

■ Orjinal Makale

Kronik delta hepatitli hastalarımızın tedavi sonuçları

Treatment results of chronic delta hepatitis patients

Celal Ayaz¹ , Tuđba Sarı^{*2} ¹Sanko Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D. Gaziantep/Türkiye²Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakóltesi. Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D. Denizli/Türkiye

Öz

Amaç: Kronik delta hepatiti ülkemizde yapılan çalışmalarda %2,3-2,7 oranında bildirilmektedir. Kronik Delta hepatitli olgular hızlı ilerleyerek ve kötü prognoz gösterir ve 5-10 yıl içinde %70 oranında siroz gelişir. Delta hepatiti tedavisinde interferon (IFN) temelli tedavi rejimlerinin başarısı %30 civarındadır. Ancak tedaviyi sonlandırdıktan sonra HBsAg serokonversiyonu gelişmediği sürece sık relaps görölmektedir. Bu çalışmada kronik Delta hepatitli olgular retrospektif olarak incelenmiş ve tedavi başarısı sağlanan hastalar tartışılmıştır.

Gereç ve Yöntemler: 2012-2017 tarihleri arasında başvuran 5471 HBsAg pozitif hastanın 243'ünde (%4,44) Anti-HDV pozitifliği saptandı. Hastalara HDV dominant virüs ise Peg-IFN alfa 2a, HBV enfeksiyonu dominant ise Peg-IFN alfa 2a ve tenofovir disoproksil kombinasyonu verildi.

Bulgular: Tedavi verilen hastalar deđerlendirildiđinde, tedavi sonrası 10'unda (%4,11) HBs Ag serokonversiyonu geliştiği ve Anti-HBs'nin pozitifleştiği göröldü.

Sonuç: kronik Delta hepatit olgularında etkili ve zamanında tedavi sağlanması ile karaciğer yetmezliğine bağlı komplikasyonları önleyebilir.

Anahtar kelimeler: delta hepatit; hepatit B; tedavi

Sorumlu Yazar*: Tuđba Sarı, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakóltesi. Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D. Denizli/Türkiye

E-posta: drtugba82@gmail.com

ORCID: 0000-0003-3204-2371

Gönderim: 10.12.2018 Kabul: 13.02.2019

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.494395

Abstract

Aim: Chronic delta hepatitis has been reported in 2,3-2,7% of studies in our country. Chronic delta hepatitis cases progress rapidly and show poor prognosis and the rate of developing cirrhosis are 70% in 5-10 years. The success of interferon (IFN) based treatment regimens for the treatment of delta hepatitis is about 30%. However, there is frequent relapse at the end of therapy, unless HBsAg seroconversion is developed.

Material and Methods: In this study, patients with chronic Delta hepatitis were evaluated retrospectively and the patients who were treated successfully were reviewed by reviewing the literature. Anti-HDV was positive in 243 (4.44%) of 5471 HBsAg positive patients who applied between 2012-2017. Peg-IFN alpha 2a was given if dominated by HDV and Peg-IFN alpha 2a and tenofovir disoproksil were given if dominant by HBV.

Results: The patients who were treated were evaluated and at the end of the treatment 10 of the patients had HBs Ag seroconversion and anti-HBs were positive.

Conclusion: Effective and timely treatment of chronic hepatic hepatitis cases will prevent the complications related to liver failure and prevent death.

