

HEPATİT D VİRUSU: KLİNİK ÖZELLİKLER, TANI VE TEDAVİ

Yrd. Doç. Dr. Ali ASAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği



Klinik

- HDV genellikle ağır hepatit tablosuna neden olur
- Kronik viral hepatitlerin en hızlı ilerleyen ve prognozu kötü formudur
- Klinik bulguların dağılımı çok geniştir.
- Asemptomatik formdan fulminan hepatite kadar farklı klinik tablolara neden olabilir



Ayaz C, Yardımcı C, Çandır N, et al. Kronik Hepatit D Virusü İnfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşma Raporu. Klimik Dergisi 2014; 27: 40-7.

Klinik

- HDV infeksiyonu dört farklı klinik formda görülebilir
- Akut hepatit D (AHD): Koinfeksiyon
- AHD: Süperinfeksiyon
- Kronik hepatit D (KHD)
- HBV'den bağımsız HDV infeksiyonu



Ayaz C, Yardımcı C, Çandır N, et al. Kronik Hepatit D Virusu İnfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşı Raporu. Klimik Dergisi 2014; 27: 40-7.

Akut Hepatit D

- Koinfeksiyon ve süperinfeksiyonun kliniği birbirinden farklılık göstermez
- Klinik diđer hepatit viruslarına benzer
- 3-7 haftalık inkübasyon
- Halsizlik, letarji, bulantı ve anoreksi
- ALT ve AST yükselmesiyle delta replikasyonu azalır
- Bilirubin artışı, sklerada ikter ve gaita renginde açılma ortaya çıkabilir

Akut Hepatit D

- HDV infeksiyonunun tanısında, prognozları farklı olduğundan koinfeksiyonla süperinfeksiyonu ayırt etmek gerekir
- Klinik olarak benzer olamaları nedeniyle laboratuvar testlerinin önemi büyük
- HDV infeksiyonunun serolojik tanısında HBV göstergeleri belirleyici

HBV ve HDV Koinfeksiyonu

- HBV ve HDV bulaşması genellikle birlikte ya da çok kısa bir arayla olmuştur.
- Semptomların başlangıcından sonraki 1-10 gün içerisinde serumda HDAg ve HDV RNA
- 14-21 gün sonra da anti-HDV IgM saptanır. Anti-HDV IgM 2-4 hafta içinde kaybolur ve anti-HDV IgG antikoru ortaya çıkar.

Altındaş M, Yoldaş Ö. Viral hepatitlerin tanısında serolojik ve moleküler testler. In: Tabak F, Tosun S, eds. Viral Hepatit 2013. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2013: 173-6.
Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. Lancet. 2011; 378(9785): 73-85.
Huang CR, Lo SJ. Hepatitis D virus infection, replication and cross-talk with the hepatitis B virus. World J Gastroenterol. 2014; 20(40): 14589-97.



HBV ve HDV Koinfeksiyonu

- Anti-HDV IgG düşük titrede 6 ay süreyle pozitifliğini sürdürür
- IgM antikorlarının kaybolması rezolüsyonu gösterirken, persistansı kronikleşmeye gidişin göstergesidir

HBV ve HDV Koinfeksiyonu

- HBsAg ve HBV DNA pozitif olması beklenir
- Hastaların çoğunda HDV'nin HBV replikasyonunu baskılaması nedeniyle belirlenemez
- Anti-HBc IgM, HBV infeksiyonunun tek göstergesi olabilir

Altındaş M, Yoldaş Ö. Viral hepatitlerin tanısında serolojik ve moleküler testler. In: Tabak F, Tosun S, eds. Viral Hepatit 2013. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2013: 173-6.
Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. Lancet. 2011; 378(9785): 73-85.
Huang CR, Lo SJ. Hepatitis D virus infection, replication and cross-talk with the hepatitis B virus. World J Gastroenterol. 2014; 20(40): 14589-97.



