IX. ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

12-14 MAYIS 2017

ANEMON MALATYA HOTEL

AKUT HEPATİTTEN TRANSPLANTASYONA

UVHS

ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

KLİMİK

TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ

Kronik Hepatit B'de Değişenler? Tanı

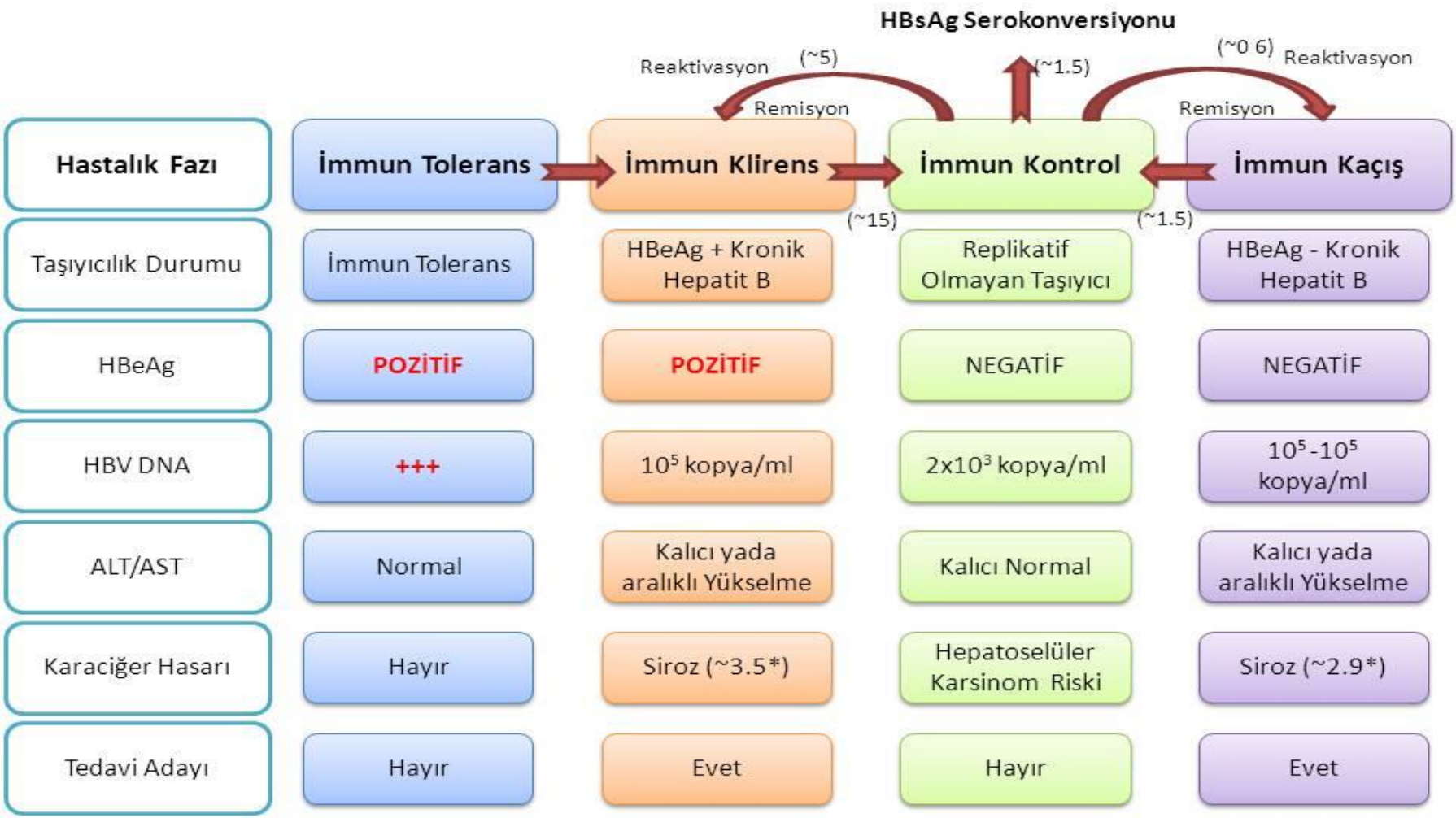
Uz. Dr. Ali ASAN
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

