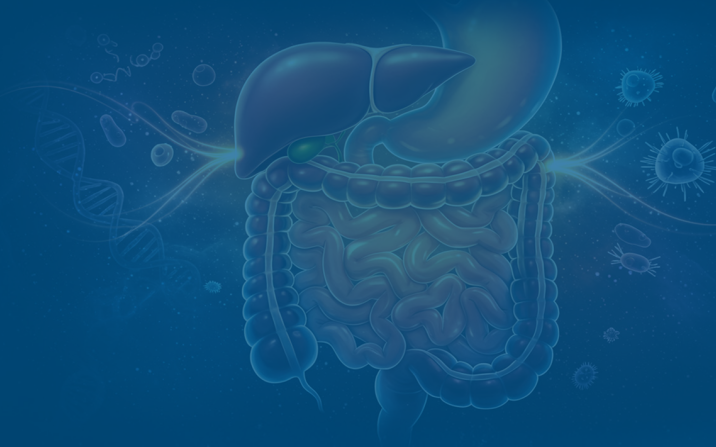




Mesut AYDIN¹ - İbrahim Halil BAHÇECİOĞLU²

DOI: 10.37609/akya.3785.c398

EPİDEMİYOLOJİ

Hepatit D virüsü 1970'li yılların sonlarında Mario Rizzetto ve arkadaşları tarafından keşfedildi. Günümüze kadar yapılan bir çok epidemiyolojik çalışmada hepatit D için çok farklı küresel prevelans oranları tahmin edilmiştir (1). Hala bir çok hepatoloji polikliniğinde bile HbsAg pozitif bireylerde yeterince hepatit D virüsü taraması yapılmamaktadır. ABD'de yapılan bir kohort bize göstermiştir ki HbsAg pozitif olan hastaların yalnızca %8,5'i Anti-HDV için test edilmiş, saptanan Anti-HDV pozitif hastaların ise yalnızca %8,2'sinde HDV-RNA bakılmıştır (2). Bu da bize özellikle hepatit B hastalarında HDV taramasının önemini ve tarama yapıldığında daha fazla vaka tespit edilebileceğini göstermektedir. Prevelans çalışmaları arasında farklı sonuçların çıkmasının sebebi hem kullanılan tarama stratejilerinin ülkeler arasında farklılık göstermesi hem de coğrafik yayılıma bakıldığında belli bölgelerde hastalığın belirgin şekilde daha yoğun görülmesi olduğu düşünülmektedir. Ayrıca test stratejilerinin standardize edilmemiş olması ve bazı ülkelere gelen verilerin eksik olması da bu farklılıkların diğer sebepleri olabilir (3).

İlk bildirilen küresel prevelans tahminlerine göre dünyada 15-20 milyon civarında hepatit D

virüsü ile enfekte birey olduğu tahmin ediliyordu. Bu tahminlerden sonra 2017 yılında sahra altı Afrika bölgesinde yapılan prevelans çalışmalarında sadece bu bölgede 7 milyon civarında enfekte kişi bulunduğu tahminine varılınca enfeksiyonun yaygınlığının ihmal edilemeyecek bir düzeyde ve tahmin edilenin ötesinde bir sıklıkta olduğu anlaşıldı (4,5).

Dünya Sağlık Örgütü tarafından HDV prevalansının dünyada 296 milyon toplam HBsAg pozitif polpülasyonun yaklaşık %5'i olduğunu tahmin edilmekte ise de bazı yeni çalışmalarda trajik bir biçimde 48 ila 60 milyon civarında hepatit D hastası olduğu tahmini yapılmıştır (6,7). Son yıllarda özellikle savaşlar ve ekonomik sebeplerle dünyada büyük bir göçmen nüfusu ortaya çıkmıştır. Bu durum hem hepatit D virüsünün kontrolünü hem de gerçek epidemiyolojik verileri saptamayı zorlaştırmaktadır. Hepatit D konusunda çalışan araştırmacıların göçmenler ve yerleşik nüfuslar arasında yaptıkları prevelans çalışmalarında göçmen nüfusta oldukça belirgin oranlarda hepatit D sıklığının fazla olduğunu saptamışlardır. Bu durum hepatit B aşılama çalışmalarını başarıyla uygulamış ve bu sebeple de hepatit D sıklığını belirgin olarak azaltarak bir halk sağlığı sorunu olmaktan çıkarmış ülkelerde

