

HIV ENFEKSİYONLU BİR OLGUDA HEPATİT DELTA KOENFEKSİYONU

Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları
Derneği Çalışma Grupları Olgu Tartışmaları,
İstanbul, 18.02.2016

Uzm.Dr.ARZU KANTÜRK

SB.Okmeydanı EAH, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji Kliniği

OLGU

- ▶ F.İ, 35 yaşında erkek hasta, bekar
- ▶ Çağrı merkezinde müşteri temsilcisi
- ▶ **Başvuru Tarihi** : 22.03.2014
- ▶ **Şikayeti** : Gözlerde sararma, idrar renginde koyulaşma
- ▶ **Hikayesi** : Daha öncesinde bilinen sistemik hastalık anamnezi olmayan hasta, 22.03.2014 tarihinde hastanemiz acil servisine gözlerde sararma, idrar renginde koyulaşma şikayeti ile başvurmuş.

OLGU

► Acil serviste yapılan tetkiklerinde;

AST: 2294

ALT: 2461

TB: 18.5 DB: 16.4

GGT: 208

ALP: 133

Amilaz:32

PT/INR : 17.5/(1.49)

Batın USG de safra kesesi cidar kalınlığı artmış, kese lümeni çamur ile dolu olup içerisinde multipl kalkül imajı mevcut (kronik taşlı kolesistit ?). İHSY normal, koledok çapı hafif artmış bulundu.

Genel Cerrahi tarafından ERCP planlanan hasta, öncesinde istenen **antiHIV pozitif ve HBsAg pozitif** bulunması üzerine HIV enfeksiyonu ve akut hepatit ön tanılarla kliniğimize yatırıldı.

OLGU

Öz geçmişi :

- ▶ İlaç kullanımı ve bitkisel ajan kullanımı yok.
- ▶ IV ilaç kullanımı yok.
- ▶ $\frac{1}{2}$ paket/günde sigara 15 yıldır kullanıyor, alkol kullanımı sosyal düzeyde
- ▶ 2 ay önce grip benzeri semptomları olmuş.
- ▶ Son 6 ayda operasyon veya diş tedavisi yok.
- ▶ 13 yıl önce tonsillektomi geçirmiş.
- ▶ Ailede hepatit öyküsü yok.
- ▶ Seksüel yönelimi eşcinsel

OLGU

Fizik Muayene:

- ▶ Genel durum iyi-orta, bilinç açık, koopere, oryante
- ▶ TA: 110/60 mm/Hg, Nb: 76/dk, ateş: 36,6 C
- ▶ Cilt ve skleralar ikterik
- ▶ Sol aksiller ve sağ inguinal 0.5x0.5 çapında birer adet ağrısız, mobil LAP
- ▶ Batında hassasiyet, defans, rebound yok, karaciğer ve dalak nonpalpable
- ▶ Diğer sistem muayeneleri normal.

OLGU-Başvuru Laboratuvar

25.03.2014

KŞ

127 mg/dL

Üre

11 mg/dL

Kreatinin

0.75 mg/dL

AST

909 U/L

ALT

1501 U/L

TB/DB

17.7/15.7 mg/dL

TP/ALB

7.2/3.6 mg/dL

ALP

124 U/L

GGT

157 U/L

LDH

297 U/L

Amilaz

49 U/L

HB

15.4 g/dL

WBC

4180/mm³

PLT

156 000/μL

PTZ/INR

13.6/(1.15)

Sedim 60 dk

14 mm/h

OLGU

Üst Batın MR:

- ▶ Karaciğer boyut kontur ve parankim yapısı tabi
- ▶ İntra ve ekstra hepatik safra yolları normal
- ▶ Safra kesesinde kalküller mevcut.

MR Kolanjiografi de özellik olmaması üzerine genel cerrahi tarafından mekanik ikter düşünülmüdü.

OLGU

Toksik hepatit düşünülmeyen ve mekanik ikterin dışlandığı akut hepatit tablosu olan HBsAg pozitif ve antiHIV pozitif olan hastada;

- ▶ Diğer viral hepatit göstergeleri,
- ▶ HIV açısından CD4, HIV RNA, direnç testi ve
- ▶ Fırsatçı enfeksiyon etkenlerine yönelik testleri istendi.

OLGU

26.03.2014			
HBsAg	(+)	Anti Toxo IgM	(-)
HBeAg	(-)	Anti Toxo IgG	(+)
AntiHBe	(+)	TPHA	(+)
AntiHBc IgM	(-)	VDRL	(+)
AntiHBc IgG	(+)	VDRL Titrasyon	Direkt (+), $\frac{1}{4}$ (-)
Anti Delta total	(+)	CD4	440/mm ³ (%25)
Anti HCV	(-)	HIV RNA	68 100 k/mL
Anti HAV IgM	(-)	HBV DNA	56.6 IU/mL
Anti HAV IgG	(+)	HDV RNA	23 000 k/mL
Anti CMV IgM	(-)	AFP	88 ng/mL
Anti CMV IgG	(+)		

