓ obezite
- ✓ erkek cinsiyet

ilerlemiş fibrozis ile ilişkilidir

Lampertico P, Delta Cure Working Group. Hepatitis D virus infection: pathophysiology, epidemiology and treatment. Report from the first international

Delta Cure Meeting 2022. J

Kronik HDV Enfeksiyonu

Klinik Seyir

- ❖ HDV genotipleri ve hastanın doğum yeri de hastalığın şiddetini belirleyen faktörler arasındadır
- ✓ Genotip 1 ve 3 → kötü seyire neden olurken,
- ✓ Genotip 5 → Afrika kökenli hastalarda daha iyi seyir- IFN iyi yanıt
Avrupa kökenli hastalarda kötü seyir

HDV Enfeksiyonunun Tanısı

Kimlere test yapalım?

HBsAg pozitif tüm hastalara

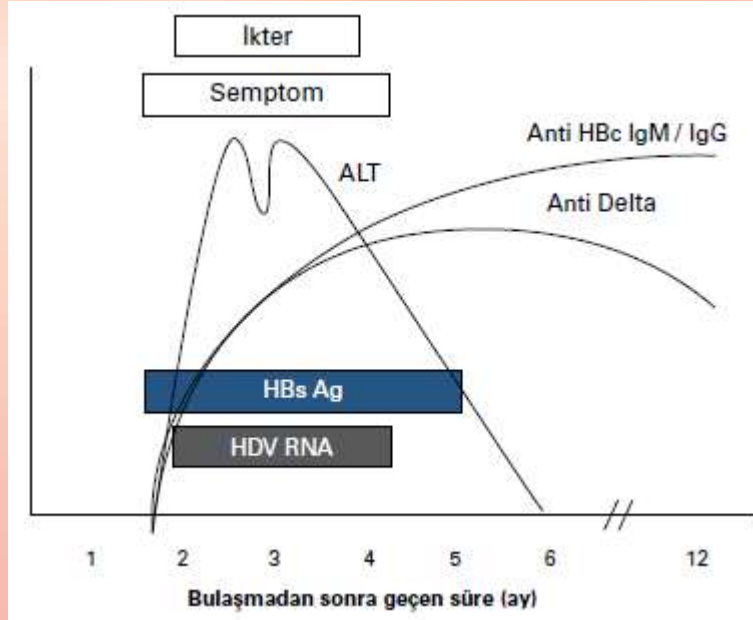


- ❖ KHB infeksiyonlu bir hastada gözlenen hastalık aktivasyonunda
- ❖ Hızlı seyreden ve kısa sürede siroz gelişen KHB tablosunda
- ❖ HDV prevalansı yüksek olan bölgelerden gelen göçmenler
- ❖ Yüksek risk gruplarında: IV ilaç kullanıcılar
MSM
Hemodiyaliz hastaları , HCV veya HIV infeksiyonu olan kişiler

Laboratuvar Testleri

HDAg ,HDV RNA , anti-HDV IgM-G

Tanı



❖ Akut HBV-HDV koinfeksiyonu, açısından değerlendirilen hastalar

- ✓ HBsAg, anti-HBc IgM, serum HDV RNA ve HDV antikoru açısından test edilmelidir.
- ✓ 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.
- ✓ Anti-HDV IgG düşük titrede 6 ay süreyle pozitifliğini sürdürür.
- ✓ HBsAg pozitifdir ve anti-HBc IgM titreleri yüksektir.
- ✓ HDV, HBV'nin replikasyonunu baskılayabilir ve serumdan HBsAg kaybolabilir bu yüzden **Anti-HBc IgM**, HBV infeksiyonunun tek göstergesi olabilir.

Tanı

❖ HDV süperinfeksiyonu

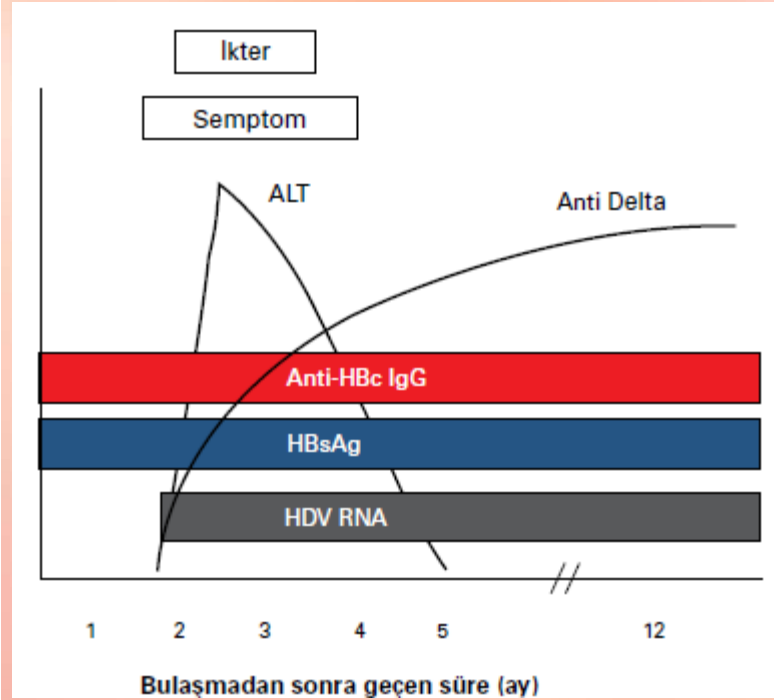
✓ Daha önce HBsAg pozitif, Anti HBcIgM negatif olan olguda, **Anti-HDV IgM, Total Anti-HDV, HDV RNA, HDAg'den** herhangi birinin pozitifliği ile tanı konur.

