

HEPATİT D ENFEKSİYONU: TEDAVİ

Dr.NAZAN TUNA

**Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma
Hastanesi**

SUNUM PLANI

- Hepatit D virüs enfeksiyonuna genel özellikleri
- Hepatit D Tedavisi

GİRİŞ

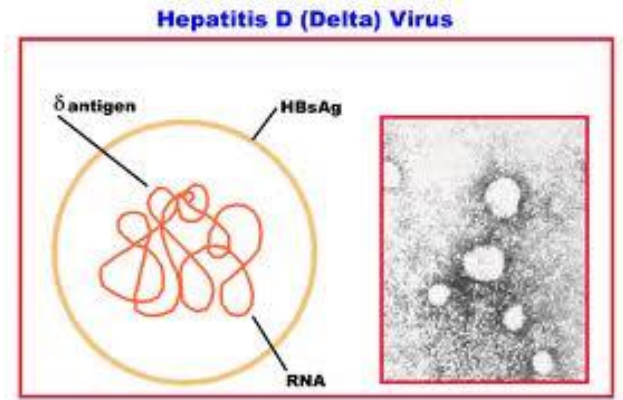
Hepatit D virüs enfeksiyonları

karaciğer hastalıklarına bağlı mortalitenin önemli nedenlerindedir.

GİRİŞ

HDV enfeksiyonu
viral hepatitlerin en az sıklıkta görülen
fakat en şiddetli, siroza hızla ilerleyen
formudur.

Delta virüs



- HBV'ye gereksinim duyan defektif bir virus
- Hepatit B virüsünün varlığında patojenitesini gösterebilmektedir.

HDV infeksiyonunda HBV replikasyonu HDV tarafından suprese olur.

Hastalarda karaciğer harabiyetinin esas nedeni HDV'dur.

Nadiren her iki virüs birlikte replike olur ve her ikisi de karaciğer harabiyetine katkıda bulunur ve bu daha şiddetli karaciğer hastalığı ile sonuçlanır.

[Smedile A, Rosina F, Saracco G, et al. Hepatitis B virus replication modulates pathogenesis of hepatitis D virus in chronic hepatitis D. Hepatology 1991; 13:413.](#)

Bulaş Yolları

- ❖ Perkütan yolla (iv ilaç bağımlılarında) Yüksek risk
- ❖ Kan ve kan ürünleri transfüzyonu yüksek risk
- ❖ Homo ve biseksüel yolla (rektal travma) → düşük risk
- ❖ Maternal -neonatal bulaş riski düşük



Türkiye'de HDV Prevelansı

- Akut HBV infeksiyonlarında
- Batı → %0-11
- Doğu → %20-25

• Güneydoğu Anadolu

Türkiye'de HDV Prevelansı

- Türkiyede yapılan HBVDNA pozitif olgularda HDVRNA sıklığının araştırıldığı bir çalışmada
- Asemptomatik HBV taşıyıcılarında →%1-5
- Akut HBV infeksiyonlarında →%6 -22
- Kronik karaciğer hastalarında →%31-58

Süperinfeksiyon → Daha sık

Hepatit Epidemiyoloji

- Dünyada özellikle sosyoekonomik açıdan geri kalmış ülkelerde endemiktir.

Ancak salgınlarla da seyredebilir.



Hepatit D Klinik Tipleri

Hepatit D' nin klinik bulguları hepatit B' ye ilave oluş şekline göre değişir.

- Akut HBV/HDV koinfeksiyon
- Kronik hepatit B enfeksiyonu veya hepatit B taşıyıcısında akut HDV süperenfeksiyonu
- Kronik HDV enfeksiyonu

HEPATİT D KLİNİK

Akut hepatit B ve akut hepatit D enfeksiyonu beraber ise buna **Koenfeksiyon** denir. %80-90 oranında iyileşir.

Kanda HBsAg pozitif, Anti-HDV IgM(+) + Anti-HBc Ig M, HDV-RNA pozitifdir.

HDV HBV'nin replikasyonunu baskılayabilir ve serumdan HBsAg kaybolabilir. Koenfeksiyonun en iyi göstergesi yüksek titredeki **anti HBc Ig M**'dir.

Karaciğer nekrozu tipik olarak iki pik yapar ve karaciğer enzimleri iki kez yükselir(Bifazik yükselme). İlk enzim yükselmesi B hepatitine, ikinci enzim yüksekliği D hepatitine bağlıdır.

Koenfeksiyon

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.