Tanı ve İzlem

- Serolojik testler
- Moleküler testler
- Histopatolojik incelemeler
- İnvaziv olmayan tanı yöntemleri

Tanı testleri

Antijen Testleri	Antikor Testleri	Nükleik Asid Testleri
HBsAg	Anti HBs	HBV DNA
HBeAg	Anti HBe	Genotip
	Anti HBc IgM	
	Anti HBc Total	
	(IgG ve IgM)	


HBsAg Serokonversiyonu
Reaktivasyon
(~5)
Remisyon
(~1.5)
(~0 6)
Reaktivasyon
Remisyon
(~15)
(~1.5)
Hastalık Fazı
İmmun Tolerans
İmmun Klirens
İmmun Kontrol
İmmun Kaçış
Taşıyıcılık Durumu
İmmun Tolerans
HBeAg + Kronik Hepatit B
Replikatif Olmayan Taşıyıcı
HBeAg - Kronik Hepatit B
HBeAg
POZİTİF
POZİTİF
NEGATİF
NEGATİF
HBV DNA
+++
10⁵ kopya/ml
2x10³ kopya/ml
10⁵-10⁵ kopya/ml
ALT/AST
Normal
Kalıcı yada aralıklı Yükselme
Kalıcı Normal
Kalıcı yada aralıklı Yükselme
Karaciğer Hasarı
Hayır
Siroz (~3.5*)
Hepatoselüler Karsinom Riski
Siroz (~2.9*)
Tedavi Adayı
Hayır
Evet
Hayır
Evet

Kantitatif HBsAg (qHBsAg)

- cccDNA aktivitesini belirleyen tek invaziv olmayan araç
- Son zamanlarda daha standardize edilmiş testler kullanıma sunuldu
- Kantitatif HBsAg testleri giderek daha fazla kullanılıyor

Karagoz E, Tanoglu A. Clinical Usefulness of HBsAg Quantification in Patients with Chronic Hepatitis B Infection, Hepat Mon. 2017 ;17(4):e12293.

qHBsAg

- KHB'de antiviral tedaviye başlama kararında, tedaviye yanıtın izlenmesinde ve antiviral direnç saptanmasında yararlı
- HBV tedavisi sırasında, seçilen antiviral ajanlara ve tedavi yanıtına bağlı olarak 1-3-6 aylık dönemlerde viral yük testlerinin yapılması önerilmektedir

qHBsAg

- qHBsAg düzeyleri; akut/kronik hepatit ayrımında ve inaktif taşıyıcılık durumunun belirlenmesine olanak tanır
- Özellikle interferon tedavisi sırasındaki düşüşler tedavi sonrasındaki kalıcı virolojik cevap ile bağlantılı
- Tedavinin 12. ve 24. haftasındaki izlem ile interferon tedavisinin gereksiz yere uzun süre kullanılmasının önüne geçilebilir

qHBsAg

HBeAg +

- HBsAg > 100 000 IU/mL immün tolerans
- HBsAg < 25000 IU/mL, %90 PPV minimal fibroz

Chan HLY. J Hepatol 2011

qHBsAg

HBeAg-

- qHBsAg <1000 IU/mL ve DNA <2000 IU|mL
  - HCC riski düşük
  - İnaktif taşıyıcılık PPV %90
- HBsAg <100 IU/mL
  - Spontan HBsAg klirensi yüksek
- HBsAg >1000 IU/mL ve DNA >200IU|mL
  - Reaktivasyon
    - %92 duyarlılık ve NPV %96

qHBsAg

IFN HBeAg +

- 12. hft HBsAg <1500 IU/mL
  - %57 PPV HBeAg serokonversiyon, %17,6 HBsAg klirensi
- 12. hft HBsAg azalma olmaması,
  - Tedaviye yanıt <%5 (genotip A ve D)
- 12. hft HBsAg >20 000 IU/mL
  - Tedaviye yanıtsız PPV %100 (genotip B ve C)

