

X. ULUSAL VİRAL  
HEPATİT SİMPOZYUMU

OLGULARLA HEPATİTLER

10-13 MAYIS 2018 / KONYA

Dedeman Konya Hotel  
& Convention Center

# “Sorular Eşliğinde Güncel Yaklaşım” Hepatit Delta

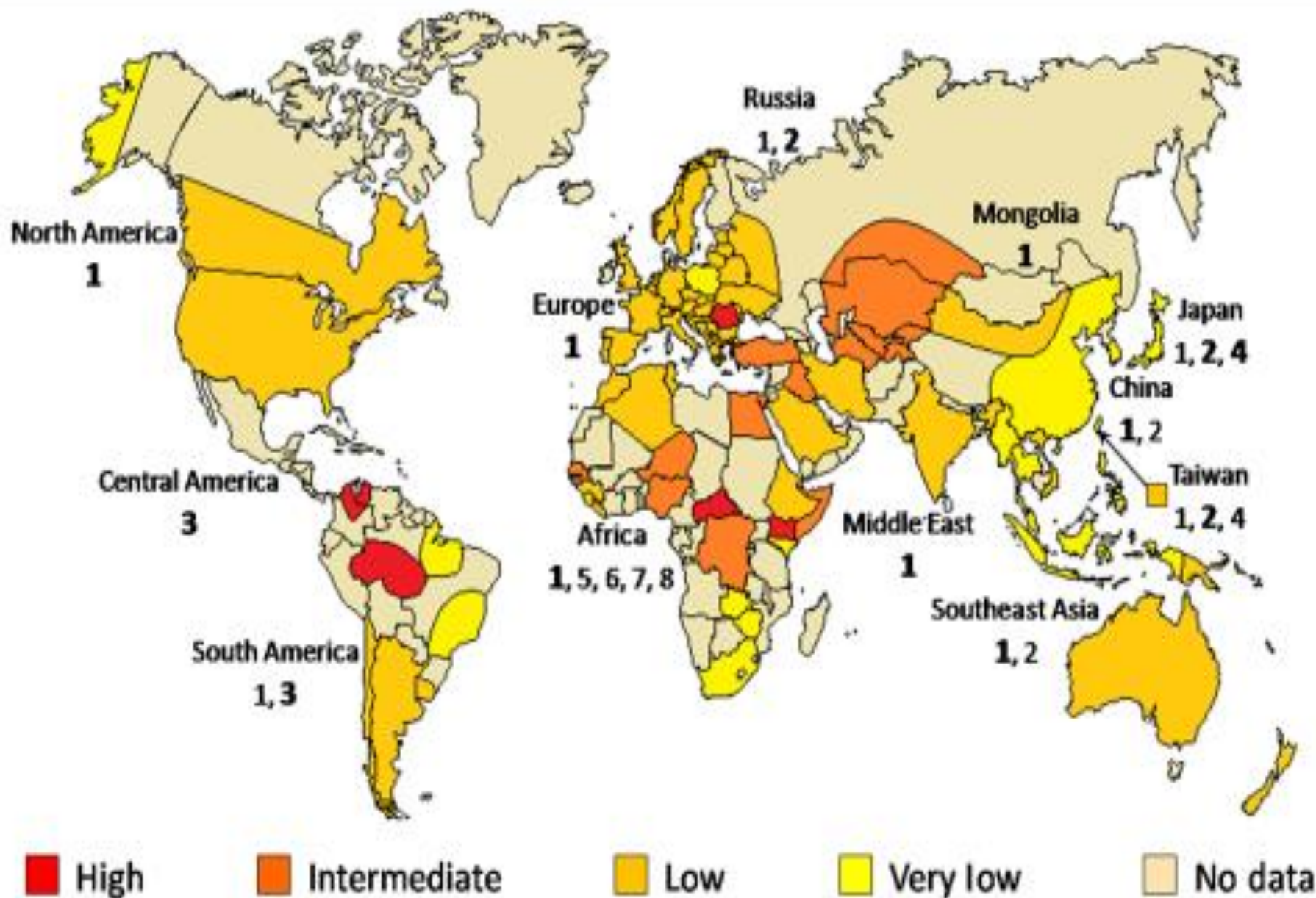
Prof. Dr. Mustafa Kemal ÇELEN

Dicle Üniversitesi



*Tüm Annelerin “Günü Kutlu Olsun”*





# Koinfeksiyonu

- Koinfeksiyonda sıklıkla transaminazlarda 2-5 hafta arayla iki kez artış olur
- Koinfeksiyonda fulminan hepatit gelişme riski tek başına HBV enfeksiyonuna göre daha fazladır
- Koinfeksiyon sırasında HDV, HBV'nin replikasyonunu baskılayabilir ve serumdan HBsAg kaybolabilir
- Bu durumda tanı Anti-HBc IgM pozitifliği ile konur

