

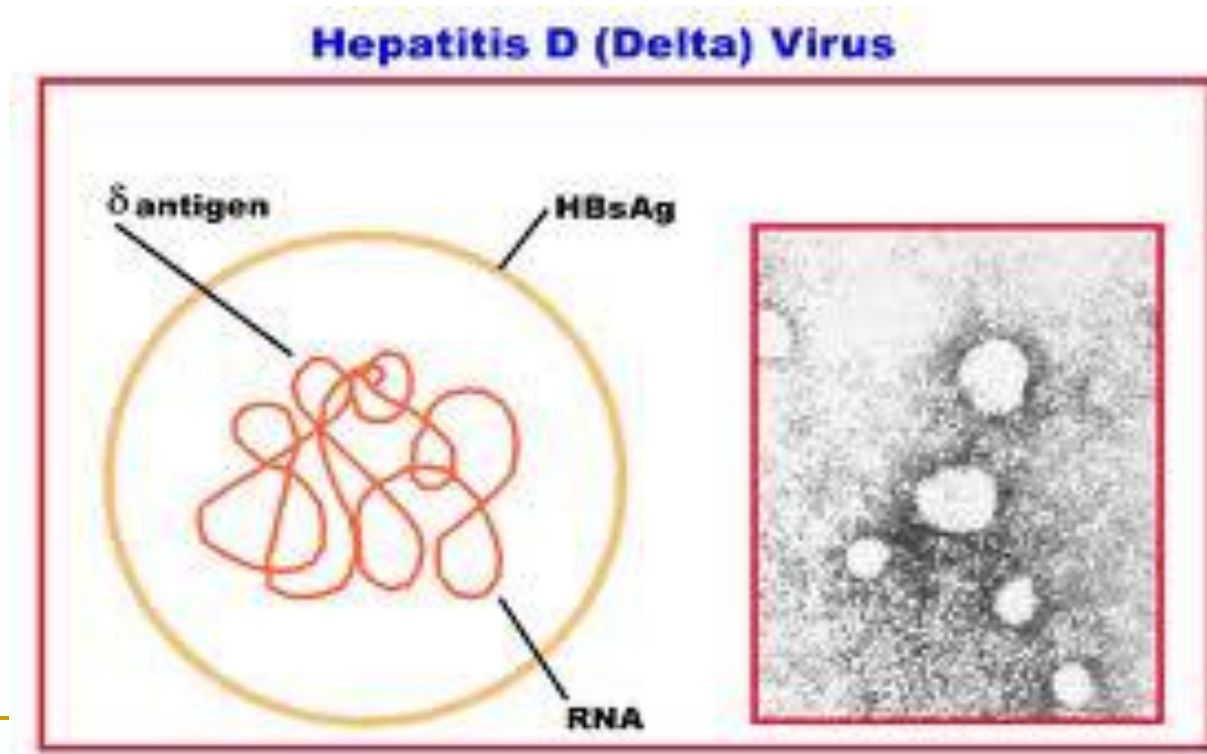


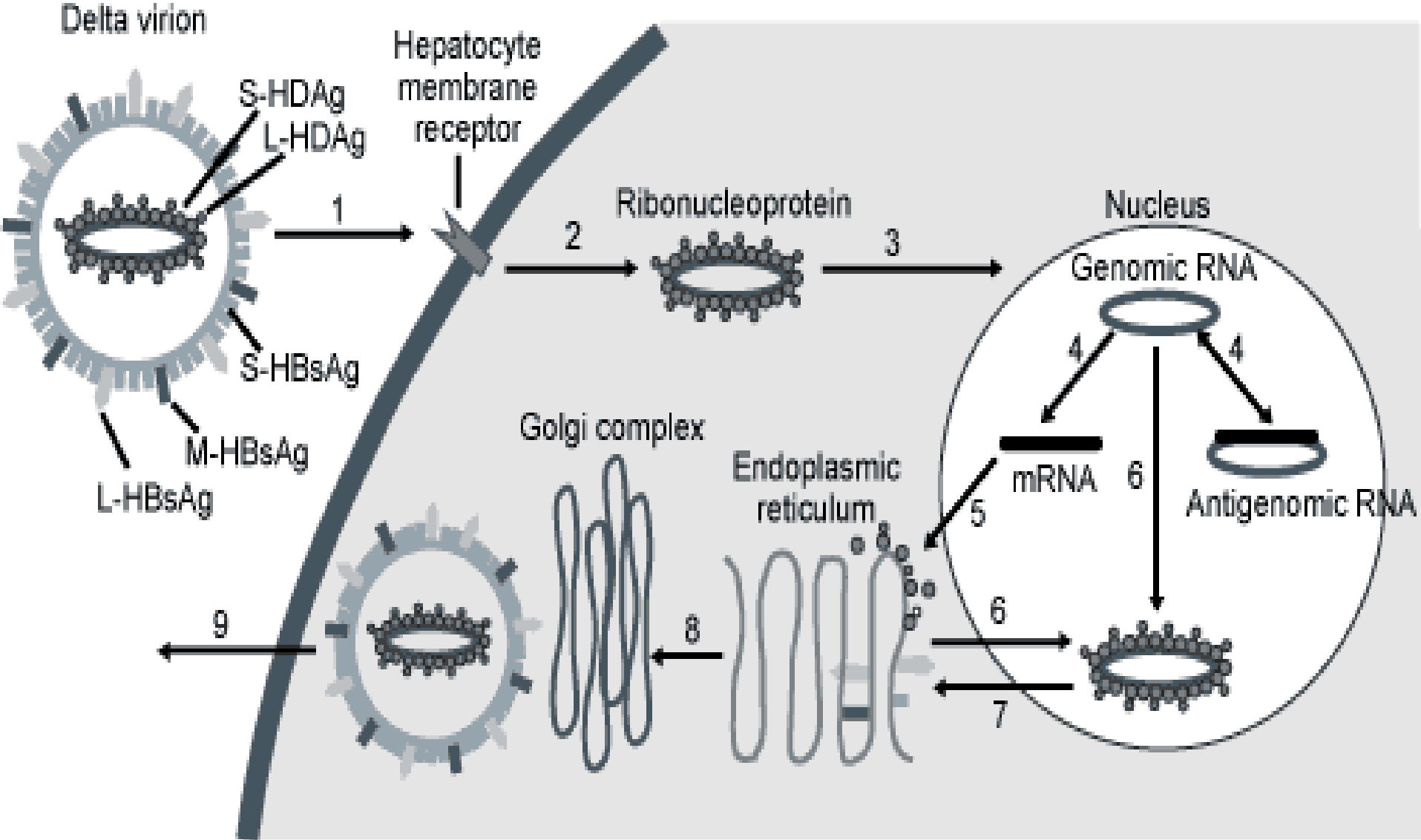
HBV-HDV İMMÜNOPATOGENEZİ VE YÖNETİMİ

Dr. Süda TEKİN KORUK
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa

Hepatit D Virüsü

- HBV'ye gereksinim duyan defektif bir virüs
- Nükleokapsid → delta antijen ve RNA





L-HBsAg, large hepatitis B surface antigen; M-HBsAg, medium hepatitis B surface antigen; S-HBsAg, small hepatitis B surface antigen; L-HDAg, large hepatitis D antigen; S-HDAg, small hepatitis B antigen.

Reprinted from The Lancet, 378 /9785, Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus, pp. 73-85., Copyright 2011, with permission from Elsevier.