✓ HDV süperinfeksiyonu, HBV replikasyonunun geçici olarak baskılanmasına neden olabilir, bu da çok düşük ve nadiren saptanamayan HBsAg seviyelerine neden olur.

✓ HDV IgM antikor serum seviyeleri semptomların başlamasından yaklaşık 2-4 hafta sonra tespit edilebilir ve genellikle akut infeksiyondan 2 ay sonra kaybolur

✓ Başvuru sırasında serumlarında genellikle saptanabilir HDV RNA bulunur.

✓ Bununla birlikte, akut koinfeksiyonun aksine, HDV süperinfeksiyonu, serumda HDV RNA'nın kalıcı olarak saptanması ve hızla artan anti-HDV titreleri ile karakterize edilebilir



Tanı

❖ Kronik HDV İnfeksiyonu

- ✓ HBsAg, anti HBc IgG pozitif, anti HBc IgM negatif olan olguda
- ✓ 6 ay süreyle total anti-HDV pozitif olması
- ✓ Serum HDV-RNA; ilk olarak pozitifleşen testtir.
- ✓ HDV-RNA serumda 10-100 genom duyarlılığında PCR ile saptanabilmektedir.
- ✓ Kronik delta hepatitinin izlenmesi ve antiviral tedaviye yanıtın belirlenmesinde kullanılır.

Table 2 Common HDV Serologic Tests and Interpretations in Different Clinical Scenarios.^{1,2}

Serologic marker	HBV/HDV coinfection	HBV/HDV superinfection	Chronic HDV infection
HBsAg	+	+	+
Anti-HBc IgM	+	-	-
HDVAg	+ (early, short-lived, often missed)	+ (early, short-lived, often missed)	Undetectable
HDV-RNA	+ (early, transient)	+ (rapidly increasing titers)	+
Anti-HDV, IgM	+ (transient)	+ (rapidly increasing titers, persistent)	+ (usually low)

HBsAg, hepatitis B virus surface antigen; HBV, hepatitis B virus; HDV, hepatitis D virus; HDVAg, hepatitis D virus antigen; IgM, immunoglobulin M.

¹Table adapted from Negro F, Lok ASF. Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of hepatitis D virus infection. UptoDate website. Updated May 1, 2023. Accessed October 22, 2023. <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-hepatitis-d-virus-infection>.²¹

Tanı

- ❖ HBV infeksiyonu tanısında ve tedavisinde kullanılan yeni biyobelirteçlerden **HBcrAg** miktarı ile HDV prognozu arasında bir ilişki saptanmış,
- ❖ Yüksek HBcrAg miktarı olan hastalarda karaciğer hasarı ve HCC riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir
- ❖ Bu da bize HDV'nin patojenitesini desteklemek için cccDNA'nın da aktif bir şekilde transkripsiyonunun devam etmesi gerektiğini göstermektedir

Tedavi

Akut hepatit D

- ❖ Destek tedavi dışında özgün tedavi yok
- ❖ Yatak istirahati
- ❖ Fulminan seyire doğru eğilim gösteren olguların karaciğer transplant merkezlerinde izlenmesi uygun
- ❖ Hepatik ensefalopati ve koagülopati için tedavi planlanmalı

Tedavi

- ❖ Kronik HDV infeksiyonu olan hastalar karaciğer sirozu ve HSK açısından yakın takip edilmelidir.
- ❖ Mevcut veriler hastaların en az %25'inin ilk değerlendirmede sirotik olduğunu ve sirozun genç yaşta gelişebileceğini göstermektedir
- ❖ Tedavi öncesi değerlendirmede;
 - ✓ klinik öykü,
 - ✓ hastalık aktivitesi, karaciğer fonksiyonu ve trombosit sayısı,
 - ✓ USG, noninvaziv testler (karaciğer boyutu, kapsül konturu, parankimal eko paterni, dalak boyutu)

Tedavi

❖ Kronik HDV infeksiyonu olan tüm hastalar antiviral tedavi için potansiyel adaydır.