HBV ve HDV Koinfeksiyonu

- Sıklıkla önce AHB'ye bağlı, ardından da AHD'ye bağlı ikinci transaminaz yükselmesi görülür.
- Koinfeksiyon tanısını doğrulamak için uzun süreli takip gerekir
- HBsAg, Anti HBcIgM, anti HDV IgM, HDV RNA pozitifdir



Taylor JM. Hepatitis delta virus. *Virology*. 2006; 344(1): 71-6.
İnan D. Kronik delta hepatitinde tanı (akut ve kronik hepatit tanısı). In: Köksal İ, Leblebicioğlu H, eds. *Kronik Hepatitlerin Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2007: 239-44

HBV ve HDV Süperinfeksiyonu

- KHB'li hastada ALT üst sınırın 10 katı ve üzerindeyse anti-HDV araştırılmalı
- HDAg serumda erken dönemde negatifleşmesi nedeniyle saptanamayabilir
- Anti-HDV ve HDV RNA pozitifdir



Taylor JM. Hepatitis delta virus. *Virology*. 2006; 344(1): 71-6.

İnan D. Kronik delta hepatitinde tanı (akut ve kronik hepatit tanısı). In: Köksal İ, Leblebicioğlu H, eds. *Kronik Hepatitlerin Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2007: 239-44

HBV ve HDV Süperinfeksiyonu

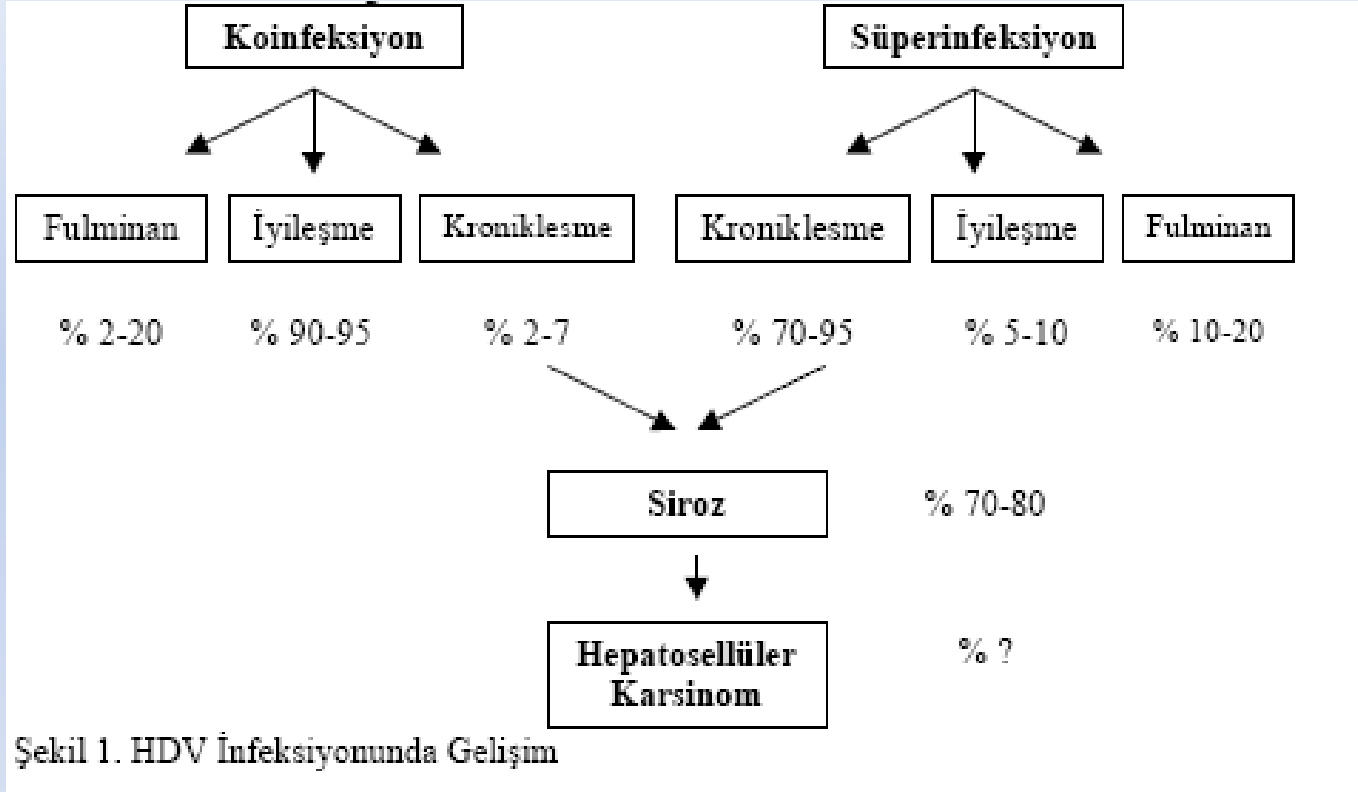
- ALT'de bifazik seyir genelde görülmez
- Hasta inaktif HBV taşıyıcısı ise HBV DNA negatiftir
- Hasta KHB ise HDV'nin etkisiyle zaman içinde HBV DNA baskılanır
- Her iki durumda da HDV RNA pozitif olur ve tipik AHD tablosu görülür