Keywords: delta hepatitis; hepatitis B; treatment

Giriş

Hepatit delta virüsü (HDV) virüsü HBV'nin yüzey antijeninden oluşan zarfı aracılığı ile hepatositlerin içine girdiğinden enfeksiyon yapabilmek için HBsAg'ye ihtiyaç gösterir ve yalnızca HBV enfeksiyonu olanlarda süperenfeksiyon ya da HBV ile ko-enfeksiyon yapabilir. HBV ile enfekte olan kişilerin %5'inin HDV ile de enfekte olduğu bilinmektedir [1]. HDV enfeksiyonu batı bölgelerinde asemptomatik HBV taşıyıcılarında % 0,5; kronik hepatitlerde %5, HBsAg pozitif sirozlarda %15-20 civarında görülürken Güneydoğu Anadolu'da taşıyıcılarda % 4,9, kronik hepatitlerde % 20, sirozlarda % 32 civarında görünmektedir [2]. Ülkemizde Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği (TKAD) tarafından 2008-2011 yılları arasında yapılan bir çalışmada 5471 kişide Anti-Delta pozitifliği % 2,7 olarak saptanmıştır [3]. VHSD tarafından 2009 yılında yapılan çalışmada ise 29.960 kişide %2,39 oranında anti-Delta pozitifliği saptanmıştır. Akut Delta hepatiti HBV ve HDV ko-enfeksiyonu sonucu gelişir. Kronik delta hepatiti, kronik hepatitlerin en hızlı ilerleyen ve prognozu kötü formudur. Hepatit B surface antijenle birlikte taşınan HDV'nun süperenfeksiyonu sonucu gelişir. Kronik delta hepatitli olgularda 5-10 yıl içinde %70 oranında siroz gelişir. Delta hepatiti tedavisinde interferon (IFN) temelli tedavi rejimleri kullanılmaktadır. Kırksekiz haftalık pegile interferon (Peg-IFN) tedavisinin başarısı %30 civarında bildirilmektedir [4]. Ancak tedaviyi sonlandırdıktan sonra HBsAg serokonversiyonu gelişmediği sürece sık relaps görülmektedir [5]. Bu yazıda delta hepatitin yaygın görüldüğü Diyarbakır ilinde takip ettiğimiz kronik Delta hepatit olguları değerlendirilmiş ve tedavi başarısı sağlanan hastalar literatür taraması yapılarak tartışılmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Bu çalışma için Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmış ve Helsinki İlkeler Deklerasyonu'na uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'ne 2012-2017 tarihleri arasında başvuran HBsAg pozitif ve kronik delta hepatit hastaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik özellikleri, laboratuvar bulguları ve tedavi protokolleri kaydedildi. HBsAg, HBeAg and anti-HBe, anti HDV ölçümleri ELISA (Dia. Pro Diagnostic Bioprobes Srl, Milan, Italy) yöntemi ile araştırıldı. HBV-DNA'nın ve HDV RNA'nın (Qiagen©, Germany) belirlenmesi polimeraz zincir reaksiyonu, yöntemleri ile yapıldı. Hastalara HDV dominant virüs ise Peg-IFN alfa 2a 1x180 mcg/hafta, HBV enfeksiyonu dominant (HBV DNA yüksekliği) ise Peg-IFN alfa 2a 1x180 mcg/hafta ve tenofovir disoproksil 1x245 mg/gün kombinasyonu verildi. Verilerin istatistiksel analizi SPSS 15.0 programı kullanılarak yapıldı. Standart deviasyon, ortalama, medyan, frekans ve yüzdeleri hesaplandı. Üç hastaya Peg-IFN alfa 2a 1x180 mcg/hafta ve tenofovir disoproksil 1x245 mg/gün kombinasyonu tedavisi (bir hastada 96 hafta Peg-IFN alfa 2a tedavisi), yedi hastaya ise Peg-IFN alfa 2a 1x180 mcg/hafta tedavisi tek başına (bir hastada 96 hafta Peg-IFN alfa 2a tedavisi) verildi.

Bulgular

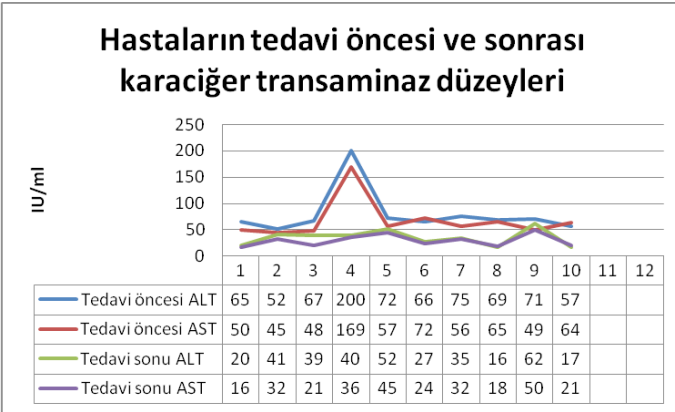
Son 5 yıl içinde takip edilen 5471 HBsAg pozitif hastanın 243'ünde (%4,44) Anti-HDV pozitifliği saptandı. Tedavi verilen hastalardan onunda; tedavi öncesi HBsAg pozitif, anti-HCV

negatif, anti-HIV negatif, anti-delta pozitif, HBeAg negatif, anti HBe pozitif iken tedavi sonrası HBs ag serokonversiyonu geliştiği ve anti-HBs'nin pozitifleştiği görüldü. On hastanın demografik özellikleri ve laboratuvar bulguları Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. Tedaviye yanıt alınan on hastanın demografik özellikleri ve laboratuvar bulguları