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

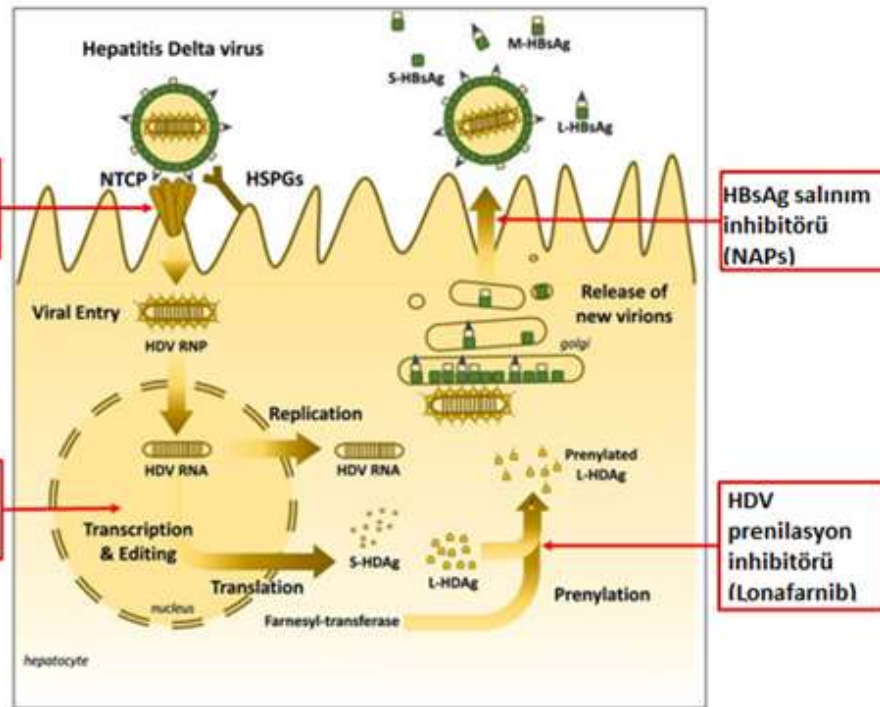


Table 3 Current Treatment Options in HDV.

Drug	Dosing	Duration	Efficacy	Status
PEG-IFN-2a ²⁸	180 mcg subcutaneously once weekly	48 weeks	Undetectable HDV-RNA 24 weeks after therapy in 28% of patients	Available for use, not FDA approved for treatment of HDV
PEG-IFN-Lambda ²⁹	180 mcg subcutaneously once weekly	48 weeks	Undetectable HDV-RNA 24 weeks after therapy in 36% of patients	Development halted
REP 2139 ³⁰	250/500 mg IV once weekly ± PEG-IFN-2a	48 weeks	Undetectable HDV-RNA 2 years after therapy in 58.3% of patients	Available for compassionate use
Bulevirtide ³¹	2/5/10 mg subcutaneously once daily ± PEG-IFN-2a or tenofovir	24 weeks-indefinite	Varied by trial, MYR 203 trial showed: BLV + PEG-IFN-2a with undetectable HDV-RNA 24 weeks after therapy in 53% (5 mg) and 27% (10 mg) of patients	Approved for use in the European Union in compensated chronic HDV who are HDV-RNA-positive, pending FDA approval in the United States
Lonafarnib ³²	25/50/75/100/200 mg QD/BID ± Ritonavir ± PEG-IFN-2a	5–48 weeks	Varied by trial, LIFT HDV trial showed: LNF + PEG-IFN-2a + ritonavir with undetectable HDV-RNA in 77% of patients	Development halted

BLV, bulevirtide; FDA, Food and Drug Administration; HDV, hepatitis D virus; LNF, lonafarnib; PEG-IFNa-2a, pegylated-interferon-alfa-2a.

Tedavi Sonlanım Noktaları

- ❖ Kronik HDV tedavisinde **ideal sonlanım noktası**, HBsAg kaybının sağlanmasıdır.
- ❖ **Birincil sonlanım noktası** ise, tedavi sırasında, tedavi sonunda ve tedavinin kesilmesinden 24 hafta sonra serum veya plazma HDV RNA'sının tespit sınırının altında olmasıdır.
- ❖ ALT normalizasyonu ile birlikte ≥ 2 log IU/ml HDV RNA düşüşü de kabul edilebilir **ikincil sonlanım noktası** olarak kabul edilmektedir

Tedavi

Pegile IFN-alfa

- ❖ Antiviral ve immünomodölatör etki
- ❖ IFNa'nın HDV ile infekte hücrelerdeki viral replikasyonu engellediğini ileri sürmektedir
- ❖ Tedavi yanıtın en güçlü öngörücüsü, 24. hafta serum HDV RNA düzeyleri
- ❖ Tedavinin 24. haftasında HDV RNA'da en az 2 log düşme yoksa hastanın tedaviye yanıt vermeme olasılığı yüksek (kalıcı yanıt oranı <5%)
- ❖ Tedavinin 24. haftasında HBsAg serum düzeylerinin 1.000 IU/ml' nin altında olmasının, takip sonunda HBsAg negatifleşmesi için önemli bir belirteç
- ❖ Geriye dönük kohort çalışmaları ile IFNa tedavisi ile, tedavi edilmeyen veya NA'larla tedavi edilen hastalara kıyasla; kontrol karaciğer biyopsilerinde nekroinflamasyonun düzelmesi ve fibrozisin azalmasıyla birlikte önemli histolojik iyileşmeler olduğu gösterilmiştir.



Tedavi

Effectiveness of pegylated interferon monotherapy in the treatment of chronic hepatitis D virus infection: A meta-analysis

Aigerim Abdrakhman^a, Aiymkul Ashimkhanova^a, Wassim Y. Almawi^{a,b,*}

^a School of Medicine, Nazarbayev University, Nur Sultan (Astana), Kazakhstan

- ❖ 13 çalışma 475 hasta- metaanaliz
- ❖ 24 haftalık tedavi %29 hasta virolojik yanıt, %33 biyokimyasal yanıt
- ❖ %1 HBsAg kaybı

- ❖ Etkinlik sınırlı

Tedavi

❖ Pegile IFN-alfa

- ❖ IFN tedavisi sonrası geç dönemde relapslar olabilir
- ❖ Hastalar uzun süre izlenmeli

