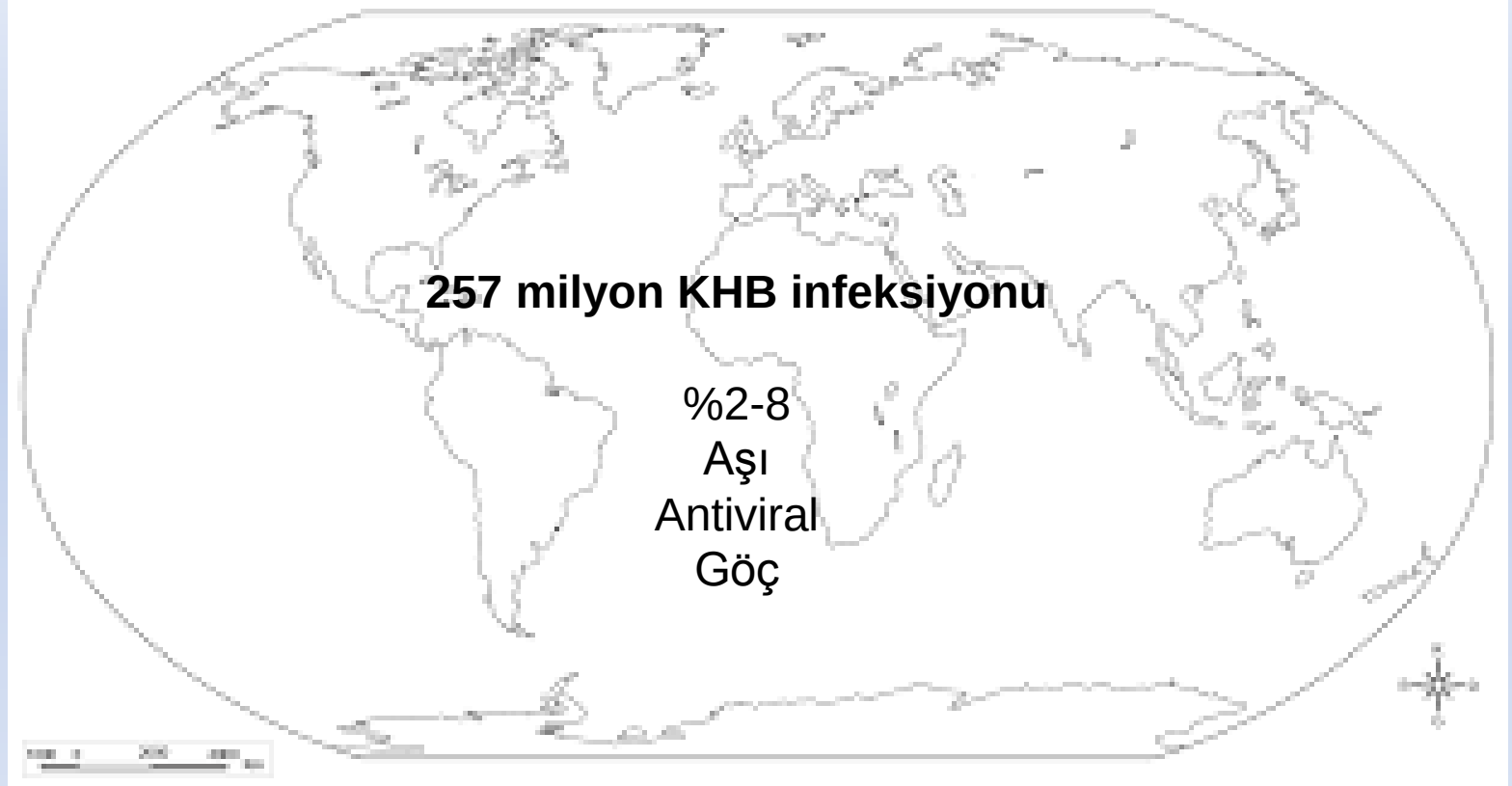


Akut Hepatit ve Kronik Hepatit Aktivasyonu Ayrımı

Doç. Dr. Mehtap Aydın
SBÜ Sultan Abdülhamit Han EAH

GLOBAL HEPATITIS REPORT, 2017



Yeni HBV bildirimleri düřtü mü?