IFN HBeAg-

- HBsAg azalma yok; % 100 PPV tedaviye yanıtsız

Markus C. Journal of hepatology 2017

qHBsAg

- Nükleoz(t)id analogları HBeAg +
  - 12-24. hft HBsAg >1 log azalma HBsAg kaybi ile ilişkili
- Nükleoz(t)id analogları HBeAg –
  - HBsAg <100 IU/mL, HBV DNA negatifleşen olgularda tedavi kesilmesi planlanabilir

Markus C. Journal of hepatology 2017
JHS kılavuzu, 2014

qHBsAg

- HBV kantitasyonu yapabilen birçok farklı ticari test
- rtPCR testleri; analitik performansları, yüksek özgüllükleri ve duyarlılıkları nedeniyle güvenilirdirler ve önerilmektedir
- Kantitasyon testleri arasında uyumun iyi olduğunu destekleyen çalışmalar bildirilmektedir ancak testler arasında değişkenlik gözlenebilir.
- Hasta takibinde farklı testlerden elde edilen sonuçların kullanılması uygun değil
- Mümkün olduğu kadar tek test ile takip önerilir

Caliendo AM, Valsamakis A, Bremer JW, et al. Multi-laboratory evaluation of real-time PCR tests for Hepatitis B virus DNA quantification. J Clin Microbiol 2011;49(8):2854-8.

qHBsAg

- qHBsAg < 1000 IU/mL ise inaktif fazla ilişkili
- Tedaviyle veya spontan HBsAg kaybı
  - qHBsAg< 1000 IU/mL ise 4-6 yılda
  - < 100 IU/mL ise 1-3 yıl,
  - < 10 IU/mL ise daha kısa sürede
- Akut hepatitte ilk dört haftada >%50 düşerse iyileşme

Hepatit B çekirdek ile ilgili antijen (HBcrAg)

- Denatüre edilmiş HBeAg
- HBcAg
- Prekor protein p22'nin antijenik reaktivitesini kombine eder

Maasoumy B, Jaroszewicz J, Deterding K, et al. Kinetic of Hepatitis B core-related antigen (HBcrAg) levels in chronic hepatitis B during NUC therapy. Z Gastroenterol 2015; 53:A5-35.

HBcrAg

- HBcrAg ölçümü, kronik hepatit B enfeksiyonunun izlenmesi için yararlı bir ek araçtır
- Serum HBcrAg seviyesi intrahepatik viral translasyon aktivitesinin derecesini yansıtır
- HBcrAg ölçümü, özellikle HBV DNA'sı PCR ile saptanamayan hastaların takibine olanak tanır

Wong D, Tanaka Y, Lai CL, et al. Hepatitis B Virus Core-Related Antigens as Markers for Monitoring Chronic Hepatitis B Infection. J Clin Microbiol 2007;3942–47.

HBcrAg

- Yüksek seviyedeki HBcrAg, HCC için bağımsız risk faktörü olarak tanımlanmıştır
- Düşük seviyeler: inaktif taşıyıcılık durumu
- Düşük HBcrAg, HBeAg ve HBsAg serokonversiyonu olasılığının yüksek olduğuna işaret eder

Maasoumy B, Jaroszewicz J, Deterding K, et al. Kinetic of Hepatitis B core-related antigen (HBcrAg) levels in chronic hepatitis B during NUC therapy. Z Gastroenterol 2015; 53:A5-35.

HBcrAg

- HBcrAg tedavi sırasında saptanamıyorsa, HBV'nin tamamen baskılandığı ve tedavinin kesilebileceğine işaret edebilir
- HBV-DNA negatif; transaminaz seviyeleri birkaç ay normal seyreden hastalarda tedavi kesilebilir
- Düşük HBcrAg vakalarında tedavinin sonlandırılması reaktivasyona neden olmadığı ifade ediliyor
- HBcrAg yüksek ise, HBV ile ilişkili proteinlerin üretilmeye devam ettiği ve alevlenme riski nedeniyle antiviral tedavisinin kesilmemesi gerektiğini gösterir

Matsumoto A, et al. Low serum level of hepatitis B core-related antigen indicates unlikely reactivation of hepatitis after cessation of lamivudine therapy. Hepatol Res 2007;37:661-6. 6. Shinkai N, et al. Measurement of hepatitis B virus core-related antigen as predicting factor for relapse after cessation of lamivudine therapy for chronic hepatitis B virus infection. Hepatol Res 2006;36:272-6.