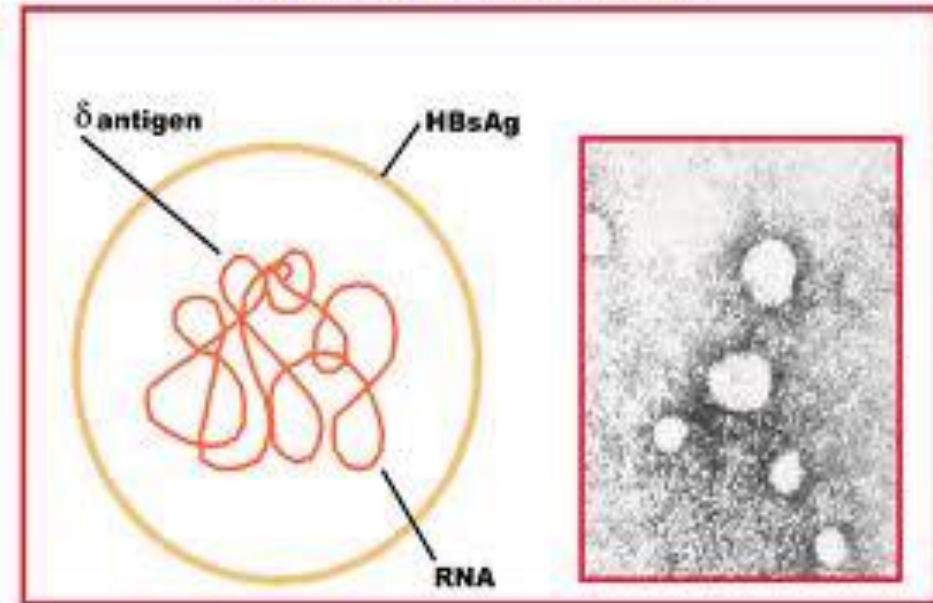
Soru-1

- ▶ Bu aşamada olgumuzda hepatit delta enfeksiyonunun hangi klinik formu düşünülebilir?
- a) Akut hepatit delta koenfeksiyonu
- b) Akut hepatit delta süperenfeksiyonu
- c) Kronik hepatit delta enfeksiyonu alevlenmesi
- d) Sessiz HDV akut enfeksiyonu

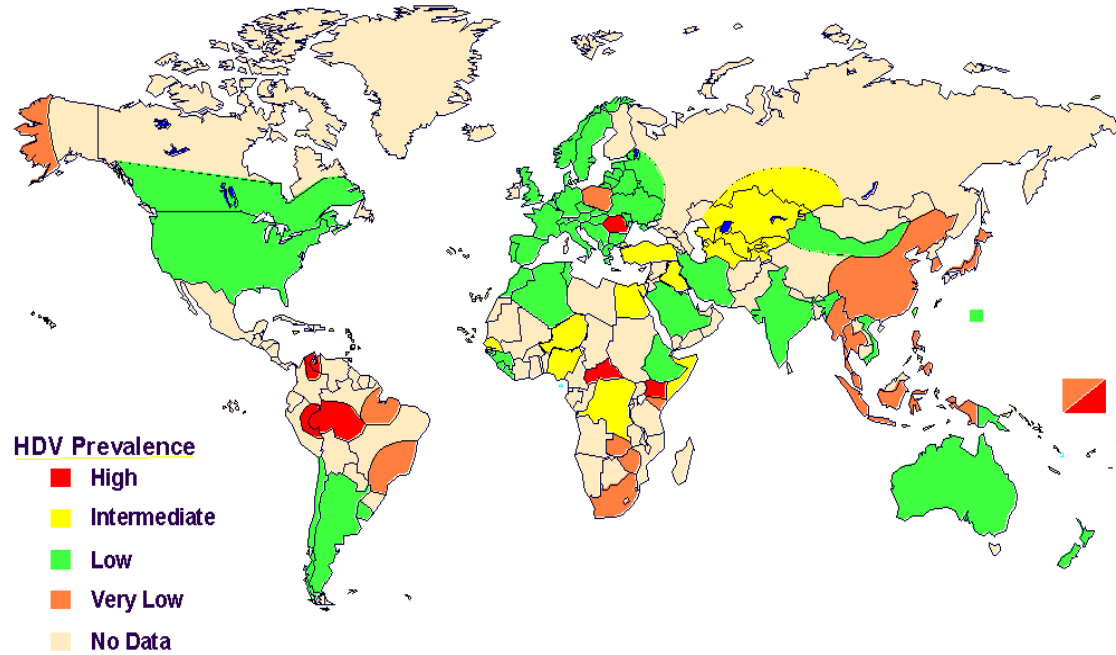
HDV ENFEKSİYONU

- ▶ Hepatit delta virüs, replikasyon için HBV' ye bağımlı olan defektif bir virüstür.
- ▶ Dünyada 15 milyondan fazla kişi, hepatit B enfeksiyonlu kişilerin %5'i HDV ile enfektedir.

Hepatitis D (Delta) Virus



Geographic Distribution of HDV Infection



Dünyada endemik olduğu bölgeler;
Akdeniz ülkeleri, Doğu Avrupa, Orta Doğu, Orta Asya,
Orta Afrika ve Amazon bölgesidir.
TR orta endemik bölgededir.

HDV ENFEKSİYONU

► HDV enfeksiyonunun muhtemel seyir şekilleri:

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

Akut HDV Enfeksiyonu

- ▶ Akut HDV enfeksiyonu, üç farklı şekilde gözlenebilir.
 - ❑ Akut HDV koenfeksiyonu
 - ❑ Akut HDV süperenfeksiyonu
 - ❑ Sessiz HDV akut enfeksiyonu (karaciğer transplantasyon hastalarında görülür)

Akut HDV Koenfeksiyonu

- ▶ Hepatit B ve hepatit delta enfeksiyonunun aynı anda alınmasıdır.
- ▶ Klinik olarak akut HBV'den farklılık görülmez.
- ▶ Ancak, daha ağır, fulminan riski akut HBV'den fazla (%2-20)
- ▶ Transaminazlar 2-5 hafta ara ile iki defa yükselme gösterir.
- ▶ Birinci yükselme HBV, ikinci yükselme HDV enfeksiyonuna bağlanmaktadır.
- ▶ Kronikleşme oranı HBV ile aynıdır (%2-7)

Akut HDV Koenfeksiyonu

- ▶ HBsAg, antiHBc IgM, antiHDV IgM, HDV RNA pozitifdir.
- ▶ Koinfeksiyon sırasında HDV, HBV'nin replikasyonunu baskılayabilir ve serumdan HBs Ag kaybolabilir.
- ▶ HBs Ag kaybolması halinde tanı anti HBc IgM pozitifliği ile konur.

