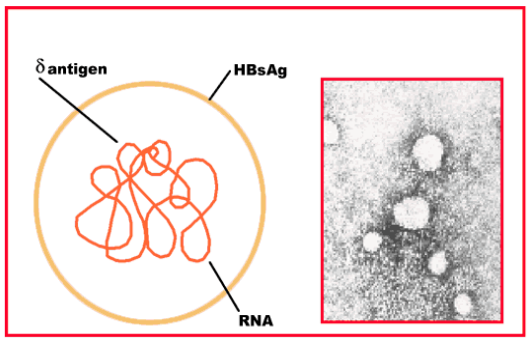
Kronik Delta Hepatiti Tanı ve Tedavi

Doç.Dr.Ömer ŞENTÜRK
KOÜ Gastroenteroloji, KOCAELİ

HDV-Viroloji

- HDV defektif bir RNA virusu
- RNA genomu ve HDAg ile bunu kuşatan HBsAg'den oluşmuş kılıfa sahip (36-43 nm)
- Sadece karaciğerde replike olur
- HDV'nin yüzeyel proteinleri HBV'nin yüzey antijeni tarafından oluşturulur
- 3 farklı genotip

HDV-Viroloji



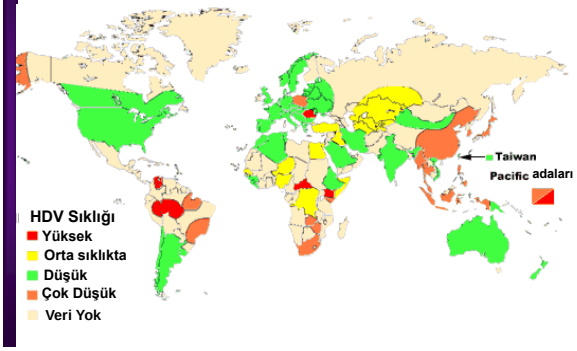
HDV Genotipleri

- Genotip I — ABD, Avrupa
- Genotip II — Doğu Asya (hafif hastalık)
- Genotip III — Güney Amerika (ciddi hastalık)

Bulaşma

- İnfekte kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu
  (iv ilaç, hemofili hastaları)
- Vücut sıvıları, infekte kanın bulaştığı diş fırçası ve tıraş bıçağı gibi aletlerin ortak kullanımı
- Perinatal ve seksüel geçiş nadir

HDV'nin Coğrafik Dağılımı



Türkiye'de Kronik Viral Hepatitlerde Etiyoloji

	1991-1994	1994-1997	1997-2001
✓ Hepatit B	**% 56**	% 46.5	%45.9
✓ Hepatit C	% 23	% 35	**%38.1**
✓ Hepatit B+D	**% 6.8**	% 4.5	%2.9

Türkiye'de HDV Prevalansı

- Asemptomatik HBV taşıyıcıları % 0.9-16.2
- Akut HBV enfeksiyonlarında % 2.5- 21.8
- Kronik HBV hastaları % 9-51.7

HDV Azalıyor mu ?

	1987	1992	p
Kuzey İtalya	%19.1	%9	<0.01
Güney İtalya	% 26.6	%18.5	<0.01
Asemp. taşıyıcı	% 3.8	%1.9	>0.05
Kronik Hepatit	% 34.5	%18.7	<0.01
Siroz	% 42.5	%27.5	<0.05
Akut HDV	3.1/1milyon	1.2/1 milyon	

Sagrelli et al. 1997

HDV Türkiye'de Azalıyor Mu?

	1995 öncesi	1995 sonrası
Diyarbakır	% 74	% 30
Elazığ	% 41.2	%16.5
Erzurum	yok	% 8
Malatya	yok	% 1.9
Van	yok	% 20

Tanı

AKUT

- **Anti-HDV IgM>IgG**
  - IgG geç oluşur, şifa ile sonuçlanırsa hiç tespit edilmeyebilir
  - IgM kısa süreli (2-4 hafta), kaybolması rezolüsyonu, persistansı ise kronikleşmeyi gösterir
- **HDAg:** geç inkübasyondan anti-HDV oluşmasına kadar
- **HDV-RNA:** (PCR, hibrid), sensitivitesi yüksek, devam eden infeksiyonu en iyi gösteren test

