

Hepatit B Virusu Yönetiminde Yeni Biyobelirteçler

Doç. Dr. Ali ASAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

Hepatit B Virusu - Epidemiyoloji

- Hepatit B virüsü (HBV) infeksiyonu, önemli bir halk sağlığı sorunu
- WHO 2022 HBV Rehberi; 254 milyon kişinin kronik olarak enfekte
- Siroz ve karaciğer kanseri nedeniyle tahmini 1,1 milyon kişinin ölüm sebebi HBV'dir
- HBV'nin düşük ve orta gelirli ülkelerde orantısız bir şekilde yüksek olduğunu (%65'i Afrika ve Batı Pasifik bölgelerinde) belirtmektedir

WHO; Guidelines for the prevention, diagnosis, care and treatment for people with chronic hepatitis B infection. March 2024

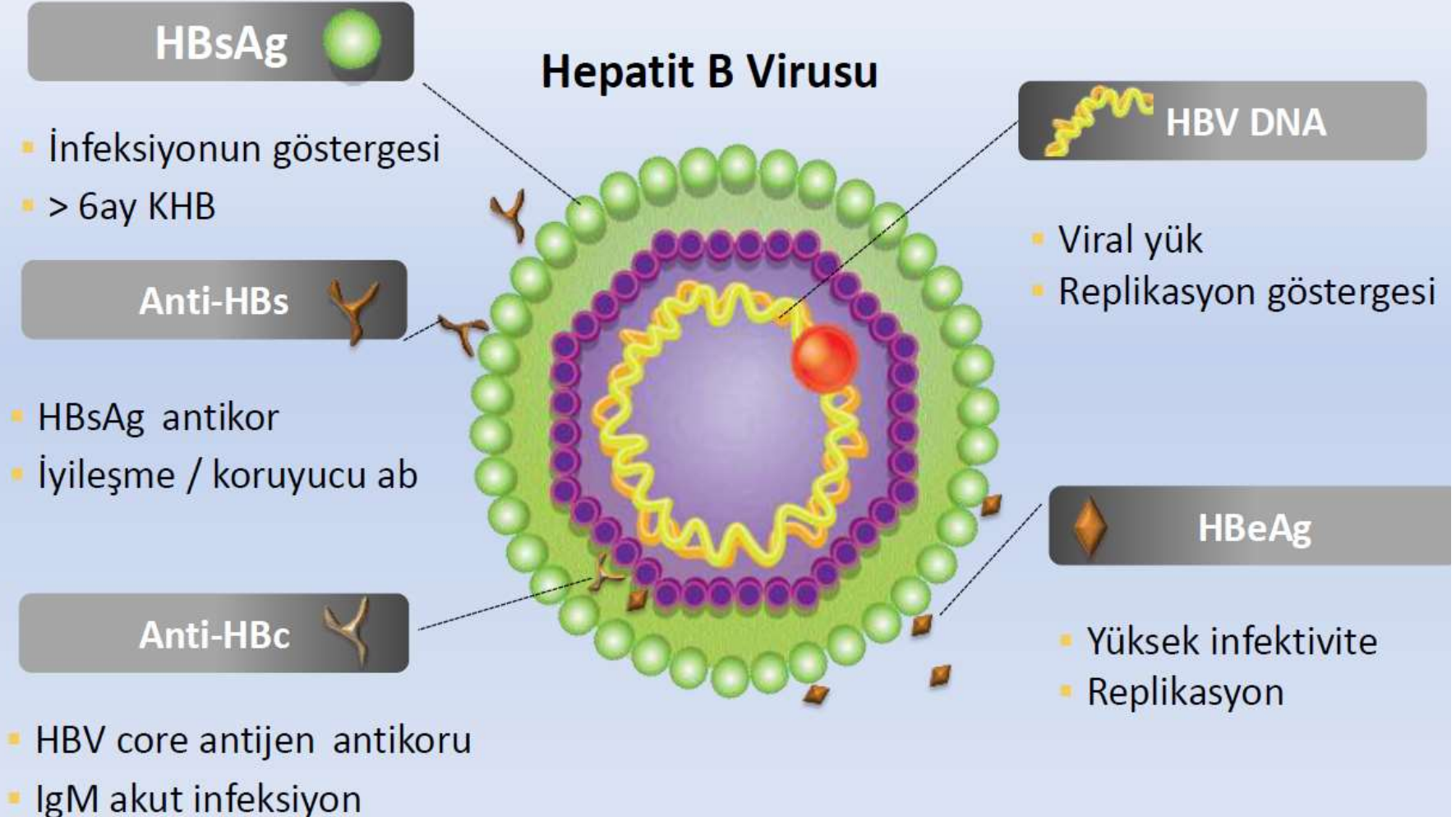
Hepatit B Virusu - İzlem

- HBV'nin istenmeyen sonuçlarının engellenmesi önem arz ediyor
- Tedavi yanıtının, viral aktivitenin ve hastalığın progresyonunun izlenmesi gerekir
- Geleneksel belirteçler, tedavi kararlarımızı yönlendirmede ve hastalık seyrini öngörmeye yetersiz kalabiliyor