HEPATOLOGY

Official Journal of the American Association for the Study of Liver Diseases



Late HDV RNA Relapse After Peginterferon Alpha-Based Therapy of Chronic Hepatitis Delta

Benjamin Heidrich,^{1,2,11} Cihan Yurdaydin,³ Gökhan Kabaçam,³ Boris A. Ratsch,⁴ Kalliopi Zachou,^{1,5} Birgit Bremer,¹ George N. Dalekos,⁵ Andreas Erhardt,⁶ Fehmi Tabak,⁷ Kendal Yalcin,⁸ Selim Gürel,⁹ Stefan Zeuzem,¹⁰ Markus Cornberg,^{1,11} C.-Thomas Bock,⁴ Michael P. Manns,^{1,2,11} Heiner Wedemeyer,^{1,2,11} for the HIDIT-1 Study Group

- ❖ Çok merkezli HIDIT-1 çalışması:
- ❖ 48 hafta peg-IFN- α tedavisinden 24 hafta sonra tedavi yanıtı %40
- ❖ 4 yıl sonraki izlemde HDV-RNA negatiflik oranı %12

Peginterferon alfa-2a plus tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis D (HIDIT-II): a randomised, placebo controlled, phase 2 trial

[Heiner Wedemeyer, MD](#) ^{a,c,d,e,*} [Prof Cihan Yurdaydin, MD](#) ^{f,g,*} · [Svenja Hardtke, PhD](#) ^c · [Florin Alexandru Caruntu, MD](#) ^h ·

[Manuela G Curescu, MD](#) ⁱ · [Prof Kendal Yalcin, MD](#) ^j · et al. [Show more](#)

[Affiliations & Notes](#) [Article Info](#) [Linked Articles \(1\)](#)

- ✓ 14 merkezli bir çalışma
- ✓ Randomize plasebo kontrollü ,kompanse hastalar da dahil edilmiş
- ✓ Birincil son nokta, tedavi sonu tespit edilemeyen HDV RNA
- ✓ 59 hastaya PEG-INF+TDF , 61 hastaya PEG-INF+plasebo
- ✓ 944 Advers olay- Gruplar arası fark yok
- ✓ Birincil son noktaya PEG-INF+TDF grubundaki 59 hastanın 28'inde (%48) ve PEG-INF+plasebo grubundaki 61 hastanın 20'sinde (%33) ulaşıldı (p=0.12)

Tedavi

❖ Pegile IFN-alfa

- ❖ Peg IFNa, dekompanse sirozlu hastalarda kontrendikedir
- ❖ Kompanse sirozlu hastalarda, klinik olarak önemli portal hipertansiyon ve özofageal varislerin teşhisine dikkat edilmelidir.
- ❖ IFN'lerin yaygın yan etkilerinin yanı sıra, kronik HDV infeksiyonunda otoimmün hepatiti tetikleyebileceği akılda bulundurulmalıdır.

Tedavi

Bulevirtide (Myrcludex B)

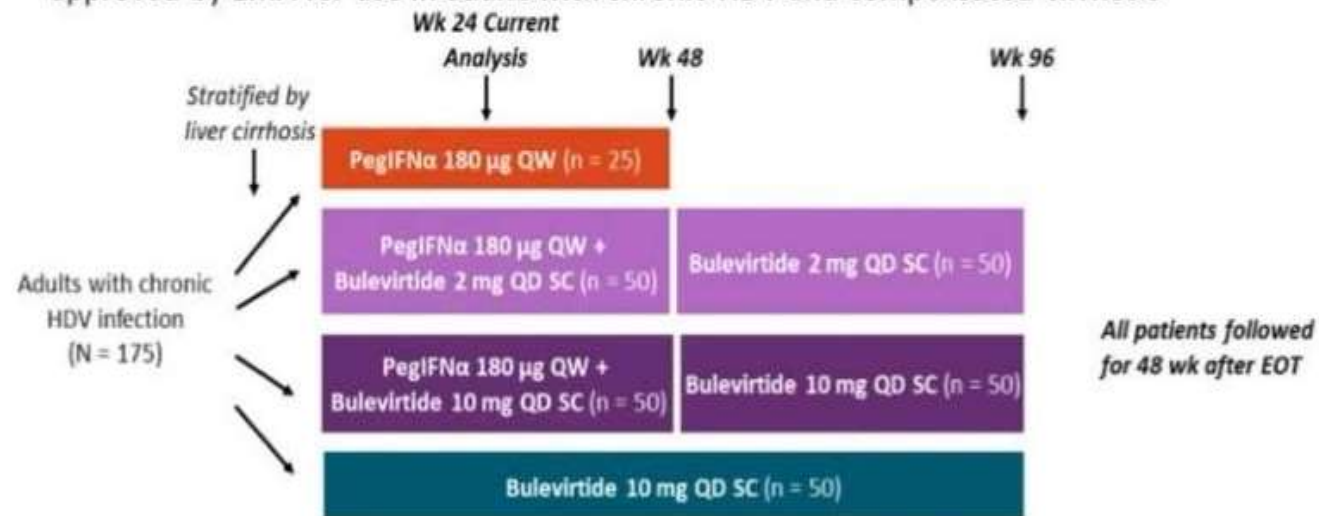
- ❖ Bir peptit giriş inhibitörü olan BLV, hem HBV hem de HDV'nin hücre giriş reseptörüne bağlanmasını engeller
- ❖ Böylece HDV'nin hepatositlere girmesini ve ardından virüsün yayılmasını önleyerek etki gösterir.
- ❖ BLV, deri altı enjeksiyonlar şeklinde uygulanan, 47 amino asitli kimyasal olarak sentezlenmiş bir lipopeptittir
- ❖ BLV'nin farklı dozları monoterapide veya pegIFNa ile kombinasyon halinde ve farklı sürelerde kullanımını çeşitli çalışmalar ile araştırılmıştır
- ❖ **2 mg/gün s.c. 24 hafta-EMA**

