

KLİMİK HEPATİT AKADEMİSİ 2016

TEMEL BİLGİLER

21-24 OCAK 2016

ANEMON ANTAKYA HOTEL, HATAY



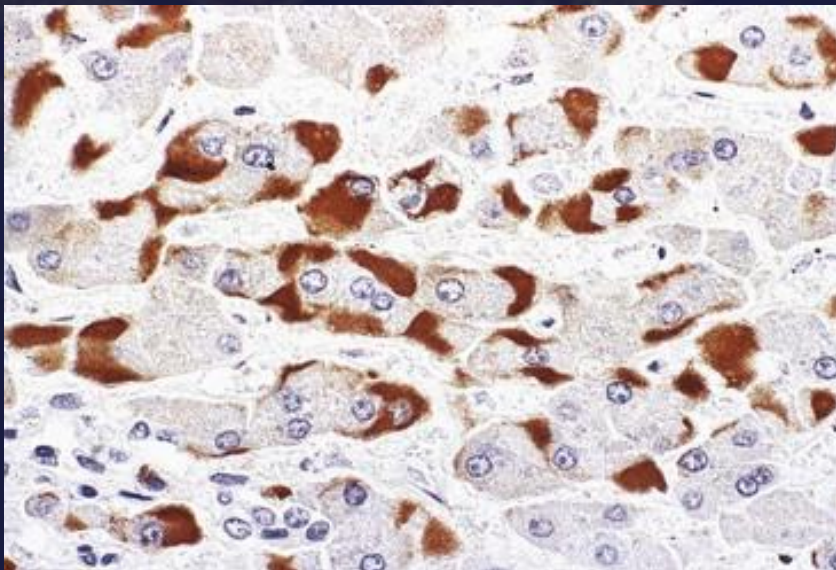
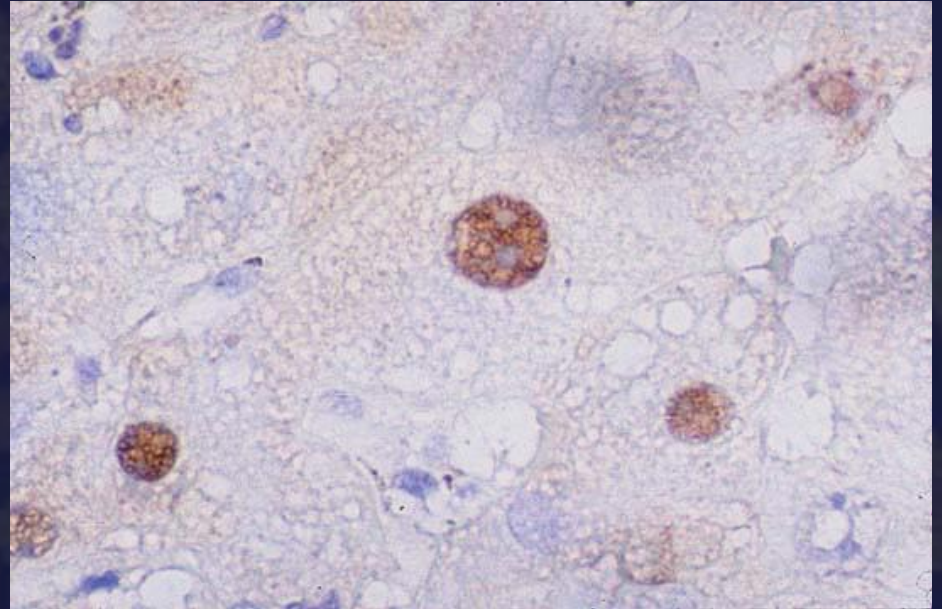
HDV OLGU SUNUMU