HBV ve HDV Süperinfeksiyonu

- HBsAg pozitif, Anti HBcIgM negatif olan olguda
- Anti HDV IgM, Total Anti HDV, HDV RNA, HDV Ag ile tanı konur

Klinik Sonuçlar



Tanıda Sorunlar

- Anti-HDV IgM: Akut infeksiyon göstergesi
- Kronik infeksiyonda bazen yüksek titrede bulunabilir
- Anti-HDV IgG: HDV infeksiyonu için özgül
- Akut / kronik ayrımı yapmaz
- Genellikle Anti-HDV total ölçülüyor
- Anti HDV geç pozitif olur; hastalığın erken döneminde tanı değeri düşük
- HDVAg testinin duyarlılığı düşük ve her yerde yapılamıyor



Tabak Ö, Tabak F. Delta Hepatiti. Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medicine Sciences 2006;2(2) 17-20.

Tanıda Sorunlar

- HDV RNA: Aktif HDV infeksiyonu için çok önemli ve replikasyonun işareti
- Tanı ve tedavinin izlenmesinde değerli bir parametre olmasına karşın standardizasyonda sorunlar var
- Karaciğer dokusunda immun peroksidaz boyamayla HDAg'nin gösterilmesi altın standarttır



Ayaz C, Yardımcı C, Çandır N, et al. Kronik Hepatit D Virusu İnfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşı Raporu. Klimik Dergisi 2014; 27: 40-7.

Kronik Hepatit D

- HBsAg, anti HBc IgG pozitif, anti HBc IgM negatif olan olguda
- 6 ay süreyle total anti HDV pozitif olması
- Serum HDV RNA pozitif
- HBV DNA negatif
- Şüpheli olgularda karaciğer biyopsisinde HDAg saptanması

Laboratuvar Tanısı - Özet

Tanı göstergeleri	Akut HBV/HDV koinfeksiyonu	HDV süperinfeksiyonu	Kronik HDV enfeksiyonu
HBsAg	Pozitif	Pozitif	Pozitif
Anti-HBcIGM	Pozitif	Negatif	Negatif
Serum HDAg	Erken ve kısa süreli, sıklıkla yakalanamayabilir	Erken ve kısa süreli, sıklıkla yakalanamayabilir	Saptanamaz
Serum HDV RNA	Erken, geçici fakat HDAg'den daha uzun süreli	Erken, sürekli	Genellikle pozitif
Anti-HDV, total	Geç, düşük titre	Hızlıca yükselen titreler	Yüksek titreler
Anti-HDV, IgM	Geçici, belki tek gösterge	Hızlıca yükselen ve kalıcı titreler	Değişen titreler, genellikle yüksek
Karaciğer HDAg	Endike değil	Pozitif	Genellikle pozitif, geç dönemde negatif olabilir

HBV'den Bağımsız HDV İnfeksiyonu

- Genellikle karaciğer transplantasyonu sonrasında görülür.
- HBV immunglobulini verilmesiyle greft karaciğerin HBV infeksiyonu ve hepatositler sadece HDV ile infekte kalabilir.
- Bu infeksiyon daha duyarlı RT- PCR tetkikler ile HDVRNA ölçümlerinin yapılması ile gündeme gelmiştir.

Tedavi

- Amaç HDV ve HBV'yi uzun süreli baskılamak veya eradike etmektir
- Tedaviye erken dönemde başlanması
- Hastanın genç olması
- Fibroz skorunun düşük olması
- HDV RNA $<10^5$ kopya/ml
- HBsAg titresinin < 10 IU/ml olması kalıcı yanıt olasılığını arttırmaktadır



Ayaz C, Yardımcı C, Çandır N, et al. Kronik Hepatit D Virusu Enfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşma Raporu. Klimik Dergisi 2014; 27: 40-7.