Koenfeksiyon

Koenfeksiyonda erken antijenemik faz olmayabilir. Akut hepatitin başlangıcından itibaren HDV'ye karşı antikor cevabı yavaş olabilir.

Günler hatta haftalarca gecikebilir.

HBsAg pozitifliği ile başvuran hastada HDV koenfeksiyonunu doğrulamak için uzun süreli takip gerekir.

DELTA SÜPERENFEKSİYONU

Mevcut olan bir kronik B enfeksiyonuna veya hepatit B taşıyıcısına ilave olarak gelişir.

Serumda Anti-HDV IgM + AntiHBc IgG bulunur.

HBsAg pozitif, Anti-HBc IgM negatif olan bir olguda Anti-D IgM , total anti-D, HDV-RNA veya HDAg herhangi birinin pozitifliği ile tanı konur.

DELTA SÜPERENFEKSİYONU

- ALT'de bifazik seyir genellikle görülmez.
- Daha önce HBsAg pozitifliği bilinen bir olguda akut hepatik hasar var ise (ALT üst sınırın 10 kat ve üzeri)

Nedenlerinden biri olarak anti-HDV araştırılmalı ve pozitifliği durumunda **süperenfeksiyon** düşünülmelidir.

Delta enfeksiyonun eklenmesi mevcut B enfeksiyonunu olumsuz etkiler %70-80 oranında kronikleşir.

398 hastanın 158 ay takip edildiđi bir
çalışmada

Koinfeksiyon olan 182
hastanın
% 10 kronikleşme

Süperenfeksiyon
gelişen 216 hastanın
tümü kronikleşmişti

*Buti M, Homs M, Rodriguez-Frias F, Funalleras G, Jardí R, Sauleda S, Tabernero D, Schaper M, Esteban .Clinical outcome of acute and chronic hepatitis delta over time: a long-term follow-up study. J Viral Hepat. 2011;18(6):434-42.

Kronik Delta Hepatiti

B hepatiti seyrinde araya girer ve kronikleşir.

HBsAg, anti-HBc IgG(+), anti-HBc IgM(-),
yüksek titrede total anti-D pozitif
ve

6 aydan fazla süren aşağıdaki belirteçlerden herhangi birinin pozitif bulunması durumunda **kronik hepatit D** düşünülmelidir:

Serum HDV-RNA,
serum HDAg

Kronik Delta Hepatiti

Altıncı ay ve sonrasında şüpheli olgularda karaciğer biyopsisinde HDAg saptanması ile tanı kesinleştirilir.

Altın standart kabul edilir.

Karaciğerde Delta antijeni immunfloresan ve immunperoksidaz boyama yöntemleri ile saptanabilir.



Genotip

➤ 8 genotip

- Genotip-1: Tüm Dünya'da, en ciddi seyirli

*** Kuzey ABD, Avrupa, Orta Doğu

- Genotip-2: Japonya, Tayvan, Yakutia

- Genotip-3: Amazon Havzası, Peru (fulminant hepatit)

- Genotip-4: Japonya, Tayvan

- Genotip 5-8: Afrika (Kuzey Avrupa göçmenleri)

Pascarella S, Negro F. Hepatitis D virus: an update
Liver Int 2010 Jan;31(1):7-21

Genotip

- Ülkemizde yapılmış çalışmalarda neredeyse %100 oranında genotip I saptanmıştır.

Bozdayı AM et al. Arch Virol 149:2115, 2004
Altuđlu I et al. Int J Infect Dis 11:58, 2006

TEDAVİ

- Hepatit D tedavisinde ana amacımız HBV ve HDV her ikisinde suprese etmektir.

Primer hedefimiz; HDV replikasyonunun supresyonudur.

HDV replikasyonun supresyonu ;
Serumda HDVRNA ve karaciğerde HDVAg saptanamaması demektir.

TEDAVİ

- Tedavide ikinci hedefimiz ise HBV enfeksiyonunun eradikasyonu,
- HBsAg nin AntiHBs' ye serokonversiyonudur ki bu çok nadirdir

AntiHBs oluşumu HBV yanında HDV reenfeksiyonunda önleyecektir.

Ancak HDV RNA tespit edilemez düzeyde olsada HBsAg pozitifliği devam ediyorsa HDV reenfeksiyon riski var demektir.

TEDAVİ

1980'lerin başında Kronik Hepatit D tedavisinde çok sayıda ilaç (prednizon, azothioprin, levamizol, adenin arabinozid) denenmiştir ve bu tedavilerin etkisiz olduğu gösterilmiştir.

İnterferonlar ilk kez 1980 ortalarında kullanılmaya başlamıştır.