Dr Gülden ERSÖZ

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji AD



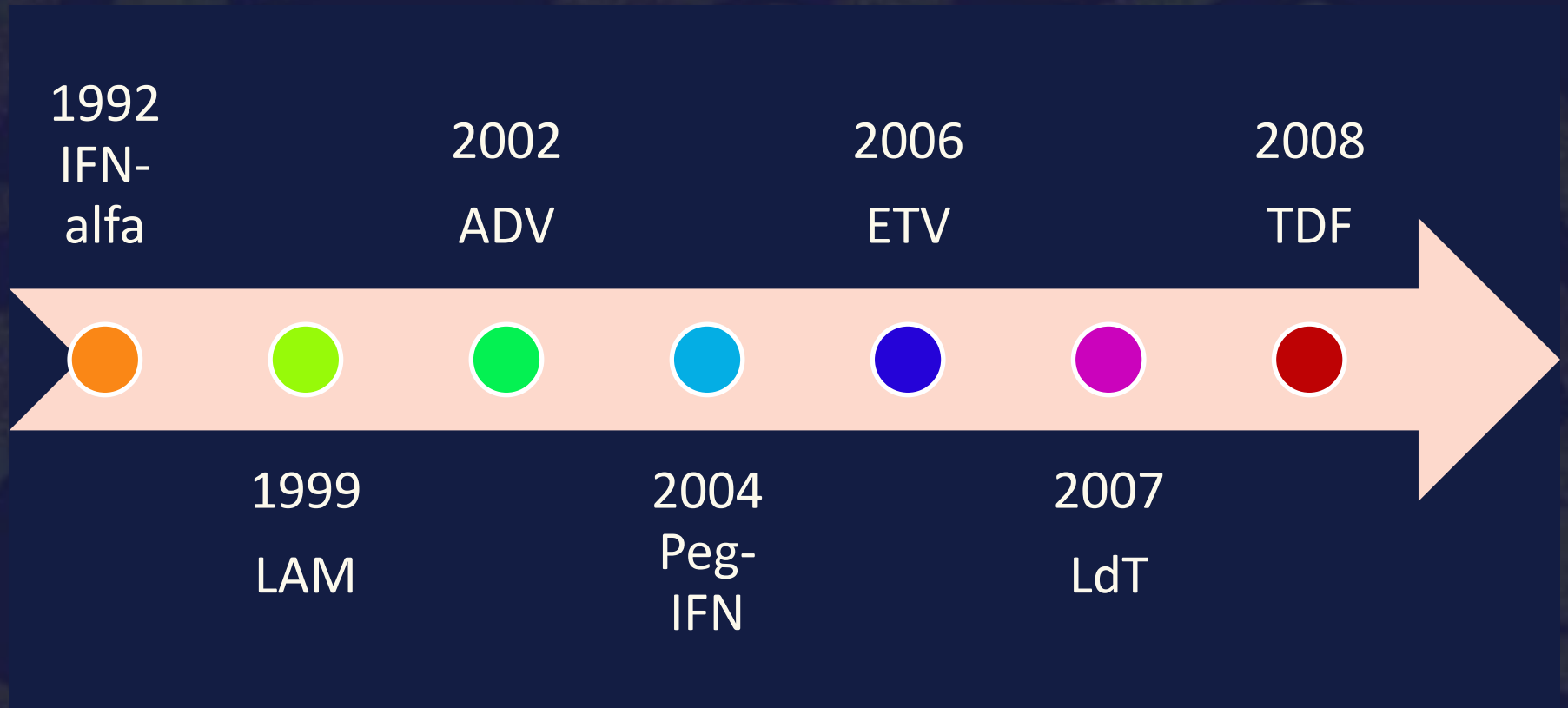
- Delta Ag
- Anti HD Ig M ve G
- HDV RNA
 - Real time PZR
- qHBsAg



Olgu 1

- 49 yaşında erkek hasta, doktor
 - Annesi ve dört kardeşinde HBsAg pozitif
- 25 yıl önce hepatit B olduğunu öğreniyor
 - Taşıyıcı olarak; beş yıl / yıllık takipler?
 - HBeAg pozitif/ALT normal

- Yirmi yıl önce ALT yüksekliği, grade 6, stage 2



- Tenofovir ile HBV DNA üçüncü ayda negatif

- 2011 yılında halsizlik, dinlenmekle rahatlamayan kas ağrıları şikayetiyle başvurdu
 - ALT 42 IU/mL, HBV DNA <6 kopya/mL
 - Eş zamanlı HDAg pozitif, Anti-HDV Ig total negatif (27.10.2011)

	27.10.2011	08.02.2012	26.12.2012
HDV Ag	+	-	-
Anti HDV	-	+	+

Enzim yüksekliği olmayan Anti HD Ig pozitifliği olan hastada bu aşamadan sonra yaklaşım ne olmalı?

KISA BİLDİRİ:**HEPATİT D VİRUS (HDV) RNA POZİTİFLİĞİ İLE HDV ANTİKORLARI
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

SHORT COMMUNICATION: EVALUATION OF THE CORRELATION BETWEEN
HEPATITIS D VIRUS (HDV) RNA POSITIVITY AND HDV ANTIBODIES

***Tuncer ÖZEKİNCİ**, *Selahattin ATMACA**, *Nezahat AKPOLAT**
*Hakan TEMİZ**, *Eralp ARIKAN****

	HDV-RNA Pozitif Sayı (%)	HDV-RNA Negatif Sayı (%)	Toplam Sayı (%)
IgG (+) IgM (-)	4 (2.6)	31 (20.2)	35 (22.9)
IgG (-) IgM (+)	8 (5.2)	3 (2.0)	11 (7.2)
IgG (+) IgM (+)	19 (12.4)	21 (13.7)	40 (26.1)
IgG (-) IgM (-)	2 (1.3)	65 (42.5)	67 (43.8)
Toplam	33 (21.5)	120 (78.5)	153 (100)

- Anti HDV IgM bulaştan 1 ay sonra serumda ELISA ile saptanabilir
 - 2-4 hafta içinde kaybolur/Anti HDV IgG antikorları oluşur
 - Anti HDV IgG düşük titrede 6 ay süreyle pozitifliğini sürdürür
- Anti HDV-IgM antikorları;
 - Kaybolması rezolüsyonu
 - Persistansı kronikleşmeye gidişi gösterir

- 2011 yılında halsizlik, dinlenmekle rahatlamayan kas ağrıları şikayetiyle başvurdu
 - ALT normal, HBV DNA <6 kopya/mL
 - Eş zamanlı HDAg pozitif, Anti-HDV Ig total negatif (27.10.2011)

	27.10.2011	08.02.2012	26.12.2012
HDV Ag	+	-	-
Anti HDV	-	+	+
HDV RNA			-
qHBsAg			2635.00 IU/mL