Patoloji ve Patogenez

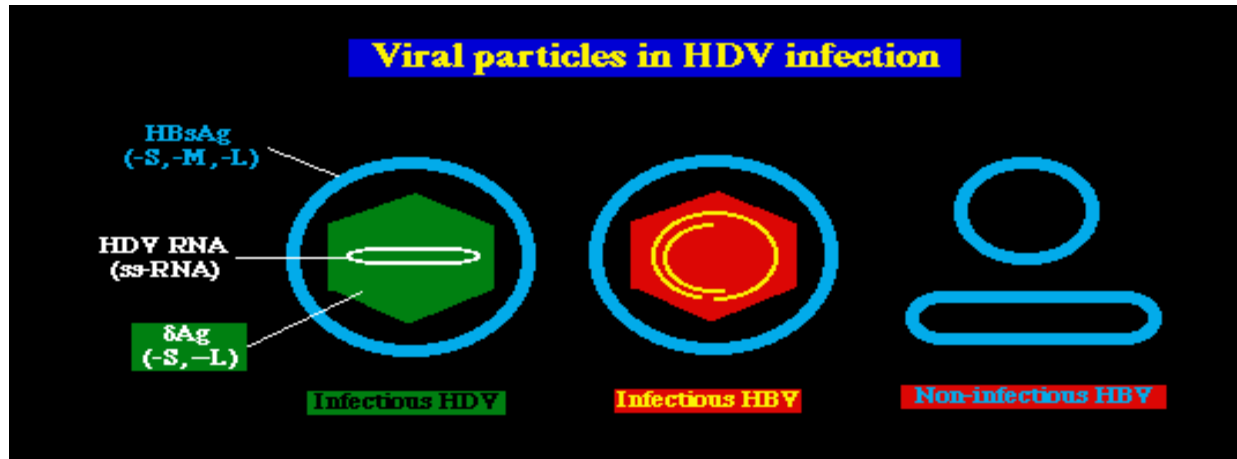
➤ KC hasarını oluşturma şekli tartışmalıdır

❖ HDV sitopatik etkilidir

❖ HD Ag direkt sitotoksik etkilidir

→ Mikrovasküler steatoz, vakuolizasyon ve fokal hepatosit nekrozuna rağmen parankimal mononükleer enflamatuvar hücrelerin bu bölgede az olması

Zuckermann JN et al. In Cohen J et al. eds., Vol 2
Infectious Diseases 2004:2011
Koff RJ et al. In Gorbach SL et al. eds.
Infectious Diseases 2004:770



❖ İmmün mekanizma ile KC hasarı → Transgenik farelerdeki her iki HDV Ag isoformlarının eksprese edilmesi ile hepatosit hasarı görülmemiş

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

- HBV ve HCV infekte hastalara göre kronik delta hepatitinde sitotoksik CD4+ T hücreleri daha fazla

Aslan N, et al. Cytotoxic CD4 T cells in viral hepatitis.
J Viral Hepat 2006;13:505-14

- HDV-özüml IFN gama ve IL-2 yanıtları düşük viremili (HDV) hastalarda daha yüksek

Grabowski J, et al. Hepatitis D virus-specific cytokine responses in patients with chronic hepatitis delta before and during interferon alfa-treatment. Liver Int 2011;31:1395-405.

Veriler sınırlı olmasına karşın,

- ❖ HDV=> Asıl immün aracılı hastalık
- ❖ Bu durum en azından genotip 1 hastaları için geçerli
- ❖ Dolayısıyla tedavide antiviral ilaçlar anti-HDV immünitesini etkilemeli ve uzun dönem yanıt sağlanabilmeli

Grabowski J, et al. Hepatitis D virus-specific cytokine responses in patients with chronic hepatitis delta before and during interferon alfa-treatment. Liver Int 2011;31:1395-405

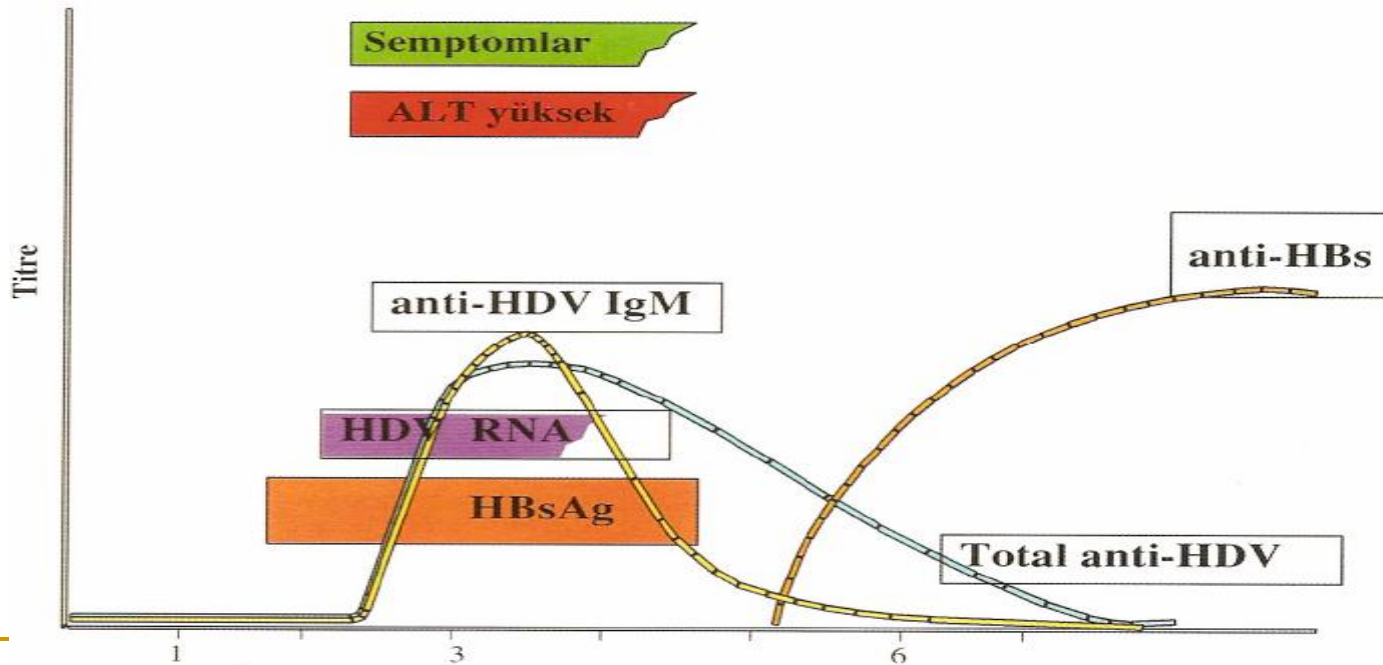
Klinik Formlar

- Akut HDV
- Kronik HDV
- Fulminan hepatit
- Siroz/HCC gelişimi

AKUT DELTA İNFEKSİYONU

Koinfeksiyon

- HBV ve HDV enfeksiyonunun aynı anda alınmasıdır.
- Daha ağır, fulminan riski akut HBV'den fazla
- İki ALT ve AST peak görülür
- Kronikleşme oranı HBV ile aynıdır (<%5)