Akut HDV Süperenfeksiyonu

- ▶ HBV ile kronik enfekte kişilerin sonradan HDV ile enfekte olmasıdır.
- ▶ Ciddi seyirli akut enfeksiyondur. HBsAg taşıyıcılarında gelişen süperenfeksiyonda %50-70 klinik akut hepatit tablosu görülür.
- ▶ Koinfeksiyonda görülen bifazik seyir süperenfeksiyonda yoktur.
- ▶ HBsAg pozitif, Anti-HBc IgM negatif olan bir olguda anti-HDV IgM, anti-HDV, HDV-RNA veya HDAg den herhangi birinin pozitifliği ile tanı konur.

Akut HDV Süperenfeksiyonu

- Süperenfeksiyonda da akut HBV'ye göre daha sık fulminan hepatit (%10-20) gelişir.
- ▶ Süperenfeksiyonun koinfeksiyondan en önemli farkı akut infeksiyon sonrası daha sık kronikleşme (%80) ve siroz görülmesidir.
- Kronikleşen olgularda transaminazlarda persistan yükselme olur.
- % 20-60 olguda → 6 yıl içinde siroz

Kronik HDV Enfeksiyonu

- ▶ HBsAg, antiHDV pozitif ve antiHBc IgM negatif bir olguda 6 aydan fazla süren HDV-RNA ve HDVAg den birinin pozitif bulunmasıdır.
- ▶ Altıncı ay ve sonrasında şüpheli olgularda karaciğer biyopsisinde HDVAg saptanması ile tanı kesinleştirilebilir.

OLGU-Akut Delta Süperenfeksiyonu

07.04 2014 (2.hf)	WBC	HB	PLT	ALT	AST	TB	ALP	GGT	TP/ALB	PTZ/INR	CD4
	7700	15.4	130 000	172	153	13	147	102	7.0/3.5	11/0.9	405 (%15)

- Sifiliz için Benzatin Penisin G 2.4 IU haftada bir,3 kez verilmek üzere başlandı.
- ARV direnç analizinde tüm antiviraller hassas bulundu.
- Transaminaz ve bilirubin değerleri gerileyen hasta 08/04/2014 tarihinde taburcu edildi.

OLGU-TABURCU SONRASI TAKİP

Takip	PLT	ALT	AST	TB	GGT	TP/ALB	AFP	PTZ INR	HBV DNA IU/mL	HDV RNA k/mL	HIV RNA k/mL	CD4
1.Ay	110 000	131	77	3.5	343	8.2/4.5	9.1					
2.Ay	119 000	59	38	1.2	151	8.2/4.4			27.3	65 500	41 500	542 (%16)
3.Ay	92 000	114	59	0.9	206	7.7/4.1	3.1					
5.Ay	70 000	394	191	0.9	316	8.4/4.3		11.9 1.05	104		33 600	433 (%19)
6.Ay	40 000	608	277	1.2	595	8.4/4.2	3.6	12.2 1.07	45	35 000 000	46 300	463 (%22)

OLGU

- ▶ HDV enfeksiyonunda alevlenme gelişen hasta takibinin 6. ayında tekrar yatırıldı. (Kronik delta enfeksiyonu olarak kabul edildi).
- ▶ Genel durum iyi, şikayeti yoktu, FM normaldi. INR de yükselme saptanmadı.

OLGU

- ▶ Batın USG:
 - Karaciğer boyutu artmış (162mm) , parankimde yer kaplayan lezyon gözlenmedi.
 - Safra kesesinde çok sayıda kalkül mevcut, duvar kalınlığı normal, İHSY normal
 - Dalak boyutu hafif artmış (129 mm)
 - Asit saptanmadı.
- ▶ Portal ven doppler USG: Portal HT saptanmadı.
- ▶ Gastroskopi de varis izlenmedi.

OLGU

Takip	PLT	ALT	AST	TB	GGT	TP/ALB	PTZ INR
7.Ay	110 000	208	128	1.2	473	8.5/3.8	13.1 1.14

Karaciğer biyopsisi :

- Orta derecede aktiviteli kronik hepatit
- HAI: 9/18
- Fibrozis: 2/6

Soru-2

HIV ile koenfekte kronik hepatit delta enfeksiyonu olan olgumuzda karaciğer biyopsi sonucu ile öncelikle hangi tedavi planlanmalıdır?

- a. Konvansiyonel İnterferon
- b. Pegile-interferon
- c. Tenofovir
- d. Tenofovir bazlı antiretroviral tedavi

OLGU-TAKİP

Hepatit delta enfeksiyonu için planlanan Peg-INF tedavisinden önce HIV açısından virolojik ve immunolojik kontrolün sağlanması amacıyla;

- ▶ Takibinin 7. ayında TDF/FTC/LPV/r başlandı.
(28.10.2014)

OLGU-TAKİP

Takip	PLT	ALT	AST	TB	GGT	TP/ALB	AFP	PTZ	HBV DNA IU/mL	HDV RNA k/mL	HIV RNA k/mL	CD4
ART 2.Ay	155 000	62	40	0.6	213	8.5/4.1		11.6 1.04			82	
ART 3.Ay	198 000	41	29	0.6	140	8.2/4.1	2.6		<20		55	588 (%25)
ART 4.Ay	205 000	37	30	0.6	99	8.3/4.2			<20	104 000	<20	669 (%26)

CD4:669 HIV RNA <20 olan hastaya ART'nin
5.ayında PegileINF alfa 2a başlandı. (13.03.2015)

OLGU-TAKİP

Takip	WBC	PLT	ALT	AST	TB	GGT	TP/ALB	AFP	HBs Ag	HBV DNA IU/mL	HDV RNA k/mL	HIV RNA k/mL	CD4
INF 1.Ay ART 6.Ay	5100	147 000	72	45	0.4		7.6/4.1			44	71 900	<20	513 (%28)
INF 3.Ay	4800	118 000	57	38	1.0	130				<20	<1500	<20	
INF 6.Ay	5800	150 000	44	36	0.8	78	8.0/4.4	5.6		<20	<1500	<20	
INF 10.Ay	5800	155 000	39	35	0.7	66	8.0/4.6		(+)	<20	<1500	<20	481 (%25)

OLGU-TAKİP

- ▶ Halen Pegileinterferon tedavisinin 10. ayında olan hastada tedavi iyi tolere edildi.
- ▶ Tedavi sırasında her hangi bir yan etki gelişmedi.
- ▶ Doz ayarı veya tedavinin kesilmesini gerektiren trombositopeni, lökopeni tablosu, tiroid disfonksiyonu gözlenmedi.
- ▶ INF tedavisi sırasında HIV viral yükte artış veya CD4 sayısında belirgin düşme izlenmedi.