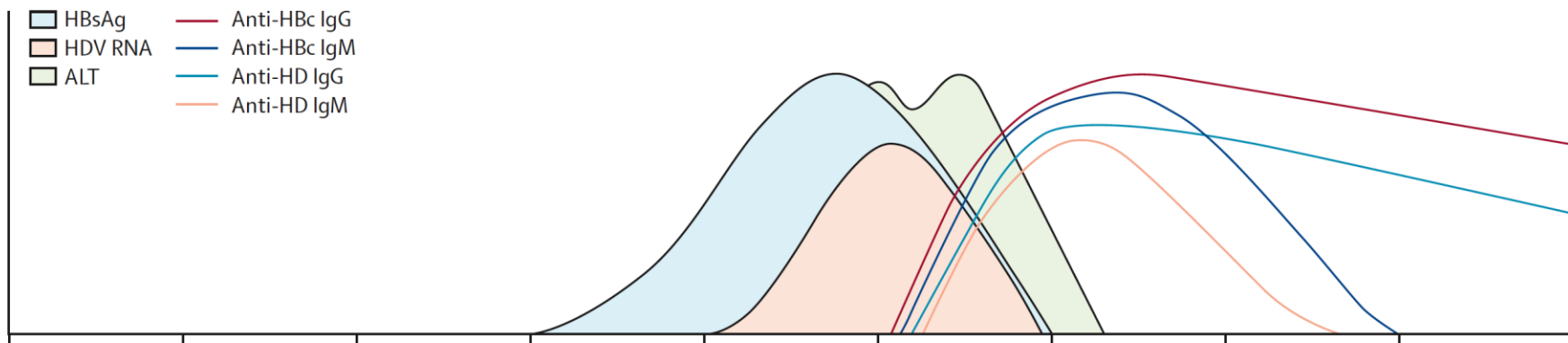
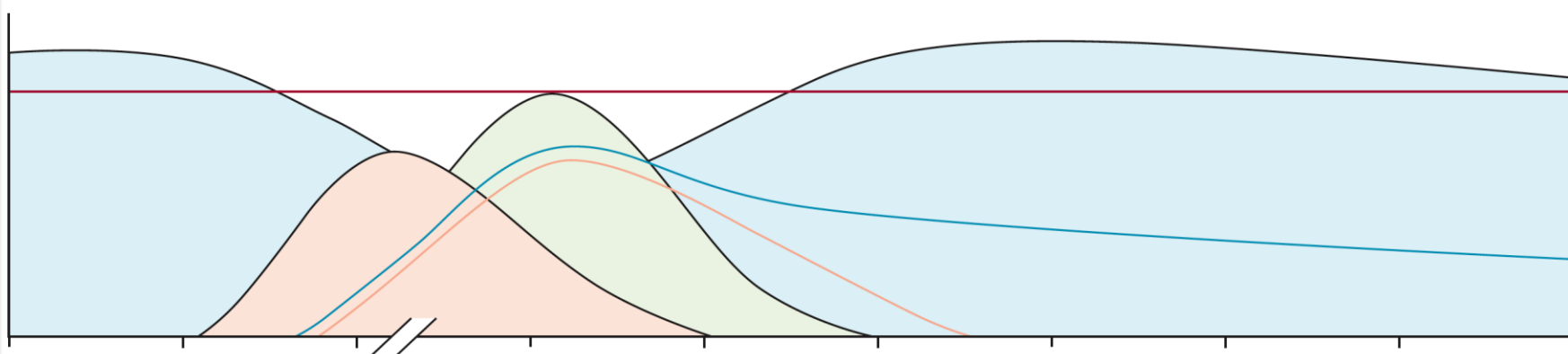
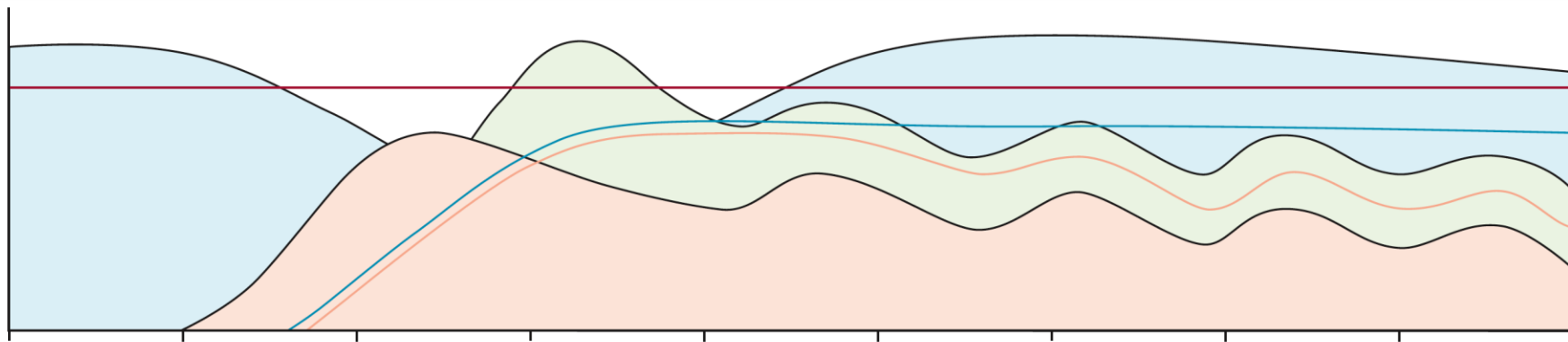
????