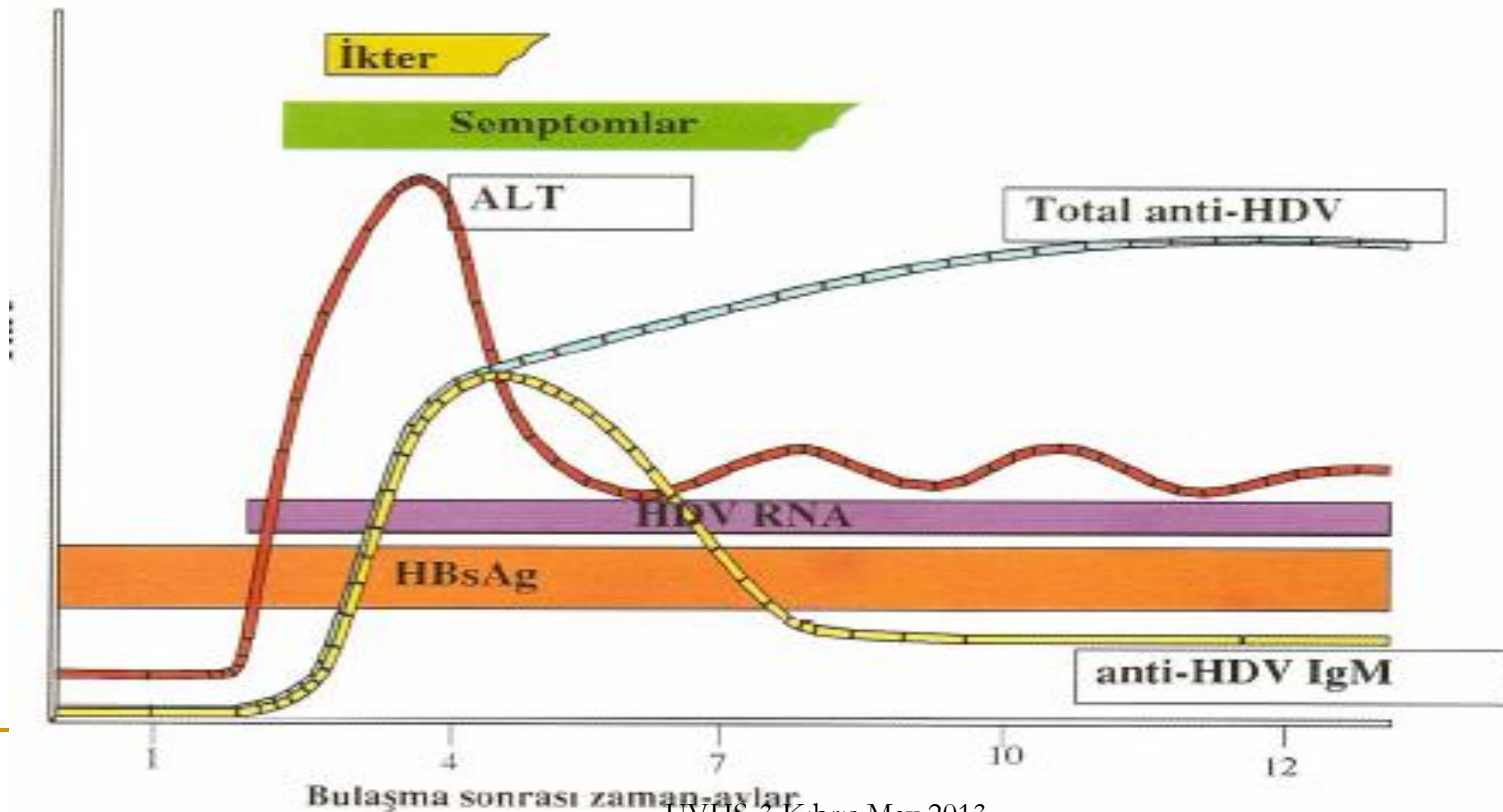
Koinfeksiyon

- İnkübasyon süresi 2-7 hafta (ortalama 35 gün)
- Halsizlik,bitkinlik ve sarılık
- Sıklıkla bifazik seyir
- Transaminazlar 2-5 hafta ara ile iki defa yükselme gösterir.
- Birinci yükselme HBV, ikinci yükselme HDV infeksiyonuna bağlanmaktadır

AKUT DELTA İNFEKSİYONU

Süperinfeksiyon

- HBV ile kronik enfekte kişilerin sonradan HDV ile enfekte olması
- Ciddi seyirli akut enfeksiyon
- Tamamına yakını kronikleşir (~%80)



Süperinfeksiyon

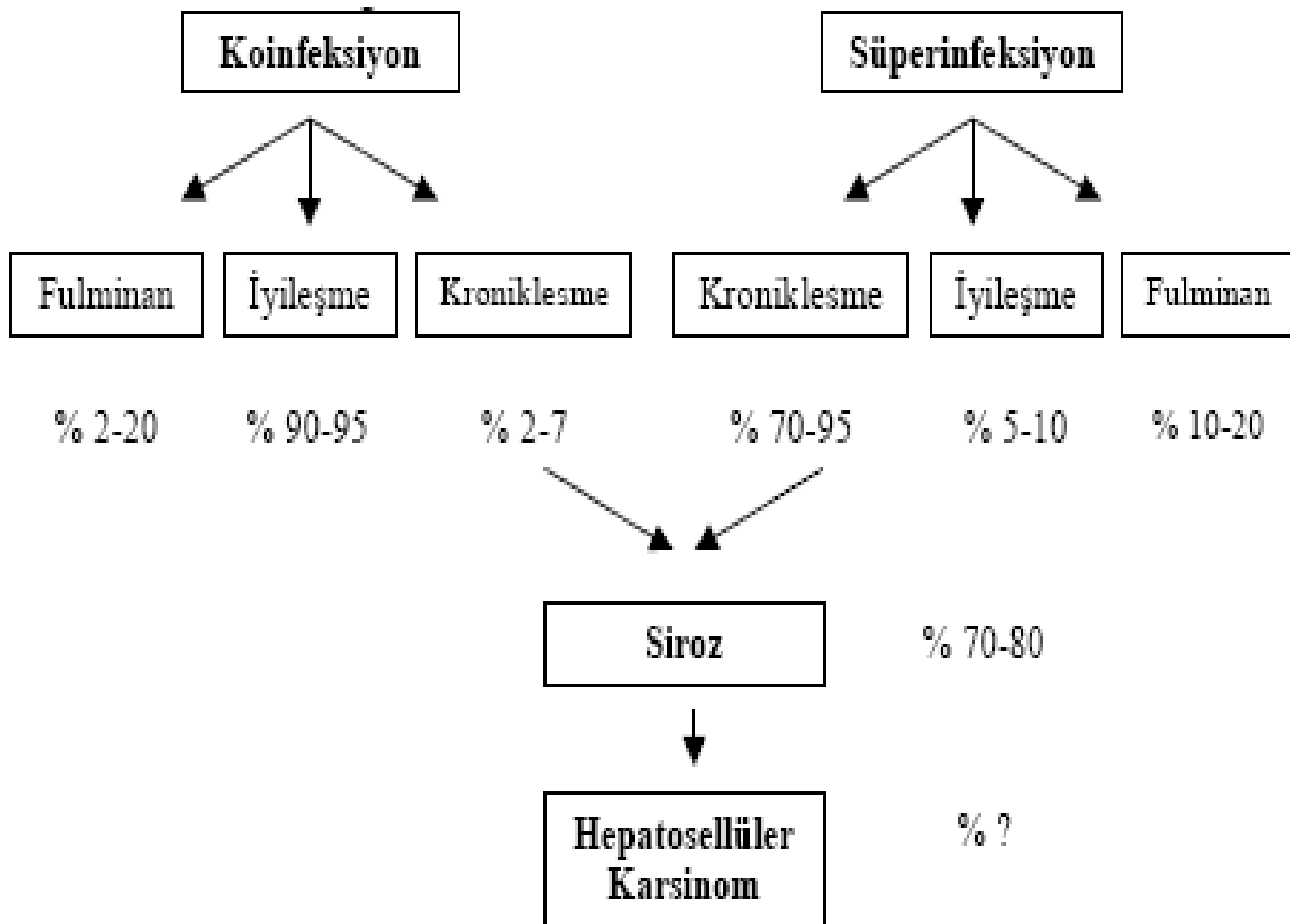
- Süperinfeksiyon riski kronik aktif hepatit ve sirozlu hastalarda > asemptomatik taşıyıcılar
- Süperinfeksiyonda inkübasyon süresi daha kısa
- HBs Ag taşıyıcılarında gelişen süperinfeksiyonda %50-70 klinik akut hepatit
- Bifazik seyir süperinfeksiyonda Ø

AKUT DELTA İNFEKSİYONU

HBV'den
bağımsız HDV
infeksiyonu

• Karaciğer nakli yapılan hastalarda izlenir

Rosina F. J Viral Hep 2005: 583-92



Şekil 1. HDV İnfeksiyonunda Gelişim

Kronik HDV

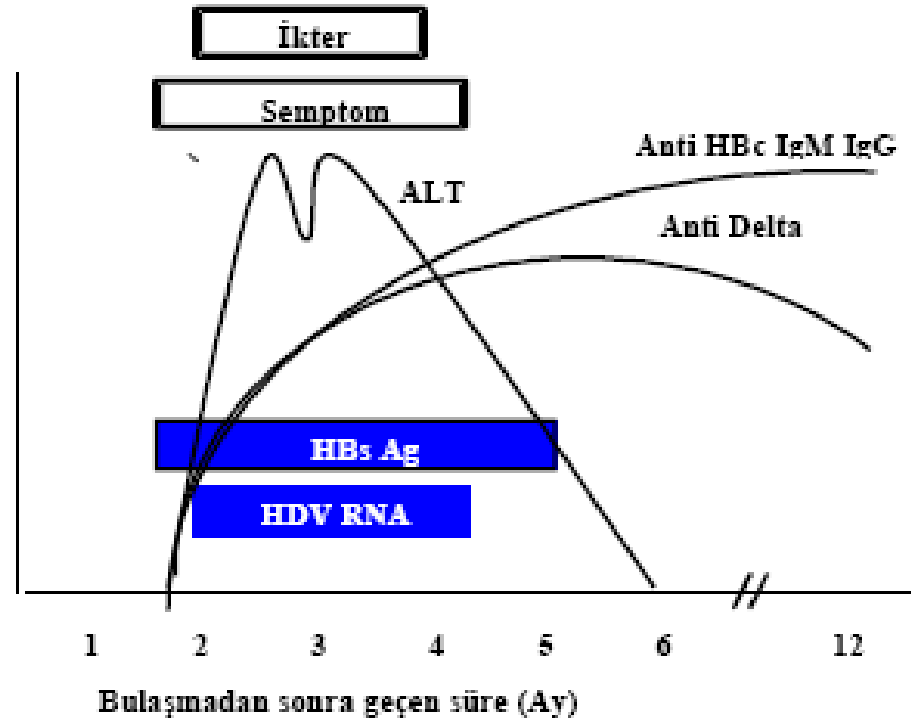
- Kronik delta hepatitine spesifik bulgu yoktur.
- Semptomlar: halsizlik, yorgunluk, eklem ağrısı ve sağ hipokondriumda ağrı
- FM: kronik hepatit veya siroza ait bulgular
- Hepatosellüler karsinoma ile HDV arasında ilişki Ø
- Karaciğer transplantasyonu yapılanlarda HBV rekürrensi olmadan HDV rekürrensi olabilir

Tanı

Koenfeksiyon

- Geç inkübasyon döneminde ve hastalığın başlangıcında HD Ag serumda saptanabilir.
- HDV RNA serumda moleküler hibridizasyon veya RT-PCR ile gösterilebilir .
- Koenfeksiyonun en iyi göstergesi yüksek titredeki anti HBc Ig M'dir.