KHD Enfeksiyonu Tedavi ve İzlemi

- ▶ Günümüzde, kr. hepatit delta enfeksiyonunun tedavisinde etkinliği onaylanmış tek ilaç interferon alfa dır.
- ▶ Pegile-interferon-alfa haftada bir kez en az 1 yıl süreyle kullanılmalıdır.
- ▶ ALT yüksek ve HDV RNA (+) kompanse evrede karaciğer hastalığı olan tüm hastalar tedavi edilmelidir.

KHD Enfeksiyonu Tedavi ve İzlemi

- ▶ Tedavi sırasında şiddetli ALT alevlenmeleri ve sirotik hastalarda dekompanseasyon görülebildiği için yakın izlem gerekir.
- ▶ Tedavide ideal amaç, HDV RNA, antiHDV, HBsAg kaybı ve antiHBs pozitifleşmesidir.
- ▶ Ancak tedavi alan hastalarda saptanamayan HDV RNA ve histolojide iyileşme ile birlikte tedavi sonu kalıcı virolojik cevap %25-40 oranında görülür.

KHD Enfeksiyonu Tedavi ve İzlemi

- ▶ Transaminazlar bir ay ara ile izlenmeli, virolojik yanıt 3.- 6.- 12. ayda değerlendirilmelidir.
- ▶ Tedavinin 6.ayında HDV RNA (-) olması veya 3 log dan fazla düşüş olması kalıcı yanıtın prediktörü olarak görülmüştür.

HDV Tedavi Algoritmi

HDV RNA (+)

ALT ↑

Pegileinterferon ile 1 yıllık tedavi

Tam Yanıt:

HDV RNA (-) ALT N

ilaçsız takip, 6
ay süreyle, 2
ayda bir izlenir

Parsiyel Yanıt:

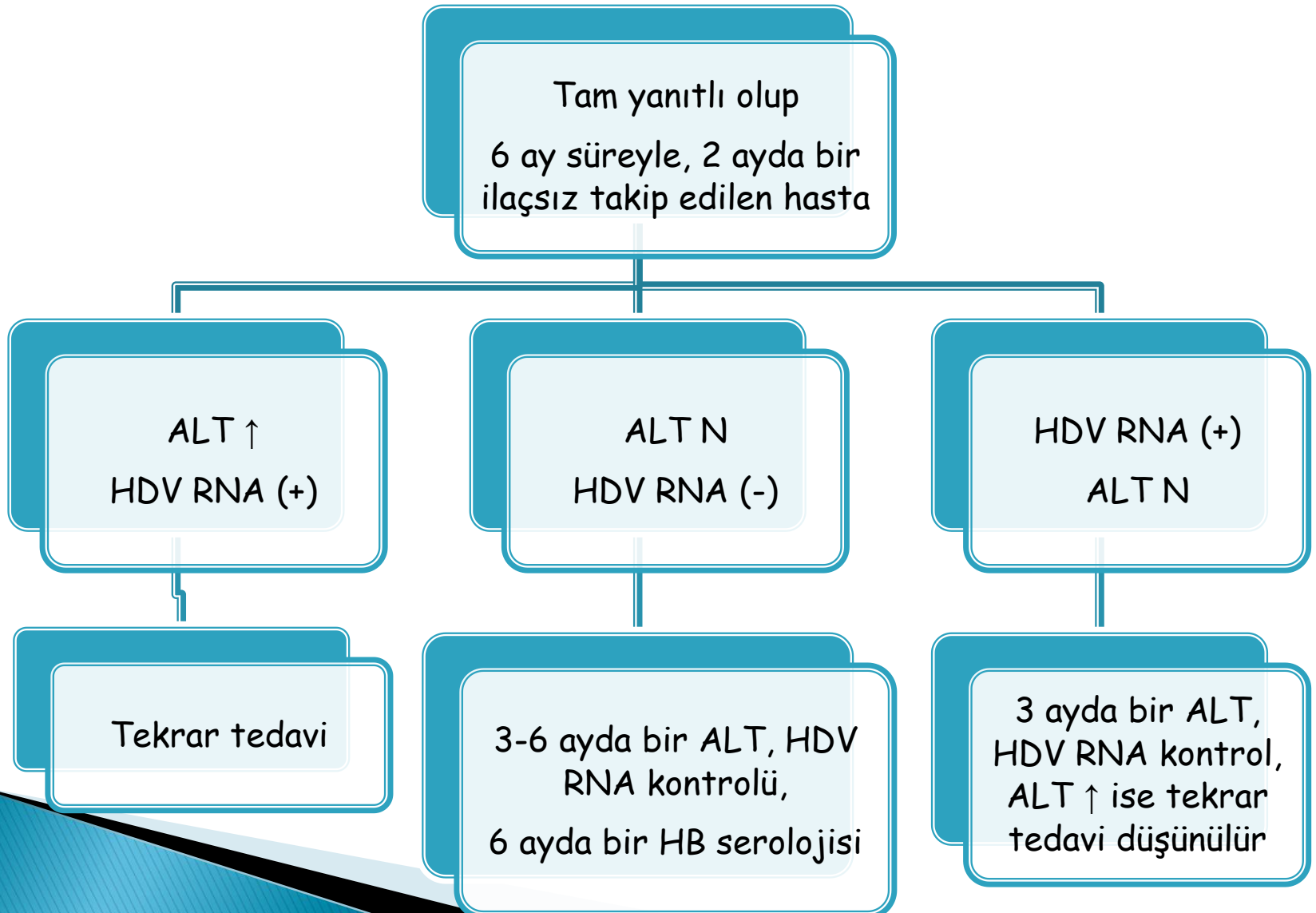
HDV RNA ↓ > 2 log

1 yıl daha tedavi devamı düşünülür, 2. yıl
sonunda tam yanıt veya parsiyel yanıtta aynı
algoritma uygulanır.