cccDNA kantitasyonu

- Standart bir kiti yoktur
- İntrahepatik yükün gösterilmesi için karaciğer biyopsisi gerekli

Peng CY. Aliment Pharmacol Ther 2012; 35: 458.
Jaroszewicz. J Hepatol 2010 . Moucari. Hepatology 2009. APASL. Hepatol Int 2012;6:531 Brunetto. AASLD 2009

Histopatolojik İnceleme

- Karaciğer biyopsisi karaciğer hastalıklarının teşhisi ve evrelemesinde ana tanı yöntemi
- Dezavantajları, olumsuz tarafları bulunmakta
- Maliyeti yüksektir
- Örnekleme hataları
- Değerlendiriciler arası veya değerlendiricinin kendisinin yeniden değerlendirmesi sonucu yorumların değişkenliği
- Mortalite ve morbidite ortaya çıkabilmektedir

İnvaziv Olmayan Yöntemler

- Radyolojik Yöntemler

- Serum Göstergeleri
  - ✓ Direkt Yöntemler
  - ✓ İndirekt Yöntemler

Radyolojik Yöntemler

- Hepatik Elastografi (FibroScan)
- ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse)
- SuperSonic Imaging(ShearWave Elastografi)
- MR spektroskopi
- MR elastografi
- Splenik Dopler İmpedans