Koenfeksiyon



Şekil 2. Hepatit D Virus Serolojisi (Koinfeksiyon)

- Karaciğerde Delta antijeni immunfloresan ve immunperoksidaz boyama yöntemleri ile saptanabilir. Altın standarttır.
- Anti HDV IgM etkenin alınmasından sonra 1 ay içinde serumda RIA veya ELISA ile saptanabilir. 2-4 hafta içinde kaybolur. Anti HDV IgG antikorları ortaya çıkar.
- Anti HDV IgG düşük titrede 6 ay süreyle pozitifliğini sürdürür.

- Ig M antikorlarının kaybolması rezolüsyonu gösterir, tersine persistansı ise kronikleşmeye gidişin göstergesidir.

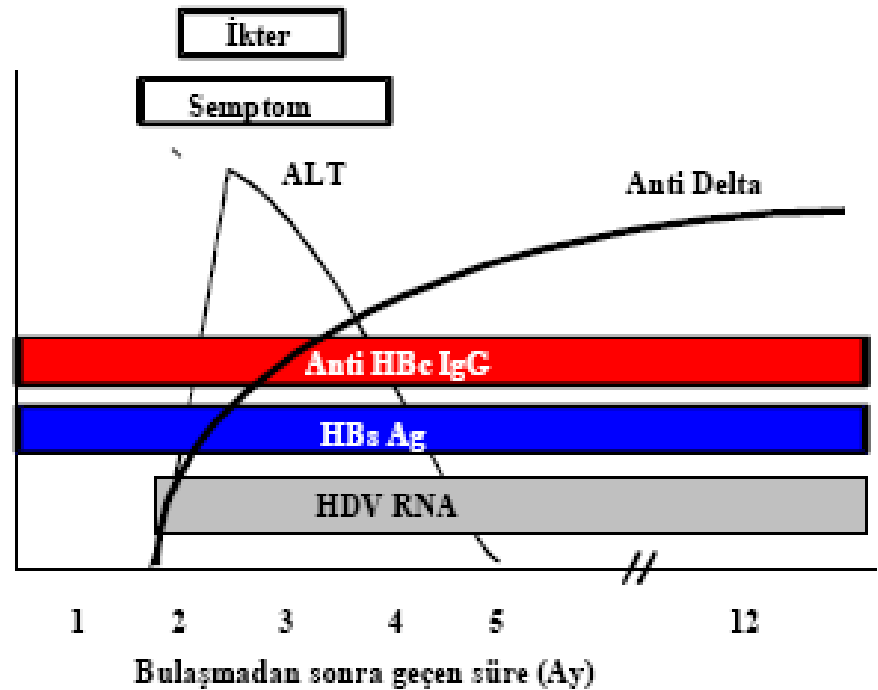
- Standart testlerde anti HDV IgG ve IgM antikorları birlikte (anti delta) ölçülmektedir.

- İnfeksiyonun seyri sırasında HDV'nin HBV replikasyonunu baskılayabilmesi nedeniyle HBs Ag kaybolabilir.

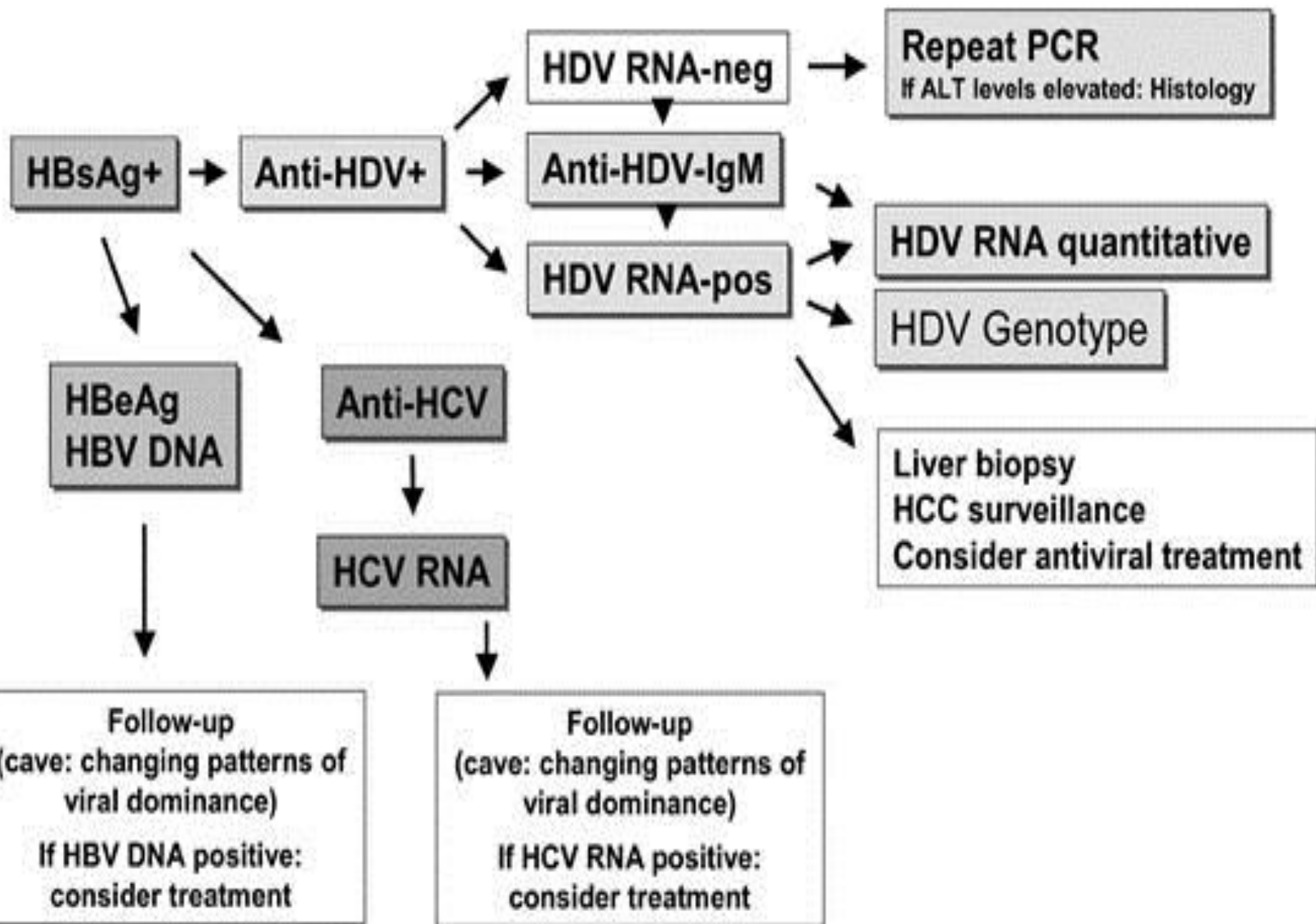
- Delta koinfeksiyon tanısı anti HBc IgM pozitifliği ile birlikte anti delta antikor pozitifliğinin olması ile konur.

Süperinfeksiyon

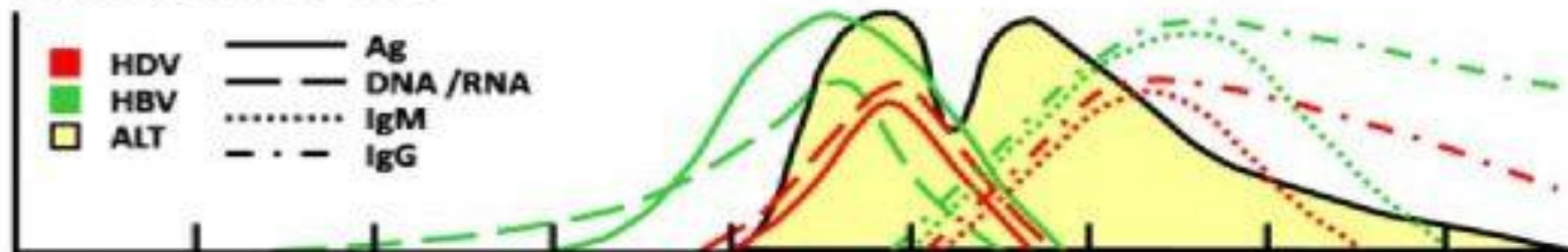
- Süperinfeksiyon da HDV Ag ve HDV RNA serumda saptanabilir.
- Anti delta antikoru pozitiftir.