İnterferonlar halen etkinliği kanıtlanmış tek tedavi seçeneğidir. Peg-interferonlar standart interferondan daha etkilidir.

Akut Delta Hepatit Tedavisi

Akut Delta hepatitinde tedavi, Akut B hepatiti gibidir.

Akut viral hepatitlerin tedavisinde geçerli olan destek tedavisi dışında ek olarak uygulanabilecek özgün tedavisi yoktur.

Fulminant seyire doğru eğilim gösteren olguların karaciğer tranplant merkezlerinde izlenmesi uygundur.

Kronik Hepatit D Tedavisi

Kronik Delta hepatiti kronik viral hepatitlerin en progressif tipidir ve başarılı tedavi önemlidir.

İnterferonlar hepatit D tedavisinde **tek seçenektir.**

Kronik Hepatit D Tedavisi

Tedavide en iyi belirleyici kalıcı viral cevaptır

yani tedavisiz 6 ay sonrası HDV RNA tespit edilemez düzeylerde kalmasıdır.

Son zamanlarda yapılan çalışmada PEG-INF tedavisi ile altı ay sonra tespit edilemez HDV RNA (Sürekli virolojik yanıt =SVR)'a ulaşma oranı oranı %25-30 tespit edilmiştir*.

HDVRNA ölçümünde bir standart olmaması önemli bir sorundur.

*[Benjamin Heidrich](#), [Michael P. Manns](#), [Heiner Wedemeyer](#) .Treatment Options for Hepatitis Delta Virus Infection. [Current Infectious Disease Reports](#) 2013;15: 31-38.

➤ Pegylated interferon kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalarda 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

Kronik Hepatit D Tedavisi

- KHD tedavisinde interferonlar yüksek dozda ve uzun süreli önerilmektedir.
- İnterferon haftada üç gün 9-10 MÜ dozunda veya Pegile-interferon-alfa haftada bir kez
- En az bir yıl süreyle kullanılmalıdır.

Kronik Hepatit D Tedavisi

İnterferonların HDV'e etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir.

İnterferonun HDV'ye etkisi immunmodölatör etkisi yada yardımcı virüs(hepatit B) üzerindeki etkisine bağlı olabilir.

Son zamanlarda yapılan bir çalışmaya göre interferonun HDV'yi hepatosite giriş düzeyinde engellediği öne sürülmektedir.*

*Han Z, Nogusa S, Nicolas E, Balachandran S, Taylor J. Interferon impedes an early step of hepatitis delta virus infection. 2011;6(7):e22415.



Kronik Hepatit D Tedavisi

- Bazı çalışmalara göre yüksek dozda interferon alfa düşük dozdaki ile kıyaslandığında daha etkili olduğu gösterilmiştir.
- Yüksek dozla HDVRNA ve HBV DNA klerensi ve fibrozis HAI skorunda iyileřme daha yüksektir*

Kronik Hepatit D Tedavisi

- Tedaviye yanıt vermeyen hastalarda bir yıldan daha uzun süre interferon alfa kullanımını destekleyen yayınlar vardır.
- *Bazı kontrollü çalışmalarda 2 yıllık interferon tedavisi 1 yıllık tedaviye üstün bulunmamıştır.
- Tedavi süresine hasta temelinde karar verilebilir.

*Gunsar F, Akarca US, Ersoz G, Kobak AC, Karasu Z, Yuce G, Ilter T, Batur Y. Two-year interferon therapy with or without ribavirin in chronic delta hepatitis. Antivir Ther. 2005;10(6):721-6.

Yurdaydin C, Bozkaya H, Karaaslan H, Onder FO, Erkan OE, Yalçın K, Değertekin H, Bozdayi AM, Uzunalimoğlu O. A pilot study of 2 years of interferon treatment in patients with chronic delta hepatitis. J Viral Hepat. 2007 ;14(11):812-6



Tedaviye yanıt tanımları

Biyokimyasal yanıt:

Tam yanıt: Serum ALT düzeyinin normalleşmesi

Kısmi yanıt: Serum ALT düzeyinin bazal değerlerinin yarısına düşmesi

Virolojik yanıt:(6.ayda bakılmalıdır)

Tam yanıt: HDV-RNA'nın saptanamaz düzeye düşmesi

Kısmi yanıt: HDV-RNA'nın bazal seviyesine göre en az bir logaritma azalması

Histolojik yanıt: İnflamasyon ve fibrozda azalma, nekroinflamatuvar skorda iki ve üzerinde azalma olmasıdır.