Yanıt olmaması:

HDV RNA ↓ < 2 log,
ALT ↑

HDV Tedavi Algoritmi



HIV-HDV Koenfeksiyonu

- HIV enfekte hastalarda, delta hepatitinin prevalansı, epidemiyolojisi, virolojik profili ve doğal seyri ile ilgili bilgiler sınırlıdır.
- Ortak geçiş yolları nedeniyle HIV enfekte kişiler HDV için daha fazla risk altındadır.
- Avrupa'da HIV enfekte hastaların %10'u HBsAg(+) ve bunların %15'i HDV ile superenfektidir.
- En yüksek prevalans hızı IV ilaç kullanıcıları arasındadır.

HIV-HDV Koenfeksiyonu

- ▶ HDV enfeksiyonu, HIV enfekte hastalarda yüksek oranda siroz, karaciğer yetmezliği ve ölüm ile ilişkili bulunmuştur.

Fernandez-Montero JV1, Visco E, et al. Hepatitis delta is a major determinant of liver decompensation events and death in HIV-infected patients. Clin Infect Dis 2014; 58: 1549-1553.

HIV-HDV Koenfeksiyonu

- HIV-HDV koenfeksiyonunda siroz, hepatik alevlenmeler, dekompanseasyon ve ölüm hızı HIV HBV koenfeksiyonuna göre belirgin olarak yüksektir.
- HIV-HBV koenfekte hastalarda HDV enfeksiyonu, ART'ye karşı klinik, virolojik ve immunolojik cevapları etkilememektedir.

Sheng W, Hung C, Kao J, et al. Impact of hepatitis D virus infection on the long-term outcomes of patients with hepatitis B virus and HIV coinfection in the era of highly active antiretroviral therapy: a matched cohort study. Clin Infect Dis 2007;44:988-95.

Hepatitis Delta Is a Major Determinant of Liver Decompensation Events and Death in HIV-Infected Patients

José Vicente Fernández-Montero,¹ Eugenia Vispo,¹ Pablo Barreiro,¹ Rocío Sierra-Enguita,¹ Carmen de Mendoza,^{1,2} Pablo Labarga,¹ and Vincent Soriano¹

¹Department of Infectious Diseases, Hospital Carlos III; and ²Department of Internal Medicine, Puerta de Hierro Research Institute and Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, Spain

Fernandez-Montero ve ark. 2014 yılında yayınladıkları bir çalışmada;

HIV koenfekte kişilerde, hepatit deltanın diğer hepatit virüsleri içerisinde karaciğer dekompanseasyonu ve ölümün en önemli belirleyicisi olduğunu bildirmişlerdir.

Hepatitis Delta Is a Major Determinant of Liver Decompensation Events and Death in HIV-Infected Patients

José Vicente Fernández-Montero,¹ Eugenia Vispo,¹ Pablo Barreiro,¹ Rocío Sierra-Enguita,¹ Carmen de Mendoza,^{1,2} Pablo Labarga,¹ and Vincent Soriano¹

¹Department of Infectious Diseases, Hospital Carlos III; and ²Department of Internal Medicine, Puerta de Hierro Research Institute and Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, Spain

- ▶ Hepatit B, C, D virüsleri ile koenfekte 1147 HIV pozitif hastada, karaciğer ilişkili mortalite ve dekompanseasyon olayları (asit, varis kanaması, ensefalopati ve /veya HCC) retrospektif olarak değerlendirilmiş.
- ▶ Ortalama yaş 42, %81 erkek, %46 IV ilaç kullanıcısı, %85 ART alıyor, ortalama takip süresi 81 ay

Hepatitis Delta Is a Major Determinant of Liver Decompensation Events and Death in HIV-Infected Patients

José Vicente Fernández-Montero,¹ Eugenia Vispo,¹ Pablo Barreiro,¹ Rocío Sierra-Enguita,¹ Carmen de Mendoza,^{1,2} Pablo Labarga,¹ and Vincent Soriano¹

¹Department of Infectious Diseases, Hospital Carlos III; and ²Department of Internal Medicine, Puerta de Hierro Research Institute and Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, Spain

- 521(%45)'si antiHCV pozitif
- 85(%7)'si HBsAg pozitif
- 17(%1.5) antiHDV pozitif
- 524(%46) HIV monoenfekte kontrol grubu
- 233 HIV-HCV koenfekte hasta, hepatit C için tedavi almış ve %45'inde kalıcı virolojik cevaba ulaşılmış.

Hepatitis Delta Is a Major Determinant of Liver Decompensation Events and Death in HIV-Infected Patients

José Vicente Fernández-Montero,¹ Eugenia Vispo,¹ Pablo Barreiro,¹ Rocío Sierra-Enguita,¹ Carmen de Mendoza,^{1,2} Pablo Labarga,¹ and Vincent Soriano¹

¹Department of Infectious Diseases, Hospital Carlos III; and ²Department of Internal Medicine, Puerta de Hierro Research Institute and Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, Spain

- ▶ Totalde, 15 hasta karaciğer ilişkili komplikasyonlardan kaybedilmiş, 26'sında hepatik dekompanasyon gelişmiş.
- ▶ Çalışmanın sonucunda, **HDV enfeksiyonu ART alan HIV enfekte hastalarda** karaciğer ilişkili morbidite veya mortalitenin yüksek oranı (**7.5 kat artış**) ile ilişkili bulunmuş.