Rutin aşılama programlarının uygulanması



1990-
2014
çocuklar

Ülkemizde 2008-2012
– 8-3,6/100 000

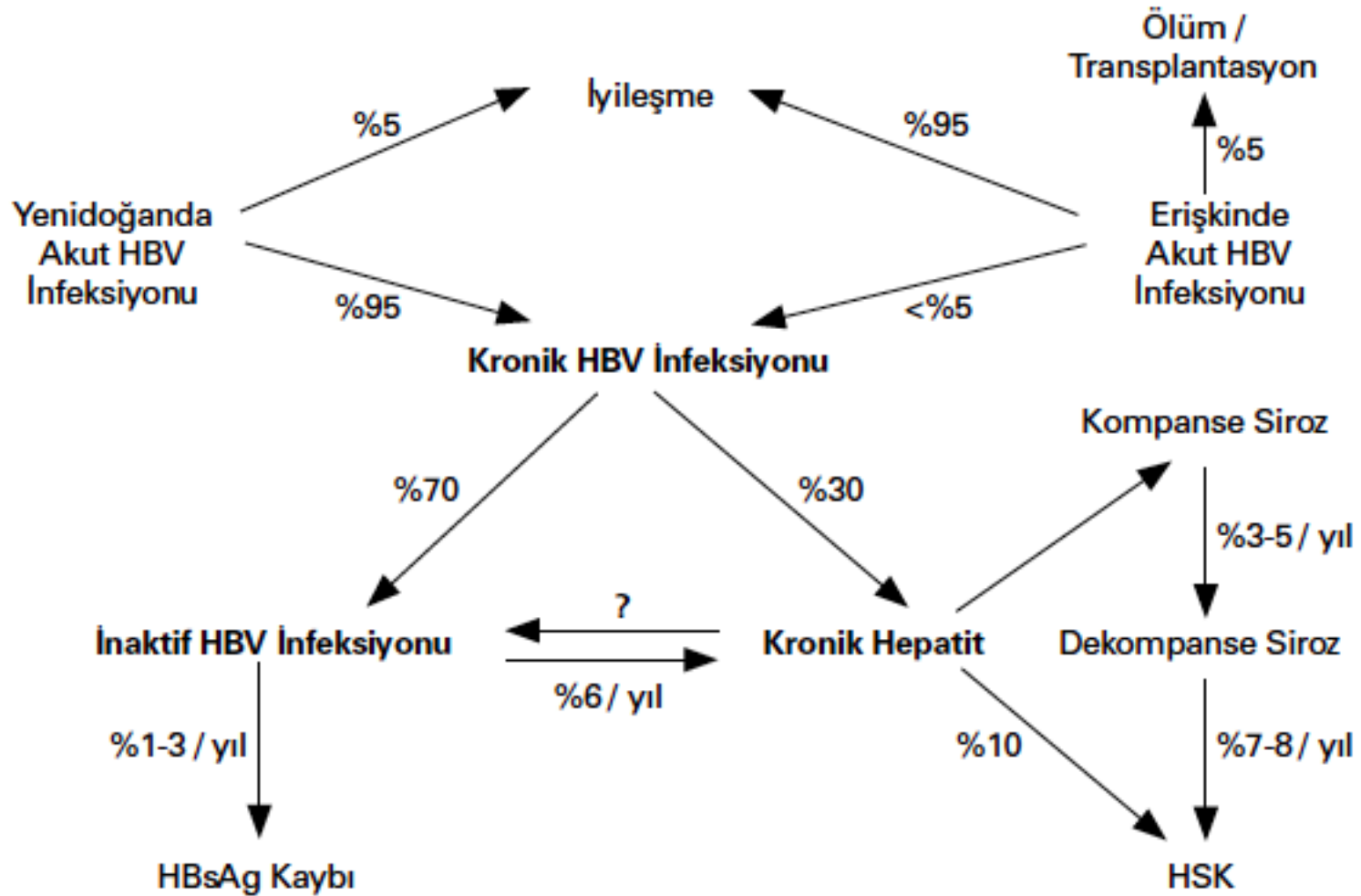
Figure 3.1. Reported number of acute hepatitis B cases— United States, 2001–2016



Source: National Notifiable Diseases Surveillance System (NNDSS)



Hepatit B Virüsünün Doğal Seyri

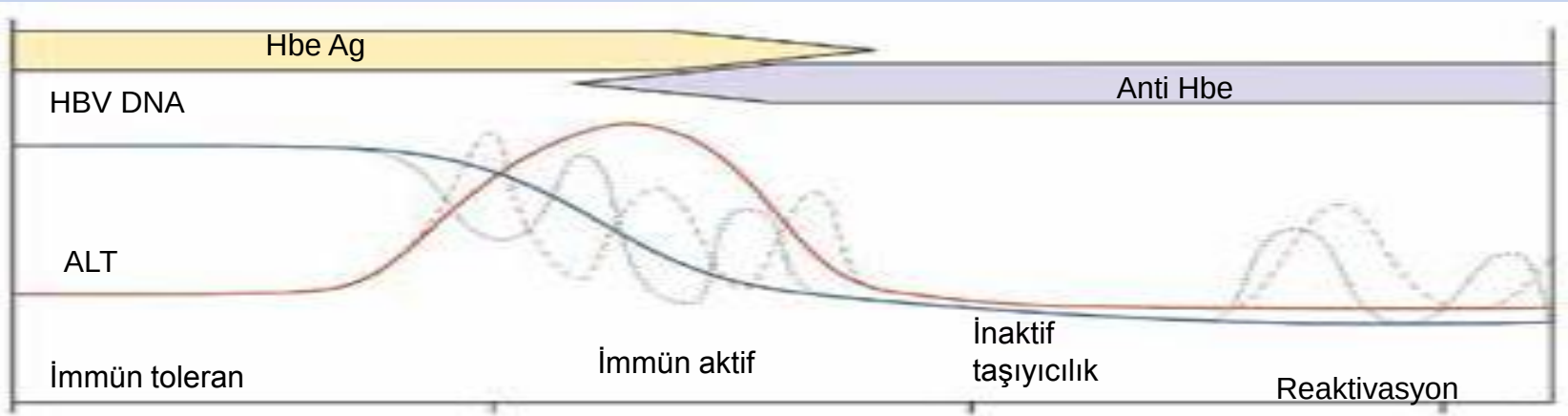


EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection[☆]