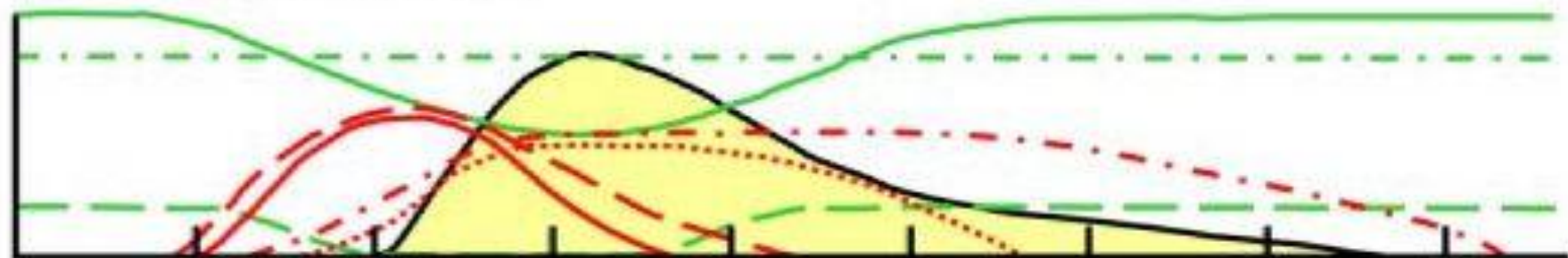
Şekil 3. Hepatit D Virus Serolojisi (Süperinfeksiyon)



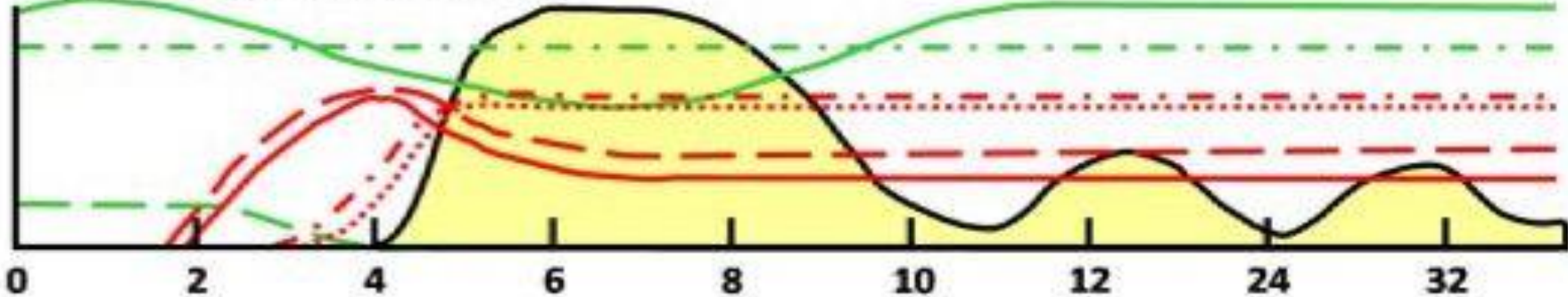
Coinfection HBV–HDV



Superinfection, acute HDV



Superinfection, chronic HDV



Weeks after exposure

Tedavi

- Akut hastalıkta istirahat
- İkterik olgularda fulminan hepatit açısından yakın izlem
- Fulminan hepatit gelişirse kc nakli
- Kronik hepatitin tedavisi zordur.

- Yüksek doz IFN tedavisi (9-10 MÜ/haftada 3 gün en az bir yıl)

Farci P et al. *Gastroenterology* 2004; 126:1740

- 12 yıl sonunda IFN-alfa ile HBsAg klerensi sağlanan bir olgu bildirimi

Lau DT et al. *Gastroenterology* 1999; 117:1229

- IFN-alfa tedavisi ile normal ALT ve negatif HDV RNA olan olguların oranı 1/2-2/3 arasında

- Tedavinin kesilmesinden sonra nüks oranı %50-90 arasında olup kalıcı yanıt oranı ortalama %20 ??!!

Örmeci N. 2003 FCP; 17: 651

Saracco G, Rizzetto M *Drugs* 1997; 53:74

➤ Pegylated interferon kullanımı ile ilgili bilgilerde kalıcı yanıt oranının %17-43 olduğu değişik çalışmalarda bildirilmiştir;

Erhardt A, et al. Liver Int 26:805, 2006

Frederic LG, et al. J Clin Microbiol 43:2363, 2005

Castelnau C, et al. Hepatologu 44:536, 2006

Örmeci N. Gut 2004 Supp:A 170

Lindsay KL, Hoofnagle JH. In Cecil eds. Goldman

Cet al. 2004, p.917

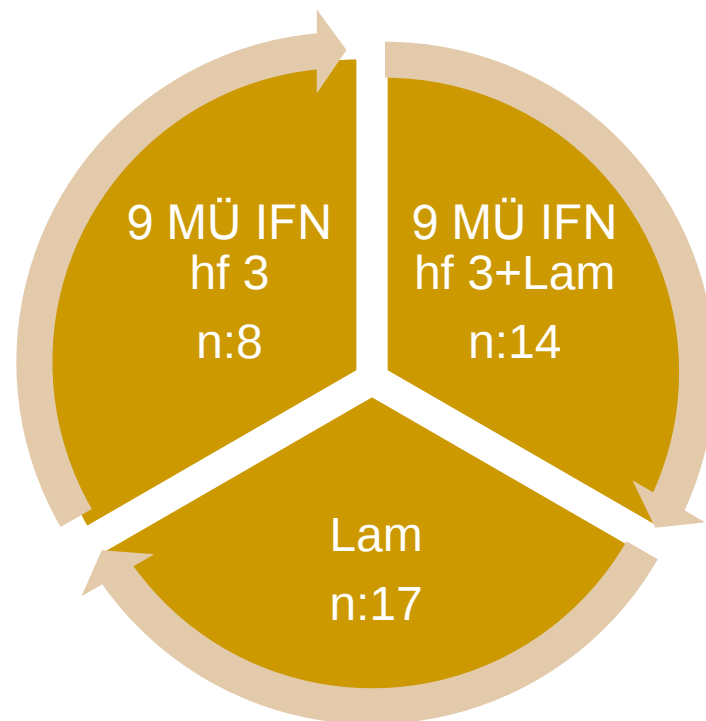
Niro GA et al. Hepatology 44:713

Treatment of chronic delta hepatitis with lamivudine vs lamivudine + interferon vs interferon

C. Yurdaydın,^{1,2} H. Bozkaya,¹ F. O. Önder,¹ H. Şentürk,³ H. Karaaslan,¹ M. Akdoğan,³ H. Çetinkaya,¹ E. Erden,⁴ Ö. Erkan-Esin,² K. Yalçın,⁵ A. M. Bozdayı,^{1,2} R. F. Schinazi,⁶ J. L. Gerin,⁷ Ö. Uzunalimoğlu² and A. Özden¹ ¹Gastroenterology Department, University of Ankara Medical School, Ankara,

•IFN ve IFN+Lam alan grupta yalnız Lam alan gruba göre biyokimyasal, virolojik ve histolojik yanıt iyi **p<0.05**

Ancak kombinasyon tedavisi IFN monoterapisine üstün bulunmamış





Case report

Resolution of chronic hepatitis Delta after 1 year of combined therapy with pegylated interferon, tenofovir and emtricitabine

Wael Mansour^{a,b}, Alexandra Ducancelle^{a,b}, Frédéric Le Gal^c, Hélène Le Guillou-Guillemette^{a,b}, Pierre Abgueguen^d, Adeline Pivert^{a,b}, Paul Calès^{a,e}, Emmanuel Gordien^c, Françoise Lunel^{a,b,+}

❖ 47 yaşında ♂ hasta

❖ Yüksek replikasyonlu HBV+HDV

❖ 2 ay Pegile interferon alfa 2a (180µg/hf)

❖ HBV seviyesinde yeterli azalma Ø, HDV tespit edilmeye devam ediyor

❖ PegIFN + tenofovir

❖ HBV DNA 7 log azalıyor ve HDV RNA tespit edilmiyor

❖ 4 ay sonra yan etkiler nedeniyle PegIFN dozu 135 µg + tenofovir + emtricitabine (4 ay)

❖ Tedavi bittikten 1 yıl sonra HBV DNA, HBs Ag, HDV RNA negatif

- Şiddetli Akut Delta süperenfeksiyonu geçiren bir hastada interferon+Tenofovir tedavisi ile başarılı sonuç elde edilmiş.