¹ Doç. Dr., İzmir Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, gmstaydin@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-7411-1067

² Prof. Dr., Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Gastroenteroloji BD., ihbahcecioglu@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0001-9705-8281

Faz 2 çalışmasında 12 HDV hastası 15 hafta boyunca monoterapi olarak REP 2129 ile, ardından 15 hafta boyunca ilave PEG IFN- α ve ardından 33 hafta daha PEG IFN- α monoterapisi ile tedavi edilmiştir (65). 12 hastanın tümünde tedavi sırasında anemi, nötropeni ve trombositopeni dahil en az bir yan etki görülmüştür. ALT, AST veya bilirubin yükselmeleri dahil laboratuvar anormallikleri saptanmıştır. Tedavi sırasında görülen yan etkilere rağmen % 80'den fazla etkileyici HDV baskılama oranları saptanmıştır. Ayrıca 3,5 yıllık takip sonrasında hastaların %50'sinden fazlasında viral yanıt korunmuştur (64). Ancak bu verilerin doğrulanması için daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

SURVEYANS VE İZLEM

Anti-HDV tedavisinden bağımsız olarak fibrozis ve sirozu olan, kronik HDV enfeksiyonu olan her hasta 6 ayda bir abdominal ultrason ile HCC sürveyansı yapılmalıdır. Kronik karaciğer hastalığı olan hastalar en az 6-12 aylık bir süreyle düzenli olarak izlenmelidir. Klinik muayenenin bir parçası olarak ölçülen virolojik parametreler çalışma ideal olarak kantitatif HBsAg, HBV-DNA ve HDV-RNA analizleri içermelidir (42).

