

DELTA HEPATİTİ

TEDAVİ VE İZLEM

Dr. Bahar Örmən

**Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir**

SUNUM PLANI

- Delta hepatitinde akut hepatit tablosu
- Kronik delta hepatitinde prognoz
- Kronik delta hepatiti tedavisi
- Beklenen tedaviler

Akut hepatit tablosu

- Koinfeksiyonda ve süperinfeksiyonda görülebilir
- Hastaların yatak istirahati ve yakın klinik izlemi
- Spontan iyileşme açısından izlemi
- Fulminan hepatit dikkat!!!
- Hepatik yetmezlik tablosu gelişmesi durumunda karaciğer nakli yapılabilen bir merkeze sevki

Kronik Delta Hepatiti (KDH)

Prognoz

- Kronik viral hepatitlerin en hızlı ilerleyen ve prognozu kötü formudur
- Kronik karaciğer hastalığı, siroza gidiş daha hızlı ve erken
- Hepatosellüler karsinoma(HCC) ile Hepatit Delta Virus (HDV) ilişkisi tartışmalı
- KDH olguların **5-10 yıl içinde %70 inde siroz gelişir!!!**
- HDV infeksiyonunda HBV replikasyonu hastalığın ilerlemesine önemli ölçüde katkı sağlar

Delta hepatitinde 28 yıllık sürede siroz ve HCC gelişme riski nedir? (İtalya)

- 299 hasta $\longrightarrow$ ortalama 233 ay izlenmiş
 - ✓ Akut hepatit D $\longrightarrow$ 7 hasta
 - ✓ Hafif –Orta kronik hepatit $\longrightarrow$ 101 hasta
 - ✓ Ciddi kronik hepatit $\longrightarrow$ 76 hasta
 - ✓ Siroz $\longrightarrow$ 104 hasta
- 90 hasta $\longrightarrow$ IFN
- 62 hasta $\longrightarrow$ Kortikosteroid
- 12 hasta $\longrightarrow$ Nükleozid analogu
- 135 hasta $\longrightarrow$ Tedavisiz

İzlemde:

- 82 olguda siroz gelişmiş

- 136 sirozlu olgunun

*46 HCC

*43 Asit

*44 İkter

*1 Ensefalopati

- Kadın cinsiyet

- Alkol kullanımı

- HDV replikasyonu

Dekompanstasyon

- HBV replikasyonu

- IFN kullanımı

HCC

28 yılın sonunda;

- 186 hasta halen yaşıyormuş
- 63 ölüm
- 29 hastaya transplant yapılmış.
- Ölümün en sık nedeni KC yetmezliği (%59)

Sonuç

Persistan HDV replikasyonu

Yıllık %4 siroza, %2.8 HCC ile sonuçlanır

KDH'de Prognoz

- HDV infeksiyonunun tipi (koinfeksiyon, süperinfeksiyon)
- HDV genotip 3 (güney Amerikada , ciddi akut hepatit ve fulminan hepatit)
- Yüksek düzeyde HBV viremisi ciddi KC hasarı ile ilişkili
- Tedavi öncesi siroz bulguları ve HDV RNA $> 2.2 \times 10^7$ kopya/mL olması ise tedaviye kötü yanıt göstergeleri

KDH'de Prognoz

KDH de kötü klinik gidişle ilişkili risk faktörlerini tahmin etmek için
75 delta hepatitli hasta 16 yıl (ort: 5 yıl) izlenmiş

Baseline Event - Anticipation score (BEA)

‘Başlangıç bulguları- beklenti skoru ’

Yaş,

Cinsiyet,

Köken,

INR,

Trombosit sayısı,

Bilirubin düzeyi

Kötü prognoz kriterleri:

>40 yaş

Erkek

Güneydoğu Akdeniz kökenli olmak

Yüksek INR(>1.2)

Yüksek bilirubin(>N)

Trombosit sayısı

(<100000 ise 1 puan, <50000 ise 2 puan)

BEA göre 3 risk kategorisi tanımlandı

kategori	Hasta puanı	Risk derecesi	KC ilişkili olay görülme riski
BEA-A	0-1	Hafif	
BEA-B	2-4	Orta	
BEA-C	>4	Ciddi	25 kat ↑

KDH Tedavisi

İnterferon alfa (IFN α)