Ortalama yaş	47,5
Tedavi öncesi ortalama ALT	79,4
Tedavi öncesi ortalama AST	67,5
Tedavi sonrası ortalama ALT	34,9
Tedavi sonrası ortalama AST	29,5
Tedavi sonrası ortalama Anti-HBs	99,8
Tedavi rejimi	
Peg-IFN alfa 2a (48 hafta)	7 hasta (Bir hasta 96 hafta Peg-IFN alfa 2a tedavisi aldı).
Peg-IFN alfa 2a (48 hafta) ve tenofovir disoproksil	3 hasta (Bir hasta 96 hafta Peg-IFN alfa 2a tedavisi aldı).

Hastaların ortalama yaşı 47,5 idi. Karaciğer transaminaz düzeylerinin tedavi öncesi ve sonrası düzeyleri Şekil 1'de sunulmuştur.



Şekil 1. Çalışma grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası karaciğer transaminaz düzeyleri

Tedavi öncesi bütün hastaların HBe Ag negatif ve anti-HBe pozitif oldukları saptandı. Tedavi öncesi ultrasonografik bulguları değerlendirilen hastaların dördünün karaciğeri normal, üçünün steatotik, ve diğer üç hastanın kaba granüler görünümde olduğu saptandı. Hastaların tedavi protokollerinde 6 hastaya 48 hafta pegile interferon alfa 2a, bir hastaya 96 hafta pegile interferon alfa 2a, bir hastaya 96 hafta Peg-IFN alfa 2a ve tenofovir, iki hastaya 48 hafta Peg-IFN alfa 2a ve tenofovir verildi. Tenofovir tedavileri HBsAg serokonversiyonu gelişip anti-HBs pozitifliği sağlandıktan sonra bir yıl süreyle devam edildi.

Tartışma

Daha önce 2002-2004 yılları arasında yaptığımız çalışmada 1009 hepatit B hastasında anti-delta pozitifliğini %8.52 oranında saptamışken, son beş yıl içerisinde bu oranın %4.44'e düştüğünü belirledik [6]. Yıllar içerisinde hepatit B aşılması ve farkındalık çalışmaları nedeniyle bu oranının düştüğünü düşünmekteyiz.

Kronik Delta hepatiti tedavisinde kanıta dayalı kurallar bulunmamaktadır. Delta hepatit tedavisinde etkinliği gösterilmiş tek ajan olan IFN'nun, in vitro HDV üzerine antiviral etkisi saptanmamıştır. İnterferon bu etkisini HBV üzerinden ya da immün yanıt aracılığı gösterebilir. Yapılan çalışmalarda bir yıllık konvensiyonel IFN α ile kalıcı viral yanıt (KVY) %25-30, Peg-IFN α ile KVY %17-43 olarak bildirilmiştir [7,8].

HBs Ag kantitatif titres ve HDV RNA düzeyleri tedavi sırasında izlenmelidir. Tedavinin 6. ve 12. aylarında her iki parametrede belirgin düşüş yoksa tedavi kesilmelidir [4]. Bir yıllık tedavi ile HDV RNA da $> 2\log_{10}$ düşüş varsa tedavi 2 yıla uzatılması düşünülmelidir [9].

Tedavide hedeflenen; HDV RNA ve HBsAg düzeylerindeki azalma ve HBV ile HDV'nin birlikte eradikasyonudur. Bunun için en iyi belirteç HBs Ag klirensidir. Viral klirens ALT normalizasyonu, karaciğer histolojisinde düzelme eşlik eder [4].