Hepatit B Virusu - İzlem

- Karaciğer biyopsisi gibi invaziv yöntemlerin getirdiği zorluklar
- Tedavi kesme kararlarındaki belirsizlikler, hekim ve hastalar için sorun teşkil ediyor
- Bu zorlukların aşabilmek adına, hassas ve invaziv olmayan biyobelirteçler geliştirilmektedir

HBV İnfeksiyonunda Serolojik Göstergeler

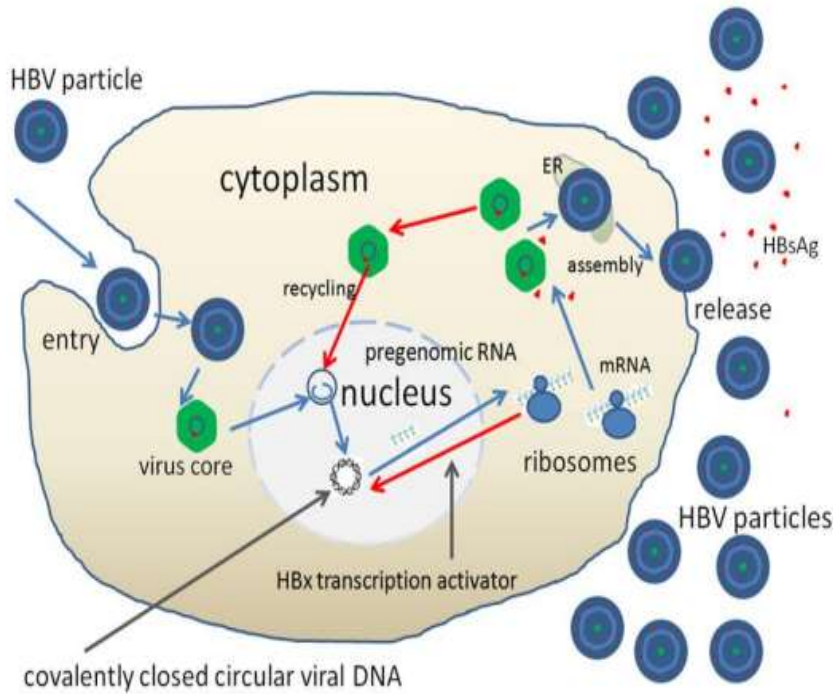


HBV - Yeni Biyobelirteçler

- Serum HBV RNA Ölçümü
- Hepatit B Kor İlişkili Antijen
- HBeAg Titresi Ölçümü
- Anti-HBc Titresi Ölçümü
- HBV Nükleik Asit İlişkili Antijen (HBV-NRAg)
- Ultrasensitif HBsAg
- HBsAg kantitasyonu

Demirtürk N, Köse A, Ural O, et al. Management of chronic hepatitis B infection: A consensus report of the Study Group for Viral Hepatitis of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases-2023 Update. Klimik Derg. 2023;36(Suppl. 1):1-22.
Vachon, A.; Osiowy, C. Novel Biomarkers of Hepatitis B Virus and Their Use in Chronic Hepatitis B Patient Management. Viruses 2021, 13, 951.