- Delta hepatit tedavisinde etkinliği gösterilmiş tek ajan
- İnvitro IFN nun HDV üzerine antiviral etkisi saptanmamış
- HBV üzerine etkisi yada immun yanıt aracılığı ile etki gösterir
- Virolojik, biyokimyasal ve histolojik yanıt
- Bir yıllık

Konvensiyonel IFN α ile kalıcı viral yanıt(KVY): %25-30

Peg-IFN α ile KVY: %17-43

Mıstık R. Hepatit D Virüs ve Enfeksiyonları. Türkiye Klinikleri J Inf Dis-Special Topics 2013;6 (1)

Noureddin M,Gish R. Hepatitis Delta: Epidemiology,diagnosis and manangement 36 years After Discovery

Curr Gastroenterol pep (2014) 16:365

KDH tedavisinde test edilen ilaçlar

Prednisone	Ribavirin	Famciclovir
Azathioprine	Thymosin	Adefovir
Levamisole	IFN alfa	Tenofovir
Acyclovir	PEG-IFN alfa	Clevudine
Adenine arabinoside	Lamivudine	Entecavir

**Yüksek doz IFN alan KYY sonrası
izlemde %40 relaps mg (ort.32ay)
KC histolojisiinde tedavi almayan
gruba göre belirgin iyileşme
görüldü**

Table 2 Controlled Clinical Trials of the Use of Interferons for the Duration of at Least One Year

Author	Treatment Schedule	N	EOT VR	EOFU VR
Rosina et al ¹⁰	IFN α 2b, tiw, 5 MU/m ² $\times$ 4 months. + 3 MU/m ² $\times$ 8 months No treatment	31 30	45% 27%	NA NA
Farci et al ¹¹	IFN α 2a, tiw, 9 MU/m ² $\times$ 12 months IFN α 2a, tiw, 3 MU/m ² $\times$ 12 months No treatment	14 14 13	71% 36% 0%	43% 14% 8%
Gaudin et al ¹²	IFN α 2b, tiw, 5 MU/m ² $\times$ 4 months. + 3 MU/m ² $\times$ 8 months No treatment	11 11	64% 36%	18% NA
Modejon et al ¹³	IFN α 2a, tiw, 18 MU $\times$ 6 months. + 9 MU $\times$ 1 month. + 6 MU $\times$ 1 month. + 3 MU $\times$ 4 months. IFN α 2a, qd, 3 MU $\times$ 3 months. + 1.5 MU $\times$ 9 months	16 16	31% 25%	NA NA
Günşar et al ¹⁴	IFN α 2a, tiw, 9 MU $\times$ 24 months IFN α 2a, tiw, 9 MU $\times$ 24 months. + Ribavirin, 1–1.2 g, qd	10 21	50% 52%	20% 24%
Canbakan et al ¹⁵	IFN α 2b, tiw, 10 MU $\times$ 12 months IFN α 2b, tiw, 10 MU $\times$ 12 months + lamivudine	12 14	42% 64%	17%* 29%*
Yurdaydin et al ¹⁶	IFN α 2a, tiw, 9 MU $\times$ 12 months IFN α 2a, tiw, 9 MU $\times$ 12 months + amivudine	8 14	50% 50%	50% 36%

EOT, End of treatment; EOFU, End of 6–12 months treatment-free follow-up except* where mean FU was 3.1 years; INF, interferon; tiw, three times a week; qd, once a day; VR, virologic response.

5 Yıllık sağkalım
kombinasyon grubunda
anlamli oranda yüksek

Table 3 Studies with Pegylated Interferon

Author	Treatment Schedule	N	EOT VR	EOFU VR
Niro et al ¹⁷	Peg-IFN α -2b, 1.5 μ g/kg, qw $\times$ 18 months Peg-IFN α -2b, 1.5 μ g/kg, qw $\times$ 18 months + Ribavirin, 1–1.2 g, qd $\times$ 12 months	16 22	19% 9%	25% 18%
Castelnau et al ¹⁸	Peg-IFN α -2b, 1.5 μ g/kg, qw $\times$ 12 months	14	57%	43%*
Erhardt et al ¹⁹	Peg-IFN α -2b, 1.5 μ g/kg, qw $\times$ 12 months	12	17%	17%
Wedemeyer et al ²⁰ (HIDIT - I 2011)	Peg-IFN α -2a, 180 μ g, qw $\times$ 12 months. Peg-IFN α -2a, 180 μ g, qw $\times$ 12 months + Adefovir 10 mg, qd	29 31	24% 23%	26% 31%
Gheorge et al ²¹	Peg-IFN α -2b, 1.5 μ g/kg, qw $\times$ 12 months	48	33%	25%
Örmeci et al ²²	Peg-IFN α -2b, 1.5 μ g/kg, qw $\times$ 24 months Peg-IFN α -2b, 1.5 μ g/kg, qw $\times$ 12 months	9 7	56% 57%	44% 39%