Tanı

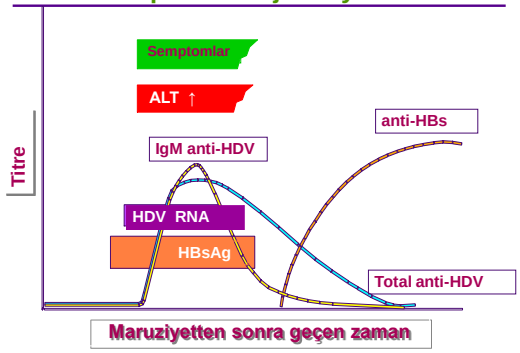
KRONİK

- ➢Anti-HDV total (IgM+IgG)
- ➢Karaciğer bx; HDAg (immunohistokimyasal)
- ➢HDV-RNA

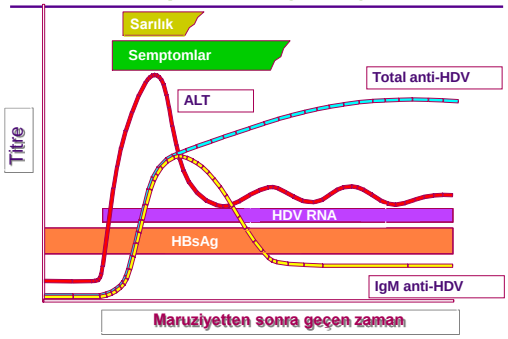
Tanı

- *Koinfeksiyon;*
  - Anti-HBc IgM, bifazik enzim profili
- *Süperinfeksiyon;*
  - Anti-HDV IgM ve G, HDAg, HDV-RNA

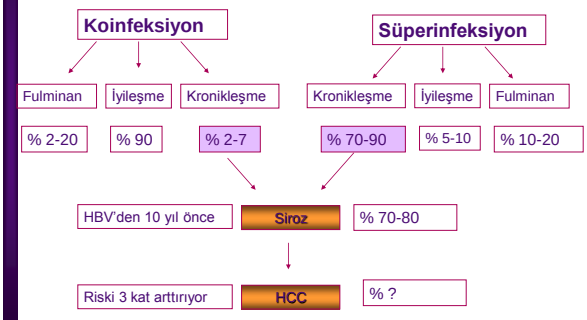
HBV - HDV Koinfeksiyon
Tipik Serolojik Seyir



HBV - HDV Süperenfeksiyon
Tipik Serolojik Seyir



İnfeksiyon Tipleri



İnfeksiyon Tipleri

- Koinfeksiyon (kronikleşme % 2)
- Süperinfeksiyon (**kronikleşme % 90**)
- Latent infeksiyon (OLT sonrası düşük düzeylerde HBV replikasyonuna rağmen)

Klinik Değerlendirme

(laboratuvar bulgularına göre)

HBsAg	Anti-HBc total	Anti-HBc IgM	HBeAg	Anti-HBe	Anti-D IgG	Anti-D IgM	Anti-HBs
+	+	+	+	-	+	+	-
+	+	-	-/+	-/+	+	+	-
+	+	-	-/+	-/+	+	-	-
-	+	-	-	+	+	-	-
-	+	-	-	-/+	+	-	+

Tedavi

- **Endikasyonları;**
  - Klinik (kompanse karaciğer hastalığı)
  - Biyokimyasal (ALT>2XNÜS)
  - Serolojik (anti-HDV total, HDV-RNA, bx HDAg)
  - Histolojik (kronik hepatit)

Kronik HDV'de İnterferon

- Etkinliği kanıtlanmış tek tedavi
- Yüksek doz (9-10 MU), uzun süre
- Tedavi kesildikten sonra nüks sık, kalıcı yanıt ↓
- 12 yıl tedavi ile kür

İnterferon-alfa (Kontrollü çalışmalar)