KAYNAKLAR

- Örmeci N, Erdem H. "Changing trends in the epidemiology of delta virus infection." *Viral Hepatitis Journal* (2023)
- Kushner T, Serper M, Kaplan DE. "Delta hepatitis within the Veterans Affairs medical system in the United States: prevalence, risk factors, and outcomes." *Journal of hepatology* 63.3 (2015): 586-592.
- Lampertico P, Degasperis E, Sandmann L, et al. "Hepatitis D virus infection: Pathophysiology, epidemiology and treatment. Report from the first international delta cure meeting 2022." *JHEP Reports* (2023): 100818.
- Lempp FA, Ni Y, Urban S. Hepatitis delta virus: insights into a peculiar pathogen and novel treatment options. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 13:580-9.
- Shen DT, Ji DZ, Chen HY, et al. Hepatitis D: not a rare disease anymore: global update for 2017-2018. *Gut* 2019;pii: gutjnl-2019-318691.
- <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-d>
- Miao Z, Zhang S, Ou X, et al. Estimating the Global Prevalence, Disease Progression, and Clinical Outcome of Hepatitis Delta Virus Infection. *J Infect Dis*. 2020 Apr 27;221(10):1677-1687. doi: 10.1093/infdis/jiz633. PMID: 31778167; PMCID: PMC7184909.
- Değertekin H, Yalçın K, Yakut M. The prevalence of hepatitis delta virus infection in acute and chronic liver diseases in Turkey: An analysis of clinical studies. *Turk J Gastroenterol* 2006; 17(1): 25-34.
- Değertekin H, Yalçın K, Yakut M, et al. Seropositivity for delta hepatitis in patients with chronic hepatitis B and liver cirrhosis in Turkey: a meta-analysis. *Liver Int*. 2008; 28(4): 494-8. doi: 10.1111/j.1478-3231.2008.01673.x.
- Uraz S, Deniz Z, Zerdali EY, et al. "The changing epidemiology of delta hepatitis in Türkiye over three decades: A systematic review." *Journal of Viral Hepatitis* 30.7 (2023): 588-596.
- Dias LB, Coura JR. Labrea hepatitis. Review study of hepatic viscerotomies from 1934 to 1940. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo* 1985, 27, 242-248.
- Taylor J.M. (2020) Infection by hepatitis Delta virus Viruses. 12 (6), 648. doi: 10.3390/v12060648
- Ni Y, Lempp FA, Mehrle S, et al. (2014). Hepatitis B and D viruses exploit sodium taurocholate co-transporting polypeptide for species-specific entry into hepatocytes. *Gastroenterology*. 146, 1070e83.
- Yan H, Zhong G, Xu G, et al. Sodium taurocholate cotransporting polypeptide is a functional receptor for human hepatitis B and D virus. *eLife* 2012, 1, e00049.
- Sureau C, Negro F. "The hepatitis delta virus: Replication and pathogenesis." *Journal of hepatology* 64.1 (2016): S102-S116.
- Koziel MJ, Siddiqui A. Hepatitis B virus and hepatitis delta virus, in Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Eds: Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practise of infectious disease, 6th ed Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005:1864-1890.
- Le Gal F, Brichler S, Drugan T, et al. Drugan T. Alloui C., Roulot D., et al. (2017). Genetic diversity and worldwide distribution of the deltavirus genus: a study of 2,152 clinical strains. *Hepatology*. 66, 1826-1841.
- Chen HY, Shen DT, Ji DZ, et al. Prevalence and burden of hepatitis D virus infection in the global population: a systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2019;68(3):512-521.
- Bozdayi AM, Aslan N, Bozdayi G, et al. Molecular epidemiology of hepatitis B, C and D viruses in Turkish patients. *Arch Virol*. 2004 Nov;149(11):2115-29. Epub 2004 Jul 15
- Rizzetto M. "Hepatitis D (delta)." *New Microbiol* 45.3 (2022): 149-154.
- Usai C, Gill US, Riddell AC, et al. Review article: emerging insights into the immunopathology, clinical and therapeutic aspects of hepatitis delta virus. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022 Apr;55(8):978-993. doi: 10.1111/apt.16807. Epub 2022 Mar 16. PMID: 35292991; PMCID: PMC9314912.
- Pinarbasi Simsek B, Gulluoglu M, Akyuz F, et al. "Correlation of Hepatitis B Virus Surface Antigen Titer with Hepatitis Delta Virus Replication Level and Histological Activity in Chronic Hepatitis D." *Biomed J Sci. Tech Res* 2.1 (2018).