EOT, End of treatment; VR, virologic response; FU, follow-up. *56 months treatment-free follow-up except* where median FU was 16 months; Peg-IFN, pegylated interferon; qd, every day; qw, every week.

**Kombinasyon
tedavisi ile;
*KVY oranını
artmıyor
* HBsAg klirensi
daha fazla(4/2)**

**Uzun süreli
pegIFN
KVY oranlarını
arttırmıyor**

IFN tedavisi sonrası geç relapslar görülebilir

- HBsAg klirensi %10
- Geç relaps %56
- KC ilişkili olay yıllık %2-3
- (sirozlu grupta %4.9, sirozu olmayanlarda %1.1)

Heiderich B, Yurdaydın C, Kabacam G et al. Late HDV RNA Relapse After Peginterferon Alpha-Based Therapy of Chronic Hepatitis Delta. Hepatology, 2014, vol 60(1): 87-97.

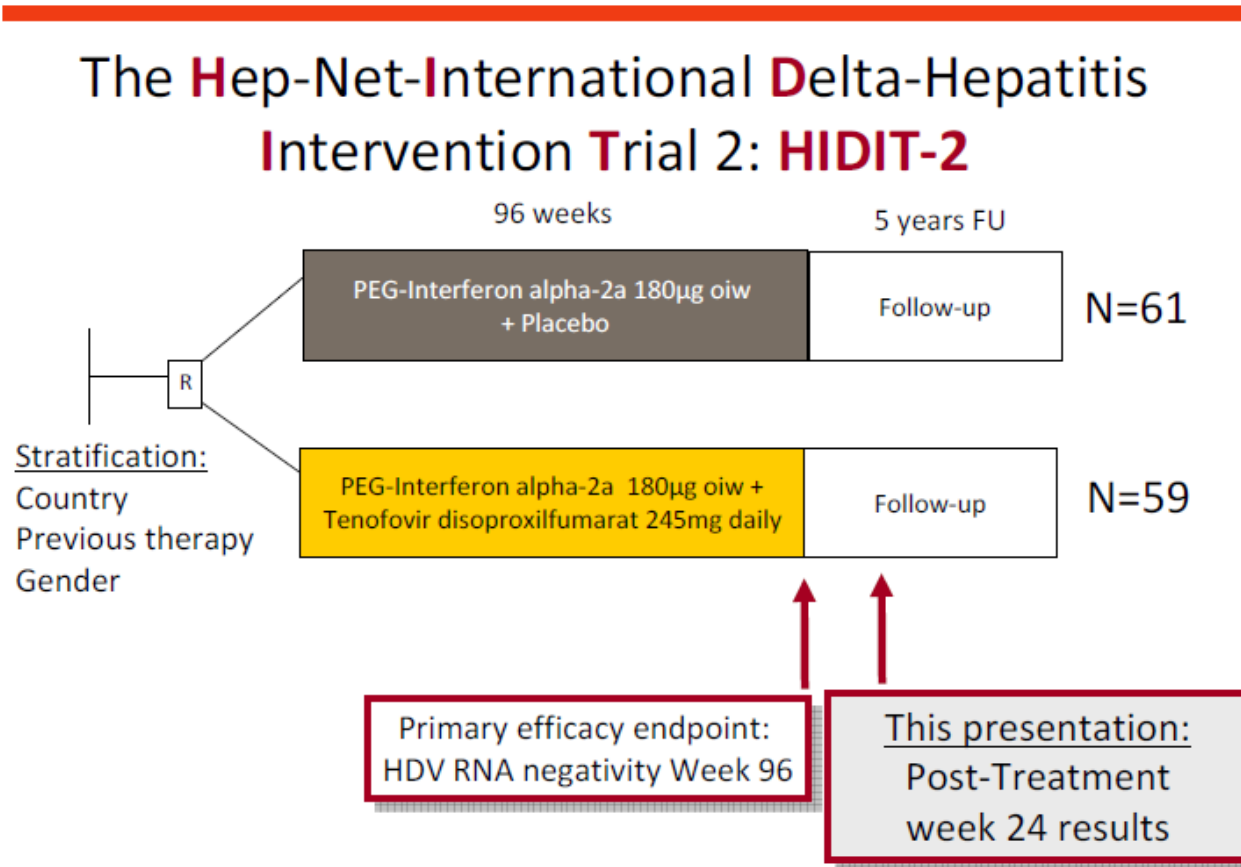
IFN tedavi yanıtı KC hastalığının şiddetinden bağımsız