European Association for the Study of the Liver^{*}

	HBeAg positive		HBeAg negative	
	Chronic infection	Chronic hepatitis	Chronic infection	Chronic hepatitis
HBsAg	High	High/intermediate	Low	Intermediate
HBeAg	Positive	Positive	Negative	Negative
HBV DNA	$>10^7$ IU/ml	10^4 - 10^7 IU/ml	$<2,000$ IU/ml ^{oo}	$>2,000$ IU/ml
ALT	Normal	Elevated	Normal	Elevated*
Liver disease	None/minimal	Moderate/severe	None	Moderate/severe
Old terminology	Immune tolerant	Immune reactive HBeAg positive	Inactive carrier	HBeAg negative chronic hepatitis

HBs Ag- faz/ Gizli hepatitis B



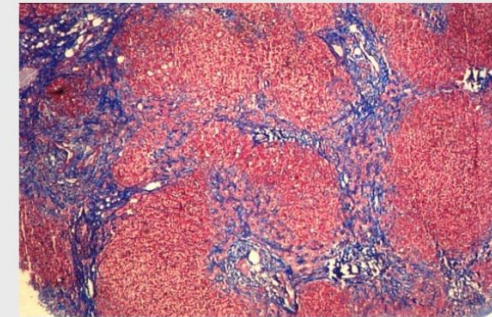
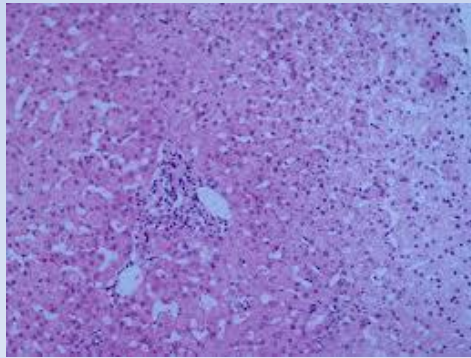
HBV İnfeksiyonunda Serolojik Tanı

Tablo 2. Hepatit B Virusu İnfeksiyonunda Serolojik Tanı (87,88,91)

Klinik Formlar	HBsAg	HBeAg	Anti-HBc IgM	Anti-HBc IgG	Anti-HBs	Anti-HBe	HBV DNA	ALT
AHB	+	+	+	-	-	-	+++	+++++
AHB (pencere dönemi)	-	-	+	-	-	-	++	+++++
İyileşmiş hepatit B	-	-	-	+	+	+	-	N
KHB (immün tolerans)	+	+	-	+	-	-	++++	N
KHB	+	+/-	-	+	-	+/-	≥2000 İÜ/ml	+
KHB (alevlenme)	+	+/-	+/-	+	-	+/-	+	++
İnaktif HBV taşıyıcılığı	+	-	-	+	-	+	<2000 İÜ/ml	N
Gizli HBV infeksiyonu	-	-	-	+/-	+/-	-	+	N
Hepatit B aşısı	-	-	-	-	+	-	-	N

Kronik Hepatit Aktivasyonu Akut Alevlenme

- Semptomatik veya asemptomatik
- HBs Ag pozitifliği olan bir kişide
- Serum ALT, HBV DNA düzeyinde yükselme
- Nekroinflamatuvar aktivitenin tekrar artması



Parankimde rejenera olan hepatositlerden oluşan nodüller ve bunları çevreleyen fibrotik bantlarla karakterli siroz

KHB Aktivasyonu hangi durumlarda beklenir?

- HBs Ag +
- HBeAg +
- Anti-HBe +
- İzole anti-HBc IgG +
- Anti-HBs +

KHB aktivasyonu şüphesi

- KHB'li bir kişide serum ALT düzeylerinde
 - NÜS>5 katı
 - Önceki düzeylerin iki katına çıkar
- Reaktivasyon: inaktif dönemde veya geçirilmiş KHB aktif enfeksiyona dönüşür
 - HBV DNA -  HBV DNA+
 - >1 log artış
 - Sonrasında karaciğerde inflamasyon bulguları ve ALT yüksekliği meydana gelir

Kronik karaciğer hastalığında akut yetmezlik (“acute-on-chronic liver failure”)

- Yüksek ALT düzeyi, ikter, koagülopati
- Karaciğer yetmezliğiyle giden bir tablodur;
- Hepatik dekompanseasyona yol açabilir ve mortalitesi yüksektir
- Serum HBV DNA düzeylerinin $>10^9$ kopya/ml olması AHB'den ayırt ettirir

Akut Hepatit ve KHB Aktivasyonu Ayrımı

Ayrıntılı anamnez

Akut hepatit B (AHB)

- Semptomlar ve ikter
- Transfüzyonu
- Perkütan yaralanma
- Diş girişimi

KHB Aktivasyonu

- KHB olduğunun bilinmesi
- Fizik muayenede asit,
- Kronik karaciğer hastalığına ait belirtiler,
- Splenomegali

Karaciğer Fonksiyon Testleri

- AHB'de ALT ve bilirübin düzeylerinde yükselme daha belirgindir
- Her ikisinde de transaminazlar yüksek olabilir

Biyokimyasal testler, tek başına her iki tabloyu ayırt ettirmez!!!