Hepatitis delta in HIV-infected individuals in Europe

Vincent Soriano^a, Daniel Grint^b, Antonella d'Arminio Monforte^c, Andrzej Horban^d, Clifford Leen^e, Eva Poveda^a, Francisco Antunes^f, Stephane de Wit^g, Jens Lundgren^{h,i}, Juergen Rockstroh^j and Lars Peters^h

Soriano ve ark.'nın 2011' de AIDS dergisinde yayınlanan, Avrupa'da HIV enfekte kişilerde hepatit deltanın değerlendirildiği çalışmada;

- EuroSIDA kohortundan alınan 422 HBsAg (+) hasta üzerinden gerçekleştirilmiş.
- EuroSIDA (Avrupa'da 16 597 HIV (+) hastanın katıldığı prospektif gözlemsel bir çalışma)
- Bu kohortta olguların %7.9'u HBsAg (+)

Hepatitis delta in HIV-infected individuals in Europe

Vincent Soriano^a, Daniel Grint^b, Antonella d'Arminio Monforte^c, Andrzej Horban^d, Clifford Leen^e, Eva Poveda^a, Francisco Antunes^f, Stephane de Wit^g, Jens Lundgren^{h,i}, Juergen Rockstroh^j and Lars Peters^h

- 422 HBsAg (+) hastanın 61'inde (%14.5) antiHDV (+)
- IV ilaç bağımlılığı , Güney ve Doğu Avrupa'da yaşama antiHDV (+) grupta, antiHDV (-) gruba göre belirgin olarak yüksek bulunmuş.
- AntiHDV (+) hastaların %87'sinde HDV RNA saptanabilmiş. Median 1.76×10^7 k/mL

Variable	All HBsAg-positive patients	HDVAb-positive	HDVAb-negative	<i>P</i>
<i>N</i> (%)	422	61 (14.5)	361 (85.5)	
Median age (years)	37	34	38	0.0007
Male (%)	84.1	72.1	86.1	0.0056
White ethnicity (%)	357 (84.6)	54 (88.5)	303 (83.9)	0.36
Risk group (%)				<0.0001
MSM	213 (50.5)	7 (11.5)	206 (57.1)	
IDU	104 (24.6)	44 (72.1)	60 (16.6)	
Heterosexual	67 (15.9)	6 (9.8)	61 (16.9)	
Others	38 (9.0)	4 (6.5)	34 (9.4)	
HIV parameters				
Median CD4 cell count (cells/ μ l)	285	281	294	0.53
Median nadir CD4 cell count (cells/ μ l)	142	143	141	0.90
Median plasma HIV-RNA (log-copy/ml)	2.7	2.7	2.7	0.77
Patients on HAART (%)	310 (73.5)	41 (67.2)	269 (74.5)	0.23
Patients on lamivudine, tenofovir or emtricitabine (%)	299 (70.9)	41 (67.2)	258 (71.5)	0.50
Viral hepatitis markers				
HCV-Ab positive (%)	119 (28.2)	43 (70.5)	76 (21.1)	<0.0001
Serum HBV-DNA-positive (%)	61	59	63	0.54
Median HBV-DNA (IU/ml)	19 346	949	24 522	0.003
Serum HBV-DNA >10 ⁷ IU/ml (%)	17	11	20	0.11
HBV genotypes (%)				<0.0001
D	39	50	12	<0.01
A	56	27	78	<0.01

Hepatitis delta in HIV-infected individuals in Europe

Vincent Soriano^a, Daniel Grint^b, Antonella d'Arminio Monforte^c, Andrzej Horban^d, Clifford Leen^e, Eva Poveda^a, Francisco Antunes^f, Stephane de Wit^g, Jens Lundgren^{h,i}, Juergen Rockstroh^j and Lars Peters^h

- ▶ Delta hepatit hastaları, diğer HBsAg (+)'lere göre daha düşük HBV DNA düzeyleri gösterirken, HBV genotip D hastalarında HDV 'nin HBV üzerine inhibitör etkisi tanımlanmamış.
- ▶ Hepatit deltanın, **AIDS 'e progresyonla ilişkili olmadığı halde karaciğer ilişkili mortaliteyi arttırdığı** sonucuna varılmış.

HIV-HDV Koenfeksiyonu

- Tenofovirin, son zamanlarda HIV-HDV koenfekte hasta serilerinde uzun dönem kullanımı ile HDV RNA' nın supresyonu ve fibroziste iyileşme ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir.

Sheldon J, Ramos B, Toro C, et al. Does treatment of hepatitis B virus (HBV) infection reduce hepatitis delta virus (HDV) replication in HIV-HBV-HDV-coinfected patients? *Antivir Ther* 2008; 13:97-102.

Martin-Carbonero L, Teixeira T, Poveda E, et al. Clinical and virological outcomes in HIV-infected patients with chronic hepatitis B on long-term nucleos(t)ide analogues. *AIDS* 2010; 25:73-79.

Soriano V1, Vispo E, Sierra-Enguita R, et al. Efficacy of prolonged tenofovir therapy on hepatitis delta in HIV-infected patients. *AIDS* 2014.

HIV-HDV Koenfeksiyonu

- ▶ Famsiklovir, adefovir, lamivudin ve entekavir HDV enfeksiyonu tedavisinde denenmiş fakat yararları gösterilememiştir.
- ▶ Bu sonucun ana nedeni, nükleotid veya nükleozid analoglarının HBV DNA sentezini inhibe etmeleri ve HDV'nin ihtiyaç duyduğu HBsAg sentezi üzerine etkilerinin olmamasıdır.
- ▶ Tenofovirin;
 - ☐ HBV replikasyonunu,
 - ☐ Viral nükleokapsidlerin nükleusa dönüşünü ve
 - ☐ Virüsün kandan hücreye girişini azaltarak

İndirekt etki ile HBsAg sentezini azalttığı düşünülmektedir.