Reference	No. of patients	IFN schedule	End of treatment: HDV RNA negative	End of treatment: ALT normal	End of follow-up: HDV RNA negative	End of follow-up: ALT normal
Rosina *et al.* [10]	12	Alpha 2b recombinant t.i.w. 5 MU/m^2 × 3 months	4 (33%)	4 (33%)	1 (8%)	1 (8%)
	12	Untreated	2 (17%)	0 (0%)	2 (17%)	0 (0%)
Rosina *et al.* [23]	31	Alpha 2b recombinant t.i.w. 5 MU/m^2 × 4 months 3 MU/m^2 × 8 months	14 (45%)	8 (25%)	14 (45%)	1 (3%)
	30	Untreated	8 (27%)	0 (0%)	10 (33%)	0 (0%)
Farci *et al.* [11]	14	Alpha 2a recombinant t.i.w. 9 MU × 12 months	10 (71%)	10 (71%)	0 (0%)	5 (36%)
	14	Alpha 2a recombinant t.i.w. 3 MU × 12 months	5 (36%)	4 (28%)	0 (0%)	0 (0%)
	14	Untreated	1 (7%)	1 (7%)	0 (0%)	0 (0%)
Gaudin *et al.* [21]	11	Alpha 2b recombinant t.i.w. 5 MU/m^2 × 4 months 3 MU/m^2 × 8 months	7 (66%)	7 (66%)	1 (9%)	1 (9%)
	11	Untreated	4 (36%)	2 (18%)	na	na
Madejon *et al.* [12]	12	Alpha 2a recombinant t.i.w. 18 MU × 6 months 9 MU × 1 months 6 MU × 1 months 3 MU × 4 months	6 (50%)	4 (37%)	0 (0%)	0 (0%)
	14	Alpha 2a recombinant daily 3 MU × 12 months	3 (19%)	1 (7%)	0 (0%)	0 (0%)
Borghesio *et al.* [13]	5	Lymphoblastoid t.i.w. 10 MU up to normal ALT plus 12 months	na	0 (0%)	na	na
	4	Lymphoblastoid daily 5 MU up to normal ALT plus 12 months	na	2 (50%)	na	na

İnterferon-alfa (Kontrollü çalışmalar)

Reference	No. of patients	IFN schedule	End of treatment: HDV RNA negative	End of treatment: ALT normal	End of follow-up: HDV RNA negative	End of follow-up: ALT normal
Rosina *et al.* [10]	12	Alpha 2b recombinant t.i.w. 5 MU/m^2 × 3 months	4 (33%)	4 (33%)	1 (8%)	1 (8%)
	12	Untreated	2 (17%)	0 (0%)	2 (17%)	0 (0%)
Rosina *et al.* [23]	31	Alpha 2b recombinant t.i.w. 5 MU/m^2 × 4 months 3 MU/m^2 × 8 months	14 (45%)	8 (25%)	14 (45%)	1 (3%)
	30	Untreated	8 (27%)	0 (0%)	10 (33%)	0 (0%)
Farci *et al.* [11]	14	Alpha 2a recombinant t.i.w. 9 MU × 12 months	10 (71%)	10 (71%)	0 (0%)	5 (36%)
	14	Alpha 2a recombinant t.i.w. 3 MU × 12 months	5 (36%)	4 (28%)	0 (0%)	0 (0%)
	14	Untreated	1 (7%)	1 (7%)	0 (0%)	0 (0%)
Gaudin *et al.* [21]	11	Alpha 2b recombinant t.i.w. 5 MU/m^2 × 4 months 3 MU/m^2 × 8 months	7 (66%)	7 (66%)	1 (9%)	1 (9%)
	11	Untreated	4 (36%)	2 (18%)	na	na
Madejon *et al.* [12]	12	Alpha 2a recombinant t.i.w. 18 MU × 6 months 9 MU × 1 months 6 MU × 1 months 3 MU × 4 months	6 (50%)	4 (37%)	0 (0%)	0 (0%)
	14	Alpha 2a recombinant daily 3 MU × 12 months	3 (19%)	1 (7%)	0 (0%)	0 (0%)
Borghesio *et al.* [13]	5	Lymphoblastoid t.i.w. 10 MU up to normal ALT plus 12 months	na	0 (0%)	na	na
	4	Lymphoblastoid daily 5 MU up to normal ALT plus 12 months	na	2 (50%)	na	na

İnterferon-alfa (Kontrollü çalışmalar)