İmmünolojik ve Viral Göstergeler

Anti-HBc IgM:

- AHB yüksek
- KHB aktivasyonunda uzun süre düşük düzeyde pozitif
- Molekül ağırlıkları farklıdır
 - KHB akut alevlenmesinde 7S anti-HBcIgM
 - AHB'de ise 19S anti-HBc IgM
- Kantitatif anti-HBc IgM
 - AHB'li $>1/1000$

İmmünolojik ve Viral Göstergeler

HBsAg testleri:

- AHB’de HBsAg titresi daha düşüktür
- 6 ay içinde kaybolması AHB infeksiyonu lehinedir

HBc IgG:

- KHB aktivasyonu

İmmünolojik ve Viral Göstergeler

HBV DNA:

- AHB'de HBV DNA düzeyleri daha düşüktür
- İmmüносüpresif tedavi sonucu alevlenme olanlarda daha yüksektir (HBV DNA > 1×10^5 İÜ/ml)
- HBV reaktivasyonunu izleyerek immün klirens olanlarda
 - ALT düzeyleri yüksek olmasına karşın HBV DNA düzeyleri düşük olabilir
- Anti-HBc IgM / viral yük oranı: yüksek değerler Akut Hepatit B lehinedir

Hangi hastalar reaktivasyon için risk altında?

İmmünosüprese konaklarda viral reaktivasyon

- Sitotoksik kemoterapi
- Solid organ veya kemik iliği nakli olanlar
- İmmünosüpresif tedavi
 - Rituximab ve B lenfositleri tüketen diğer ajanlar
 - Yüksek doz kortikosteroid
 - Anti-TNF ajan
 - Rituksimab
 - Metotreksat, 6-merkaptopurin, azatioprin

Hangi hastalar reaktivasyon için riski altındadırlar?

KHB tedavisiyle ilişkili reaktivasyon

- Nükleoz(t)id analoglarının kesilmesi
- Nükleoz(t)id analoglarına karşı viral direnç gelişimi
- Nükleoz(t)id analogu toksisitesi
- İnterferonla ilişkili immün stimülasyon

Hangi hastalar reaktivasyon için riski altındadırlar?

HBV genotipik varyasyonla reaktivasyonun
indüklenmesi

- Prekor/kor promotor mutanı
- HBV DNA polimeraz mutanı

Hangi hastalar reaktivasyon için risk altındadırlar?

- Gebelik
- Süperinfeksiyonlar ve HIV koinfeksiyonu
- Cerrahi, stres
- HBV'ye etkili olan antiviral ilacını almayı bırakan HIV infeksiyonu olanlar
- HCV ile ko-infekte olanlar

HBV'nin spontan olarak reaktif olabileceği de unutulmamalıdır

HCV tedavisi alanlar HBV reaktivasyonu için risk altında mıdır?



ledipasvir/sofosbuvir

sofosbuvir/simeprevir or daclatasvir/asunaprevir

Ende et al. *Journal of Medical Case Reports* (2015) 9:164
DOI 10.1186/s13256-015-0630-8



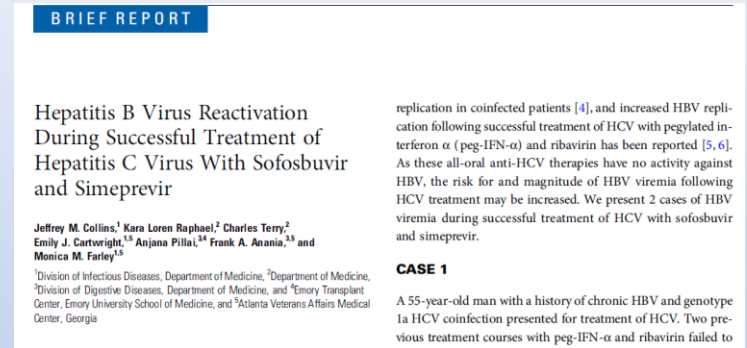
CASE REPORT

Open Access

Fulminant hepatitis B reactivation leading to liver transplantation in a patient with chronic hepatitis C treated with simeprevir and sofosbuvir: a case report

Alexander R. Ende¹, Nina H. Kim², Matthew M. Yeh³, Jason Harper¹ and Charles S. Landis^{1*}

simeprevir, sofosbuvir, and ribavirin



replication in coinfecting patients [4], and increased HBV replication following successful treatment of HCV with pegylated interferon α (peg-IFN- α) and ribavirin has been reported [5, 6]. As these all-oral anti-HCV therapies have no activity against HBV, the risk for and magnitude of HBV viremia following HCV treatment may be increased. We present 2 cases of HBV viremia during successful treatment of HCV with sofosbuvir and simeprevir.