HDV RNA ölçümü konusunda laboratuvarlar arasında standardizasyonun olmaması, çalışmaların küçük hasta grupları üzerinde yapılmış olması ve konak ve virüse ait farklılıklar, HDV infeksiyon tanısı ve izleminde sorun olmaya devam etmektedir. Bu nedenle HDV RNA testlerinin referans viroloji laboratuvarlarında değerlendirilmesi gerekir. HDV RNA testlerinin standardizasyonu için dünya genelinde tüm genotip ve subgenotipleri içeren uluslararası karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç vardır [10].

Yapılan bir çalışmada kronik delta hepatit olan 193 hastanın HBsAg, HBV DNA ve HDV RNA düzeyleri 9,5 yıl izlenmiş; sirozu olmayan hastalarda HDV RNA düzeyinin (600 000 kopya/mL) siroz ve karaciğer yetmezliğine progresyonu göstermede yol gösterici olduğu bulunmuştur. Siroz gelişmiş hastalarda ise HDV RNA düzeyi ile hastalığın progresyonu arasında ilişki tespit edilmemiştir. Ayrıca bu hastalarda HBV DNA ile HDV RNA arasında direkt ya da indirekt korelasyon saptanmamıştır [11].

HIDIT-2 çalışmasında 96 haftalık Peg-IFN tedavisi ile başarılı sonuçların alındığı bildirilmiştir. Yüksek anti HDV IgM düzeylerinin, karaciğer hastalığının histolojik ve biyokimyasal aktivitesi ve düşük HBV DNA düzeyleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur. HDV RNA replikasyonundan bağımsız, anti

HDV IgM testinin kolay uygulanabilir ve güvenilir olması ve hastalığın uzun dönemdeki klinik gidişatı ile ilgili bilgi vermesi nedeni ile rutin klinik izlemlerde kullanılabilirliği ve hastaya göre belirlenmiş tedavi stratejilerinde HBsAg kantitasyonunun izlemenin faydalı olduğunu bildirmişlerdir [12].

Literatürde IFN tedavisi ile HBsAg serokonversiyonunun sağlandığı ve vakaların takibinde HBsAg titrasyonunun kullanıldığı vaka bildirimleri bulunmaktadır. Bir olguda 35 haftalık Peg-IFN ve entekavir tedavisi ile HBsAg serokonversiyonunun sağlandığı, HBsAg kaybolduktan 12 ay sonra da tedaviye devam edildiği ve izlemin HBsAg kanıtasyonuna göre yapıldığı bildirilmiştir [5]. Diğer olguda ise 120 haftalık pegile interferon alfa 2a tedavisinden sonra 6. ayda kalıcı HBsAg seroklirensi ve HDV RNA negatifliği sağlandığı bildirilmiştir [13].

Kronik delta hepatiti olan olgularda, Peg-IFN ve tenofovir emstrisitabin tedavisi ve Peg-IFN alfa 2a ve tenofovir disiprosil kombinasyonu ile tedavi başarısı elde edilen olgular bulunmaktadır [5,14].

Dört hastalık bir olgu serisinde interferon tedavisi altındaki kronik delta hepatiti olan hastaların takibi HBsAg titrasyonuna göre yapılmış, HBsAg negatifleşince tedavileri kesilen hastaların 12. aydaki kontrollerinde relaps gözlenmemiştir [15].

Ortalama üç yıl Peg-IFN tedavisi verilen 13 kronik Delta hepatiti olan olgular izlenmiş 3 hastada HBsAg serokonversiyonu geliştiği bildirilmiştir. En fazla 1. yılın sonunda da 4 hastada histolojik iyileşme tespit edilmiştir. Virolojik yanıtı hastaların, tedavinin 12. haftasındaki HBsAg düzeylerinin tedavi öncesine göre anlamlı düzeyde düşük olduğu tespit edilmiştir [16].

Almanya, Yunanistan ve Türkiye'den 80 kronik HDV enfeksiyonu olan hastalarda yapılan çalışmada kantitatif HDV RNA, HBsAg ve HBVDNA düzeylerinin histolojik ve biyokimyasal parametrelerle karşılaştırıldığında, HBsAg düzeyinin HDV viremi ile korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Biyokimyasal parametrelerin kronik HDV'de hastalığın evresi ve hepatik aktivite indeksi hakkında tam doğru bilgi vermediği, delta hepatiti hastalarını değerlendirmede KC biyopsisi en iyi yöntem olmaya devam ettiği bildirilmiştir [17].