Reference	No. of patients	IFN schedule	End of treatment: HDV RNA negative	End of treatment: ALT normal	End of follow-up: HDV RNA negative	End of follow-up: ALT normal
Rosina *et al.* [10]	12	Alpha 2b recombinant t.i.w. 5 MU/m^2 × 3 months	4 (33%)	4 (33%)	1 (8%)	1 (8%)
	12	Untreated	2 (17%)	0 (0%)	2 (17%)	0 (0%)
Rosina *et al.* [23]	31	Alpha 2b recombinant t.i.w. 5 MU/m^2 × 4 months 3 MU/m^2 × 8 months	14 (45%)	8 (25%)	14 (45%)	1 (3%)
	30	Untreated	8 (27%)	0 (0%)	10 (33%)	0 (0%)
Farci *et al.* [11]	14	Alpha 2a recombinant t.i.w. 9 MU × 12 months	10 (71%)	10 (71%)	0 (0%)	5 (36%)
	14	Alpha 2a recombinant t.i.w. 3 MU × 12 months	5 (36%)	4 (28%)	0 (0%)	0 (0%)
	14	Untreated	1 (7%)	1 (7%)	0 (0%)	0 (0%)
Gaudin *et al.* [21]	11	Alpha 2b recombinant t.i.w. 5 MU/m^2 × 4 months 3 MU/m^2 × 8 months	7 (66%)	7 (66%)	1 (9%)	1 (9%)
	11	Untreated	4 (36%)	2 (18%)	na	na
Madejon *et al.* [12]	12	Alpha 2a recombinant t.i.w. 18 MU × 6 months 9 MU × 1 months 6 MU × 1 months 3 MU × 4 months	6 (50%)	4 (37%)	0 (0%)	0 (0%)
	14	Alpha 2a recombinant daily 3 MU × 12 months	3 (19%)	1 (7%)	0 (0%)	0 (0%)
Borghesio *et al.* [13]	5	Lymphoblastoid t.i.w. 10 MU up to normal ALT plus 12 months	na	0 (0%)	na	na
	4	Lymphoblastoid daily 5 MU up to normal ALT plus 12 months	na	2 (50%)	na	na

İnterferon-alfa (Kontrollü çalışmalar)

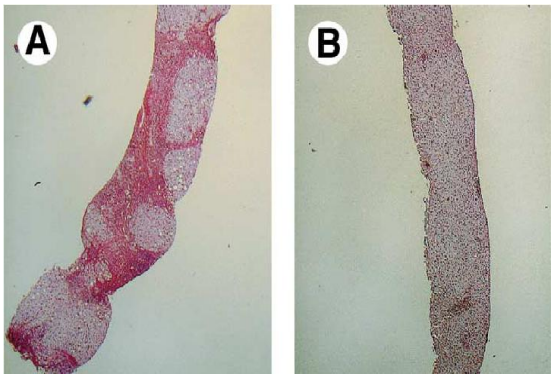
Reference	No. of patients	IFN schedule	End of treatment: HDV RNA negative	End of treatment: ALT normal	End of follow-up: HDV RNA negative	End of follow-up: ALT normal
Rosina *et al.* [10]	12	Alpha 2b recombinant t.i.w. 5 MU/m^2 × 3 months	4 (33%)	4 (33%)	1 (8%)	1 (8%)
	12	Untreated	2 (17%)	0 (0%)	2 (17%)	0 (0%)
Rosina *et al.* [23]	31	Alpha 2b recombinant t.i.w. 5 MU/m^2 × 4 months 3 MU/m^2 × 8 months	14 (45%)	8 (25%)	14 (45%)	1 (3%)
	30	Untreated	8 (27%)	0 (0%)	10 (33%)	0 (0%)
Farci *et al.* [11]	14	Alpha 2a recombinant t.i.w. 9 MU × 12 months	10 (71%)	10 (71%)	0 (0%)	5 (36%)
	14	Alpha 2a recombinant t.i.w. 3 MU × 12 months	5 (36%)	4 (28%)	0 (0%)	0 (0%)
	14	Untreated	1 (7%)	1 (7%)	0 (0%)	0 (0%)
Gaudin *et al.* [21]	11	Alpha 2b recombinant t.i.w. 5 MU/m^2 × 4 months 3 MU/m^2 × 8 months	7 (66%)	7 (66%)	1 (9%)	1 (9%)
	11	Untreated	4 (36%)	2 (18%)	na	na
Madejon *et al.* [12]	12	Alpha 2a recombinant t.i.w. 18 MU × 6 months 9 MU × 1 months 6 MU × 1 months 3 MU × 4 months	6 (50%)	4 (37%)	0 (0%)	0 (0%)
	14	Alpha 2a recombinant daily 3 MU × 12 months	3 (19%)	1 (7%)	0 (0%)	0 (0%)
Borghesio *et al.* [13]	5	Lymphoblastoid t.i.w. 10 MU up to normal ALT plus 12 months	na	0 (0%)	na	na
	4	Lymphoblastoid daily 5 MU up to normal ALT plus 12 months	na	2 (50%)	na	na