- Yalancı pozitiflik;
 - Serokonversiyon
- Latent enfeksiyon???
- İyileşmiş enfeksiyon; peg-IFN ve adefovir tedavisi
(Olgu 1; 48 hafta peg- IFN ve takiben adefovir 18 ay)

Klinik seyir

- Ko-enfeksiyon; ağır, fakat sonuçta %95 klerens
- Süper-enfeksiyon; kronik HDV enfeksiyonu
 - Altta yatan HBV enfeksiyonu şiddeti artışı
 - HDV ve HBsAg klerensi

A**B****C**

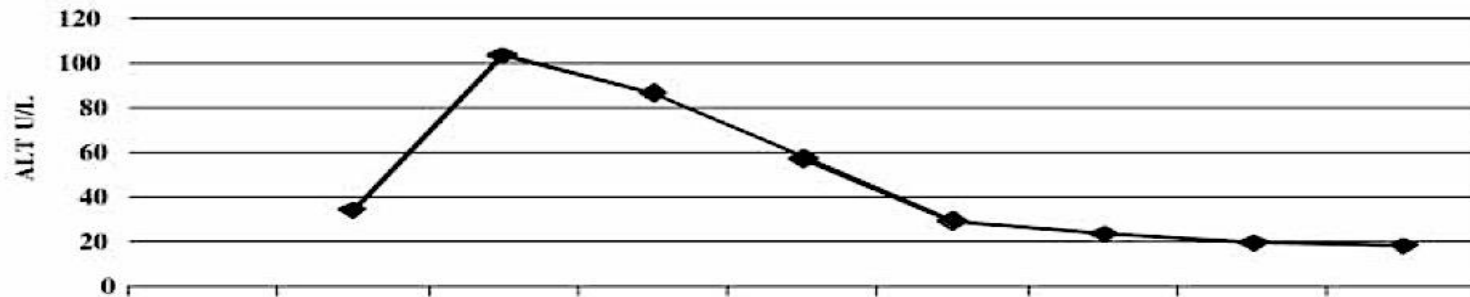
Time after exposure (weeks)

Süper enfeksiyon sonrası HBV temizlenmesi

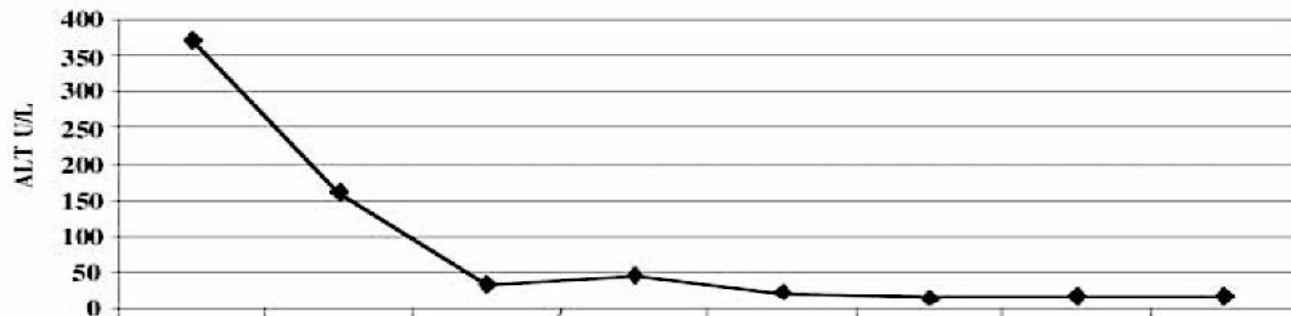
- İtalyan kohort çalışmada; 4 yıllık takipte
 - Anti-HDV antikorları olan hastalarında % 10
 - HBV mono-enfeksiyonu olan hastaların %2 – 8 HBsAg kaybolduğu gözlemlendi
- HDV RNA temizlenmesinden sonra HBsAg kaybı artış oranı mekanizması?
 - HBV ve HDV birlikteliği immün temizlenmeyi arttırıyor olabilir

E

	1985	Jun 91	Jun 92	Jul 93	Nov 94	Nov 95	Jul 96	Dec 97
HBsAg	+	+	+	+	+	-	-	-
Anti-HBs	-	-	-	-	-	-	-	-
Anti-HD IgG/IgM	-	+/+	+/+	+/+	+/-	+/-	+/-	+/-
HBV-DNA			-	+		-		-
HDV-RNA			+	+				-
Intranuclear HD-Ag		+						

**F**

	Jan 92	Oct 92	Nov 93	Feb 94	Nov 95	Jul 96	Mar 97	Oct 98
HBsAg		+	+	+	-	-	-	-
Anti-HBs		-	-	-	-	-	50 mIU	154 mIU
Anti-HD IgG/IgM		+/+	+/+	+/±	+/-	+/-	+/-	-/-
HBV-DNA		+	-	-	-	-	-	-
HDV-RNA		+	-	-	-	-	-	-



Olgu 2

- 22 y erkek
- 4 gündür bulantı, kusma, karın ağrısı ve gözlerinde sararma
- FM; sarılık, sağ üst kadranda hassasiyet
- 5 ay önce Doğu Avrupa'da bir kadın seks işçisi ile korunmasız cinsel ilişkiye girmiş
 - IV ilaç, dövme yok
 - Uzun süreli ilaç kullanımı yok
 - Alkol tüketimi ara sıra