# Süperenfeksiyon

- HBsAg taşıyıcılarında hepatik alevlenme ile karakterizedir
- Vakaların %70-90'ında kronik HDV enfeksiyonu ile sonuçlanır
- Az sayıdaki vakada ise HDV süperenfeksiyonu HDV'nin veya her iki virusun kaybı ile sonuçlanır
- Siroz ve HCC riski HBV'ye göre daha yüksektir

**Tablo 1. HDV (Delta) Hepatitinde Laboratuvar Tanı**

Tanı göstergeleri	Akut HBV/HDV koinfeksiyonu	HDV süperenfeksiyonu	Kronik HDV enfeksiyonu
HBsAg	Pozitif	Pozitif	Pozitif
Anti-HBcIGM	<b>Pozitif</b>	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	<b>Geç, düşük titre</b>	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

# HEPATİT D KOENFEKSİYONUNUN LABORATUVAR TANISI NASIL KOYULUR?

- Koenfeksiyonların çoğu akut hepatit B'ye benzer
- Karaciğer nekrozu tipik olarak iki pik yapar
- İlki HBV'ye bağlı ikincisi HDV'ye bağlıdır
- Koenfeksiyonda erken antijenemik faz olmayabilir. HDV'e karşı IgG ve IgM antikorlarının artışı ile karakterizedir
- Akut hepatitin başlangıcından itibaren HDV'ye karşı antikor cevabı yavaştır

- Başlangıçta HDV'ye karşı IgM cevabı yavaştır. Günler hatta haftalarca gecikebilir
- IgG cevabı ilk önce konvelesan fazda görülür.
- HBsAg pozitifliği ile başvuran hastada HDV koenfeksiyonunu doğrulamak için uzun süreli takip gerekir
- Koenfeksiyonda

HBsAg pozitif, antiHBcIg M pozitif, anti HDV-IgM pozitif, HDV-RNA RT-PCR ile pozitifdir.



# HEPATİT D SÜPERENFEKSİYONUNUN LABORATUVAR TANISI NASIL KOYULUR?

- ALT'de bifazik seyir genellikle görülmez.
- HBsAg pozitifliği bilinen bir olguda akut hepatik hasar var ise nedenlerinden biri olarak anti-HDV süper enfeksiyonu düşünülmelidir

HBsAg pozitif, Anti-HBc IgM negatif olan bir olguda

- Bu testlerden herhangi birinin pozitifliği;  
Anti-HDV IgM  
Total anti-HDV'nin pozitif olması  
HDV-RNA'nın ölçülebilir olması ile tanı konur

# KRONİK VİRAL HEPATİT D ENFEKSİYONUNUN TANISI NASIL KONUR?

Altı aydan daha uzun süreli **HBsAg pozitif**

- Anti-HBc IgG pozitif
- Total anti-HDV pozitif
- Anti-HBc IgM negatif bir olguda

Serum HDV RNA kalitatif veya kantitatif olarak pozitif bulunması durumunda

Kronik hepatit D düşünülmelidir

# AKUT VE KRONİK HEPATİT D ENFEKSİYONLARININ TANISINDAKİ SORUNLAR NELERDİR?

- Anti-HDV IgM yaygın kullanılamaması
- HDVAg testinin duyarlılığının az olması ve her yerde yapıyor olmaması
- Kronik HD enfeksiyonunda

HDAg yüksek titrede bulunan anti HDV ile kompleks halindedir ve bu nedenle

HDAg ELISA ile tesbit edilemez

HDAg'ninin gösterilebilmesi için immunoblot kullanılması gerekir ki, klinik pratikte kullanımı çok azdır