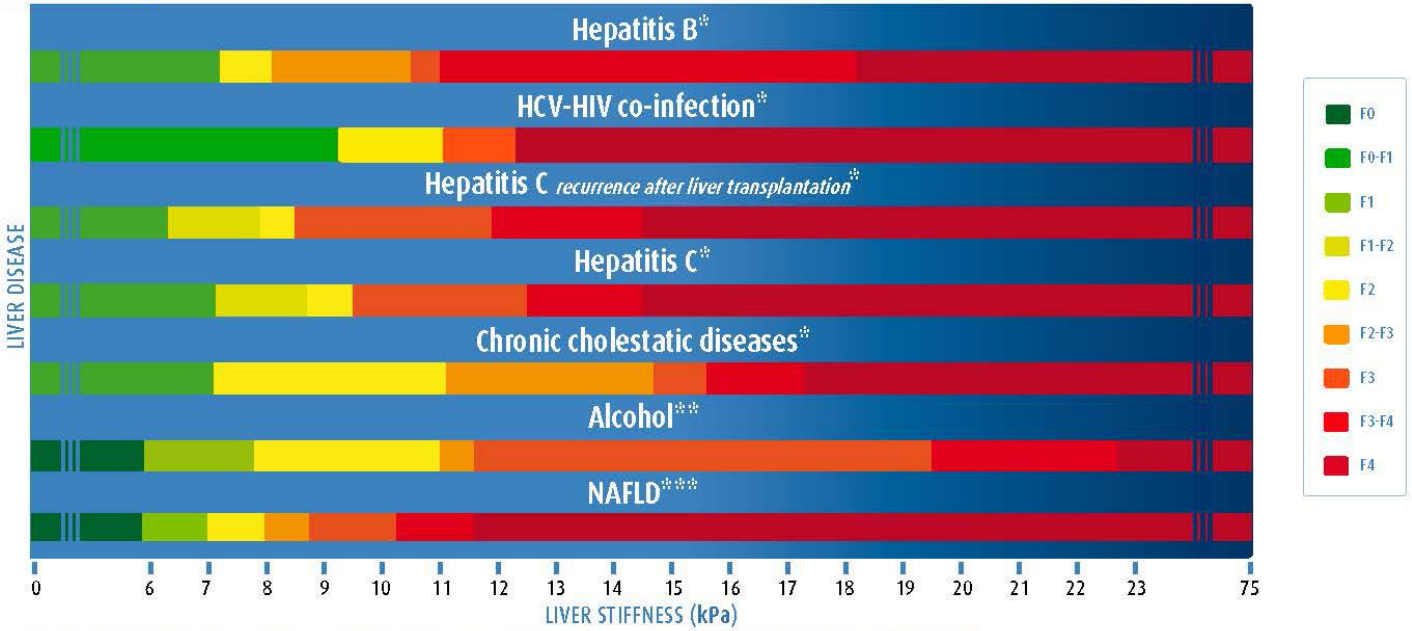
Fibroscan

- Transient elastografi
- Prob, elektronik sistem, kayıt sistemi
- Ultrasonik prob ile düşük frekans ve amplitüdlü titreşimler gönderir
- Oluşan elastik dalgalar dokuda yayılır
- Dalganın iletim hızı dokunun sertliği ile ilişkilidir
- Esneklik (elastisite) ve sertlik (stiffness) saptanır
- Kilopascal (kPa) cinsinden sonuç verir
- Ölçülen karaciğer hacmi; 3 cm^3

Fibroscan

SCORING CARD

CORRELATION BETWEEN LIVER STIFFNESS (kPa) & FIBROSIS STAGE



*According to Metavir score: Transient elastography (FibroScan): V. de Lédinghen, J. Vergniol, Gastroentérologie Clin Bio (2008) 32, 58-67
**According to Brunt score: Nahon et al. J Hepatol (2009) 49, 1062-68, Nguyen-Khac et al. , Aliment Pharmacol Ther (2008), 28, 1188-98
***According to Brunt score: Wong et al. Hepatology (2010) 51, 454-62Transient elastography (FibroScan®): V. de Lédinghen, J. Vergniol, Gastroentérologie Clin Bio (2008) 32, 58-67

Fibroscan Kısıtlılıkları

- Batında sıvı olması
- Kolestaz
- Gebelik
- İmplante cihaz varlığı
- Obezite
  - >28 kg/m² başarısı azalıyor
  - >40 kg/m² başarısız

ARFI

- Karaciğer sertliğini ölçen elastografi yöntemi
- El ile kompresyon yapılarak ölçüm yapmıyor (Fibroscan)
- Özel bir uygulama ile doku akustik enerji kullanılarak komprese edilir (virtual touch)

ARFI

- Eşzamanlı FibroTest ile yapılan karşılaştırmada ARFI karaciğer fibrozisini tespit etmede umut verici bir alternatif tanı yöntemi olarak tanımlanmıştır

Chen et al. BMC Gastroenterology 2012,12:105

- Karaciğer fibrozisini saptamada APRI indeksi ve FibroMax yöntemlerinden daha etkin bulunmuş

CF Braticevici, World J Gastroenterol 2009; 15:5525-32.

ARFI

- ARFI'de hesaplama hataları FibroScan'den anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur

Boursier et al. Eur J Gastro Enterol, 2010

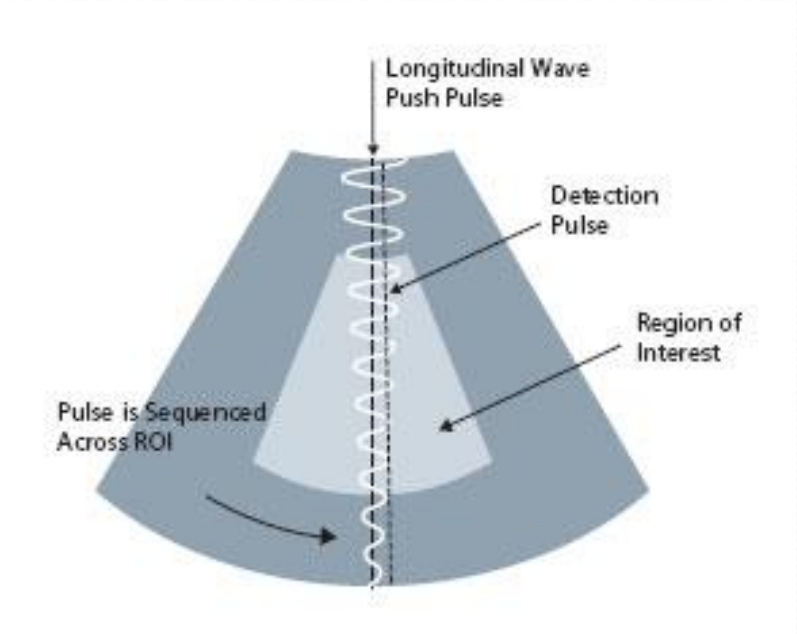
- ARFI ölçümünde hem sağ hem de sol lob beraber değerlendirilmelidir. En az FibroScan kadar doğru sonuçlar elde edilmektedir.