HBV Yaşam Döngüsü



- HBV'nin hepatosite bağlanması
- Genomun nükleokapsidden ayrılıp çekirdeğe girmesi
- Çekirdekte cccDNA oluşumu
- cccDNA viral transkripsiyon için kalıptır, kromozom gibi mRNA üretir
- Pregenomik RNA; e, kor, polimeraz proteinleri
- Kısa RNA: x, yüzey proteinleri
- Pregenom kor partiküllerinin içinde yerleşir, HBV DNA oluşumu
- Kor partikülü zarf proteinleri ile çevrilir
- Hepatosit dışına salınır

Serum HBV RNA/pgRNA Ölçümü

- cccDNA'dan türetilen ve genom replikasyonu için kullanılan bir transkript olan HBV “pregenomic” RNA (pgRNA), serum HBV RNA'sının ana bileşenidir
- pgRNA; hepatosit kültüründe, karaciğer biyopsisinde ve serumda tespit edilebilir

Giersch K, Allweiss L, Volz T, Dandri M, Lütgehetmann M. Serum HBV pgRNA as a clinical marker for cccDNA activity. J Hepatol. 2017;66(2):460-2..

Serum HBV RNA/pgRNA Ölçümü

- pgRNA, yapısal olarak cccDNA'dan kopyalanır
- Serum düzeyleri virus cccDNA'sının transkripsiyonel aktivitesini gösterir ve rezervuar boyutu hakkında bilgi verir
- Karaciğer dokusundaki cccDNA'nın düzenli takip edilerek değerlendirilmesi mümkün değil
- Serum HBV RNA ölçümü ile cccDNA aktivitesi belirlenebilir

Giersch K, Allweiss L, Volz T, Dandri M, Lütgehetmann M. Serum HBV pgRNA as a clinical marker for cccDNA activity. J Hepatol. 2017;66(2):460-2..

Serum HBV RNA/pgRNA Ölçümü

- Nükleoz/tid analogu (NA) ile tedavi altındaki hastalarda tedavi cevabını değerlendirmede
- Tedavi alan hastalarda tedavi kesilmesinin güvenirliliğinin belirlenmesinde
- HBsAg kaybı gelişebilecek (fonksiyonel kür) hastaları belirlemede kullanılabilir
- Gelecek yıllarda kullanıma gireceği düşünülen cccDNA transkripsiyonunu hedef alan tedavilere olan yanıtı ölçmede yararlı bir belirteç olabilir

Coffin CS, Zhou K, Terrault NA. New and old biomarkers for diagnosis and management of chronic hepatitis B virus infection. Gastroenterology.

2019;156(2):355-68.e3.

Serum HBV RNA/pgRNA Ölçümü

- Kronik infeksiyon ve kronik hepatit ayrımında HBV DNA'dan daha başarılı bulunmuştur
- NA ve/veya peg-IFN tedavisi sırasında HBeAg serokonversiyonunu tahmin etme potansiyeline sahiptir
- Tedavi süresince HBV DNA negatifleşse bile HBV RNA pozitif kalabilir
- Tedavi kesildikten sonra nüks riskini öngörmede önemlidir

Coffin CS, Zhou K, Terrault NA. New and old biomarkers for diagnosis and management of chronic hepatitis B virus infection. Gastroenterology.

2019;156(2):355-68.e3.