# HDV-RNA

- HDV-RNA PCR'nin standardizasyonu sorunu
- DSÖ'nün öncülük ettiği ve Paul Ehrlich Enstitüsünün geliştirdiği bir HDV RNA standardı 2013 sonu itibari ile mevcuttur
- Laboratuvarların bu standardı elde etmesi gerekmektedir
- En azından bu standardın kullanılması ile laboratuvarlar arasında duyarlılık ve dinamik "range" farklılıkları devam etmektedir

# Anti HDV/HDV Ag Sorunu

- Anti HDV'nın geç pozitifleşmektedir
- Bu nedenle hastalığın erken döneminde tanı değeri düşüktür
- Serum ve karaciğer dokusunda HDV Ag'nin her zaman gösterilememesi

## AKUT HEPATİT DELTA KO VE SÜPER ENFEKSİYONLARINDA HBV-DNA VE HDV-RNA ARASINDAKİ İLİŞKİ NASILDIR?

- Akut Hepatit Delta Koenfeksiyonunda hastada aynı anda veya kısa sürede hem **akut B** hem de **akut D hepatit** enfeksiyonu söz konusudur
- Bu durum oldukça nadirdir ve çoğunlukla damar yolu ile ilaç kullanan kişilerde infekte enjektörlerle meydana gelmektedir
- Hastalarda serolojik olarak Akut B ve Akut D ye ait bulgular görülmektedir

- Önce akut HBV'ye bağlı **HBV DNA pozitifleşir**, hepatosit nekrozuna bağlı transaminaz yükselmesi olur
- Daha sonra akut HDV'ye bağlı **HDV RNA pozitifliği** ve ikinci bir atak sonucu yeniden transaminaz yükselmesi görülür
- Nadiren önce akut HDV ye bağlı HDV RNA pozitifliği ve bunu takiben HBV'nin HDV'yi baskılaması ile HBV DNA pozitifliği de olabilir

- Akut Hepatit Delta Superenfeksiyonunda ise hasta inaktif Hepatit B vakası ise **HBV DNA negatif** tir
- Hasta Kronik Hepatit B vakası ise HDV'nin etkisi ile zaman içinde **HBV DNA yine negatifleşmektedir**
- Her iki durumda da Delta virusunun alınmasından sonra **HDV RNA pozitifleşir** ve tipik tablosu görülür, **transaminazlar artar**



## KHD ENFEKSİYONUNDA HBV-DNA VE HDV-RNA ARASINDAKİ İLİŞKİ NASILDIR?

- Kronik Delta enfeksiyonunda tipik olarak HDV virusu HBV virusunu baskılamaktadır
- Kanda HDV RNA yüksek titrede pozitif iken HBV DNA ya düşük titrede pozitif veya ölçülebilir seviyenin altındadır
- Serolojik olarak da vakaların %80'inden fazlasında HBeAg negatif, anti HBe pozitifdir.
- HBeAg pozitif delta hepatit'de HBV DNA daha yüksektir
- **HDV RNA yüksektir**

- HBeAg negatif KDH'de HBsAg düzeyi HBV DNA ile direkt korelasyon göstermez
- Nadiren de olsa KHD de HDV RNA yanında HBV DNA'nın da yüksek titrede pozitif olduğu olgularda EASL HBV kılavuzu Peg IFN yanında NA tedavisinin de eklenebileceğini belirtmektedir

# AHD ENFEKSİYONUNDA TEDAVİ VE İZLEM NASIL OLMALIDIR?

- Akut viral hepatitlerin tedavisinde geçerli olan destek tedavisi dışında ek olarak uygulanabilecek özgün tedavisi yoktur
- Fulminant seyire doğru eğilim gösteren olguların Karaciğer transplant merkezlerinde izlenmesi uygundur

# KHD ENFEKSİYONU TEDAVİSİNDE TEDAVİ PROTOKOLÜ VE İZLEM NASIL OLMALIDIR?

- KDH etkin tedavi interferon tedavisidir
- Tedavi esas olarak hepatit B'nin Peg IFN tedavisinden farksızdır ve klasik olarak 1 yıl sürelidir
- İki yıllık tedavinin 1 yıla üstün olabileceği düşüncesi ile yapılan çeşitli çalışmalar düşünülen sonucu vermemiştir.
- Bununla birlikte eksper görüşü ve bazı vaka takdimleri en azından bazı hastaların uzun süreli interferon tedavisinden yarar göreceği şeklindedir