- Kabaçam ve ark. Peg-IFN tedavisi ile ilerlemiş KDH hastalarda KVY oranını %32 tespit etmişler
- İlerlemiş KC hastalığı olan ve olmayan gruplar arasında tedavi yanıtı açısından fark görülmemiş

Kabacam G, Dalekos GN, Cakaloglu Y, et al. Pegylated interferonbased treatment in patients with advanced liver disease due to chronic delta hepatitis. Turk J Gastroenterol. 2012;23:560–8.

HIDIT-2 çalışması

(Almanya, Yunanistan, Romanya, Türkiye)



HIDIT-2

Baseline Characteristics

	PEG-IFN a Tenofovir (n=59)	PEG-IFNa Placebo (n=61)	p-value
Age [mean years]	38	42	0.06
Sex [female/male]	21/38	20/41	0.75
cirrhosis at screening	24 (41%)	25 (41%)	0.84
Previous IFN-Therapy	29 (49%)	31 (51%)	0.98
ALT [mean IU/l]	110	122	0.45
Patients with ALT >5xULN	7 (12%)	4 (6.8%)	0.31
HBeAg positive	12 (20%)	8 (13%)	0.50
HDV RNA [median log10 cop/ml]	5.26	5.18	0.60

Tedavi sonu yanıtı:

HDV RNA (-), HBsAg (-), HBs Ag titresinde azalma >0.5 log IU/ml, ALT N

HIDIT-2 sonucunda

- Tenofovir ile kombinasyon tedavisi monoterapiye göre belirgin bir yarar sağlamadı
- KC sirozu olanlarda olmayanlara göre 2 kat yüksek HDV RNA yanıtı alındı (120.hf)
- HBs Ag düzeylerindeki düşüş her iki tedavi kolunda benzer
- HBsAg kaybı; Kombinasyon grubunda %6.7, monoterapi kolunda %4.9
- 1/3'den fazla hastada tedavi sonrası relaps gelişti (120.hf)
- Uzun süreli tedavi ile %50 hastada ciddi yan etkiler gelişti

Kronik Delta Hepatitinde

Yanıt Bekleyen Sorular???



- Tedavi etkinliği nasıl değerlendirilmeli?
- Kalıcı viral yanıtın tutarlılığı ve güvenilirliği nasıl değerlendirilmeli?
- Optimal tedavisi süresi nedir?
- Tedaviyi durdurma kuralları?
- Tedavi etkinliğini göstermede daha iyi göstergelere ihtiyaç var mı?
- KDH de Tedavi Algoritması Nasıl olmalı?
- Ufukta yeni ve etkin tedavi seçenekleri var mı?

Tedavi etkinliği nasıl değeriendirilmeli?

- Hedeflenen HBV ile HDV'nin birlikte eradikasyonu
- Bunun için en iyi belirteç HBs Ag klirensi
- HDV RNA serumda ve HD Ag KC de kalıcı olarak saptanmadığı durumda HDV nin eradike edildiği düşünülebilir
- Viral klirens ALT normalizasyonu, KC histolojisinde düzelme eşlik eder
 - *Ancak HDV RNA ölçümünde standart bir yöntem yok
 - *Çalışmaların küçük hasta grupları üzerinde yapılmış olması
 - *Konak ve virüse ait farklılıklar

Kalıcı viral yanıtın tutarlılığı ve güvenilirliği nasıl değerlendirilmeli?