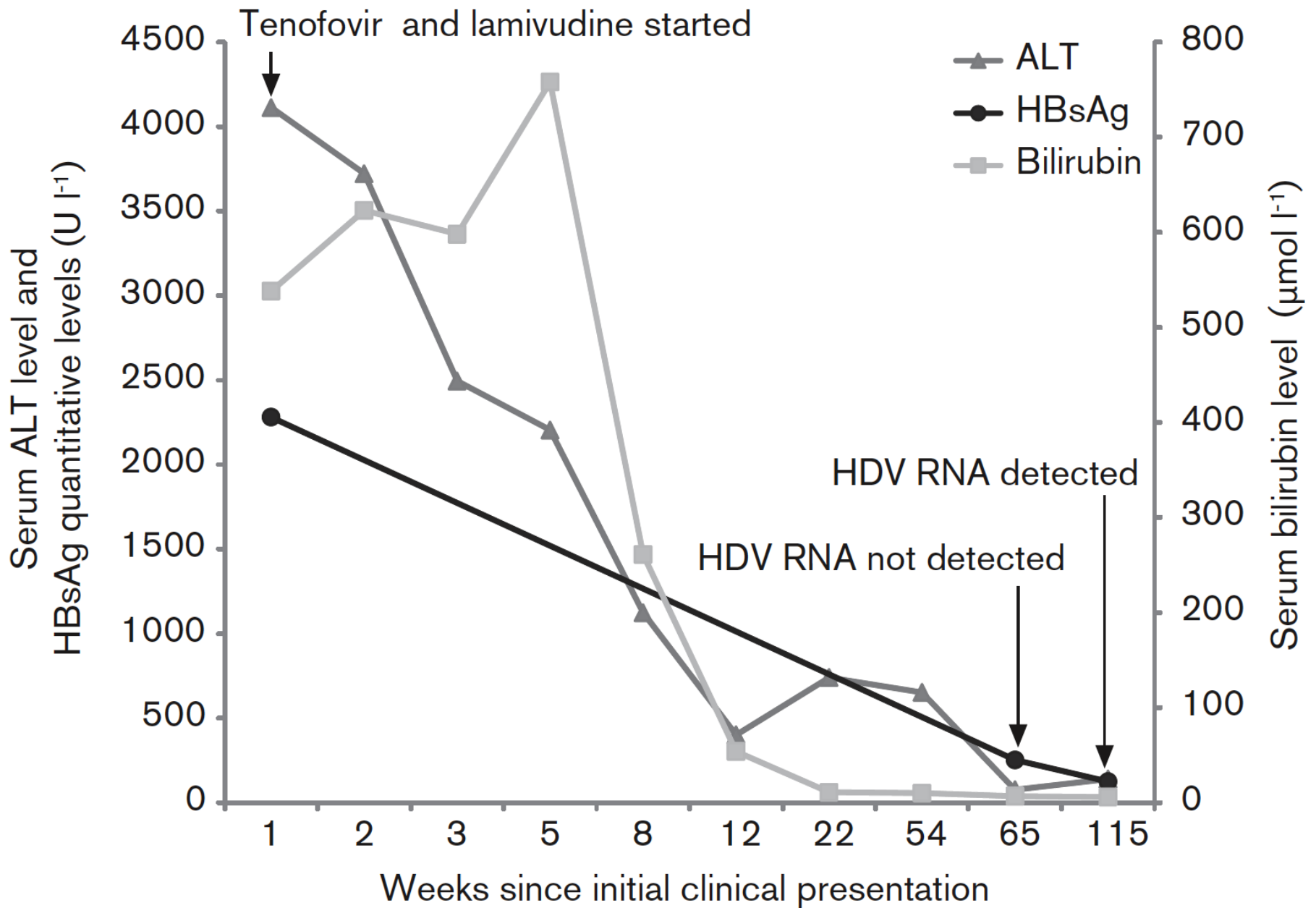
- Bilirubin; 12.2mg/dL, ALT; 3382 U /mL, ALP; 219 U/mL, INR; 1.2
- HBsAg; pozitif
- HAV, HCV, HIV negatif
 - EBV, CMV, HEV negatif
- Batın USG normal
- Hastaneye yatırılıyor;
 - Bil; 31.5mg/dL, ALT; 4113 U /mL, INR; 1.3, Kr; normal
 - Tenofovir ve lamivudin başlanıyor
 - Trasplantasyon ünitesi ile iletişime geçiliyor (MELD; 22)