- Ankara Üniversitesi delta hepatit veri tabanının incelendiği retropsektif çalışma da tedavi süresinin uzatılması ile kümülatif tedaviye cevap oranının arttığını göstermektedir
- Tedavinin 6. ayında HDV RNA'da 1 log'dan fazla düşüş görülmeyen hastaların tedaviye hiç cevap vermeyecek olması olasılığı yüksektir

# SVR?

- Tedavi sonunda HDV RNA'da en az 2 log düşüş olanlar veya negatif olup, sonra nüks edenlerde tedaviyi kesmeden devam etme veya nüks anında tekrar tedaviye başlanması takip edilmesi gereken yol gibi görünmektedir.
- Fakat son yıllarda **prenilasyon inhibitörleri**, **hepatosit giriş inhibitörleri** ve **nükleik asit polimerleri** ile insanlarda yapılan çalışmalar yakın gelecek için bir ümit teşkil etmektedir.

- Tedaviye cevap gelişenlerde  
dekompanse karaciğer siroz gelişimi  
karaciğer transplantasyon ihtiyacı  
mortalite azalmaktadır
- Pegileinterferon alfa tedavisinin  
kontrendikasyonları, yan etkileri, takip şekli  
kronik hepatit B enfeksiyonundaki uygulamaya  
benzerdir

- İnterferon/Peginterferon tedavisi sırasında bazı hastalarda şiddetli ALT alevlenmeleri görülebilir YAKIN İZLEM gerekir
- Her ne kadar yapılan çalışmalar kompanse sirozlu hastalarda IFN tedavisinin güvenli kullanabileceğini düşündürüyorsa da sirotik hastaların tedavisi sırasında dekompanasyon gelişebilir.
- Lamivudin, ribavirin, famsiklovir gibi ilaçların etkinliği gösterilememiştir



# TEDAVİYE YANIT NASIL ANLAŞILIR VE TEDAVİYE YANITSIZ OLGULARDA İZLEM NASIL OLMALIDIR?

## Biyokimyasal yanıt:

Tam yanıt: Serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyinin normalleşmesi

## Virolojik yanıt:

Tam yanıt: HDV-RNA'nın saptanamayacak düzeye inmesi

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

## Histolojik yanıt:

İnflamasyon ve fibrozda azalma, nekro-inflamatuvar skorda iki ve üzerinde azalma olmasıdır.

- Tedavide öncelikle biyokimyasal ve virolojik yanıtlar değerlendirilmelidir
- Başarılı Kronik hepatit D tedavisinde beklenen seyir sırasıyla

HDV RNA, HBsAg kaybı ve Anti-HBs pozitifleşmesidir

- Ancak varılması oldukça güçtür
- HBsAg kaybı gerçekleşmesi güç bir hedeftir

- Tedaviye başarılı cevabın en rasyonel kriteri tedavi kesilmesinden sonra devam eden HDV RNA negatifliğidir
- Viral yük negatifliği HCV'den kür olarak değerlendirilmesi algoritması KDH'de geçerli değildir
- **HIDIT-1 çalışmasında** tedavi kesildikten 6 ay sonra HDV RNA negatif olan 16 hastanın, 9'unda bu süreden sonra en az bir defa HDV RNA pozitif saptanmıştır

- Sonuçta hastaların tedavi kesildikten sonra muhtemelen en az 3 yıl süre ile nüks açısından izlenmeye devam edilmesi gerekmektedir
- 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

# KOMBİNE TEDAVİ GEREKLİ MİDİR? KOMBİNASYONLAR NE OLMALIDIR?

Bugüne kadar yapılan kombinasyon tedavilerinin tek başına interferon alfa tedavisine göre...

Yararlı olduğu gösterilememiştir

## ALT NORMAL VE HDV-RNA POZİTİF OLGULARDA İZLEM VE TEDAVİ NASIL OLMALIDIR?

- ALT normal HDV RNA pozitif hastalarda HDV RNA testi tekrarlanmalıdır
- HDV RNA yalancı pozitifliği ve negatifliği yüksek olan bir testtir
- HDV RNA'nın pozitifliğinden emin olunursa hastaların prognozunu değerlendirebilmek için karaciğer biyopsisi yapılmalıdır
- Delta hepatiti hemen daima ağır bir seyir ve kötü prognozla beraber olduğu için histoloji ne olursa olsun interferon/peg-interferon tedavisi yapılmaya çalışılmalıdır