Tedaviye Yanıtın Deęerlendirilmesi

- Biyokimyasal yanıt:
- Serum ALT düzeyinin normale gelmesi
- Virolojik yanıt:
- Tam yanıt: HDV RNA'nın saptanamayacak düzeye inmesi
- Kısmi yanıt: HDV RNA'nın bazal seviyeye göre en az 1 log azalması
- Histolojik yanıt: İnflamasyon ve fibrozda azalma, nekroinflamatuvar skorda en az iki puan azalma



Ayaz C, Yardımcı C, Çandır N, et al. Kronik Hepatit D Virusü İnfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşı Raporu. Klimik Dergisi 2014; 27: 40-7.

Tedaviye Yanıtın Deęerlendirilmesi

- Erken Virolojik Yanıt:
- Üçüncü ayda viral yükün 3 log azalması
- Kalıcı Virolojik Yanıt:
- HDV RNA'nın altıncı ayda negatif olması ve bunun tedaviden sonra bir yıl devam etmesi
- Yanıtsızlık:
- Altıncı ayda HDV RNA'da 3 log'dan az düşüş olması



Ayaz C, Yardımcı C, Çandır N, et al. Kronik Hepatit D Virusü İnfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşı Raporu. Klimik Dergisi 2014; 27: 40-7.

Tedavi Alan Hastaların Takibi

- Transaminazlar bir ay arayla izlenmeli
- Virolojik yanıt altıncı ayda değerlendirilmeli
- Birinci yıl sonunda biyokimyasal ve virolojik yanıt alınamayanlarda siroz ve son dönem karaciğer yetmezliğine gidiş hızlıdır



Ayaz C, Yardımcı C, Çandır N, et al. Kronik Hepatit D Virusu Enfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşma Raporu. Klimik Dergisi 2014; 27: 40-7.

Tedavi

- Halen kronik hepatit D tedavisinde onaylanmış tek ilaç interferon (IFN)'dur.
- IFN ilk kez 1980 ortalarında kullanılmaya başlanmıştır.
- Pegile IFN, standard IFN'den daha etkili gözükmele birlikte veriler kısıtlıdır
- İnterferon haftada üç gün 9-10 MÜ dozunda veya Pegile-interferon-alfa haftada bir kez
- En az bir yıl süreyle kullanılmalıdır



Ayaz C, Yardımcı C, Çandır N, et al. Kronik Hepatit D Virusu İnfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşı Raporu. Klimik Dergisi 2014; 27: 40-7.

Tedavi

- Pegile interferon alfa tedavisinin kontrendikasyonları, yan etkileri, takip şekli kronik hepatit B enfeksiyonundaki uygulamaya benzerdir
- IFN/Pegile IFN tedavisi sırasında bazı hastalarda ciddi ALT alevlenmeleri görülebildiği için tedavi alan hastaların yakından izlenmesi gerekir



Ayaz C, Yardımcı C, Çandır N, et al. Kronik Hepatit D Virusu İnfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşı Raporu. Klimik Dergisi 2014; 27: 40-7.

Tedavi

- İnterferonların HDV'deki etki mekanizması belli değildir
- IFN invitro denendiğinde HDV'ye karşı antiviral etki göstermemektedir
- İnterferonun HDV'deki etkinliği immunomodölatör etkisi yada yardımcı virüs (HBV) üzerindeki etkisine bağlı olabilir
- Yakın zamanda yapılan bir çalışmaya göre IFN'nin HDV'yi hepatosite giriş düzeyinde engellediği öne sürülmektedir



Tedavi

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

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



Tedavi

- Tedaviye yanıt oranları
- İnterferon alfa % 10-25
- Pegile interferon %25-30 (%17-47)
- Tedavi kesilmesinden sonra nüks oranı %50-90



Ayaz C, Yardımcı C, Çandır N, et al. Kronik Hepatit D Virusu İnfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşı Raporu. Klimik Dergisi 2014; 27: 40-7.

Tedavi

- Sirotik hastaların tedavisi sırasında dekompanseasyon gelişebilir
- IFN tedavisinin uygun olmadığı hastalarda karaciğer nakline kadar geçen sürede potent bir nükleozid analogu kullanılabilir

Ayaz C, Yardımcı C, Çandır N, et al. Kronik Hepatit D Virusü İnfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşısı Raporu. Klimik Dergisi 2014; 27: 40-7.
Tabak F, Koruk M, Dökmeci A. Türkiye Kronik Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi 2014.