CASE 1

A 55-year-old man with a history of chronic HBV and genotype 1a HCV coinfection presented for treatment of HCV. Two previous treatment courses with peg-IFN- α and ribavirin failed to

Open Forum Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE

Hepatitis B Virus Reactivation in Patients Receiving Interferon-Free Direct-Acting Antiviral Agents for Chronic Hepatitis C Virus Infection

Chen-Hua Liu^{1,2,3} Chun-Jen Liu^{1,2,4} Hung-Tung Su^{1,2} Yu-Jen Fang³ Hung-Chih Yang^{1,2,5} Pei-Jer Chen^{1,2,4} Ding-Shinn Chen^{1,2,6} and Jia-Hong Kao^{1,2,4}

¹Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospital and National Taiwan University College of Medicine, Taipei; ²Hepatitis Research Center, National Taiwan University Hospital, Taipei; ³Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospital, Yun-Lin Branch, Douliou; ⁴Graduate Institute of Clinical Medicine, National Taiwan University College of Medicine, Taipei; ⁵Department of Microbiology, National Taiwan University College of Medicine, Taipei; ⁶Genomics Research Center, Academia Sinica, Taipei, Taiwan

HBs Ag+

HBV HCV Ko-infeksiyonu

- Ko-infeksiyon insidansı?
- USA %1.4-5.8
- Çin %1.4 - 4.1
- Türkiye %1-3
- Ko-infeksiyonda
 - Siroz
 - Dekompanzasyon
 - HCC

HCV tedavisi alanlar HBV reaktivasyonu için risk altında mıdır?

- Koinfeksiyonlarda dominant virüs tedavi edildiğinde dominant olmayan virüs reaktif olabilir
- HCV HBV koinfeksiyonunda HCV dominant

The diagram illustrates the interaction between Hepatitis B Virus (HBV) and Hepatitis C Virus (HCV) within a host cell. The cell is shown with a nucleus and cytoplasm. HBV (purple) enters the cell via 'Viral entry', forming 'CCC DNA' in the nucleus. HCV (blue) is released from the cell via 'Viral release'. Inside the cell, HCV proteins stimulate 'miRNA 122' transcription and 'RNA transcription' of the HCV genome. miRNA 122 inhibits 'HBV polymerase' and 'DNA transcription' of the HBV genome. HCV proteins also stimulate 'HBV polymerase' and 'DNA transcription'. The HBV genome undergoes 'DNA transcription' to produce 'HBV proteins', which then undergo 'assembly' and 'Viral release'. The HCV genome undergoes 'RNA transcription' to produce 'HCV proteins', which then undergo 'assembly' and 'Viral release'. The HCV proteins stimulate 'IFN' production, which has 'antiviral effects' on HBV. The HBV proteins stimulate 'IFN' production, which has 'antiviral effects' on HCV. The diagram illustrates the complex interplay between the two viruses and the host's immune response.

- ## HBV reaktivasyonu

HCV tedavisi alanlarda HBV yönetimi

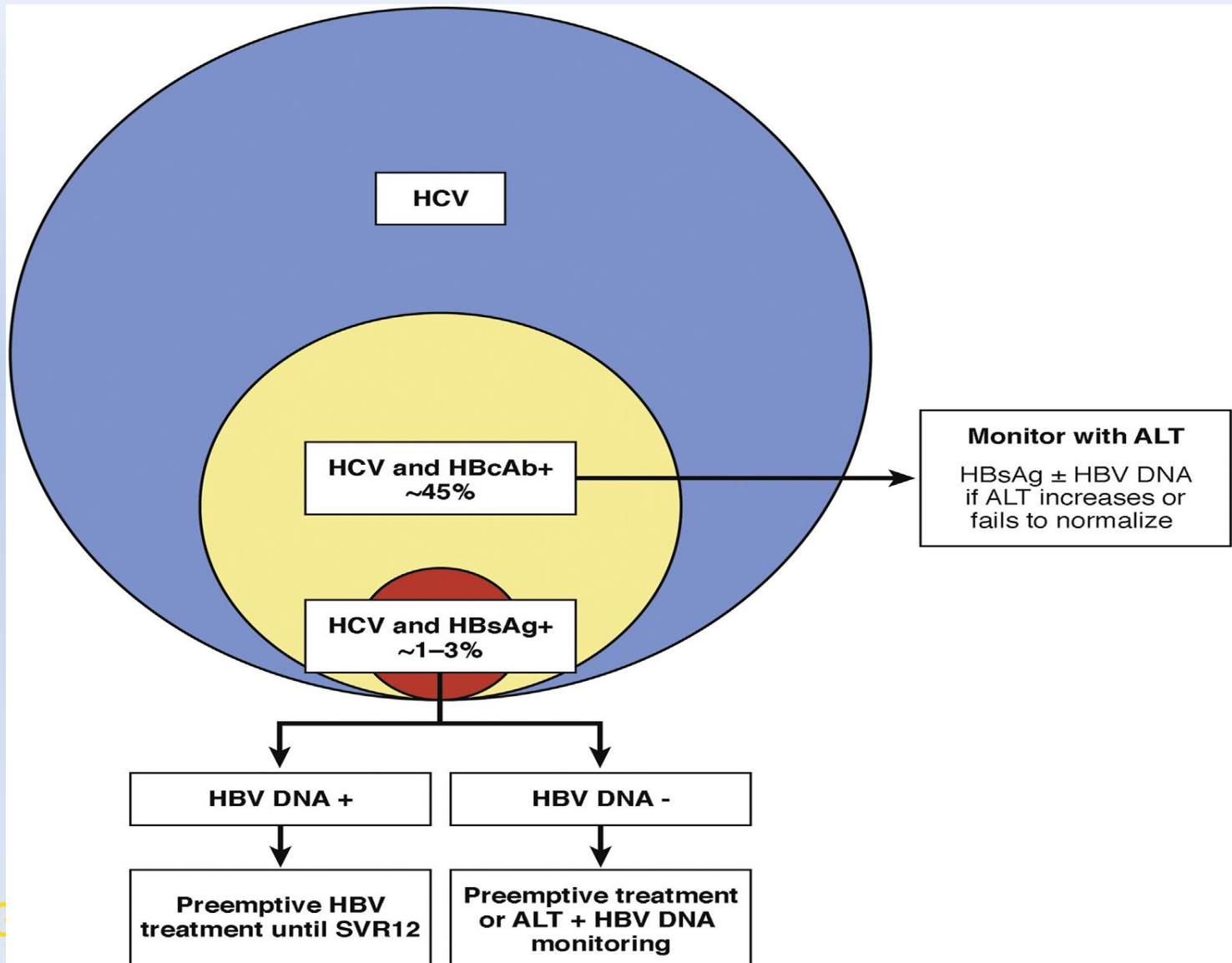
HCV tedavisi için DAA alanlar HBV için
taranmalıdır