Tedavi

Bulevirtide- MYR204: FAZIIB

MYR204: Bulevirtide Alone and Combined With PegIFN α -2a for Chronic HDV Infection: Wk 24 Analysis

- Multicenter, international, open-label, randomized phase IIB trial of bulevirtide, entry inhibitor approved by EMA for use in adults with chronic HDV and compensated cirrhosis

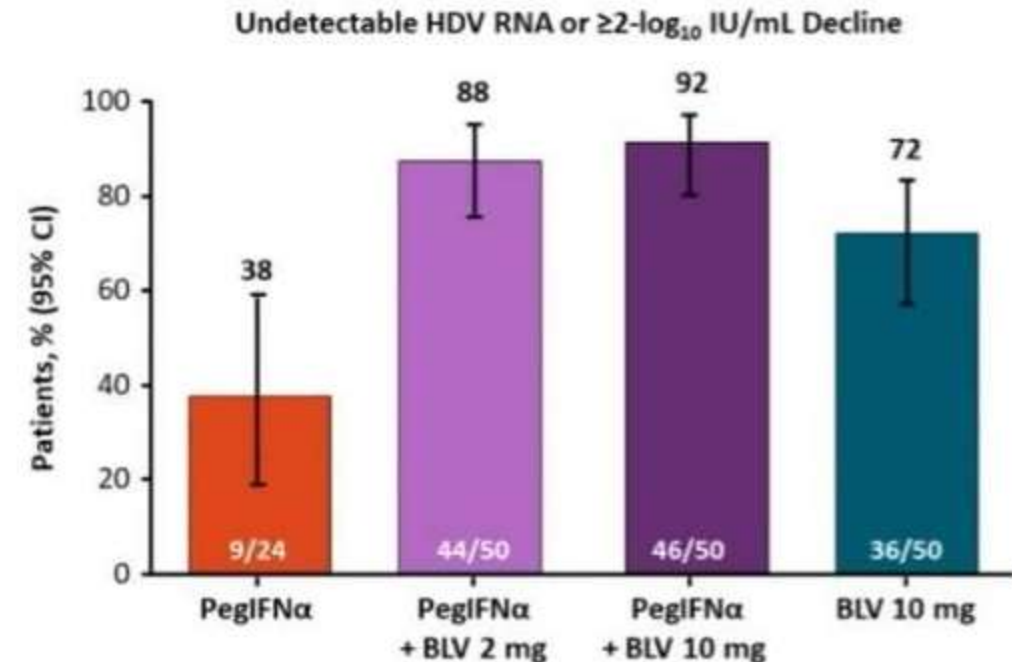


- Primary endpoint: Undetectable HDV RNA (LLD: 6 IU/mL) at Wk 24 after EOT

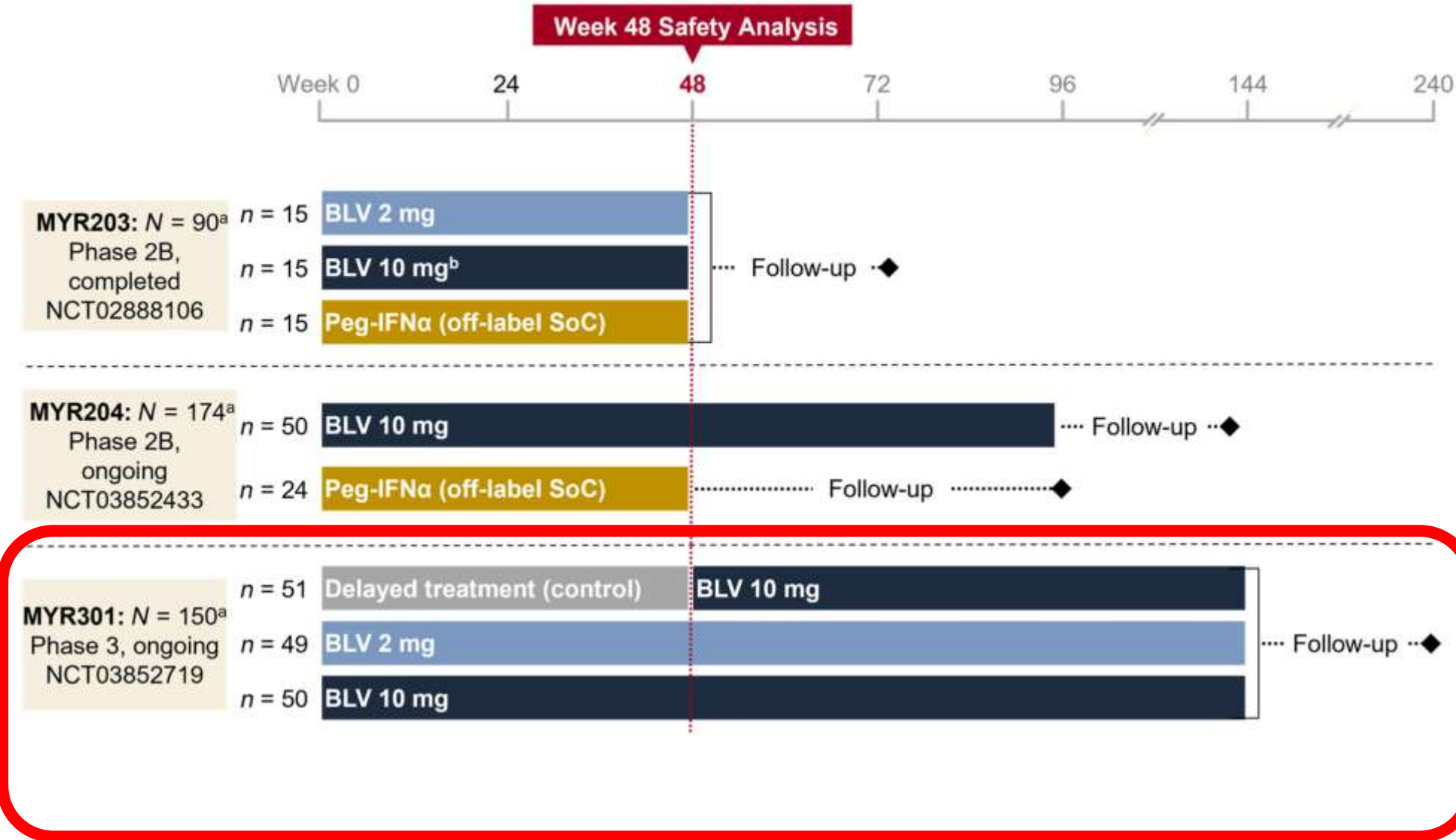
Bulevirtide Combined with Pegylated Interferon for Chronic Hepatitis D