Babiker ZO, Hogan C, Ustianowski A, Wilkins E. Does interferon-sparing tenofovir disoproxil fumarate-based therapy have a role in the management of severe acute hepatitis delta superinfection? J Med Microbiol. 2012 Dec;61(Pt 12):1780-3. doi: 10.1099/jmm.0.046649-0. Epub 2012 Sep 6.

Outcome of chronic delta hepatitis in Italy: A long-term cohort study

Grazia Anna Niro^{1,*}, Antonina Smedile², Antonio Massimo Ippolito¹, Alessia Ciano²,
Rosanna Fontana¹, Antonella Olivero², Maria Rosa Valvano¹, Maria Lorena Abate²,
Domenica Gioffreda¹, Gian Paolo Caviglia², Mario Rizzetto², Angelo Andriulli¹

Journal of Hepatology 2010 vol. 53 | 834-840

✓188 hasta

✓90 hasta IFN, 6 hasta Lam

✓92 hasta →tedaviyi reddettiği için (23), düşük trombosit (41), normal transaminaz (28) nedeniyle tedavi edilmemiş.

✓Bunların 27'sinde (%30) kalıcı yanıt

✓Hastalar yaklaşık 8 yıl takip edilmiş

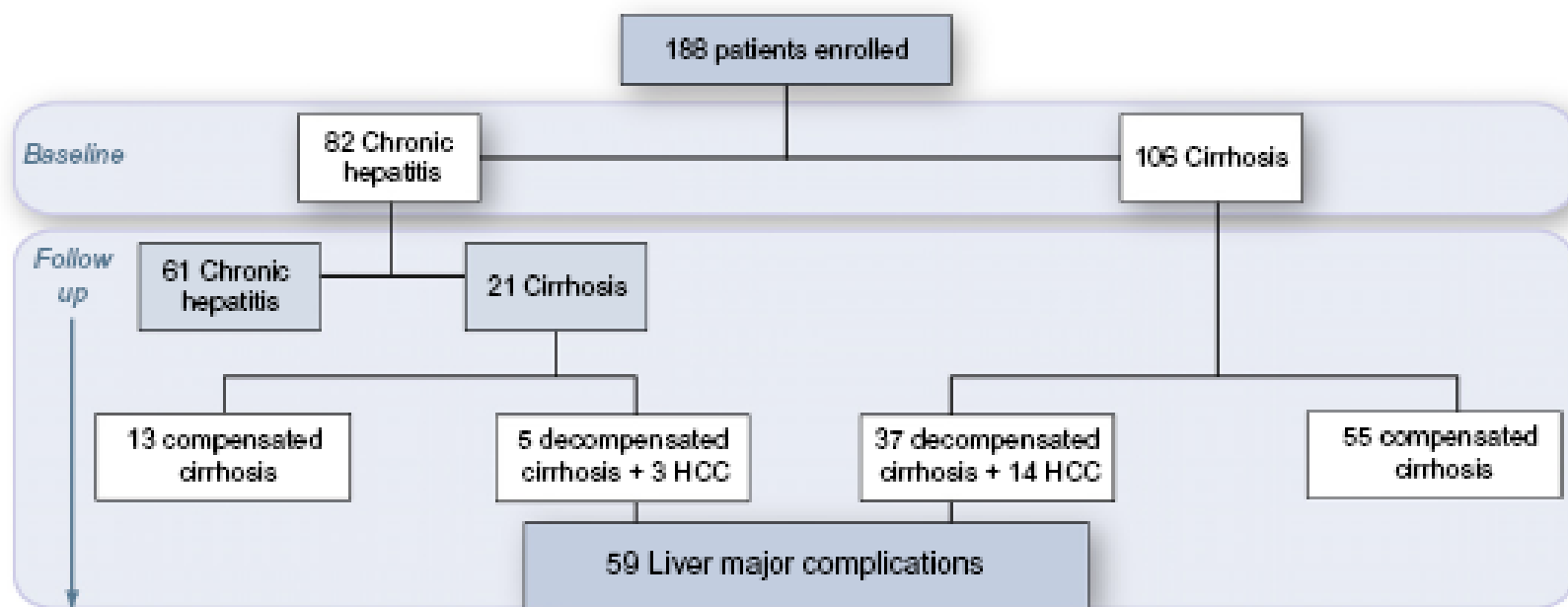


Fig. 1. Outcome of patients with chronic hepatitis and cirrhosis at baseline. [This figure appears in colour on the web.]

Table 5. Univariate and multivariate survival analysis of variables associated with outcome free of decompensation or HCC.

Variables	HCC or decompensated n = 59	No HCC or decompensated n = 129	Univariate Analysis p value	Multivariate Analysis p value	HR	95% CI	
						Lower	Upper
Gender Male	42	90	0.05	0.03	1.93	1.08	3.48
Age ≤50	26	69	0.98	-			
Unknown Risk of Transmission	34	62	0.56	-			
HCV	3	15	0.28	-			
HDV-RNA persistence	37	98	0.60	-			
HBVDNA +ve at baseline	19	42	0.79	-			
No Treatment	41	51	<0.01	0.01	2.06	1.17	3.62
Cirrhosis at baseline	51	55	<0.01	<0.01	3.40	1.60	7.22

ORIGINAL ARTICLE

Peginterferon plus Adefovir versus Either Drug Alone for Hepatitis Delta

Heiner Wedemeyer, M.D., Cihan Yurdaydın, M.D., George N. Dalekos, M.D.,
Andreas Erhardt, M.D., Yilmaz Çakaloğlu, M.D., Halil Değertekin, M.D.,
Selim Gürel, M.D., Stefan Zeuzem, M.D., Kalliopi Zachou, M.D.,
Hakan Bozkaya, M.D., Armin Koch, M.D., Thomas Bock, M.D.,
Hans Peter Dienes, M.D., and Michael P. Manns, M.D., for the HIDIT Study Group*

N Engl J Med 2011;364:322-31.

48 hf { 31 hasta → 180 µg Peg IFN alfa 2a/hf + 10mg/gün
 adefovir
 29 hasta → 180 µg Peg IFN alfa 2a/hf + plasebo
 30 hasta 10 mg/gün adefovir

24 hf takip

➤ 48. hf HDV RNA negatifliği

✓ Peg IFN + adefovir → 7 hasta (%23)

✓ Peg IFN + plasebo → 7 hasta (%24)

✓ Adefovir → Ø

➤ 72. hf HDV RNA negatifliği

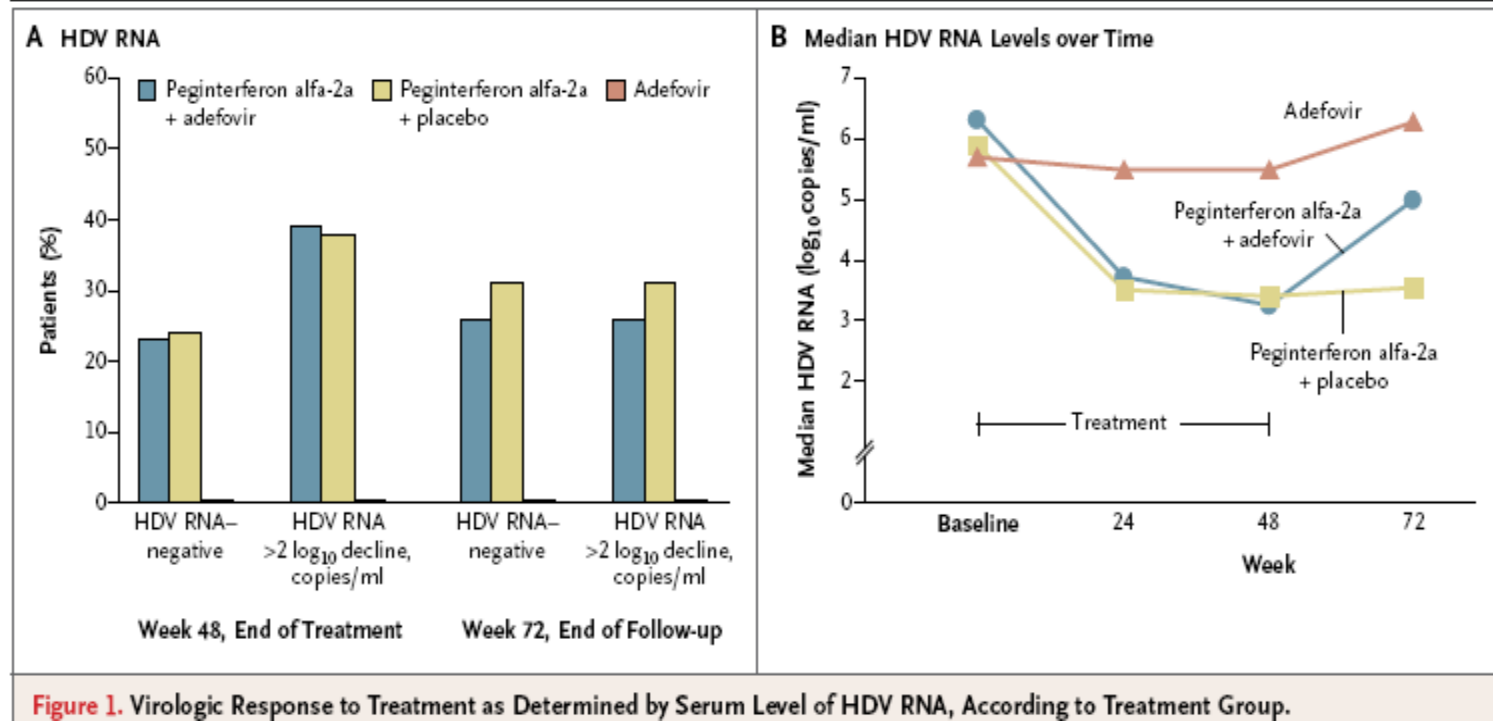
✓ Peg IFN + adefovir → 8 hasta (%26)