İnterferon-alfa (Kontrolsüz çalışmalar)

Reference	No. of patients	IFN schedule	End of treatment: HDV-RNA negative	End of treatment: ALT normal	End of follow-up: HDV-RNA negative	End of follow-up: ALT normal
Farci *et al.* [9]	5	Lymphoblastoid t.i.w. 2.5–7.5 MU/m^2 × 2–12 weeks	4 (80%)	0 (0%)	4 (80%)	0 (0%)
Buti *et al.* [30]	4	Alpha 2a recombinant t.i.w. 9 MU × 6 months	3 (75%)	3 (75%)	na	na
Taillan *et al.* [32]	8	Alpha 2b recombinant t.i.w. 5 MU × 6 months	na	2 (25%)	na	na
Di Bisceglie *et al.* [8]	12	Alpha 2b recombinant daily 5 MU × 4–36 months	5 (42%)	0 (0%)	na	na
Marinucci *et al.* [20]	8	Alpha 2a recombinant t.i.w. 6 MU × 12 months stop × 1 month 1 MU × 12 months	3 (37%)	1 (12%)	1 (12%)	1 (12%)
Craxi *et al.* [27]	10	Alpha 2b recombinant t.i.w. 5 MU/m^2 × 4 months 3 MU/m^2 × 8 months	7 (70%)	na	2 (20%)	na
Berk *et al.* [19]	10	Lymphoblastoid 5 MU/day × 4 months Acyclovir 2 g/day × 2 weeks × 2 cycles	na	5 (50%)	na	2 (20%)
Marzano *et al.* [29]	7	Lymphoblastoid t.i.w. 5 MU/m^2 × 4 months 3 MU/m^2 × 8 months	5 (71%)	5 (71%)	3 (43%)	3 (43%)
Lau *et al.* [15]	6	Alpha 2b recombinant 10 MU × 5 days daily 10 MU × 1 month t.i.w. 5 MU × 2 months t.i.w. 3 MU × 9 months t.i.w.	na	4 (66%)	na	na
Rumi *et al.* [22]	25	Alpha 2b recombinant t.i.w. 6 MU × 24 months	na	6 (24%)	na	2 (8%)
Puoti *et al.* [31]	16 HIV infected 21 HIV uninfected	Alpha 2b recombinant t.i.w. 10 MU × 6 months 6 MU × 6 months 3 MU × 12 months	na	2 (12%)	1 (6%)	1 (6%)
			na	2 (9%)	2 (10%)	2 (10%)