Wursthorn K, Lutgehetmann M, Dandri M, et al. Peginterferon alpha-2b plus adefovir induce strong cccDNA decline and HBsAg reduction in patients with chronic hepatitis B. Hepatology 2006; 44 (3): 675-684

Efficacy of prolonged tenofovir therapy on hepatitis delta in HIV-infected patients

Vincent Soriano^{a,b}, Eugenia Vispo^a, Rocío Sierra-Enguita^a,
Carmen de Mendoza^c, José V. Fernández-Montero^a,
Pablo Labarga^a and Pablo Barreiro^{a,b}

- 2014 yılında AIDS dergisinde yayınlanan bir çalışmada, HIV-HDV koenfekte hastalarda uzun dönem verilen tenofovir tedavisinin etkisi araştırılmış.
- **19** HIV-HDV koenfekte hasta, retrospektif olarak değerlendirilmiş.
- Tümü HDV için viremik, 11'i HBV için viremik

Efficacy of prolonged tenofovir therapy on hepatitis delta in HIV-infected patients

Vincent Soriano^{a,b}, Eugenia Vispo^a, Rocío Sierra-Enguita^a,
Carmen de Mendoza^c, José V. Fernández-Montero^a,
Pablo Labarga^a and Pablo Barreiro^{a,b}

- 58 ay median tenofovir kullanımı sonrası tümünde HBV DNA, 10(%53)'unda HDV RNA negatif olmuş.
- Kalan 9 HDV viremik hastada, HDV RNA 'da median düşme 2.4 log k/mL

Efficacy of prolonged tenofovir therapy on hepatitis delta in HIV-infected patients

Vincent Soriano^{a,b}, Eugenia Vispo^a, Rocío Sierra-Enguita^a,
Carmen de Mendoza^c, José V. Fernández-Montero^a,
Pablo Labarga^a and Pablo Barreiro^{a,b}

- ▶ HDV RNA negatifliğine ulaşan 10 hastanın 6(%60)'sında transient elastografi ile ölçülen karaciğer sertliğinde %30'un üzerinde azalma gözlenirken, HDV viremik kalan hastalarda karaciğer sertliğinde değişme olmamış.
- HBsAg titrasyonunda değişiklik gözlenmemiş.
- HDV RNA negatif olan hastalardan 3'ünde HBsAg seroklirensi görülmüş.

Efficacy of prolonged tenofovir therapy on hepatitis delta in HIV-infected patients

Vincent Soriano^{a,b}, Eugenia Vispo^a, Rocío Sierra-Enguita^a,
Carmen de Mendoza^c, José V. Fernández-Montero^a,
Pablo Labarga^a and Pablo Barreiro^{a,b}

- Çalışmanın sonucunda; uzun dönem tenofovir tedavisinin HDV-HIV koenfekte hastalarda **HBV DNA supresyonu** yanısıra, HDV RNA' da belirgin azalma ve karaciğer fibrozisinde **düzelme** sağladığı vurgulanmış.

British HIV Association guidelines
for the management of
hepatitis viruses in adults infected
with HIV 2013



HIV-HDV koenfeksiyonu BHIVA Önerileri:

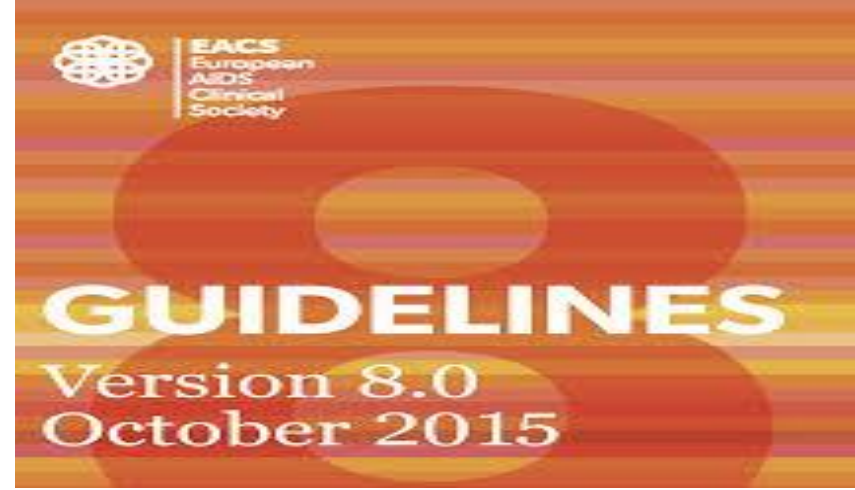
- ▶ HIV-HDV koenfeksiyonlu hastalarda, karaciğer hastalığına hızlı progresyon, siroz ve HCC gelişimi sık olduğundan bu hastalar pegileinterferon tedavisi için adaydır.
- ▶ Tüm HBsAg(+) hastalara antiHDV bakılmalı, yıllık olarak ve ALT yüksekliği durumunda tekrarlanmalıdır.

British HIV Association guidelines
for the management of
hepatitis viruses in adults infected
with HIV 2013



- ▶ HIV-HDV koenfeksiyonlu hastalarda, HBV DNA saptanabilir düzeyde ise tenofovir, ART'nin bir parçası olarak veya ART'ye ek olarak verilmelidir.

EACS 2015 HIV- HDV Koenfeksiyonu Önerileri



- ▶ Delta virüs koenfeksiyonu ve belirgin fibrozisi olan ($\geq$ F2) hastalarda, **uzun dönem (> 18 ay)** peg-INF ile tedavi düşünülmeli ve HBV DNA yükünü azaltmak için beraberinde tenofovir bazlı ART verilmelidir.