✓ Peg IFN + plasebo → 9 hasta (%31)

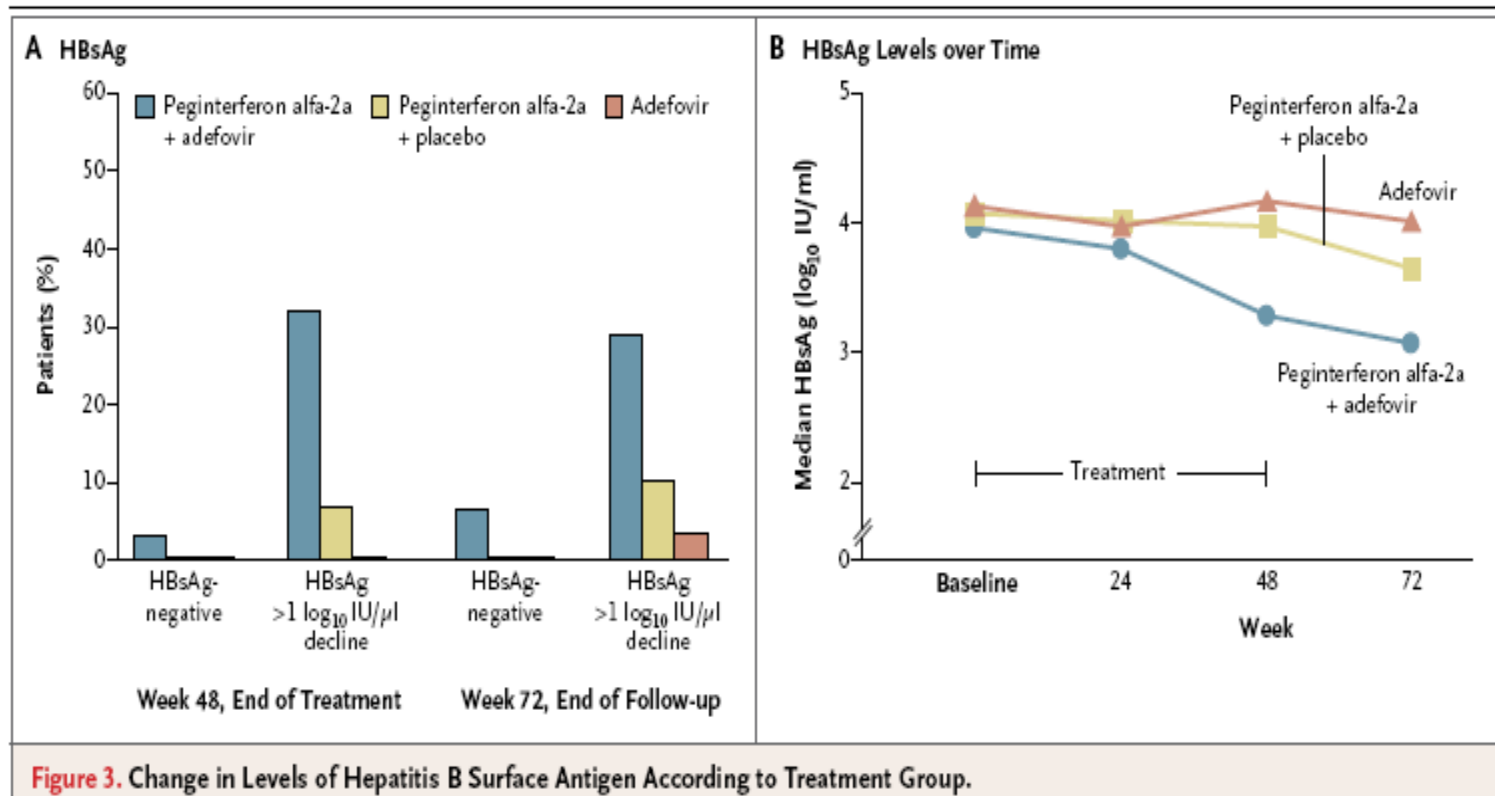
✓ Adefovir → Ø

➤ 2 hastada virolojik relaps

➤ 9 hastada takip sırasında HDV RNA kaybı



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



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

A 28-Year Study of the Course of Hepatitis Δ Infection: A Risk Factor for Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma

RAFFAELLA ROMEO,* ERSILIO DEL NINNO,* MARIAGRAZIA RUMI,* ANTONIO RUSSO,[‡] ANGELO SANGIOVANNI,*
ROBERTO DE FRANCHIS,[§] GUIDO RONCHI,* and MASSIMO COLOMBO*

GASTROENTEROLOGY 2009;136:1629-1638

- 299 hasta → 233 ay izlenmiş
 - ✓ Akut hepatit D 7 hasta
 - ✓ Hafif -Orta kronik hepatit 101 hasta
 - ✓ Ciddi kronik hepatit 76 hasta
 - ✓ Siroz 104 hasta

- ❖ 90 hasta → IFN
- ❖ 62 hasta → Kortikosteroid
- ❖ 12 hasta → Nükleozid analogu
- ❖ 135 hasta → Tedavisiz

- 82 olguda siroz gelişmiş
- 136 sirozlu olgunun →46 HCC
43 Asit
44 İkter
1 Ensefalopati
- Kadın cinsiyet, alkol kullanımı ve HDV replikasyonu dekompanseasyonla,
- HBV replikasyonu ve IFN kullanımı HCC gelişimi ile ilişkili bulunmuş.

28 yılın sonunda;

- 186 hasta halen yaşıyormuş
- 63 ölüm
- 29 hastaya transplant yapılmış.
- Ölümün en sık nedeni Kc yetm (%59)
- Sonuç→ Persistan HDV replikasyonu %4 siroza, %2.8 HCC'ye neden olur.

Batı cephesinde deęiřen
bir řey yok!!!!

Curr Infect Dis Rep. 2013 Feb;15(1):31-8. doi:
10.1007/s11908-012-0307-z.

Treatment options for hepatitis delta virus infection.
Heidrich B, Manns MP, Wedemeyer H.

*HDV; PEG IFN tedavisi => KVV ~%25-30

*HDV dominant > HBV => HBV DNA(+)->tdv

*Daha ileri çalışmalarda PEG IFN'a ek HBV girişini engelleyici tedavi yaklaşımlarına ihtiyaç var!!!!