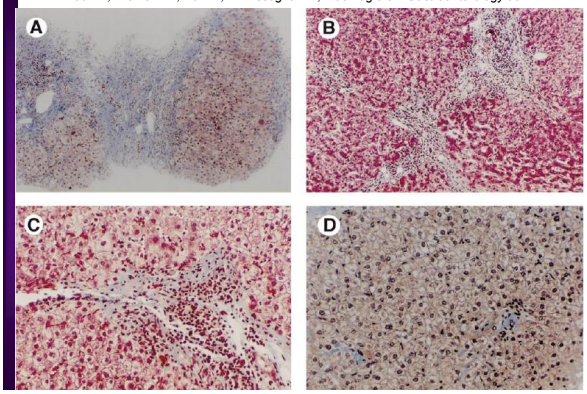
12 yıl IFN kullanılan olgu

Lau DT, Kleiner DE, Park Y, Di Bisceglie AM, Hoofnagle JH.Gastroenterology'99

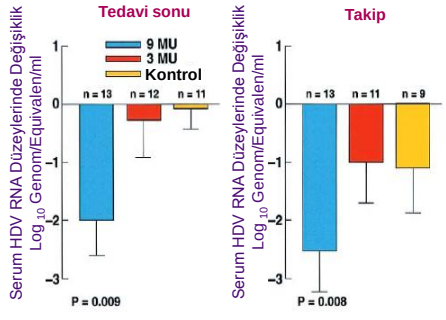


12 yıl IFN kullanılan olgu

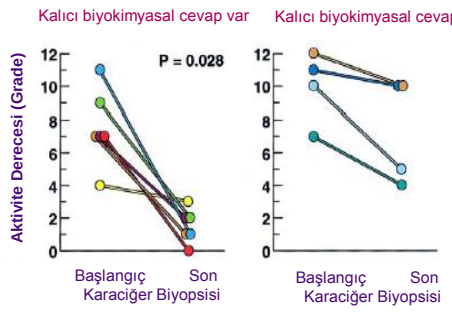
Lau DT, Kleiner DE, Park Y, Di Bisceglie AM, Hoofnagle JH.Gastroenterology'99



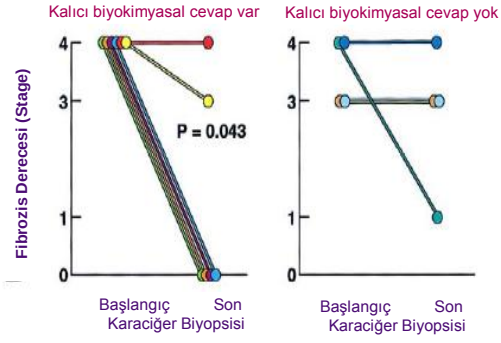
Kronik HDV'de İnterferonun HDV RNA Düzeylerine Etkisi



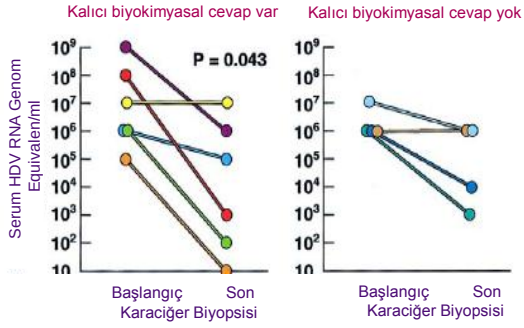
Kronik HDV'de İnterferonun Etkileri



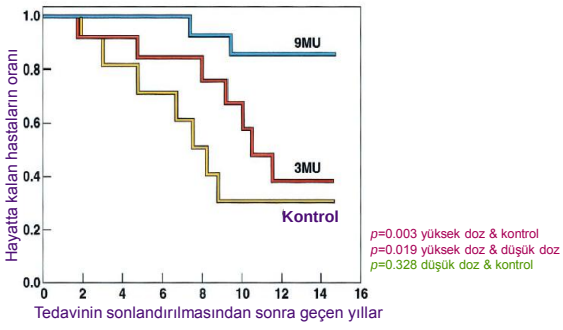
Kronik HDV'de İnterferonun Etkileri



Kronik HDV'de İnterferonun Etkileri



Kronik HDV'de İnterferonun Sürviye Etkisi



p=0.003 yüksek doz & kontrol
p=0.019 yüksek doz & düşük doz
p=0.328 düşük doz & kontrol

Kronik HDV'de Ribavirin

- 9 hasta, 15mg/kg/gün 16 hafta
- Takip süresi 12 ay
- Tedaviyi tamamlayan hasta 7
  - 1 hastada hemolitik anemi
  - 1 hastada kaşıntı
- Tedavi sonu;
  - 1 hastada HDV RNA kayboldu
  - 1 hastada HDV RNA düzeylerinde azalma
  - 5 hasta aynı
- ALT düzeyleri hiçbir hastada %50'den fazla azalmadı