Serum HBV RNA/pgRNA Ölçümü

- **Serum HBV RNA'sını nasıl tespit edeceğiz?**
- cDNA uçlarının hızlı amplifikasyonu (RACE)
- Standart RT-qPCR
- Damlacık dijital PCR (ddPCR)
- **Uluslararası bir serum HBV RNA standardı var mı?**
- 1 IU RNA'nın 1 IU HBV DNA'ya eşdeğer olması için birimler halinde raporlamaya olanak sağlamak amacıyla kalibre edilmiştir

Vachon, A.; Osiowy, C. Novel Biomarkers of Hepatitis B Virus and Their Use in Chronic Hepatitis B Patient Management. Viruses 2021, 13, 951.

Hepatit B Kor İlişkili Antijen (HBcrAg)

- Hepatit B kor ilişkili antijen (HBcrAg) denatüre edilmiş HBeAg
- Serumda HBcrAg kantitasyonu ile viral yük, intrahepatik HBV DNA ve cccDNA arasında korelasyon bulunmuştur
- HBsAg negatif hastalarda bile tespit edilebilir

Vachon, A.; Osiowy, C. Novel Biomarkers of Hepatitis B Virus and Their Use in Chronic Hepatitis B Patient Management. Viruses 2021, 13, 951.

Hepatit B Kor İlişkili Antijen (HBcrAg)

- HBeAg negatif kronik hepatit ve infeksiyonu ayırt etmek için 2-3 log₁₀ U/mL'lik bir eşik değeri belirlenmiştir
- qHBsAg ile karşılaştırıldığında bu ayrımı daha yüksek doğrulukla saptamıştır (%67 vs %94)
- HBeAg serokonversiyonu olan hastalarda HBcrAg'de daha belirgin bir düşüş gözlenmiştir

Vachon, A.; Osiowy, C. Novel Biomarkers of Hepatitis B Virus and Their Use in Chronic Hepatitis B Patient Management. Viruses 2021, 13, 951.

Hepatit B Kor İlişkili Antijen (HBcrAg)

- HBcrAg düzeyleri $>4 \log_{10}$ U/mL, siroz riski için 3,22'lik (95% CI: 1,61–6,47) bir risk oranı sunmuştur
- Yüksek HBcrAg seviyeleri, gelecekte siroz gelişme riskinin önemli ölçüde arttığının bir göstergesidir
- Siroz riskini daha erken tahmin etme ve tedavi stratejilerinin belirlenmesine yardımcı olabilir

Vachon, A.; Osiowy, C. Novel Biomarkers of Hepatitis B Virus and Their Use in Chronic Hepatitis B Patient Management. Viruses 2021, 13, 951.

HBeAg Titresi Ölçümü

- HBeAg kor geni tarafından kodlanarak üretilen protein
- Aktif viral replikasyonu gösterir
- HBeAg kantitasyonu; hastalığın progresyonunu göstermede
- HBeAg serokonversiyonunu tahmin etmede
- Tedavi yanıtını belirlemede kullanılabilir
- Ticari kitler arasında standardizasyonun olmaması kullanımını kısıtlamaktadır

Vachon, A.; Osiowy, C. Novel Biomarkers of Hepatitis B Virus and Their Use in Chronic Hepatitis B Patient Management. Viruses 2021, 13, 951.

HBeAg Titresi Ölçümü

- NA tedavi sırasında azalan HBeAg değerinin, tedavi yanıtını öngördüğü gösterilmiştir
- HBeAg titresinin 24. haftadaki azalan değeri; 96 haftadaki virolojik yanıt ve HBeAg serokonversiyonunu güçlü bir şekilde öngörmüştür

Gao YH, Meng QH, Zhang ZQ, et al. On-treatment quantitative hepatitis B e antigen predicted response to nucleos(t)ide analogues in chronic hepatitis B. World J Hepatol. 2016;8(34):1511-20.