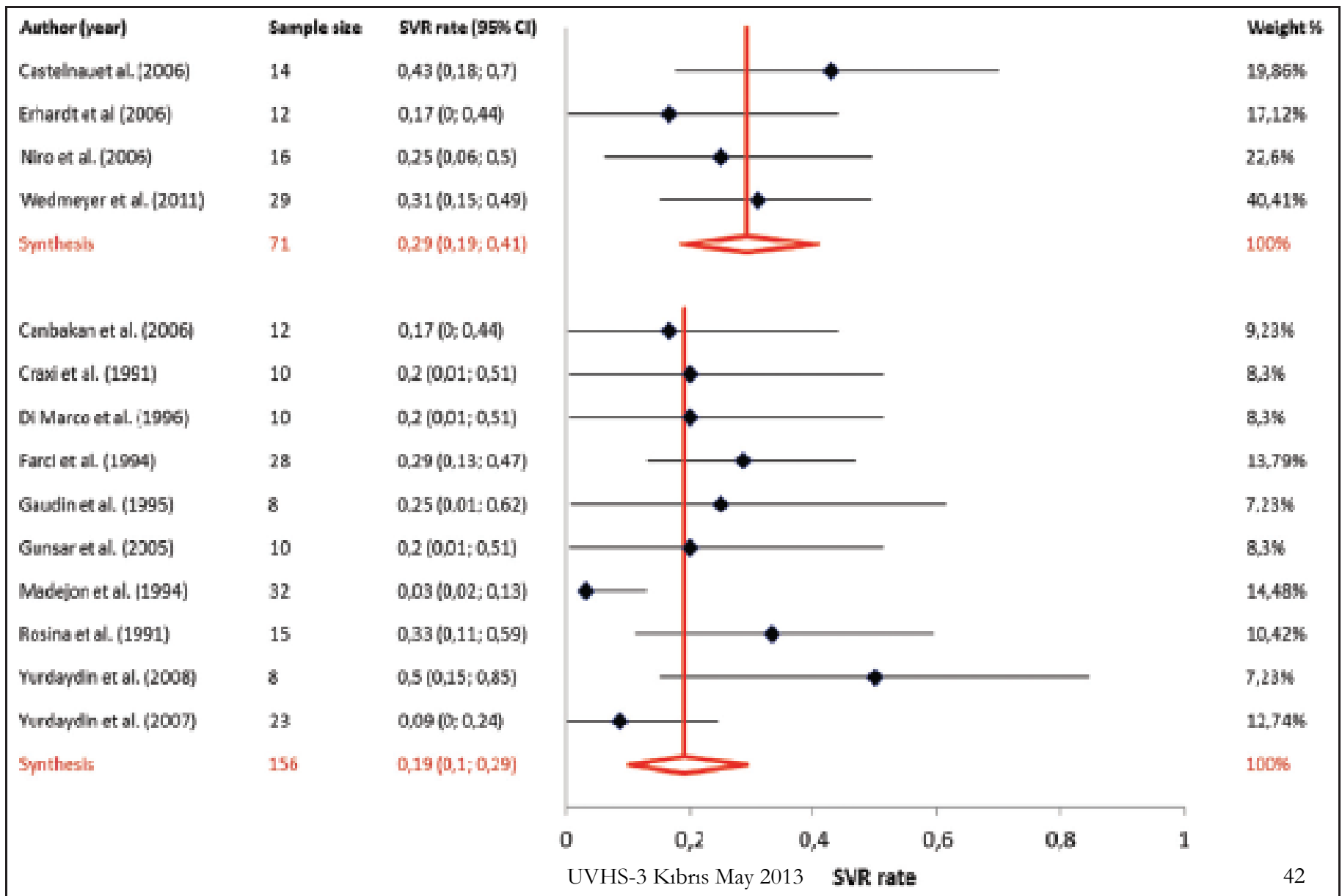
Standard and pegylated interferon therapy of HDV infection: A systematic review and meta-analysis

Seyed-Moayed Alavian, Seyed Vahid Tabatabaei¹, Bitá Behnava, Mario Rizzetto²

Baqiyatallah University of Medical Sciences, Baqiyatallah Research Center for Gastroenterology and Liver Disease, Tehran, Iran, ¹University of Muenster, St.-Marien-Hospital GmbH, Klinik of Gastroenterology, Luenen, Germany, ²Division of Gastroenterology, Molinette, University of Turin, Turin, Italy

- HDV ile ilgili=> 84 çalışma
- HDV tedavisi => 45--→ 31=> dışlanmış
- 14 çalışma kriterlere uygun=227 hasta
- Stn/PEG IFN-2a-2b toplam 48 hafta
- Kalıcı virolojik yanıt= %29

Alavian, et al.: INF therapy of HDV infection



Prognoz

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

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

- HBs Ag klerensi HDV enfeksiyonlularda daha fazla

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

POSTER NUMBER:2227

No impact of IL28B polymorphisms on HDV RNA spontaneous or drug-induced clearance in HBV-HDV infected patients.

Daniele Lapa*, Anna Rosa Garbuglia, Chiara Taibi, Angela Testa, Claudio Angeletti, Maria Rosaria Capobianchi, Ubaldo Visco Comandini

National Institute for Infectious Diseases "Lazzaro Spallanzani", Rome, Italy

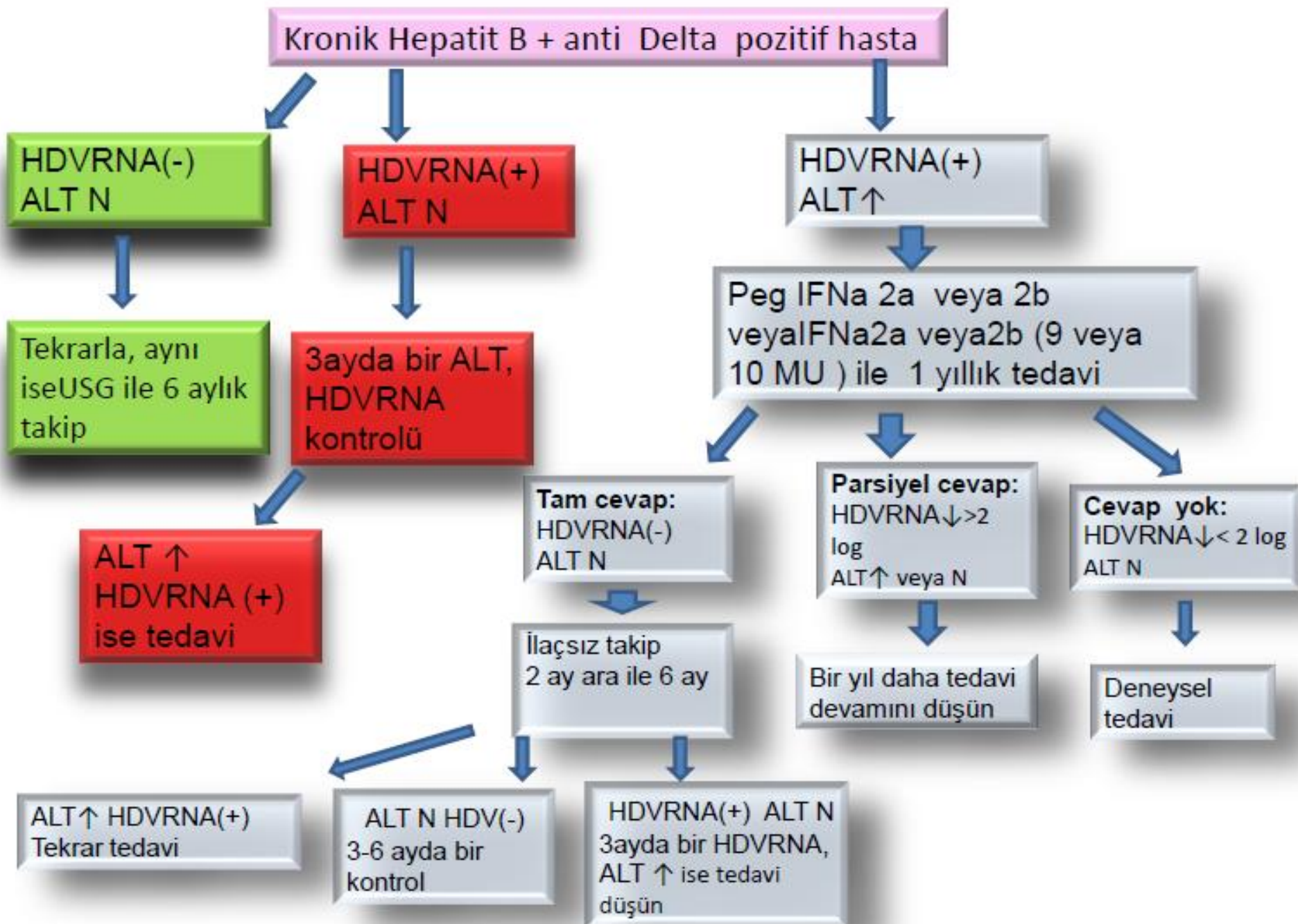
Daniele.lapa@inmi.it

■ 2002-2012 toplam 439 HBV+HDV hasta

■ HDV Genotip 1

*Sonuç olarak;

IL28B polimorfizmi spontan veya ilaca bağlı
klirense etkili değil.



SUT Ne diyor?

- Delta ajanlı Kronik Hepatit B tanısı konmuş
- anti HDV(+) hastalarda İnterferon veya pegile interferonlar, kronik hepatit B deki kullanım süre ve dozunda kullanılabilir.
- Bu hastalardan Kronik Hepatit B tedavi koşullarını taşıyanlarda tedaviye oral antiviral ilaçlardan biri eklenebilir.

Korunma

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

Sağlıklı günler....