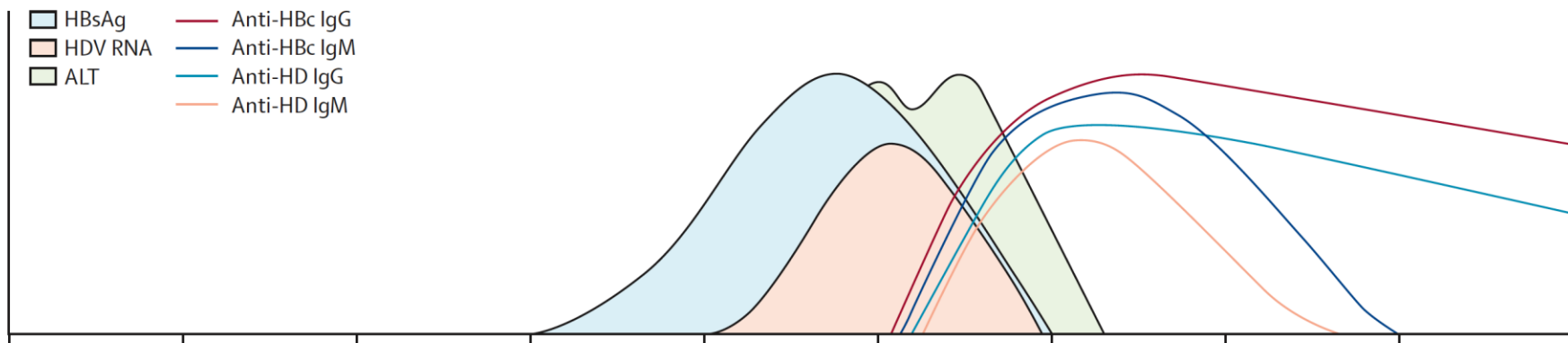
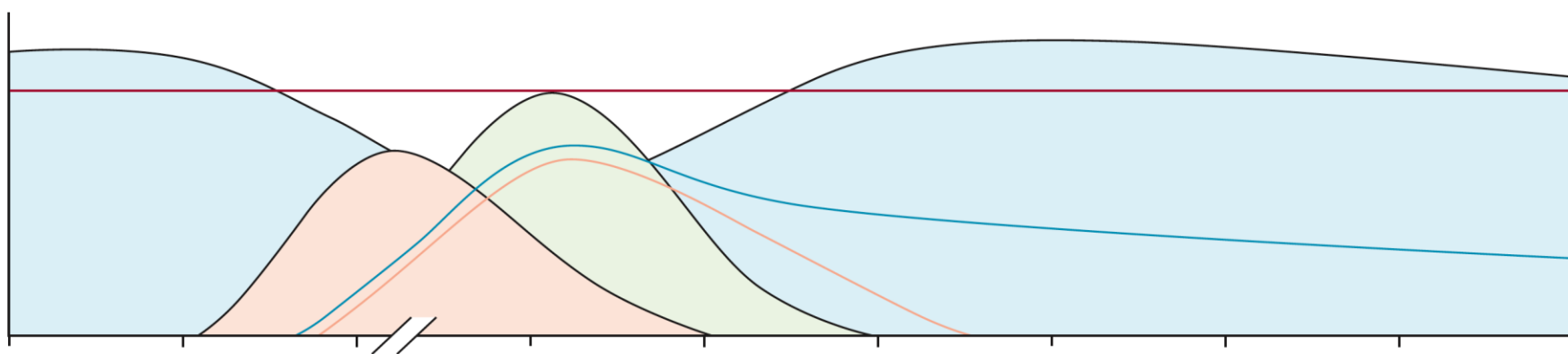
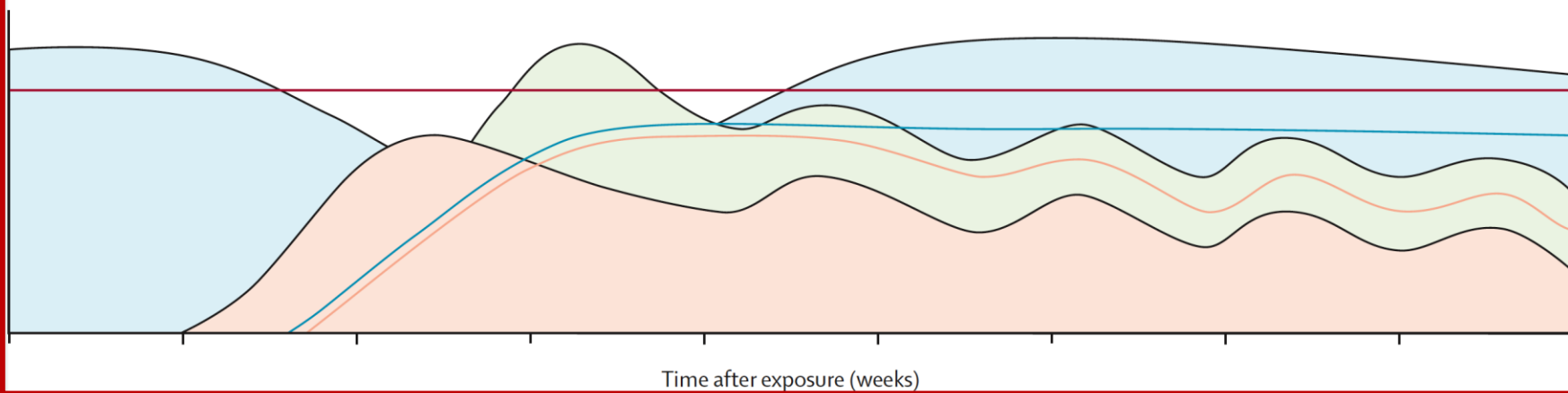
MELD skoru

- Model for End-stage Liver Disease
 - Üç ay içinde mortalite riski
 - Serum bilirubin,
 - Serum kreatinin,
 - International normalized ratio (INR); protrombin zamanı

Dialysis at least twice in the past week		
☐ Yes		
☒ No		
Creatinine	1.2	mg/dL
Bilirubin	19	mg/dL
INR	1.3	
22 points MELD Score		
19.6% Estimated 3-Month Mortality		