- HBs Ag-/Anti HBc+ risk düşük-----ALT takibi
- HBs Ag+
 - Tedavi kriterleri varsa-----Tedavi
 - ALT , HBV DNA düşükse?
 - DNA- ise takip,
 - DNA+ ise (sadece takip >%6 riskli)---- Preemptif tedavi

HCV tedavisi alanlarda HBV yönetimi

- Preemptif tedavi süresi?
 - 12 hafta
- Takip devam etmeli
- Profilaksi ve tedavide genetik direnç bariyeri yüksek antiviraller tercih edilmelidir

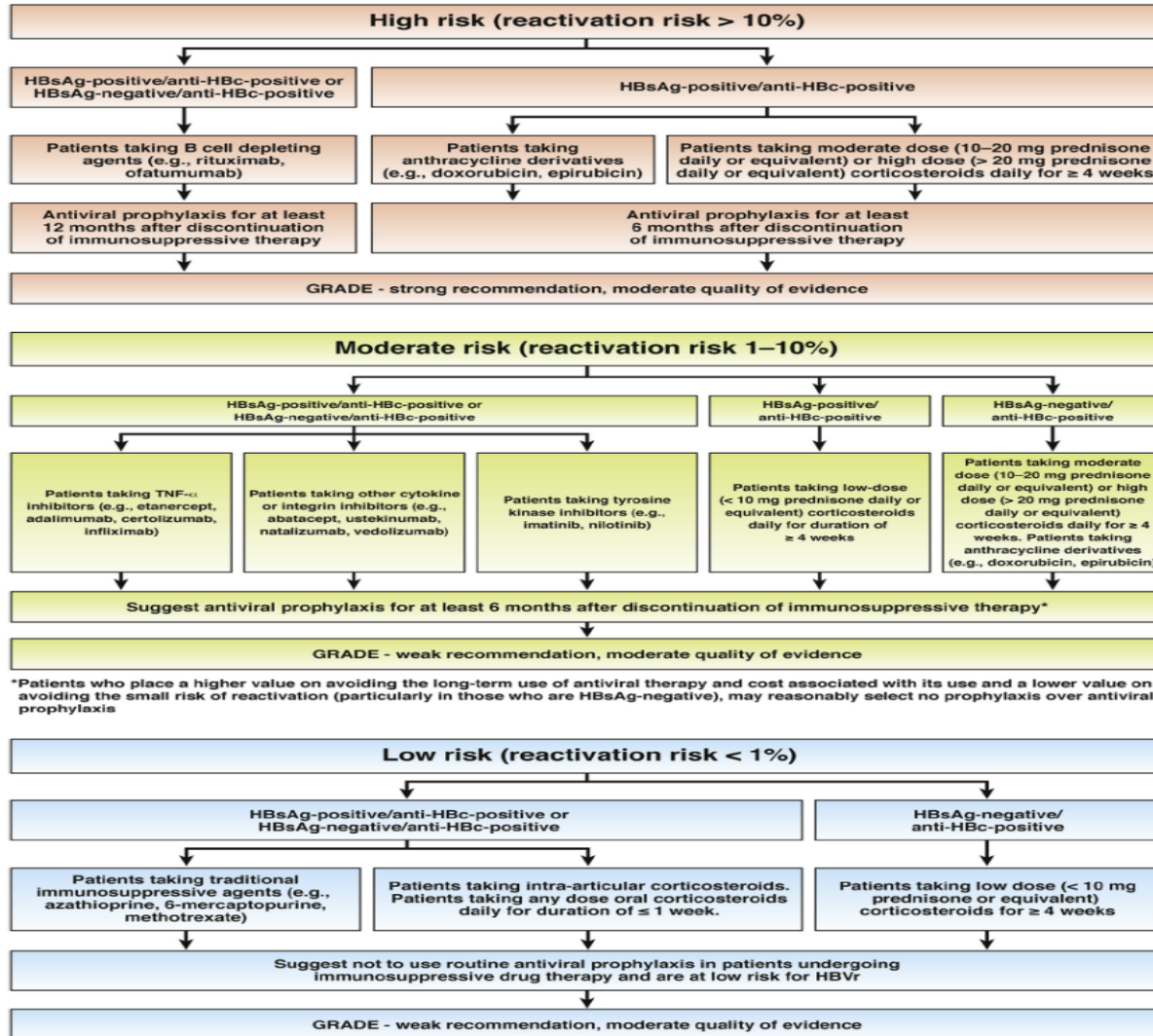
HCV tedavisi alanlarda HBV yönetimi