Tedavi

- Lamivudin, ribavirin, famsiklovir, klevudin, levamizol, prednizon, asiklovir, entekavir gibi ilaçların etkinliği gösterilememiştir
- Nükleozit/nükleotid analoglarının tek başına veya PEG-Interferon ile kombine edildiğinde ek bir yarar sağlamadığı gösterilmiştir
- HIDIT ve HIDIT 2 çalışmalarında Peg IFN tedavisine adefovir ve tenovovir eklenmesinin kalıcı yanıtı arttırmadığı gösterilmiştir

Tedavi - Gelecek

- HDV; HBV, HCV ve HIV'den farklı olarak tedavide kullanılacak ilaçlar için hedef olacak kendi enzimlerini kodlayamaz
- HDVAg'nin prenilasyonu inhibisyonu ve HBV'nin hücre içine girişini hedefleyen moleküller üzerinde çalışmalar yapılmakta
- Mirkludeks B; HBV'nin hücre içine girişini in vivo ve invitro fare deneylerinde engellemeyi başarmıştır



Tedavi - Gelecek

- Alternatif interferonlar
- Toll benzeri reseptör agonistleri
- Terapotik aşılar gibi alternatif immün tedavi yaklaşımları üzerinde çalışmalar var
- Ancak HDV'nin keşfinden uzun süre geçmiş olduğu halde tedavi seçenekleri sınırlı
- Gelecek için umut verici tedavi seçenekleri olduğu görülüyor



Sağlık Uygulama Teblięi

- Delta ajanlı Kronik Hepatit B tanısı konmuş anti HDV(+) hastalarda interferon 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. (Anti HDV(+) ve HBV DNA sonucu reçete veya raporda belirtilir.)

Tedavi Algoritmi

- HDV RNA negatif, ALT normal
- Testleri tekrar et
- Yine aynı ise 6 ayda bir USG ile izle



Ayaz C, Yardımcı C, Çandır N, et al. Kronik Hepatit D Virusu İnfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşı Raporu. Klimik Dergisi 2014; 27: 40-7.

Tedavi Algoritmi

- HDV RNA pozitif, ALT normal
- 3 ayda bir kontrol edilmeli
- HDV RNA pozitifliđi sürerse tedavi verilmelidir



Ayaz C, Yardımcı C, Çandır N, et al. Kronik Hepatit D Virusu İnfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşı Raporu. Klimik Dergisi 2014; 27: 40-7.

Tedavi Algoritmi

- HDV RNA pozitif, ALT yüksek
- IFN α 2a/2b 9-10MÜ yada PegIFN α 2a/2b ile bir yıllık tedavi
- Birinci yıl sonunda HDV RNA negatif ise tedaviyi kes



Ayaz C, Yardımcı C, Çandır N, et al. Kronik Hepatit D Virusu İnfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşı Raporu. Klimik Dergisi 2014; 27: 40-7.

Özet

- HBV infeksiyonunun olduğu tüm hastalar HDV yönünden taranmalıdır.
- Kompanse karaciğer hastalığı, belgelenmiş HDV viremisi ve transaminaz yükselmesi olan hastalar karaciğer histolojisine bakılmadan tedavi edilmelidir.
- HDV infeksiyonlarında PegIFN kullanılmalıdır.



Ayaz C, Yardımcı C, Çandır N, et al. Kronik Hepatit D Virusu İnfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşı Raporu. Klimik Dergisi 2014; 27: 40-7.

Özet

- Tedavi süresi en az bir yıl olmalıdır.
- Tedaviyi tolere edebilenlerde virolojik yanıtta katkı sağlayabileceğinden tedavi süresi uzatılabilir
- HBV enfeksiyonu için oral antiviraller kullanılacaksa potent bir nükleot/zid analogu tercih edilmeli



Ayaz C, Yardımcı C, Çandır N, et al. Kronik Hepatit D Virusu İnfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşma Raporu. Klimik Dergisi 2014; 27: 40-7.

Özet

- Karaciğer transplantasyonlu hastalarda reinfeksiyon oranının azaltılması için uzun süreli hepatit B immün globülini ve nükleoz/tid analogu verilmelidir
- HBV'li hastalarda HDV farkındalığını arttırmaya yönelik çaba gösterilmelidir

TEŞEKKÜRLER...