D Bardou et al. EASL 2013 Oral Presentation

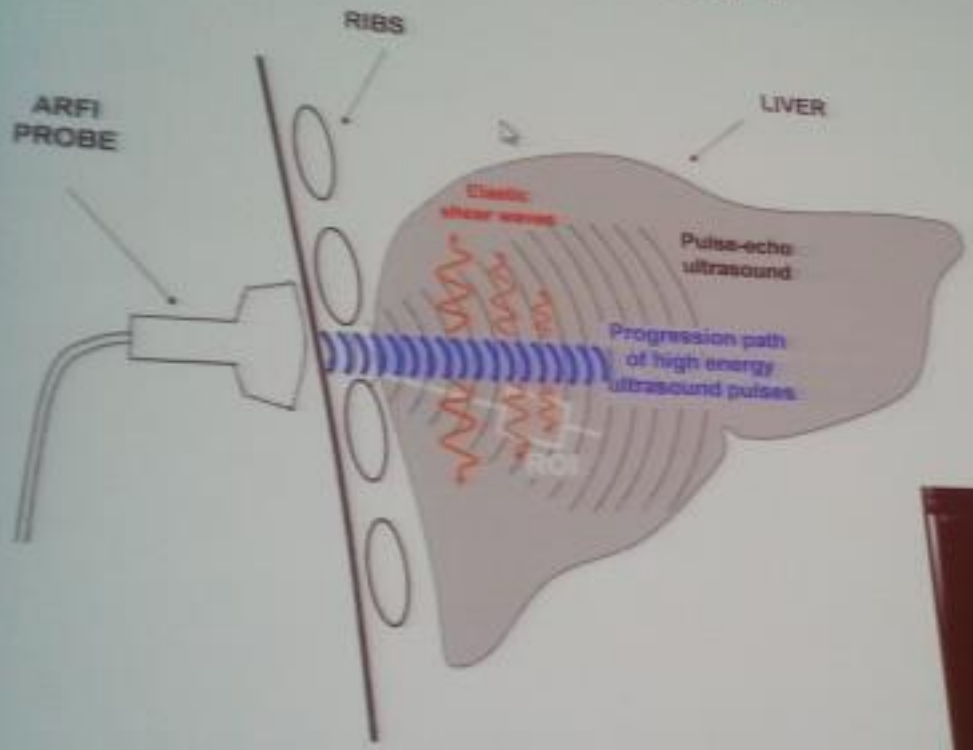
ARFI - Kısıtlılıklar

- Elastisite ölçümü real time değildir
- Değerlendirilen parankim alanı küçüktür
- Standart sapma ile ilgili veri olmadan sadece elastisite ortalaması ölçülür

ARFI


Longitudinal Wave
Push Pulse
Detection
Pulse
Region of
Interest
Pulse is Sequenced
Across ROI

ARFI


RIBS
ARFI PROBE
LIVER
Pulse-echo ultrasound
Progression path of high energy ultrasound pulses

SuperSonik İnceleme

- Real time ölçüm yapan elastografi yöntemi: RTSWE-Shearwave Elastografi
- Ultrason probu lokalize bir radyasyon kuvveti ile shear wave(enine dalga)oluştururarak elastisite hakkında bilgi verir
- Dalga oluşturulduktan sonra görüntüler ”UltraFast Görüntüleme” olarak adlandırılan yöntemle hızlıca yakalanır (saniyede 20.000 görüntü)
- Görüntü birkaç milsaniyede yakalandığı için uygulayıcı veya hasta hareketlerinden etkilenmez
- Obezite veya assit varlığında da ölçüm yapabilir

Elastografi - Özet

- FibroScan binlerce hastada uygulanarak doğruluğu kanıtlanmıştır (1)
- ARFI ile ilgili birçok yayın vardır (2)
- SSI yapılan az sayıda çalışmada iyi ve umut verici veriler elde eden yeni bir yöntem (3)