- **KVY:** Tedavi sonu yanıtın (HDV RNA negatifliği) tedavi bitiminden 6-12 ay sonrasında ve uzun süreli takipte devam etmesi
- HDV RNA tespit edilemeyen düşük düzeylerde infektivitesini sürdürebilmektedir.
- Bu nedenle viral yanıt yanı sıra KC histolojisinde HD Ag kaybolduğu gösterilmeli
- **Biyokimyasal yanıt:** ALT düzeyinin normal değerlere inmesi
- **Histolojik yanıt:** Nekroinflamatuvar skorda ≥ 2 azalma

Daha önce tedavi alan grup ile tedavi naiv hasta gruplarında yanıt oranları farklı mıdır?

Yapılan çalışmalarda
tedavi deneyimli ve tedavi naiv hasta grupları arasında
IFN a yanıt oranları benzer

Optimal tedavisi süresi nedir?

KDH de 5 yıl süreli Peg-IFN tedavisi

- 13 KDH hastaya ortalama 180 µg Peg-IFN α 2a, ortalama 3 yıl
- 5 hastada (%39) primer sonlanıma ulaşıldı
- 3 hastada HBs Ag serokonversiyonu
- Histolojik iyileşme en fazla 1. yılın sonunda 4/5 hastada
- Tedavi öncesi Bilirubin ve HBsAg titreleri yanıtı hastalarda yanıtıslara göre anlamlı düzeyde düşüktü
- Viroloji yanıtı grupta tedavinin 12.haftasında HBsAg titrelerinde anlamlı düzeyde azalma tespit edildi (1.5 log₁₀IU/mL)

Optimal tedavisi süresi nedir?

- Tedavi süresi 62-65 hafta IFN ile ilgilidir
- Tedavi süresine hasta bazında karar verilmeli
- Bir yıllık tedavi süresi sonunda yanıt alınan hastalarda tedavi kesilmesi, relaps açısından yakın takip
- Bir yıllık tedavi ile HDV RNA da $> 2\log_{10}$ düşüş varsa tedavi 2 yıla uzatılması düşünülmeli

lara

Tekin R, et al. Delta Hepatitinde Uzun Süreli Pegile-interferon Tedavisinin Etkinliği. *Anatol J Investing* 2010;4 (4):206-209.

Gunsar F et al. two year IFN therapy with without ribavirin in chronic delta hepatitis. *Antivir Ther.* 2005; 10:721-6.

Kabaçam G et al. Delta hepatitis may require prolonged treatment with IFN (Abstract). *Hepatology* 2011; 54(supply 4):1039A

Heidrich B, et al. Treatment options for Hepatitis Delta Virus Infection. *Curr Infect Dis Rep* (2013) 15:31-38.

[Karaca C](#)¹, et al. Efficacy of pegylated interferon- α treatment for 24 months in chronic delta hepatitis and predictors of response. *Antivir Ther.* 2013;18(4):561-6.

Tedaviyi durdurma kuralları?

- HBs Ag ve HDV RNA düzeyleri tedavi sırasında izlenmelidir
- Tedavinin 6. ve 12. aylarında her iki parametrede belirgin düşüş yoksa tedavi kesilmeli

• Tedavin 6. ayında HDV RNA da $3 \log_{10}$ dan az bir düşüş varsa tedavi kesilmesi önerilir

- Tedavi sonunda: **anti Delta IgM pozitifliği** tedavi yetmezliğini gösterir

Tedavi etkinliğini göstermede daha iyi göstergelere ihtiyaç var mı?

- **HBsAg klirensi** gerçek tedavi başarısını göstermektedir
- Tedavi etkinliğini göstermede **kantitatif HBsAg düzeyinin takibi** yararlı
- Başarılı IFN tedavisi HDV RNA ve HBsAg düzeylerindeki azalma ile ilişkilidir
- Serum HDV RNA ile HBsAg düzeyleri arasında korelasyon tespit edilmiştir

Son dönem KC hastalığı olan KDH tedavisi

- Son dönem KC hastalığında IFN bazlı tedaviler kontrendike!!!
- KC nakli tek tedavi seçeneği
- KC naklinden aylar sonra nakil organda hepatosit içinde HDV RNA saptanabilir
- Bu durum HBV replikasyonu olmaksızın HDV nin saklı kaldığını düşündürür.
- Bu nedenle hayat boyu HBV reinfeksiyonunun önlenmesi önemlidir.
- Çünkü HBsAg pozitifleşmesi HDV reaktivasyon ve reinfeksiyonuna yol açar