İmmünosüpresif Tedavi Alanlarda HBV Reaktivasyonu Önleme ve Tedavi

Gastroenterology 2015;148:220

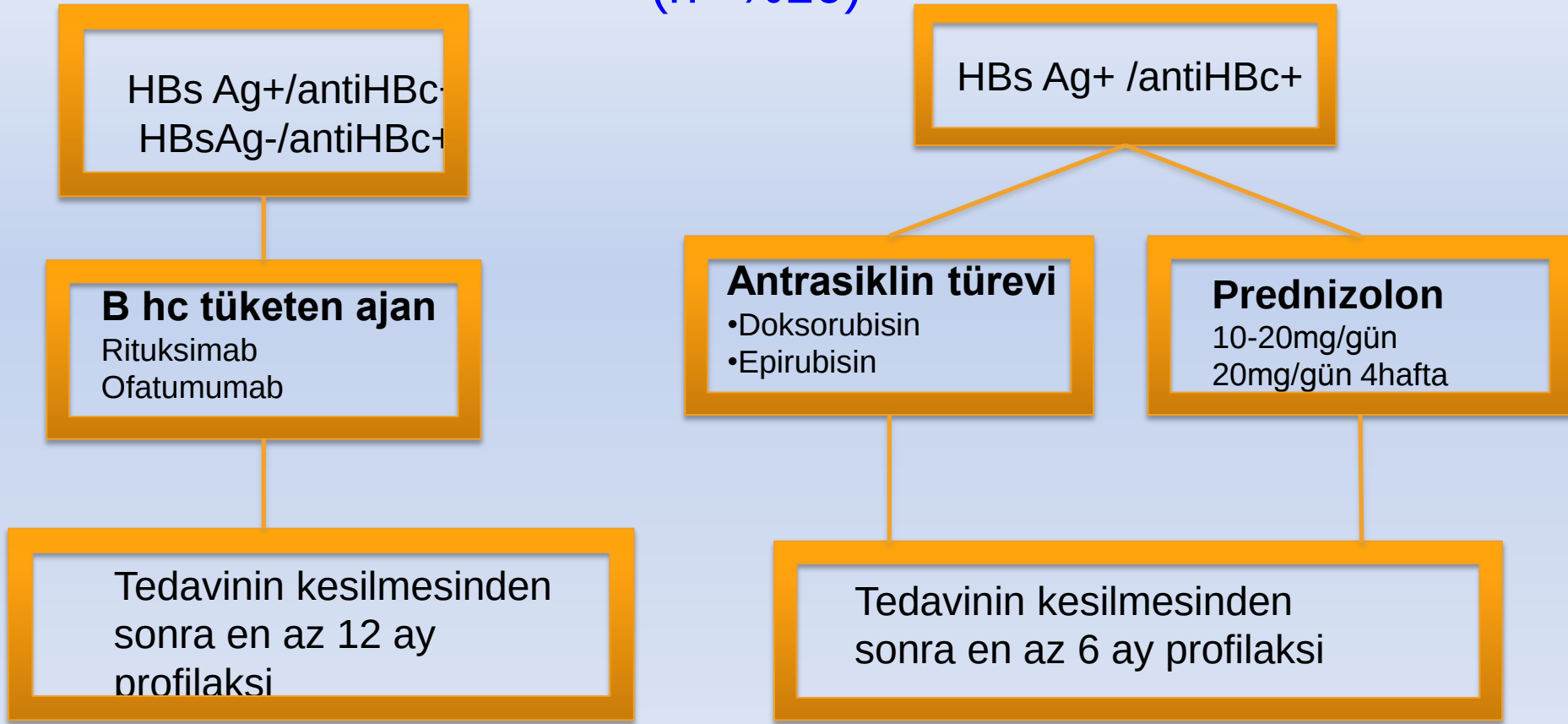
AGA Institute Guidelines on Hepatitis B Reactivation (HBVr) Clinical Decision Support Tool



*Patients who place a higher value on avoiding the long-term use of antiviral therapy and cost associated with its use and a lower value on avoiding the small risk of reactivation (particularly in those who are HBsAg-negative), may reasonably select no prophylaxis over antiviral prophylaxis