1. Castera L. Hepatolgy 2010;51:828-35.

2. Sporea I. Eur J Radiol 2012;81:4112-8

3. Ferraioli G. Hepatology 2012,56:2125-33.

Elastografi - Özet

- Üç yöntemi karşılaştıran bir çalışmada en iyi sonuçlar ARFI ile elde edilmiş
- İleri yaş ve yüksek BMI ölçüm doğruluğunu azaltıyor
- SSI'nın doğruluğu fibrozis şiddeti ile orantılı

I Sporea et al. EASL 2013 Oral Presentation

Fibrozisin Serum Göstergeleri

- Direkt Yöntemler
  - Ekstraselüler matriks birikimi
- İndirekt Yöntemler

İdeal Serum Fibrozis Göstergesi

- Kolay uygulanabilir olmalı
- Tekrarlanabilir olmalı
- Hastalığın durumunu gösterme yanında hastalıktaki ilerlemeyi gösterebilmeli
- Karaciğere özgül olmalı

İdeal Serum Fibrozis Göstergesi

- Metabolik değişikliklerden etkilenmemeli
- İdrar ve safra yolu atılımından etkilenmemeli
- Fibrozis evrelerini birbirinden ayırt edebilmeli

Direkt göstergeler

- Kollajen tip 4
- Hiyaluronik asit
- Metalloproteinaz doku inhibitörü
- Prokollajen tip 1 karboksi terminal peptit
- Prokollajen tip 3 amino terminal peptit
- Transforming growth factor beta
- Prokollajen tip 4 C peptit
- Prokollajen tip 4 N peptit

Direkt Yöntemler

- Matematiksel formüller kullanarak skor verilir
- Shasta İndeksi
- ELF Testi
- FibroSpect
  - Hiyaluronik asit
  - Metalloproteinaz doku inhibitörü
  - Alfa 2 makroglobulin