Biz de kliniğimizde izlediğimiz kronik delta hepatiti olgularının takibinde; HDV RNA testi ile birlikte anti-delta antikoru, karaciğer transaminaz düzeyleri, karaciğer biopsisi ile histolojik aktivite takibi, HBsAg ve HBV DNA testlerini kullanmaktayız. HBsAg serokonversiyonu sağladığımız kronik delta hepatitli hastaların takibinde HBV DNA, HDV RNA düzeyleri ile korele

HBsAg klirensinin gerçekleştiğini saptadık.

Genellikle HDV dominant virüsdür. Nükleosid analoglarının HDV üzerine etkisi yoktur. Ancak HBV dominant virüs haline geldiğinde nükleosid analogları ile tedavi gerekebilir [18]. HIDIT-2 çalışmasında 96 hafta pegile interferon alfa 2a ve plasebo (n:61) ile pegile interferon alfa 2a ve tenofovir (n:59) tedavisi verilen grup 5 yıl boyunca izlenmiştir. IFN'nun tenofovir ile kombinasyon tedavisinin, monoterapiye göre belirgin bir yarar sağlamadığı ancak karaciğer sirozu olanlarda olmayanlara göre 2 kat yüksek HDV RNA yanıtı alındığı (120. hf) bildirilmiştir. HBs Ag düzeylerindeki düşüş ise her iki tedavi kolunda benzer iken HBsAg kaybı; kombinasyon grubunda %6,7, monoterapi kolunda %4,9 olarak bulunmuş, hastaların 1/3'ünden fazlasında tedavi sonrası relaps geliştiği bildirilmiştir (120.hf) [12]. Tenofovir ile kombinasyon tedavisi HBV DNA düzeyi düşük olan hastalarda belirgin fayda sağlamazken, HIDIT 1 çalışmasındaki 48 haftalık pegile interferon tedavisi ile karşılaştırıldığında HDV RNA düzeyindeki azalmada 96 haftalık tedavinin belirgin yararı görülmemiştir [12,19]. Farci ve ark. [20]'nın yaptığı çalışmada da ikinci kez interferon tedavisi alanlarda, bir kez alanlara göre tedavi yanıtının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da 8 hastaya 48 hafta Peg-IFNα 2a, iki hastaya 96 hafta Peg-IFNα 2a tedavisi verilmişti. Ayrıca çalışmamızda HBV DNA düzeyi yüksek saptanan kronik Delta hepatitli olguların tedavisinde Peg-IFN ile birlikte tenofovir tedavisi verilmiş ve tedavi sonunda üç hastada HBsAg negatifliği ve anti HBs pozitifliği elde edilmiştir. Ancak HBsAg negatifliği sağlansa bile hepatositler içerisinde bulunan cccDNA nedeniyle relaps görülebileceği unutulmamalıdır [21]. Kronik delta hepatiti olgularının tedavisinde optimal süre ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde temel parametreler net değildir. Bu nedenle tedavi etkinliğini değerlendirmede ve tedavi süresini belirlemede virolojik yanıtı dayalı olarak tedavi yapılması ve yeni belirteçlerin geliştirilmesi gerekmektedir. Ayrıca HDV üzerine etki eden prenilasyon inhibitörleri, hem HBV hem de HDV tedavisinde hepatosit giriş inhibitörleri, HBsAg salınım inhibitörleri ve HBV aşısının daha fazla kullanılması sayesinde gelecekte kronik delta hepatiti tedavisi umut verici olabilir. [4, 22, 23].

Sonuç olarak; kronik delta hepatitinde etkili ve zamanında tedavi, karaciğer yetmezliğine bağlı komplikasyonların önlenmesi ve mortalitenin azaltılması açısından önemlidir.

Çıkar çatışması / finansal destek beyanı

Bu yazıdaki hiçbir yazarın herhangi bir çıkar çatışması yoktur. Yazının herhangi bir finansal desteği yoktur.