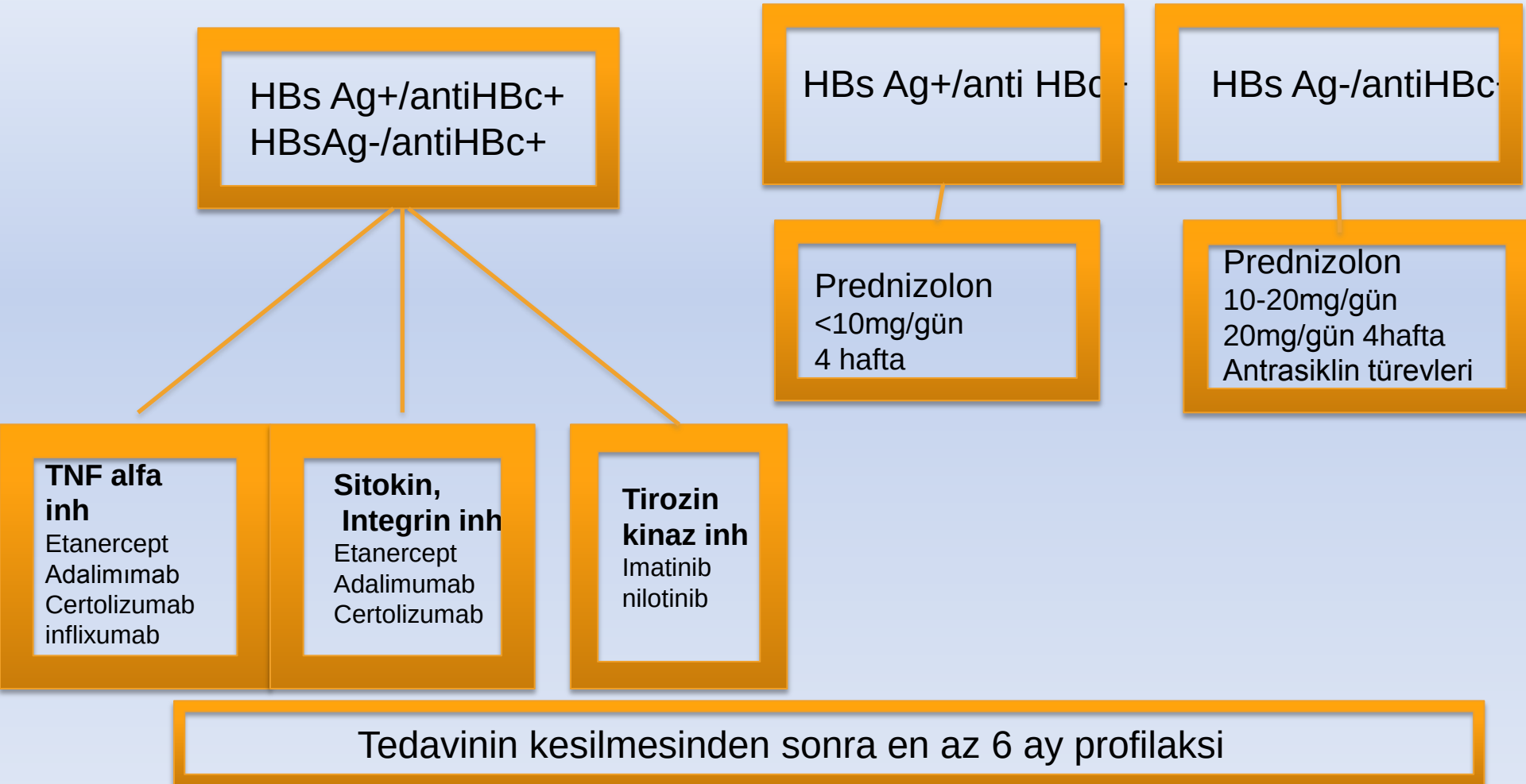
İmmünosüpresif Tedavi Alanlarda HBV Reaktivasyonu Önleme ve Tedavi

Yüksek Risk
($rr > \%10$)



İmmünosüpresif Tedavi Alanlarda HBV Reaktivasyonu Önleme ve Tedavi

Orta risk (rr1-10%)



İmmünosüpresif Tedavi Alanlarda HBV Reaktivasyonu Önleme ve Tedavi

Düşük risk $rr < \%1$

HBs Ag+/anti HBc +
HBs Ag-/antiHBc+

**Geleneksel
immünosüpresif**
Azotiyopürin
6-merkaptotanol
Metotreksat

**İntraartiküler
Kortikosteroid**
<1 hafta Kortikosteroid

HBs Ag-/antiHBc+

Düşük doz Kortikosteroid
<10mg 4 hafta

Rutin antiviral profilaksi önerilmez

Akut Hepatit ve Kronik Hepatit Aktivasyonu Ayrımı

AHB ve KHB akut alevlenmesini ayırt etmede hiçbir test tek başına yeterli değil

- İyi bir öykü alınmalı
- Akut Hepatit B’de infeksiyonunu
 - Yüksek anti-HBc IgM
 - Düşük HBV DNA, HBeAg ve HBsAg titresi
- KHB akut alevlenmesi
 - Yüksek HBV DNA ($>1 \times 10^5$ iÜ/ml),
 - Düşük anti-HBc IgM(1000’de 1 titreden düşük)
 - Yüksek AFP (>100 ng/ml)

Akut Hepatit ve Kronik Hepatit Aktivasyonu Ayrımı

Endemik bölgelerde AHB klinik tablosu ile başvuran hastaların %50'si aslında kronik hepatitin akut alevlenmesidir

Ayırt edilemeyen olgularda akut dönem geçince biyopsi yapılmalıdır

Gerekirse antiviral tedavi başlanmalıdır

Akut Hepatit ve Kronik Hepatit Aktivasyonu Ayrımı

Kaynaklar:

Akhan S, Klimik Dergisi 2014; 27(1): 2-18

Hoofnagle JH, Hepatology. 2009;49(5): 156-65.

Yun-Fan Liaw YF, Hepatol Int. 2012; 6(3): 531-61.

Puri P, J Clin Exp Hepatol. 2013; 3(4): 301-12.

Reddy, Gastroenterology 2015;148:215–219

European Association for the Study of the Liver. Journal of Hepatology 2017;67: 370–398

Teşekkürler