Anti-HBc Titresi Ölçümü

- Anti-HBc HBV'ye karşı immün yanıtın göstergesidir
- Yüksek anti-HBc titreleri; tedaviye en iyi cevap verecek hasta grubunu ayırt etmede yardımcı olabilir
- Anti-HBc titre ölçümü hastalardaki hepatik alevlenme riskini göstermede
- Spontan HBeAg serokonversiyonu gelişebilecek hastaları tespit etmede kullanılabilir

Li J, Zhang TY, Song LW, et al. Role of quantitative hepatitis B core antibody levels in predicting significant liver inflammation in chronic hepatitis B patients with normal or near-normal alanine aminotransferase levels. Hepatol Res. 2018;48(3):133-45.

Anti-HBc Titresi Ölçümü

- Anti HBc düzeylerinin ALT düzeyleriyle ($r = 0,559-0,663$; $p < 0,001$) pozitif korelasyon gösterdiği
- Düşük Anti HBc düzeyleri ($<4,62$ IU/mL), karaciğerde düşük düzeyde nekroinflamasyon ve fibrozis ile ilişkilendirilmiştir
- Anti HBc titresi için IU/mL birim cinsinden uluslararası bir referans standardı belirlenmiştir

Vachon, A.; Osiowy, C. Novel Biomarkers of Hepatitis B Virus and Their Use in Chronic Hepatitis B Patient Management. Viruses 2021, 13, 951.

HBV Nükleik Asit İlişkili Antijen

- PreS1 antijenini ve HBcAg'yi kalitatif olarak tespit etmek için ELISA tabanlı HBV NRAg geliřtirilmiřtir
- HBV cccDNA aktivitesi ve HBV replikasyonunu saptamada kullanılabileceęi belirtilmektedir

Muriungi, N.G.; Ueda, K. TIMM29 interacts with hepatitis B virus preS1 to modulate the HBV life cycle. Microbiol. Immunol. 2020, 64, 792–809.

HBV Nükleik Asit İlişkili Antijen (HBV-NRAg)

- HBV NRAg'nin HBV DNA pozitifliğiyle korelasyonun HBeAg durumundan bağımsız olarak %89,5 ila %100 arasında değiştiği bulunmuştur
- HBV NRAg pozitif olan hastalarda, negatif olan gruba kıyasla önemli ölçüde daha yüksek karaciğer fonksiyon bozukluğu ($< 0,01$) saptanmıştır
- Kalitatif bir testtir, klinik faydası ve öngörü potansiyeli, yapılacak çalışmalarla belirlenecektir

Muriungi, N.G.; Ueda, K. TIMM29 interacts with hepatitis B virus preS1 to modulate the HBV life cycle. Microbiol. Immunol. 2020, 64, 792–809.

HBsAg Kantitasyonu

- HBsAg miktarı infekte hücre havuzunun göstergesidir
- Miktarının azalması; immün yanıtla bağlı infeksiyonun kontrol altına alındığının göstergesi olduğu kabul ediliyor
- HBsAg düzeyi HBV infeksiyonunun dönemine ve genotipe göre değişmektedir
- HBeAg pozitif KHB infeksiyonunda en yüksek ($>4 \log_{10}$ IU/mL), HBeAg negatif KHB infeksiyonunda en düşük ($<2 \log_{10}$ IU/mL) düzeylerde

Demirtürk N, Köse A, Ural O, et al. Management of chronic hepatitis B infection: A consensus report of the Study Group for Viral Hepatitis of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases-2023 Update. Klimik Derg. 2023;36(Suppl. 1):1-22.

HBsAg Kantitasyonu

- HBeAg negatif infeksiyonda HBsAg düzeyi 100 IU/mL'nin altında ise spontan HBsAg kaybı gelişebileceğinin göstergesi olabilir
- HBeAg negatif KHB infeksiyonunda (EASL)
- HBsAg düzeyi < 1000 ise HBV DNA ve ALT kontrolünü yılda bir ve fibrozis değerlendirmesi üç yılda bir
- HBsAg >1000 ise HBV DNA ve ALT kontrolünü altı ayda bir ve fibrozis değerlendirmesi iki yılda bir önerilmekte

Demirtürk N, Köse A, Ural O, et al. Management of chronic hepatitis B infection: A consensus report of the Study Group for Viral Hepatitis of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases-2023 Update. Klimik Derg. 2023;36(Suppl. 1):1-22.