Kaynaklar

1. Rizzetto M. Hepatitis D Virus: Introduction and Epidemiology. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015; 5: 021576.
2. 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 off. J Turk Soc Gastroenterol* 2006; 17: 25–34.
3. Tözün N, Özdoğan O, Çakaloğlu Y, et al. A Nationwide prevalence study and risk factors for hepatitis A, B, C and D infections in Turkey. 61st Annu Meet Am Assoc Study Liver Dis Liver Meet 2010. *Hepatology* 2010; 52: 697.
4. Yurdaydin C, Idilman R. Therapy of delta hepatitis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015; 5: 10.
5. Chen GY, Su TH, Kao JH. Successful treatment of chronic hepatitis B and D with pegylated-interferon plus entecavir. *J Formos Med Assoc Taiwan Yi Zhi* 2015; 114: 1140–41.
6. Celen MK, Ayaz C, Hosoglu S, Geyik MF, Ulug M. Anti-hepatitis delta virus seroprevalence and risk factors in patients with hepatitis B in Southeast Turkey. *Saudi Med J* 2006; 27: 617–20.
7. Mistik R. Hepatit D Virüs ve Enfeksiyonları. *Turk Klin J Infect Dis Spec Top.* 2013; 6: 69–74.
8. Nouredin M, Gish R. Hepatitis delta: epidemiology, Diagnosis and management 36 years after discovery. *Curr Gastroenterol Rep [Internet].* 2014 [cited 2017 Jan 25]; 16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3918112/>
9. Karaca C, Soyer OM, Baran B, et al. Efficacy of pegylated interferon- α treatment for 24 months in chronic delta hepatitis and predictors of response. *Antivir Ther* 2013; 18: 561–66.
10. Brichler S, Le Gal F, Neri-Pinto F et al. Serological and molecular diagnosis of hepatitis delta virus infection: results of a French national quality control study. *J Clin Microbiol* 2014; 52: 1694–97.
11. Romeo R, Foglieni B, Casazza G, Spreafico M, Colombo M, Prati D. High serum levels of HDV RNA are predictors of cirrhosis and liver cancer in patients with chronic hepatitis delta. *PLoS One* 2014; 9: 92062.
12. Wedemeyer H, Yurdaydin C, Ernst S, et al. O4 prolonged therapy of hepatitis delta for 96 weeks with pegylated-interferon- α -2a plus tenofovir or placebo does not prevent HDV RNA relapse after treatment: the HIDIT-2 study. *J Hepatol* 2014; 60: 2–3.
13. Kao CN, Su TH, Kao JH. Letter: HBsAg kinetics-guided interferon therapy for chronic hepatitis D. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45: 480–81.
14. Mansour W, Ducancelle A, Le Gal F, et al. Resolution of chronic hepatitis Delta after 1 year of combined therapy with pegylated interferon, tenofovir and emtricitabine. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol* 2010; 47: 97–99.
15. Ouzan D, Pénaranda G, Joly H, Halfon P. Optimized HBsAg titer monitoring improves interferon therapy in patients with chronic hepatitis delta. *J Hepatol* 2013; 58: 1258–59.
16. Heller T, Rotman Y, Koh C, et al. Long-term therapy of chronic delta hepatitis with peginterferon alfa. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 93–104.
17. Zachou K, Yurdaydin C, Drebber U, et al. Quantitative HBsAg and HDV-RNA levels in chronic delta hepatitis. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* 2010 ; 30: 430–37.
18. Pascarella S, Negro F. Hepatitis D virus: an update. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver* 2011; 31: 7–21.
19. Wedemeyer H, Yurdaydin C, Dalekos G, et al. 72 week data of the HIDIT-1 trial: a multicenter randomised study comparing peginterferon α -2a plus adefovir vs. peginterferon α -2a plus placebo vs. adefovir in chronic delta hepatitis. *J Hepatol* 2007; 46: 4.
20. Farci P, Chessa L, Balestrieri C, Serra G, Lai ME. Treatment of chronic hepatitis D. *J Viral Hepat* 2007; 14: 58–63.
21. Guo JT, Guo H. Metabolism and function of hepatitis B virus cccDNA: Implications for the development of cccDNA-targeting antiviral therapeutics. *Antiviral Res* 2015; 122: 91–100.
22. Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. *Lancet Lond Engl* 2011; 378: 73–85.
23. Bahcecioglu IH, Sahin A. Treatment of delta hepatitis: today and in the future - a review. *Infect Dis Lond Engl* 2017; 16: 1–10.