**KDH de Tedavi Algoritması
Nasıl olmalı?**

KHB, Anti Delta (+) hasta

**HDV RNA (+)
ALT N**

3 ayda bir
ALT, HDV RNA
kontrolü,
KC biyopsisi

**ALT ↑
HDV RNA(+)
Tedavi**

**HDV RNA(-)
ALT N**

Tekrarla,
HDV RNA(-)
ALT N ise
6 ay ara ile USG

**HDV RNA(+)
ALT ↑**

**IFN α 2a/2b 9-10MÜ
yada
PegIFN α 2a/2b
1 yıllık tedavi**

Bir yıllık tedavi sonunda

Tam yanıt:

HDV RNA (-),
ALT N

Parsiyel yanıt:

HDV RNA > 2log ↓
ALT N yada ↑

Yanıt yok:

HDV RNA < 2log ↓
ve ALT ↑

İlaçsız takip,

6 ay süre ile 2 ayda bir

Tedaviyi 2 yıla uzat

Deneyisel
tedaviler

ALT ↑
HDV RNA (+)

ALT N,
HDV RNA
(-)

HDV
RNA (+),
ALT N

**Tekrar
tedavi**

3-6 ay ara ile
ALT, HDV
RNA
kontrolü
6 ayda bir
HBsAg
kontrolü

3 ayda bir ALT,
HDV RNA,
ALT ↑ ise
Tedavi düşün

KDH de;

Yüksek HBV viral yükü varsa

IFN tedavisine nükleoz(t)id bazlı

antiviral tedavi eklenmeli

Rehberler

- Kronik Delta hepatitinde PegIFN tedavisi önerilmekte.
- Tedavinin etkinliğini değerlendirmek için tedavinin 3.ve 6.ayında HDV RNA ölçümü önerilir.
- Optimal tedavi süresi net olarak belirlenememiştir
- Bazı hastalarda tedavinin bir yıldan uzun süre kullanımı gerekli olabilir
- Nükleoz(t)id analoglarının HDV üzerine etkisi yoktur
- Aktif HBV enfeksiyonu olan HBV DNA>2000IU/mL üzerinde olan hastalarda tedaviye eklenmesi önerilir

SUT Ekim 2014

- Delta ajanlı Kronik Hepatit B tanısı konmuş anti HDV(+) hastalarda IFN veya PegIFN, KHB'deki kullanım süre ve dozunda kullanılabilir.
- Bu hastalardan KHB tedavi koşullarını taşıyanlarda tedaviye oral antiviral ilaçlardan biri eklenebilir.
- **Anti HDV(+) liği ve HBV DNA sonucu** reçete veya raporda belirtilir (KC biyopsi şartı aranmaz)
- Klasik interferonların toplam dozu haftada 30 milyon, ayda 120 milyon üniteyi geçemez.
- İnterferonlar ve pegile interferonlar **en fazla 48 hafta** süreyle kullanılabilir

Gelecekte Delta Hepatit Tedavisi???



HDV'nin hayat siklusuna etkili ajanlar:

HDV nün hayat siklusu;

- **HDV nin hepatosite tutunması ve hepatosit içine girişi:**

Hepatosit ilişkili heparinsülfat proteoglikanlar HBV ve HDV için tutunma reseptörleri olarak tanımlanmış

- **Nükleusa yer değiştirmesi**
- **Genom replikasyonu**
- **Viryonun olgunlaşması:**