# KOMPANSE SİROZLARDA KHD ENFEKSİYON TEDAVİSİ VE İZLEM NASIL OLMALIDIR?

- Yakın izlem ile interferon (pegile interferon) tedavisi denenebilir.
- Yan etki ve dekompanse riski fazladır
- Gerekğinde doz düzenlemesi ile bu durum aşılmaya çalışılır
- Literatürde kompanse sirozlu KHD'li olgularda interferon alfa tedavisi ile karaciğer histolojisinde düzelme saptanan olgular yayınlanmıştır

# KARACİĞER TRANSPLANTASYONU SONRASI RELAPS OLAN HEPATİT D ENFEKSİYONUNDA TEDAVİ VE İZLEM NASIL OLMALIDIR?

- Bu olgularda hepatit B enfeksiyonunun izlenmesine ek olarak hepatit D enfeksiyonunun göstergeleri de izlenmelidir
- Hepatit B enfeksiyonunun önlenmesine yönelik uygulanan tedaviler, hepatit D enfeksiyonunun seyrini de olumlu yönde etkileyecektir



## SLE, DİABETES MELLİTUS VE KRONİK BÖBREK YETERSİZLİĞİ OLAN HASTALARDA HEPATİT D ENFEKSİYONUNUN TEDAVİSİ VE İZLEMİ NASIL OLMALIDIR?

- SLE'li olgularda kronik HDV enfeksiyon tedavisinde interferon kullanımı kontrendikedir
- DM'lu hastalarda kronik HDV enfeksiyon tedavisinde interferon kullanılabilir
- KBY'de kronik HDV enfeksiyon tedavisi kronik HBV enfeksiyonu gibi değerlendirilmelidir

## TANIDA KULLANILAN MOLEKÜLER TESTLER NELERDİR VE BUNLAR İÇİN REFERANS LABORATUVARLARIN SEÇİMİ NASIL OLMALIDIR?

- KDH takip ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde altın standard serum HDV RNA miktarının kantitatif ölçümüdür
- 2013 sonu itibari ile Dünya Sağlık Örgütü'nün Almanya'da Paul Ehrlich Enstitüsünde geliştirdiği HDV RNA standardı artık var
- KDH tedavi ve takibinde kullanılabilecek bir diğer test kantitatif HBsAg ölçümüdür
- Özellikle peg-IFN tedavisinin 6. ayındaki ölçümleri önemli olacak gibi durmaktadır

# KHD ALEVLENMELERİNDE TEDAVİ VE İZLEM NASIL OLMALIDIR?

- KHD alevlenmelerinde hastanın karaciğer yetmezliği açısından yakın izlemi
- Endikasyon durumunda karaciğer transplantasyonu gereklidir
- Tedavi kesildikten sonra hastalığın tekrar alevlenmesi, yani tedavi sonrası nüks durumunda, zaman kaybetmeksizin ve kontrendikasyon yoksa, hastada peg-interferon tedavisinin tekrarlanması şu an için en uygun yaklaşımdır

## ÜLKEMİZDE HANGİ KARACİĞER HASTALIKLARINDA D HEPATİT VİRUS ENFEKSİYONU ARANMALIDIR?

- Ülkemizde HBsAg pozitif saptanan her hastada anti-delta bakılmalıdır
- Daha önce Anti-Delta negatif olduğu bilinen HBsAg pozitif hastalarda akut alevlenme görüldüğünde Anti-Delta tekrar bakılmalıdır

## ÜÇLÜ ENFEKSİYONLARDA (KHB+KHC+KHD) TAKİP VE TEDAVİ NASIL OLMALIDIR?

- Tripl enfeksiyonlarda dominant virus özellikle Avrupa çalışmalarında HDV olarak belirtilirken, Asya çalışmalarında bunun HCV olduğu ileri sürülmüştür
- Genelde multiple virüsle enfeksiyonun prognozu mono-enfeksiyona göre daha kötüdür.
- Tedavi öncelikle dominant virüse yönelik olmalıdır; bu da çoğu vakada HDV'ye yönelik peg-interferon tedavisi şeklinde olacaktır

# HCV/HDV?

- Suprese virüs tedavi sırasında reaktif olabilir ve onun da tedavisi gerekebilir
- Yalnız günümüzde bu klasik tedavi prensipleri gerek HBV, gerekse de HCV için oral ajanlarla ve ciddi yan etki olmaksızın tedavi mümkün olduğu için bir tarafa bırakılabilir ve HDV tedavi edilirken HCV tedavisi de verilmesi düşünülebilir. Bu konu ile ilgili bilimsel veri ise bildiğimiz kadar yoktur.