23. Hadziyannis SJ. Review: hepatitis delta. *J Gastroenterol Hepatol.* 1997 Apr;12(4):289-98. Review.
24. Tekin R, Çelen MK. Delta hepatitinde uzun süreli pegile-interferon tedavisinin etkinliği / Efficiency of treatment of long period pegile-interferon in delta hepatitis, uzmanlık tezi 2009(19)
25. Türkiye Viral Hepatitler Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2017
26. Mıstık R. Viral hepatitler. “Klinisyenler için laboratuvar tanı rehberi”, Çeviri Editörü. Ulukaya E, Nobel ve Güneş Kitabevi, İstanbul, 2004:639-665.
27. Salassa B, Daziano E, Bonino F, et al. Serological diagnosis of hepatitis B and delta virus (HBV/HDV) coinfection. *J Hepatol.* 1991 Jan;12(1):10-3.
28. Govindarajan S, De Cock KM, Redeker AG. Natural course of delta superinfection in chronic hepatitis B virus-infected patients: Histopathologic study with multiple liver biopsies. *Hepatology* 1986; 6: 640.
29. Krogsgaard K, Kryger P, Aldershvile J, et al. δ -infection and suppression of hepatitis B virus replication in chronic HBsAg carriers. *Hepatology.* 1987;7(1):42-45.
30. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int.* 2016;10(1):1-98.
31. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017;67(2):370-398. European Association for the Study of the Liver.
32. Palom A, Rodríguez-Tajes S, Navascués CA, et al. Long-term clinical outcomes in patients with chronic hepatitis delta: the role of persistent viraemia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51:158-166.
33. Romeo R, Del Ninno E, Rumi M, et al. A 28-year study of the course of hepatitis delta infection: a risk factor for cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2009;136:1629-1638)
34. Rizzetto M. Hepatitis D: virology, clinical and epidemiological aspects. *Acta Gastroenterol Belg.* 2000;63:221-224.
35. Yurdaydin C, Idilman R, Bozkaya H, et al. Natural history and treatment of chronic delta hepatitis. *J Viral Hepat.* 2010;17:749-756.
36. Farci P, Roskams T, Chessa L, et al. Long-term benefit of interferon alpha therapy of chronic hepatitis D: regression of advanced hepatic fibrosis. *Gastroenterology* 2004;126:1740-1749.
37. Wranke A, Heidrich B, Ernst S, et al. Anti-HDV IgM as a marker of disease activity in hepatitis delta. *PLoS One* 2014;9(7):e101002
38. Smedile A, Rizzetto M, Gerin JL. Advances in hepatitis D virus biology and disease. In: Boyer JL, Ockner RK, eds. *Progress in Liver Disease.* Vol. XII. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1994:157-175.
39. Terrault NA, Bzowek NH, Chang KM, et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2016;63(1):261-283.
40. European Association for Study of Liver. Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH clinical Practice Guidelines: non invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015;63(1):237-264.
41. Olivero A, Smedile A. Hepat Delta Virus Diagn Semin *Liver Dis* 2012;32(3):220-227.
42. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis delta virus. *J Hepatology* 2023; 79 : 433-460
43. Farci P, Mandas A, Coiana A, et al. Treatment of chronic hepatitis D with interferon alfa-2a. *N Engl J Med.* 1994;330:88-94. doi: 10.1056/nejm199401133300202.
44. Hercun J, Kim GE, Da BL, et al. Durable Virological Response and Functional Cure of Chronic Hepatitis D after Long-Term Peginterferon Therapy. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2021;54:176-182. doi: 10.1111/apt.16408.
45. Ferenci P, Formann E, Romeo R. Successful Treatment of Chronic Hepatitis D with a Short Course of Peginterferon alfa-2a. *Am. J. Gastroenterol.* 2005;100:1626-1627. doi: 10.1111/j.1572-
46. Bahcecioglu IH, Ispiroglu M, Demirel U, et al. Pegylated Interferon α Therapy in Chronic Delta Hepatitis: A One-Center Experience. *Hepat Mon.* 2015 Mar 31;15(3):e24366. doi: 10.5812/hepatmon.24366. eCollection 2015 Mar.PMID: 25861318.
47. Abdrakhman A, Ashimkhanova A, Almawi WY. Effectiveness of pegylated interferon monotherapy in the treatment of chronic hepatitis D virus infection: A meta-analysis. *Antivir. Res.* 2020;185:104995. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104995.
48. Bahcecioglu IH, Sahin A. Treatment of Delta Hepatitis: Today and in the Future - A review. *Infect Dis (Lond).* 2017 Apr;49(4):241-250. doi: 10.1080/23744235.2016.1271998. Epub 2017 Jan 16.PMID: 28092214.
49. Wedemeyer H, Manns MP. Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: update and challenges ahead. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;7:31-40.
50. Rodríguez-Tajes S, García-Eliz M, Marcos AC, et al. The role of HBIG in real life for patients undergoing liver transplantation due to HDV-related cirrhosis. *Forums X.Liver Int.* 2023 Dec 15. doi: 10.1111/liv.15777. Online ahead of print.
51. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology.* 2018;67:1560-1599.
52. Degasperis E, Anolli MP, Lampertico P. Bulevirtide-based treatment strategies for chronic hepatitis delta: A review. *J Viral Hepat.* 2023 Apr;30 Suppl 1:26-32. doi: 10.1111/jvh.13811. Epub 2023 Feb 27.PMID: 36740364 Free article. Review.)
53. Xu HY, Yang JO, Chen PH, et al. Bulevirtide and emerging drugs for the treatment of hepatitis D. *Expert Opin Biol Ther.* 2023 Oct 18:1-9. doi: 10.1080/14712598.2023.2273260. Online ahead of print.PMID: 37853604 Review.
54. Loureiro D, Castelnau C, Tout I, et al. New therapies for hepatitis delta virus infection. *Liver Int.* 2021 Jun;41 Suppl 1:30-37. doi: 10.1111/liv.14838.
55. Chan HLY, Ahn SH, Chang TT, et al. Peginterferon lambda for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomized phase 2b study (LIRA-B) *J Hepatol.* 2016;64:1011-1019. doi: 10.1016/j.jhep.2015.12.018.
56. Etzion O, Sadiq Hamid S, Lurie Y, et al. PS-052 -End of study results from LIMT HDV study: 36% durable virologic response at 24 weeks post-treatment with pegylated