Authors: Tarik Asselah, M.D., Ph.D., Vladimir Chulanov, M.D., Ph.D., Pietro Lampertico, M.D., Ph.D., Heiner Wedemeyer, M.D., Adrian Streinu-Cercel, M.D., Ph.D., Victor Păntea, M.D., Stefan Lazar, M.D., and Fabien Zoulim, M.D., Ph.D. Author Info & Affiliations

Published June 6, 2024 | N Engl J Med 2024;391:133-143 | DOI: 10.1056/NEJMoa2314134 | VOL. 391 NO. 2 Copyright © 2024



MYR301, monoterapi, faz III çalışma Yüksek doz (10 mg) ve düşük doz (2 mg) karşılaştırma



Saptanamaz HDAg %52
Saptanamaz HDV RNA %33

Saptanamaz HDAg %45
Saptanamaz HDV RNA %52

48. hafta

Tedavi

Safety and Efficacy of 2 mg Bulevirtide in Patients with Chronic HBV/HDV Co-Infection: First Real-World Results French Early Access Program

Victor de Lédighen, Dominique Guyader, Sophie Métivier, Marie-Noëlle Hilleret, H l ne Fontaine, Bruno Roche, Nathalie Ganne-Carri , Louis d'Alteroche, V ronique Loustaud-Ratti, Anne Gervais, Christiane Stern, Laurent Alric, Isabelle Fouchard-Hubert, Tarik Asselah, Karine Lacombe, Fabien Zoulim, J r me Dumortier, Anne Minello, Caroline Lascoux-Combe, L on Muti, Isabelle Ollivier-Hourmand, Dominique Larrey, Vincent Leroy, Isabelle Rosa, Julie Chas, Fr d ric Heluwaert, Patrick Borentain, Isabelle Archambeaud, Bernard Prouvost-Keller, Si Nafa Si Ahmed, Dominique Roulot

- ✓ Bir grup hastaya BLV 2 mg/g n monoterapisi (n = 77) bir grup hastaya ise BLV 2 mg/g n ile peg IFNa kombinasyonu (n = 56) verilmiş
- ✓ Virolojik yanıt oranları BLV monoterapisi ve kombinasyon tedavisi i in sırasıyla; 24. haftada %52-%84; 48. haftada %68-%94 tespit edilmiştir.
- ✓ Genel olarak, BLV iyi tolere edilmiş ve yan etki nedeniyle tedavisi kesilen hasta olmamıŐtır

RESEARCH ARTICLE · Volume 77, Issue 6, P1525-1531, December 2022

[Download Full Issue](#)

Bulevirtide monotherapy for 48 weeks in patients with HDV-related compensated cirrhosis and clinically significant portal hypertension

[Elisabetta Degasperis](#)¹ · [Maria Paola Anolli](#)¹ · [Sara Colonia Uceda Renteria](#)² · ... · [Ferruccio Ceriotti](#)² · [Fabien Zoulim](#)^{3,4} ·



[Pietro Lampertico](#)^{1,6}   ... Show more

[Affiliations & Notes](#)  [Article Info](#) 

- ✓ HDV ilişkili kompanse sirozu ve klinik olarak anlamlı portal hipertansiyonu olan 18 hastaya 48 haftalık BLV monoterapisi
- ✓ HDV RNA 3,1 log IU/ml azalmıŐ ve 5 hastada (%23) ise saptanamayan d zeye gelmiş.
- ✓ 14 (%78) hastada virolojik yanıt g zlemlenirken, 2 (%11) hastada yanıtızsızlık g zlemlenmiŐtir.
- ✓ Tedavi s resince dekompanse siroz veya HCC geliŐmemiŐ