HIV-HDV Koenfeksiyonu

- ▶ 1 yıllık Peg-INF tedavisi ile HIV(-) hastalarda KVV %25-40 'tır.
- ▶ HIV enfekte hastalardaki küçük olgu serilerinde Peg-INF ile tedavide benzer sonuçlar gösterilmiştir.

Bar-Magen T, Rick F, Poveda E *et al.* Clearance of serum HDV-RNA in a Cohort of Patients with Delta Hepatitis According to HIV Status. *European AIDS Conference (EACS)*. Belgrade, Serbia, 2011 [Abstract P13.3/2].

Efficacy of pegylated interferon alpha-2b for the treatment of chronic delta hepatitis in a patient co-infected with HIV

Rosa, Isabelle; Costes, Laurent; Garrait, Valérie; Chousterman, Michel

Rosa ve ark. 2005 yılında yaptıkları olgu sunumunda PegINF ile tedavi ettikleri HDV-HIV koenfekte bir hastada tedavinin etkinliği değerlendirilmiş.

- ▶ 26 y kadın hasta, HIV (+), 1 yıldır ZDV+ddl+EFV tedavisi alıyor.
- ▶ CD4: 350 HIV RNA(-) ALT:68 HBsAg(+)
HBeAg(-) HBV DNA > 10⁶ k/mL
AntiHDV(+) HDV RNA(+)
Karaciğer biyopsisi: A3,F3

Efficacy of pegylated interferon alpha-2b for the treatment of chronic delta hepatitis in a patient co-infected with HIV

Rosa, Isabelle; Costes, Laurent; Garrait, Valérie; Chousterman, Michel

- ▶ ZDV+EFV tedavisine Lamivudin eklenmiş, ddl kesilmiş.
- ▶ Lamivudin tedavisinden 3 ay sonra HBV DNA(-), HDV RNA halen (+) olan hastaya Peg-INF alfa2b başlanmıştır.
- ▶ Peg-INF alfa2b ciddi asteni nedeniyle 18 ayda kesilmiş.

Efficacy of pegylated interferon alpha-2b for the treatment of chronic delta hepatitis in a patient co-infected with HIV

Rosa, Isabelle; Costes, Laurent; Garrait, Valérie; Chousterman, Michel

- ▶ Tedavi sonunda ve tedavi sonlandıktan 38 hf. sonra HBV DNA(-), HDV RNA(-), ALT normal, HIV RNA(-), HBsAg(+) bulunmuş.
- ▶ Tedavi iyi tolere edilmiş, asteni, lökopeni ve orta düzeyde CD4 düzeyinde düşme dışında yan etki olmamış.
- ▶ Bu tedavi HIV-HDV koenfekte hastalarda verilen ilk Peg-INF tedavisi olarak bildirilmiş.

Treatment of chronic hepatitis D with interferon alpha-2b in patients with human immunodeficiency virus infection

Massimo Puoti¹, Stefania Rossi¹, Maria Antonia Forleo¹, Serena Zaltron¹, Angiola Spinetti¹,
Valeria Putzolu¹, Anna Rodella² and Giampiero Carosi¹

¹Department of Infectious Diseases, University of Brescia and ²Third Laboratory of Clinical Chemistry, Hospital of Brescia, Brescia, Italy

Puoti ve ark. 1998 yılında, HIV- HDV koenfekte hastalarda, INF-alfa'nın etkinliğini, tolerabilitesini değerlendirmek ve HIV(-) hastalarla karşılaştırmak amacıyla;

- ▶ Ciddi immün yetmezliği olmayan 16 HIV(+)
- ▶ 21 HIV(-)

Hastada açık uçlu kontrolsüz bir çalışma gerçekleştirmiş.

- ▶ Tüm hastalar 6 ay 10MÜ/hf/3 kez devamında 6 ay 6MÜ, hf/3 kez INF-alfa 2b ile tedavi edilmiş.
- ▶ ALT, en az %50 azalan hastalar 1 yıl daha 3MÜ/hf/3kez tedavi almış.

	HIV(+) n=16	HIV(-) n=21
1. Yılda ALT Normalizasyonu	%19	%14
2. Yılda ALT Normalizasyonu	%12	%9
YE ve İntolerans Nedeniyle Tedavi Kesilmesi	%25	%14
Tedavi kesildikten 2 Yıl sonra Tam Biyokimyasal, Virolojik (HBsAg serokonversiyonu), Histolojik Remisyon	1 (%6)	2 (%9.5)

- ▶ INF tedavisinin uzun dönem etkisi ve toksisitesi delta hepatitli HIV(+) ve HIV(-) hastalarda farklı bulunmamış.
- ▶ Uzun dönemde **düşük yanıt oranı** hepsinde gözlenmiş.
- ▶ INF tedavisinin, progresif karaciğer hastalığı gelişimi nedeniyle sınırlı seçilmiş ve immunkompetan HIV-HDV koenfekte hastalarda verilmesi önerilmiş.

Soru-3

HIV ile koenfekte kronik hepatit delta enfeksiyonunda Peg-INF ile tedavi süresi ne kadar olmalıdır ?

- a. 6 ay
- b. 1 yıl
- c. 18 ay
- d. 2 yıl

SONUÇ

- Günümüzde; Peg-INF, HIV-HDV koenfeksiyonu için tek tedavi seçeneğidir.
- HIV/HDV koenfeksiyonunda optimal tedavi süresi net olmamakla birlikte >18ay süre tedavi verilmelidir.
- HDV enfeksiyonundan korunmak için tüm hassas HIV enfekte kişilere hepatit B aşısı yapılmalı
- HBsAg(+) HIV enfekte kişilerde senede bir antiHDV taramalı
- HIV-HDV koinfeksiyonunda tenofovir bazlı ART tercih edilmelidir.

Teşekkürler