- interferon lambda monotherapy in patients with chronic hepatitis delta virus infection. *J Hepatol*. 2019;70(1 suppl):E32.
57. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05070364> ClinicalTrials.gov. Phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of peginterferon lambda for 48 weeks in patients with chronic HDV (LIMT-2) Identifier: NCT05070364. Updated July 14, 2022.
 58. Rizzetto M, Ciancio A. The prenylation inhibitor, lonafarnib: a new therapeutic strategy against hepatitis delta. *Lancet Infect Dis*. 2015;15:1119–1120. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00155-3.
 59. Yurdaydin C, Keskin O, Kalkan Ç, et al. Optimizing lonafarnib treatment for the management of chronic delta hepatitis: The LOWR HDV-1 study. *Hepatology*. 2018;67:1224–1236. doi: 10.1002/hep.29658.
 60. Yurdaydin C, Idilman R, Keskin O, et al. A phase 2 dose-optimization study of lonafarnib with ritonavir for the treatment of chronic delta hepatitis—end of treatment results from the LOWR HDV-2 study. *J Hepatol*. 2017;66:S33–S34. doi: 10.1016/S0168-8278(17)30327-6.
 61. Wedemeyer H, Port K, Deterding K, et al. A phase 2 study of titrating-dose lonafarnib plus Ritonavir in patients with chronic hepatitis D: interim results from the lonafarnib with Ritonavir in HDV-4 (LOWR HDV-4) study. Wiley-Blackwell, Hoboken
 62. Noordeen F, Vaillant A, Jilbert AR. Nucleic acid polymers prevent the establishment of duck hepatitis B virus infection in vivo. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57:5299–5306. doi: 10.1128/AAC.01005-13.
 63. Noordeen F, Scougall CA, Grosse A, et al. Therapeutic antiviral effect of the nucleic acid polymer REP 2055 against persistent duck hepatitis B virus infection. *PLoS ONE*. 2015;10:e0140909. doi: 10.1371/journal.pone.0140909.
 64. Al-Mahtab M, Bazinet M, Vaillant A. Safety and efficacy of nucleic acid polymers in monotherapy and combined with immunotherapy in treatment-naïve Bangladeshi patients with HBeAg+ chronic hepatitis B infection. *PLoS ONE*. 2016;11:e0156667. doi: 10.1371/journal.pone.0156667.
 65. Bazinet M, Pantea V, Cebotarescu V, et al. Persistent Control of Hepatitis B Virus and Hepatitis Delta Virus Infection Following REP 2139-Ca and Pegylated Interferon Therapy in Chronic Hepatitis B Virus/Hepatitis Delta Virus Coinfection. *Hepatol Commun*. 2021;5:189–202. doi: 10.1002/hep4.1633.