Tedavi

Nükleozid/Nükleotid analogları

- ❖ Yapılan birçok çalışmada, NA'ların hem monoterapi olarak hem de IFNa ile kombinasyon halinde kullanımının, HDV infeksiyonunun kontrolü açısından etkinliğinin düşük olduğu bildirilmiştir
- ❖ Nonsirotik hastalarda  HBV DNA düzeyleri ≥ 2.000 IU/ml
- ❖ Sirotik hastalarda  Dekompanse sirozda tüm hastalara
Kompanse sirozda HBV DNA'sı tespit edilebilir olan tüm hastalara NA tedavisi başlanmalıdır
- ❖ BLV tedavisinin kesilmesi durumunda HBV reaktivasyonu riski bulunmaktadır
- ❖ Bu nedenle, BLV tedavisi kesildiğinde HBV reaktivasyonu durumunda NA ile tedaviye başlanmalıdır

Tedavi

Geliştirilmekte olan yeni tedavi ajanları

1-Nükleik asit polimerleri (NAP)-REP 2139

- ✓ HBsAg'nin hidrofobik yüzeyiyle etkileşime giren ve subviral parçacıkların salgılanmasını seçici olarak bloke eden oligonükleotidlerdir
- ✓ Randomize olmayan bir faz II çalışmasında, kronik HDV infeksiyonu olan 12 hasta NAP ile tedavi edilmiş.
- ✓ 15 hafta boyunca monoterapi, ardından 15 hafta boyunca pegIFNa ile kombinasyon halinde, ardından 33 hafta boyunca pegIFNa monoterapisi verilmiş.
- ✓ Tedavinin sonunda, 12 hastanın 9'unda (%75) HDV RNA negatifliği sağlanmış ve 3,5 yıllık takipte 11 hastanın 7'sinde (%64) negatifliğin devam ettiği görülmüştür.
- ✓ Bir yıllık takipte beş (%45) hastada ve 3,5 yıllık takipte ise dört (%36) hastada HBsAg kaybı bildirilmiştir
- ✓ PegIFNa tedavisi sırasında 12 hastanın 5'inde (%42) ALT alevlenmeleri meydana gelmiş olup, karaciğer yetmezliği gelişmemiştir

Bazinet M, Update on safety and efficacy in the REP 401 protocol: REP 2139-Mg or REP 2165-Mg used in combination with tenofovir disoproxil fumarate and pegylated interferon alpha-2a in treatment naive Caucasian patients with chronic HBeAg negative HBV infection. Presented at: The International Liver Congress; April, 2017

2-PegIFN λ

- ✓ LİMT-1 faz II çalışmasında, 48 hafta boyunca 33 hasta pegIFN λ ile tedavi edilmiş
- ✓ Yüksek doz alanların %50'sinde, düşük doz alanların ise %21'inde virolojik yanıt elde edilmiştir.
- ✓ Faz III çalışması (LİMT-2), 4 hastada karaciğer dekompanseasyonu gelişmesi nedeniyle durduruldu

Tedavi


Geliştirilmekte olan yeni tedavi ajanları

3-Lonafarnib

Farnesil transferazı inhibe ederek viryonun birleşmesini engeller ve salınımını azaltır

- ✓ Yüksek dozlarda ishal, bulantı, kusma, anoreksi ve kilo kaybı
- ✓ Ritonavirin (RTV) eklenmesiyle, daha düşük LNF dozlarının kullanılmasını sağlayarak, istenmeyen olayları önemli ölçüde azaltırken antiviral etkinliği korunmuş

- ❖ Büyük bir faz III çalışmasında, 400 hasta randomize şekilde dört tedavi koluna ayrılarak 48 hafta boyunca tedavi edildi.
- ❖ Birinci grup oral LNF/RTV 50 mg, ikinci grup **LNF/RTV 50 mg + pegIFNa**, üçüncü grup pegIFNa, dördüncü grup plasebo almak üzere randomize edilmiş
- ❖ Sırasıyla; %10,1; %**19,2**; %9,6 ve %1,9 hastada virolojik yanıt elde edilmiştir.

Week 48 results of the phase 3 D-LIVR study, a randomized double-blind, placebo-controlled trial evaluating the safety and efficacy of Lonafarnib-boosted with Ritonavir with or without Peginterferon Alfa in patients with chronic hepatitis delta 

Ohad Etzion, Saeed Sadiq Hamid, Tarik Asselah, George Sebastian Gherlan, Adela Turcanu, Tsarynna Petrivna, Lisa Weissfeld, Ingrid Choong, Colin Hislop, David Apelian, Maria Buti, Liana Gheorghe, Elena Laura Iliescu, Natalia Voronkova, Natalia Barsukova, Soo Aleman, Jordan J. Feld, Nancy S Reau, Maurizia Brunetto, Pietro Lampertico, Theo Heller, Chris Koh, Cihan Yurdaydin and Jeffrey Glenn

Journal of Hepatology, 2023-06-01, Volume 78, Pages S10-S10, Copyright © 2023 European Association for the Study of the Liver. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