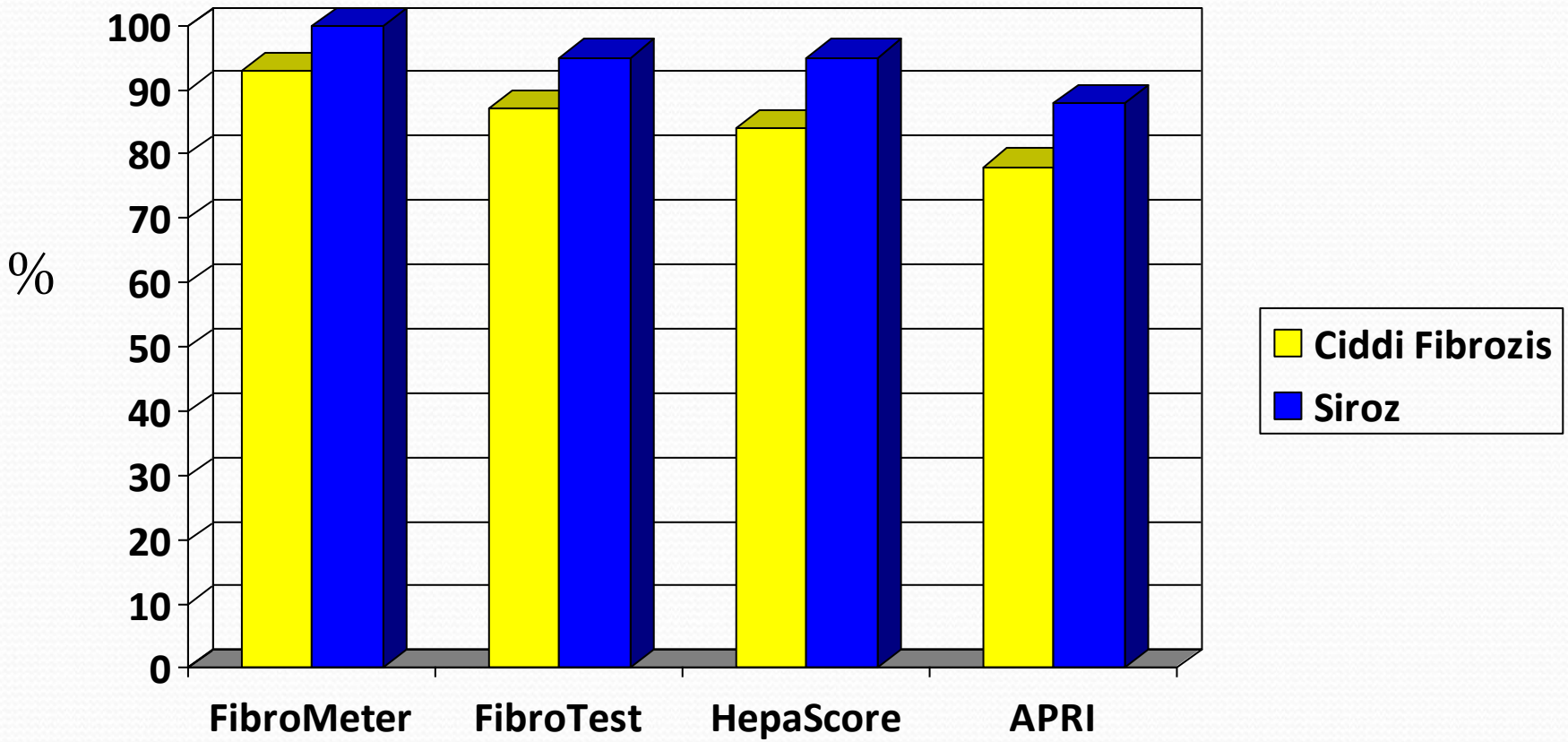
İndirekt Göstergeler

- ALT
- AST
- GGT
- Total bilirubin
- Kolesterol
- Apolipoprotein A
- Alfa 2 makroglobulin
- Haptoglobulin
- Trombosit sayısı

İndirekt Yöntemler

- APRI
- Forn İndeksi
- Fibrotest
- Actitest
- Fibrometer
- Hepascore
- S İndeksi
- FIB-4 İndeksi
- AST/ALT Oranı

Testlerin Doğru Sonuç Verme Oranları



European Journal of Gastroenterology and Hepatology 2009; 21: 29-38

HBV-HCV

Tedavi Adayı

Biyokimyasal yöntem veya FibroScan

Klinik testler

APRI

Forn İndeksi

Kombine testler

Fibrotest

FibroSpect

Negatif (F0/F1)

Takip et

Artmış Sertlik

Ara değer

Tekrar et

Biyopsi düşün

Pozitif ≥ F2

Tedavi et

E Keeffe; Are noninvasive tests ready to replace Liver biopsy? Postgraduate Institute for Medicine, Clinical Care Options.

Özet

- İnvaziv olmayan yöntemler daha çok fibrozis, siroza odaklanmıştır
- Serum göstergeleri karaciğere spesifik değil, başka hastalıklardan da etkilenebilir
- Daha çok kronik HCV'de araştırılmış, HBV hastalarına ait veriler sınırlı

Özet

- İnvaziv olamayan testlerin birkaçının birlikte kullanımı olası yanlış sonuçların en aza indirilmesine yardımcı olabilir
- İleri fibrozis olup olmadığı bilgisini veriyor ancak ara evrelerde, noninvaziv testlerin duyarlılığı düşük

Özet

- Elastografi biyopsiye uygun hastaların seçilmesini sağlayarak gereksiz biyopsileri önleyebilir
- Biyopsinin yerini almasa da hastaların takip ve tedavi stratejisini belirlemede önemli bir araçtır
- Önümüzdeki yıllarda elastografi, ultrason gibi rutin takibin bir parçası olabilir

Sonuç olarak…

- Günümüzde histolojik aktiviteyi belirlemede karaciğer biyopsisi halen altın standart olarak önemini korumaktadır
- Karaciğer biyopsisine olan ihtiyacı azaltmak için
- Biyopsinin kontrendike olduğu hastalarda takip amaçlı kullanılabilirler
- Koenfeksiyonu olan hastaların takibinde kombine invaziv olmayan testlerin kullanılması öneriliyor

TEŞEKKÜRLER

IX. ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

12-14 MAYIS 2017

ANEMON MALATYA HOTEL

AKUT HEPATİTTEN TRANSPLANTASYONA

UVHS

ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

KLİMİK

TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