Garripoli A. Liver 1994

IFN-α + Ribavirin

- 19 kronik HDV (15 presirotik, tamamı kompanse kc hast.)
- HDV genotip I, HBV genotip D
- Enzim yüksek, HDV RNA (+)
- IFN-α 10 milyon U/haftada 3 + Rib. 1000-1200mg/gün
- Tedavi süresi 24 ay
- Tedavi sonu ort.takip 6 ay (7-19 ay)

Cevap	Tedavi sonu (%)	Takip sonu(%)
Biyokimyasal	8(42.1)	7(36.8)
Virolojik	8(42.1)	4(21.0)

Kaymakoglu S.Antimicrob Agents Chemother 2005

Kronik HDV'de Lamivudin-1-

- 5 hasta, 100mg/gün 12 ay süreyle Lam.
- Tedavi sonu tüm hastalarda HBV DNA düzeylerinde azalma, 4 hastada kaybolma (ALT yüksek olarak kalmasına rağmen)
- HDV RNA ve HBsAg tamamında pozitif
- Karaciğer biyopsisinde inflamatuvar ve fibrotik skorda düzelme yok

Lau DT. Hepatology'99

Kronik HDV'de Lamivudin-2-

- 1 hasta, 150mg/gün 28 ay süreyle Lam.
- Tedavi esnasında hızlı bir şekilde normale dönerken, HDV RNA düzeyleri tedavi öncesi değerlerle aynı kaldı
- Tedaviye başladıktan 1 yıl sonra histolojik aktivite indeksi 15→9, fibrozis skoru 3→1 düştü

Andreone P.Ann Intern Med '00

Kronik HDV'de Lamivudin-3-

- Toplam 31 HDV'li hasta
  - 11 hasta plasebo
  - 20 hasta lamivudin 100mg/gün
  - Tedavi süresi 12 ay & 24 ay
  - Tedavi sonu takip 16 hafta
- Tedavi sonu 3 hastada HDV RNA negatif, ALT normal
- Takip sonu sadece 2 hastada HDV RNA negatif
- Tedavi öncesi ve sonrası 19 hastanın biyopsileri karşılaştırıldı:
  - İki grup arasında nekroinflamasyon ve fibrozis skoru açısından anlamlı fark yok
- **Sonuç:** 12 & 24 aylık Lam.tedavisi biyokimyasal, virolojik ve histolojik parametrelerde fark oluşturmuyor

Niro GA. J Hepatol'03 (Abstract)

Lamivudin + IFN-α

- 8 kronik HDV
- 24 hafta Lam. 100mg/gün
- Daha sonra 16 hafta süreyle Lam 100mg/gün + IFN-α 9 milyon U/haftada 3
- Tedavi sonu ort.takip 12 hafta
  - 2 hastada serum HBsAg konsantrasyonlarında azalma
  - HDV RNA düzeylerinde anlamlı değişiklik yok
  - Tedavi sonu 1 hastada ALT normalleşmesi, 3 hastada ALT düzeylerinde azalma
  - Takip sonu 4 hastada da biyokimyasal rebaund
  - Tedavi sonu düşen histolojik aktivite indeksi, takip sonrası tekrardan artma

Kombinasyon tedavisi HDV'de etkili değil…

Wolters LM. J Viral Hepatitis'00

Kronik HDV'de Famsiklovir

- 15 kronik HDV, 1500 mg /gün 6 ay, tedavi sonu takip 6 ay
- Famsiklovirin serum ALT düzeylerine, HBsAg ve HDV RNA'ya etkisi yok

Yurdaydın C.J Hepatol 2002

Aday Tedaviler

- Gen tedavisi (antisens oligonükleotidler, ribozim..)
- Yeni nükleozid analogları (adefovir,clevudine, entecavir...)
- Prenilasyon inhibitörleri
- PEG interferon

SONUÇ

- HDV prevalansı giderek azalıyor, belkide ilerde yok olacak
- HBV sirozunda HDV varlığı mortaliteyi olumsuz etkiler
- Tedavide etkili tek ajan uzun süreli-yüksek doz interferon-α
- Tedavi kesildikten sonra nüks sık
- Lamivudin, famsiklovir, ribavirin sonuçları iyi değil
- Umut verici invitro tedavi yöntemleri devam ediyor
- Korunmada şimdilik sadece HBV aşısı