# Sonuç olarak:

- **ALT yüksek ve HDV RNA (+) kompanse** evrede karaciğer hastalığı tüm hastalar tedavi edilmelidir. Bu hastalarda tedavi kararı için karaciğer biyopsisine gerek yoktur.
- ALT yüksekliğine rağmen HDV RNA (-) olan durumlarda HDV RNA tekrarlanmalıdır. Negatif ise, enzim yüksekliğinin başka nedenleri araştırılmalıdır (ilac, alkol, NASH, otoimmün hepatit gibi)
- Tedavi süresi: Delta hepatitinde tedavi süresi bir yıldan az olmamalıdır.

- Delta hepatiti tedavisinde pegile interferonlar kullanılır, ilacın dozu hepatit B için olduğu gibidir.
- HBV replikasyonu ön planda olan kompanse Delta hepatitli hastalarda OAV kullanılabilir.
- Delta hepatitine bağlı dekompanse karaciğer sirozunda interferon tedavisi kontrendikedir.
- Bu hastalarda OAV kullanılabilir ve karaciğer transplantasyonu da düşünülmelidir.



# Delta İnfeksiyonunda Son Durum !

- 30 yılı aşkın bir süredir içimizde
- Karaciğer sirozu ve HCC ile doğrudan ilişkilidir
- Oral antiviral tedaviler etkisizdir
- Pegile interferon alfa kullanımı viral yükü %25 oranında negatifleştirmektedir
- Geleceğin tedavisi

*“Prenylation İnhibitörleri”*

# HDV ve KÜR !?!?

- Hepatit D, karaciğer ilişkili mortalitesi en yüksek olan viral hepatit tipidir.

## Prenylation inhibitörleri

### Giriş yolu inhibitörleri

### Nükleik asid polimeraz blokerleri

- Ciddi yan etkiler ve uzun dönem takiplerde görülen relaps mevcut.
- Acil olarak yeni tedavi seçeneklerine ihtiyaç var.

Wranke A, Wedemeyer H. Antiviral therapy of hepatitis delta virus infection - progress and challenges towards cure. *Curr Opin Virol.* 2016 Oct 25;20:112-118.

# HDV kontrol altına alınabilir mi?

- Faz II çalışmaları umut verici

Kısa süreli 200 mg/gün oral **farnesyl transferaz inhibitörü** ile tüm hastalarda viral yük düzeyinde 10 kat düşüş izlenmiş. Ancak hastaların çoğunda dispepsi ve kilo kaybı izlenmiş

**hepatit B virüsü** için son derece önemlidir.



## Myrcludex B, a novel therapy for chronic hepatitis D?

Mario Rizzetto<sup>1,\*</sup>, Grazia Anna Niro<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine – Gastroenterology, University of Torino, Italy; <sup>2</sup>IRCCS “Casa Sollievo Sofferenza” Hospital, Gastroenterology Unit, San Giovanni Rotondo (FG), Italy

See Articles, pages 483–489 and pages 490–498

The second paper (Treatment of chronic hepatitis D with the entry inhibitor myrcludex B – first results of a Phase Ib/IIa study; Pavel Bogomolov *et al.*) reported the interim results of the use of Myrc in CHD, and aimed to provide a proof of concept of the blocking strategy. The rationale was that the prolonged inhibition of the HDV entry by the HBsAg block should protect uninfected hepatocytes from new HDV infection, ultimately leading to the eradication of the virus.

# Myrcludex B 2 mg/gün s.c. 24 hafta

# Sonuç Olarak...

- IFN tedavisi yetersizdir.

- Prenylation inhibitörleri

Giriş yolu inhibitörleri

Nükleik asid polimeraz blokerleri

- Hiçbiri, hepatit B'deki entecavir veya tenofovir veya hepatit C'de ki ilaçlarla karşılaştırılmaz.
- Hangi yaklaşımların HDV tedavisi için en iyi seçenek olacağını söylemek zordur.
- Muhtemelen yukarıdaki bildirilen ilaçların kombinasyonları veya PEG-INF ile kombinasyonlar yeni tedavi seçenekleri olacaktır.