- HDV IgM; güçlü pozitif, HDV Ig total; +/-
- HBV DNA; 32 IU, qHBsAg; 253 U/mL
- Biyopsiyi kabul etmiyor,
 - FibroScan; 10,9 kPa (F2-3)
- Endoskopi; gastrik ülser, varis yok
- 12 ay tedavi devam ediyor
 - ALT; 140 U/mL, HBV DNA<10 , HDV RNA; negatif



A**B****C**

Tedavi yaklaşımı

- Lamivudin tek başına /interferon alfa ile kombinasyonu; etkinliği düşük
 - (Niro, et al, 2005; Lau et al, 1999; Yurdaydin et al, 2008; Wolters et al, 2000)
- Hep-Net / Uluslararası Delta Hepatit Grubu (HIDIT) -1; PEG - interferon ve adefovir ile kombinasyonu /etkin, HBsAg seviyesinde azalma
 - (Wedemeyer et al., 2011)
- TDF/emtrisitabin ve PEG –IFN; yüksek HBV DNA düzeyleri olan hastada yararlı olabilir
 - (Mansour et al., 2010)
- Uzun süreli PEG IFN;
 - 72 hafta HIV / HBV / HDV ko-enfeksiyonunda % 20 etkili
 - (Niro et al, 2006)
 - Ortalama 6 yıl; 10/16 olgu HDV RNA düzeylerinde anlamlı bir azalma
 - (Sheldon et al, 2008)

Olgu 3

- 22 yaşında erkek hasta
 - Serbest meslek sahibi
- 1998'de glomerülonefrit saptanmış ve böbrek biyopsisi yapılmış
 - Diş müdahalesi ve annede hepatit B?
 - Glomerülonefrit nedeniyle steroid kullanmış
 - Bu dönemde hepatit B saptanmış
 - Hasta takipleri düzensiz
- Askerlik nedeniyle GATA'da biyopsi yapılmış (26.12.2007); grade 8/stage 2

28. 07. 2008

- ALT : 88 IU/mL
- USG Normal

15.08.2008

- ALT : 135 IU/mL
- Anti HBe positif
 - HBV DNA 29 kopya/mL
 - Anti HD IG positif
 - HDV RNA >13000

Klinik yaklaşım?

- Takip
- Tedavi
 - Pegile IFN alfa-2b 120 mikrogram/hafta (2008)
- Tedavi takip;

Tedavi/ay	1	2	3	6	7	8	9	12
ALT	128	170	135	100	115	105	21	25
HDV RNA			-	-			-	-
Anti HD Ig								+
HBV DNA			30	<6			-	

Klinik yaklaşım?

- Tedavi takip;

Tedavi/ay	1	2	3	6	7	8	9	12	20	52
ALT	128	170	135	100	115	105	21	25	15	17
HDV RNA			-	-			-	-	-	-
Anti HD Ig								+	+	+
HBV DNA			30	6			-		327	1760

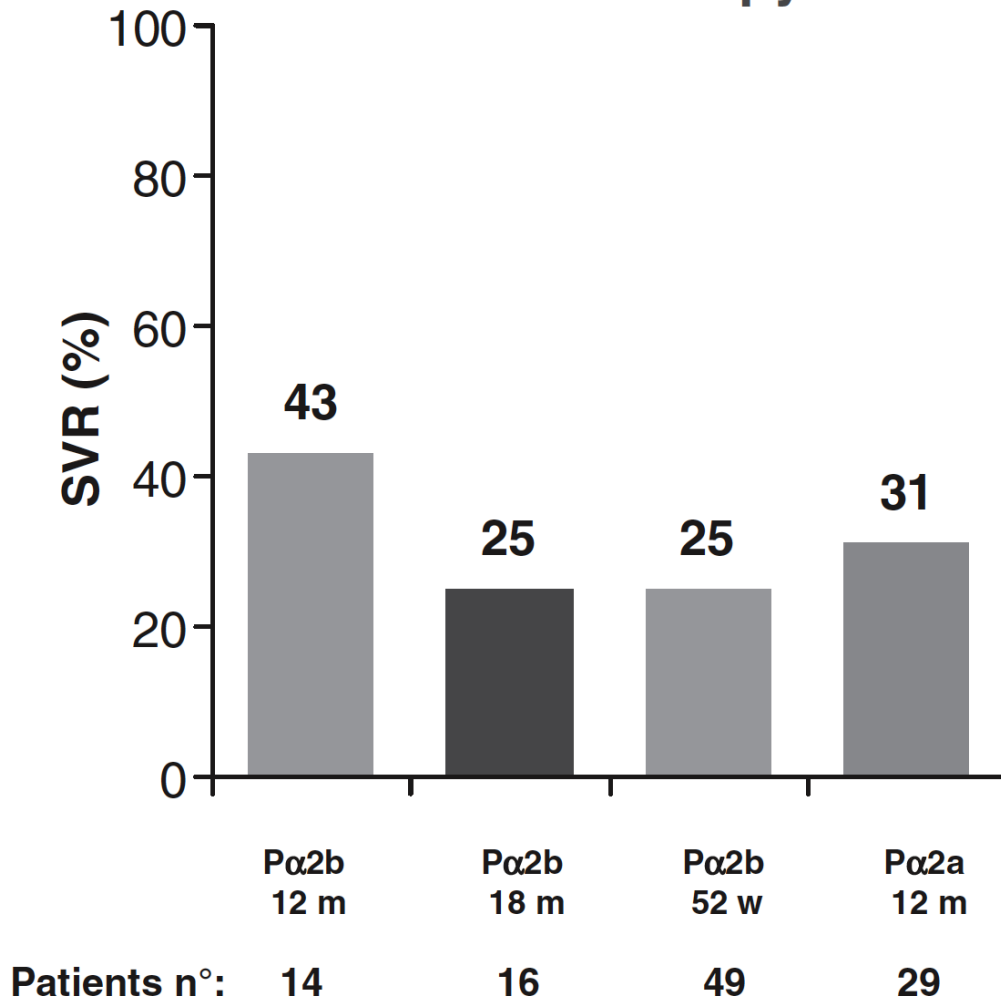
- Son takip; 2014
 - ALT: 44 IU/mL, HBV DNA: 82 kopya/mL