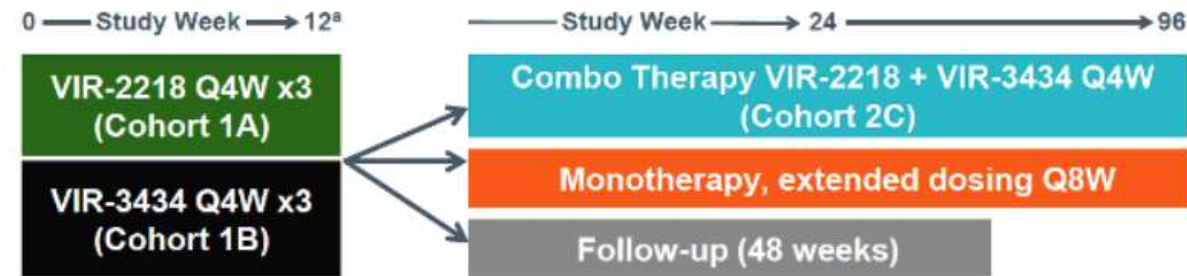
Tedavi

Geliştirilmekte olan yeni tedavi ajanları

4-VIR-2218 and VIR-3434 (siRNA)

Hem HBV hem HDV virionlarında bulunan antijen halkasını hedefleyen bir monoklonal antikor

SOLSTICE Trial Design – First Cohorts



Week 12 Preliminary Results

	VIR-2218 Q4W (Cohort 1A) N = 5	VIR-3434 Q4W (Cohort 1B) N = 6	VIR-2218+3434 Q4W (Cohort 2C) N = 6*
HDV Virologic Response ^b , n (%)	1 (20)	3 (50)	5 (100)
Reduction from Baseline in HDV RNA (log ₁₀ IU/mL), Median (IQR)	-1.39 (-1.51, -1.04)	-1.98 (-2.82, -0.94)	-4.12 (-5.17, -3.02)
HDV RNA < LLOQ ^c , n (%)	1 (20)	2 (33)	5 (100)
HDV RNA < LOD ^d , n (%)	1 (20)	1 (17)	4 (80)
Reduction from Baseline in HBsAg (log ₁₀ IU/mL), Median (IQR)	-1.35 (-1.52, -1.27)	-0.18 (-0.35, -0.09)	-3.88 (-4.03, -3.88)
ALT normalization ^e , n (%)	2 (40)	2 (33)	1 (20)
ALT (U/L), Mean (SD)	118.8 (145.5)	44.0 (19.5)	42.6 (7.5)
Combined Endpoint ^f , n (%)	0	1 (17%)	1 (20)

Asselah T, Streinu-Cercel A, Jucov A, et al. The monoclonal antibody VIR-3434 and siRNA VIR-2218 for the treatment of chronic hepatitis D virus; preliminary results from the phase 2 SOLSTICE Trial. Presented at: the Liver Meeting; November 10-14, 2023

Tedavi

- ❖ Dekompanse sirozlu hastalar için ruhsatlı bir tedavi mevcut değildir.
- ❖ Bu hastalar, karaciğer transplantasyonu açısından değerlendirilmelidir
- ❖ HCC gelişmişse, HCC için optimal tedaviye (karaciğer transplantasyonu dahil) öncelik verilmelidir; antiviral tedavi ise potansiyel faydaları ve prognoza etkisi vaka bazında değerlendirilerek başlanabilir

Takip

- ❖ HDV viremisinin devam etmesi kötü sonuçlarla ilişkilidir.
- ❖ Bu nedenle, antiviral tedavi başlanmayan hastalarda HDV RNA'nın 3-6 ayda bir tekrarı önerilmektedir
- ❖ İleri fibrozis veya sirozlu hastalarda, HDV RNA klirensinden bağımsız olarak karaciğer hasarı devam edebileceğinden, klinik, biyokimyasal ve görüntüleme takibi sürdürülmelidir
- ❖ HDV klirensi durumunda bazen HBV replikasyonunun nüksettiği olgular bildirilmiştir.
- ❖ Bu yüzden HBV DNA ve HBsAg serum düzeyleri yıllık olarak ve HDV RNA düzeylerinde büyük dalgalanmalar gözlemlendiğinde izlenmelidir.

Karaciğer nakli sonrası hepatit D nüksünü önlemek için profilaktik stratejiler

- ❖ Avrupa'da, son 15 yılda kronik HDV infeksiyonuna bağlı karaciğer nakli oranları kronik HBV infeksiyonunu geçmiştir.
- ❖ 1980'lerin sonlarından bu yana, vakaların %70'inden fazlasında HDV infeksiyonunun tekrarlamasına dair kanıtlara rağmen, sağ kalım oranlarının yüksek olduğu göz önüne alındığında, karaciğer nakli, temel bir tedavi seçeneği olduğunu kanıtlamıştır
- ❖ Nakil sonrası HDV tekrarını önlemek için en iyi profilaktik strateji, **HBIG ve yüksek genetik bariyerli NA** uzun süreli uygulanmasına dayanmaktadır.
- ❖ NA'lar arasında entekavir ve taf tercih edilmelidir . Kalsinörin inhibitörleri ile TDF eş zamanlı kullanımı nefrotoksisite riskiyle ilişkili olduğundan dikkatli olunmalıdır.
- ❖ Avrupa Karaciğer ve Bağırsak Nakli Derneği'nin (ELITA) önerisine göre, nakil sonrası erken dönemden sonra, anti-HBs serum düzeyleri >100 mIU/ml yeterli görünmektedir |