Başarılı tedavide beklenen seyir sırasıyla

HDV RNA, anti HDV, HBsAg kaybı ve antiHBs pozitifleşmesidir.

Kronik Hepatit D Tedavisi

Transaminazlar bir ay arayla izlenmelidir.

Virolojik yanıt ise altıncı ayda bakılmalıdır.

Birinci yılın sonunda biyokimyasal ve virolojik yanıt alınamayanlarda siroz ve son dönem karaciğer yetmezliğine gidiş hızlıdır.

Kronik Hepatit D Tedavisi

HDV tedavi sürecinin HBsAg düzeyi ile takip edilmesi önerilmektedir.

Çünkü başarılı interferon tedavisi hem HDVRNA hemde HBsAg düzeyindeki düşüşle ilgilidir*
HDVRNA düzeyi ile HBsAg düzeyleri arasında bir korelasyon gözlenmiştir.

* Manesis EK, Schina M, Le Gal F, Agelopoulou O, Papaioannou C, Kalligeros C, Arseniou V, Manolakopoulos S, Hadziyannis ES, Gault E, Koskinas J, Papatheodoridis G, Archimandritis AJ. Quantitative analysis of hepatitis D virus RNA and hepatitis B surface antigen serum levels in chronic delta hepatitis improves treatment monitoring. Antivir Ther. 2007;12(3):381-8.

Kronik Hepatit D Tedavisi

HDV RNA birinci yılda negatif ise tedavi sonlandırılabilir.

Hasta yakın takibe alınır eğer virolojik relaps varsa **özellikle transaminazlar yükselmişse** tedavinin yeniden başlanması önerilir.

Parsiyel virolojik yanıtı olan hastalarda bir yıl sonunda HDVRNA $>2 \log_{10}$ kopya/ml düşüş varsa tedavinin sonlandırılmaması ikinci yılda tedavinin devamı önerilmektedir*

*Yurdaydın C, Keskin O. Kronik delta enfeksiyonunda güncel tedavi yaklaşımları. Viral Hepatit 2013 İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi 2013;393-403.

AntiHDV(+) bir hastada

ALT normal HDVRNA negatif ise testler tekrarlanır sonuçlar aynı ise hasta 6 aylık takiplere alınır.

ALT normal ve HDV-RNA pozitif hastalarda 6 ayın sonrasında HDV RNA pozitifliği devam ediyorsa karaciğer biyopsisi yapılmalıdır.

Biyopside nekroinflamatuvar aktivite 4 ise tedavi başlanmalıdır.

Nekroinflamatuvar aktivite <4 hastalar kronikleşme, siroz ve hepatocellüler CA gibi komplikasyonlar açısından yüksek riskli olduklarından 6 aylık aralıklarla takip

HDV viremisi olan ve yüksek transaminazları olan hastalarda Peg-interferon alfa 2a veya 2b bir yıl süre ile başlanmalıdır.

Kronik Hepatit D Tedavisi

- Tedavinin 6. ayında HDVRNA'nın negatifleşmesi
- veya HDVRNA da >3 log düşüş olması
- **Erken virolojik yanıt**

kalıcı virolojik yanıtın habercisi olabileceği bazı yayınlarda belirtilmiştir.