- Bir yıllık tedavi yeterli mi?
- Hastayı HDV açısından ne kadar süre takip etmemiz gerekiyor?
- İtalya çalışmasında;
 - Sirozlu hastaların % 25'inde HSK gelişti
 - Karaciğer yetmezliği hastalarının yaklaşık % 60'ı 4 yıl içinde kaybedildi
- Tayvan çalışmasında;
 - 15 yıl takip sonunda sağ kalım oranı % 50

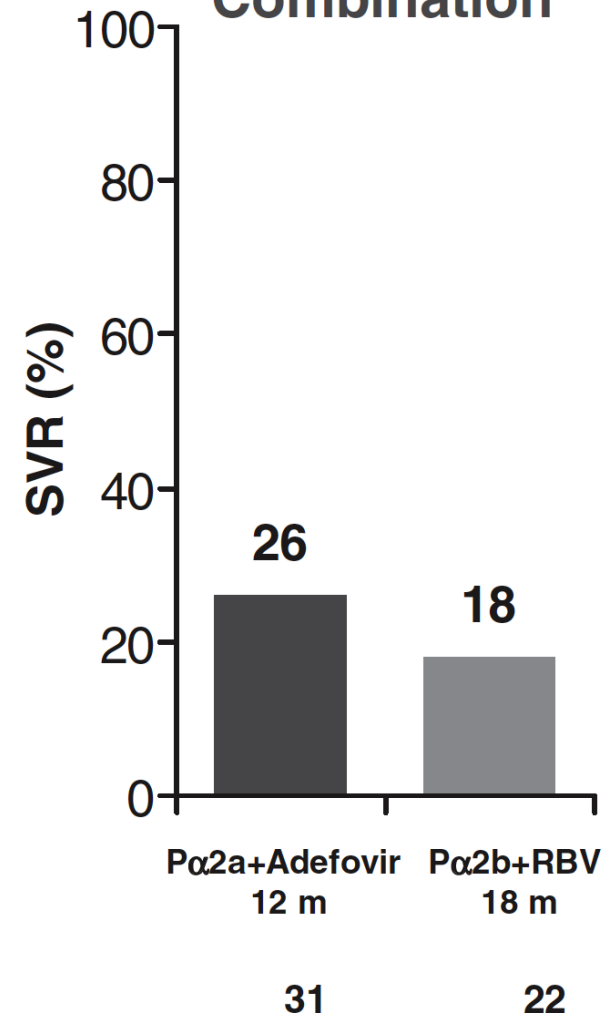
Niro GA, et al. Liver 2001; 21: 254–259

Su CW, et al. Gastroenterology 2006; 130: 1625–35

Monotherapy



Combination



Castelnau C, et al. Hepatology 2006; 44: 728–35.

Erhardt A, et al. Liver Int 2006; 26: 805–10.

Niro GA, et al. Hepatology 2006; 44:713–20.

Gheorghe L, et al. J Gastrointestin Liver Dis 2011; 20: 377–82.

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}

International-Delta-Hepatitis-Intervention-Study 1 (HIDIT-1) trial. Long-term follow-up data were available for 58 out of 77 patients (75%) with a median time of follow-up of 4.5 (0.5-5.5) years and a median 3 visits per patient. Patients treated with ADV alone received retreatment with PEG-IFNa (48% versus 19%; $P = 0.02$) more often. Hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) became negative in six PEG-IFNa-treated patients until the end of long-term follow-up (10%). Sixteen patients tested HDV RNA-negative 6 months after PEG-IFNa treatment who were entered in the long-term follow-up study. Out of these, nine individuals tested HDV RNA-positive at least once during further long-term follow-up, with seven patients being HDV RNA-positive at the most recent visit. Clinical endpoints (liver-related death, liver transplantation, hepatic decompensation, hepatocellular carcinoma) were observed in three PEG-IFNa-treated (8%) and three ADV-treated (14%) patients during posttreatment long-term follow-up with an overall annual event rate of 2.5% (4.9% in cirrhosis). Sequencing confirmed the reap-

Edindiğimiz deneyim

- Klinik değerlendirme
 - HBV statüsü (çoğunlukla baskılanması beklenir)
 - Klinik hızlı gidiş
- Laboratuvar değerlendirme
 - PZR/kc biyopsisinde HD Ag???
- Tedavi ve takip
 - Pegile IFN ve HBV tedavi kararı



Affan kahvesinde
HAYTALI