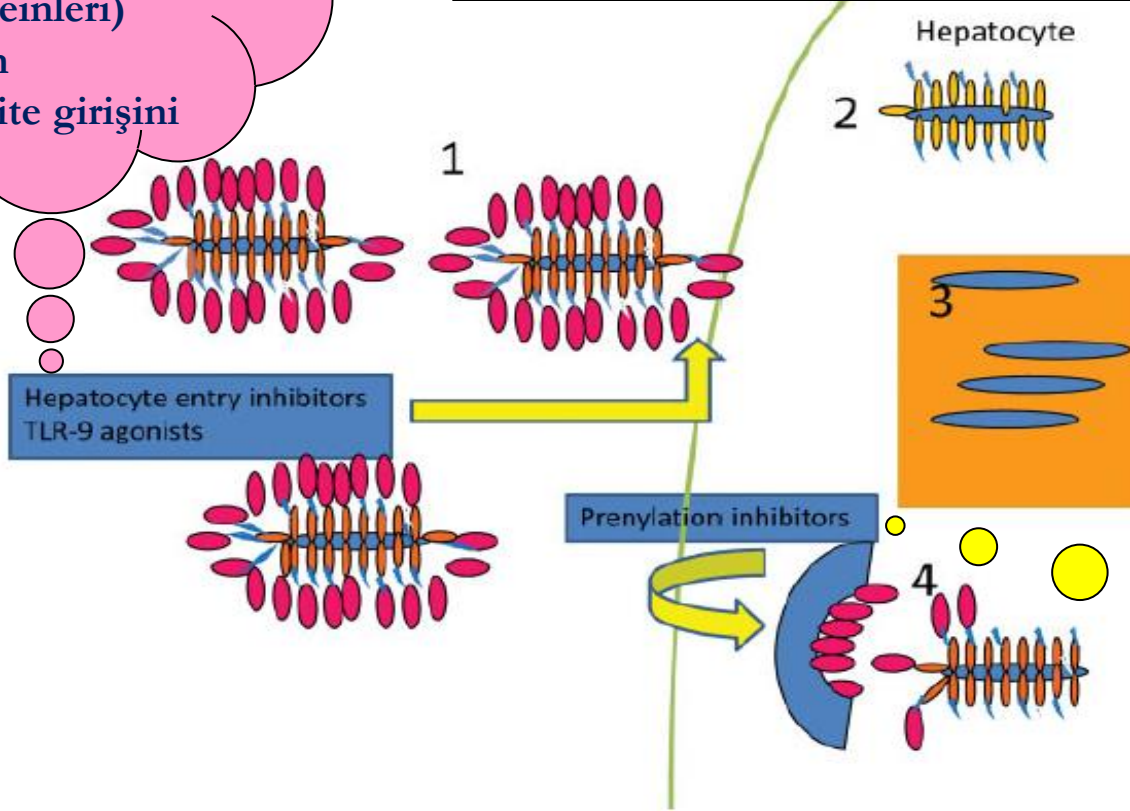
Large Delta Ag'nin prenilasyonu viryon morfogenezinde önemli

Prenilasyon inhibitörleri HDV benzeri partikül üretimini invitro ve invivo engellemektedir. Oral yolla kullanılabilir, insanlar üzerinde ciddi bir yan etki yok

Myrcludex B:

(HBV preS
lipoproteinleri)
HBVnin
hepatosite girişini
engeller

REP 9AC: nükleik asit bazlı amphipathic polymer (NAP)
İnfekte hepatositte HBsAg salınımını engeller



Lonafarnib:

Farnesyltransferase
inhibitörü

Figure 2 The hepatitis delta virus life cycle and potential targets for therapy: (1) Attachment to hepatocyte: The hepatitis B virus large antigen (or preS1) is crucial for attachment. (2) Uncoating and translocation to nucleus: Transport to the nucleus is mediated most likely by the small delta antigen through its nuclear localizing signals. (3) Viral replication: viral replication occurs through a rolling circle model similar to plant viroids; of note is that HDV does not possess a polymerase of its own but most likely uses RNA polymerase II of the host for this purpose. (4) Virion assembly: Newly replicated HDV RNA and associated delta antigens are incorporated into an enveloped particle. (○), HDV RNA; (○), hepatitis B surface antigen; (○), small delta antigen; (○), large delta antigen; (○), endoplasmic reticulum)

İmmunoterapiler: Alternatif IFN lar, TLR agonistleri, terapeutik asılar

SONUÇ

- KDH'de tedavi ancak klinik şüphe ve tanı koymakla sağlanır
- Erken tanı ve tedavi hastalığın progresyonunu ve komplikasyonların gelişimini geciktirebilir
- Günümüzde halen geçerli tek tedavi IFN bazlı tedaviler
- Beklenen tedaviler; prenilasyon inhibitörleri, giriş inhibitörleri, HBs Ag salınım inhibitörleri



TEŞEKKÜRLER....