- Tedavinin kesilmesinden sonra nüks oranı %50-90

Örmeci N. 2003 FCP; 17: 651

Saracco G, Rizzetto M Drugs 1997; 53:74

Kronik Hepatit D Tedavisi

Nükleozit/ nükleotid analoglarının tek başına veya

PEG-Interferon ile kombine edildiğinde ek bir yarar sağlamadığı gösterilmiştir.*

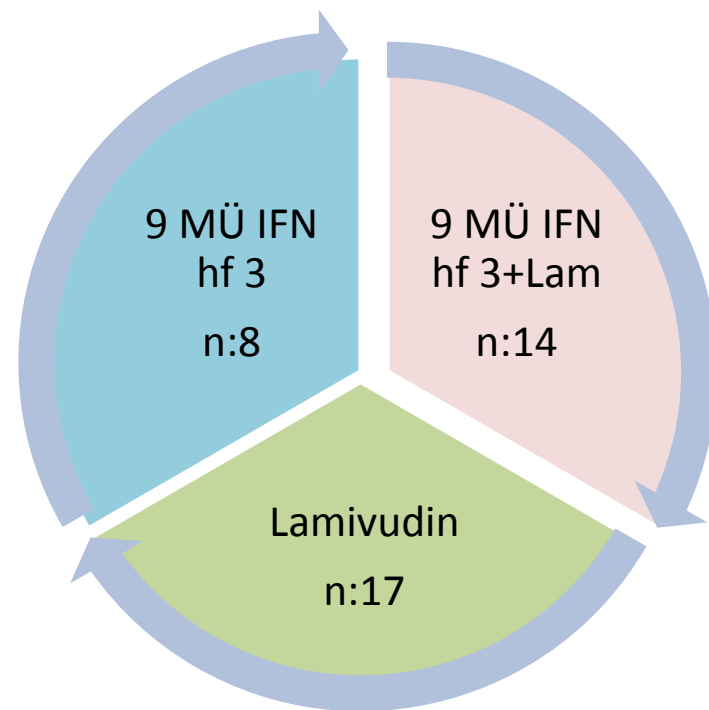
*[Benjamin Heidrich](#), [Michael P. Manns](#), [Heiner Wedemeyer](#) .Treatment Options for Hepatitis Delta Virus Infection. [Current Infectious Disease Reports](#) 2013;15: 31-38.

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. Uzunaliınođlu² 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 daha iyi bulunmuş($p<0.05$).

•Ancak kombinasyon tedavisi IFN monoterapisine üstün bulunmamış



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., Yılmaz 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 negativliği
- Peg IFN + adefovir → 7 hasta (%23)
- Peg IFN + plasebo → 7 hasta (%24)
- Adefovir → ∅

- 72. hf HDV RNA negativliği
- Peg IFN + adefovir → 8 hasta (%26)
- Peg IFN + plasebo → 9 hasta (%31)
- Adefovir → ∅



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, H el ene Le Guillou-Guillemette^{a,b}, Pierre Abgueguen^d, Adeline Pivert^{a,b}, Paul Cal es^{a,e}, Emmanuel Gordien^c, Fran oise Lunel^{a,b,*}

- ❖ 47 yaşıında ♂ hasta
- ❖ Y uksek replikasyonlu HBV+HDV
- ❖ 2 ay Pegile interferon alfa 2a (180 g/hf)
- ❖ HBV seviyesinde yeterli azalma  , 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  g + 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.

- 120 KHD HDVRNA (+) hastada yapılan HIDIT 2 çalışmasında ;bir gruba **PEG INF a2a+Tenofovir** tedavisi verilirken diğer gruba PEG INF a2a+Plasebo verilmesi planlanmıştır.
- 48. hafta sonuçlarına göre tenofovir ile kombine tedavide HDVRNA negatifliği %42 iken ikinci kolda %34 saptanmıştır.

-

- Cihan Yurdaydin, Heiner Wedemeyer Florin A. Caruntu et.al. **Pegylated-Interferon-a-2a plus Tenofovir or Placebo for the treatment of hepatitis delta: First results of the HIDIT- 2 study.** HEPATOLOGY, VOLUME 56, NUMBER 4

Kronik Hepatit D Tedavisi

Tedavide yeni ilaçlar denenmektedir, prenilasyon inhibitörlerinin HDVRNA'yı inhibe ettiği gösterilmiştir*.

Bir diğer ilaç araştırması HDV' nin hepatosite girerken kullandığı reseptöre yöneliktir ve faz 1 çalışmaları sürmektedir.

*Glenn JS, Marsters JC Jr, Greenberg HB. Use of a prenylation inhibitor as a novel antiviral agent. J Virol. 1998 ;72(11):9303-6.

Kronik Hepatit B + anti Delta pozitif hasta

HDVRNA(-)
ALT N

HDVRNA(+)
ALT N

HDVRNA(+)
ALT ↑

Tekrarla, aynı
ise USG ile 6 aylık
takip

3 ayda bir ALT,
HDVRNA
kontrolü

Peg IFNa 2a veya 2b
veya IFNa 2a veya 2b (9 veya
10 MU) ile 1 yıllık tedavi

ALT ↑
HDVRNA (+)
ise tedavi

Tam cevap:
HDVRNA(-)
ALT N

Parsiyel cevap:
HDVRNA ↓ > 2
log
ALT ↑ veya N

Cevap yok:
HDVRNA ↓ < 2 log
ALT N

İlaçsız takip
2 ay ara ile 6 ay

Bir yıl daha tedavi
devamını düşün

Deneyisel
tedavi

ALT ↑ HDVRNA(+)
Tekrar tedavi

ALT N HDV(-)
3-6 ayda bir
kontrol

HDVRNA(+)
ALT N
3 ayda bir HDVRNA,
ALT ↑ ise tedavi
düşün

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.



Teşekkürler