HBsAg Kantitasyonu

- HBeAg pozitif olgularda HBsAg düzeyindeki hızlı düşüş HBeAg serokonversiyonu ve viral supresyonunun göstergesi olabilir
- NA alan, HBsAg düzeyi <100 IU/mL olan siroz bulgusu olmayan olgularda relaps riskinin düşük olması nedeni ile tedavinin kesilmesi düşünülebilir

Demirtürk N, Köse A, Ural O, et al. Management of chronic hepatitis B infection: A consensus report of the Study Group for Viral Hepatitis of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases-2023 Update. Klimik Derg. 2023;36(Suppl. 1):1-22.

HBsAg Kantitasyonu

- Anneden bebeğe geçiş riskini tanımlamada kullanılabilir
- Annede HBsAg düzeyi 4 log IU/ml ise yenidoğana geçme riski yüksektir (Duyarlılık %100, özgüllük %71)
- HSK gelişimi riskini tahmin etmede kullanılabilir
- 1000 IU/ml'nin üzerinde olan kişilerde HSK gelişme riski 14 kat daha yüksek bulunmuştur

Demirtürk N, Köse A, Ural O, et al. Management of chronic hepatitis B infection: A consensus report of the Study Group for Viral Hepatitis of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases-2023 Update. Klimik Derg. 2023;36(Suppl. 1):1-22.

Ultrasensitif HBsAg

- Virusu çok daha düşük seviyelerdeyken tespit edebilir
- **Erken Teşhis:** HBV infeksiyonu "pencere döneminde" standart testlerin virusu henüz saptayamadığı çok erken evrede tanı almasını sağlayabilir
- **Tedavi Takibi:** Tedavi veya spontan iyileşme sonrası vücutta kalan, klinik belirti vermeyen HBsAg seviyelerini izlemek için kullanılabilir
- **Reaktivasyonun İzlenmesi:** Reaktivasyon riskini daha erken bir aşamada tespit etmeye yardımcı olabilir

Vachon, A.; Osiowy, C. Novel Biomarkers of Hepatitis B Virus and Their Use in Chronic Hepatitis B Patient Management. Viruses 2021, 13, 951.

Sonuç olarak...

- Yeni biyobelirteçler, HBV enfeksiyonu yönetiminde kökten değişiminin habercisi olabilir
- Artık virüsü baskılamakla kalmayıp, fonksiyonel kür hedefine ulaşma yolunda daha somut adımlar atılabilir
- Viral aktiviteyi, cccDNA düzeyini ve hatta siroz veya HSK gibi ciddi komplikasyon gelişme riskini öngörebilirler

Yeni biyobelirteçler sayesinde...

- **Daha Erken ve Doğru Tanı:**
- Erken evrelerde bile doğru tanı koyarak, hastalığın ilerlemesini ve bulaşmasını önleyebiliriz
- **Kişiselleştirilmiş Tedavi Yaklaşımları:**
- Hastaların viral dinamiklerine ve immün yanıtına özel tedavi planları oluşturabilir, gereksiz tedavilerden kaçınabilir ve tedavi başarısını artırabiliriz

Yeni biyobelirteçler sayesinde...

- **Komplikasyon Riskini Azaltma:**
- Siroz ve HSK gibi yaşamı tehdit eden komplikasyonların riskini daha erken belirleyerek, önleyici tedbirler alabilir ve hastaların yaşam kalitesini artırabiliriz
- **Fonksiyonel Kür Hedefine Yaklaşım:**
- HBsAg kaybı ve fonksiyonel kür gibi nihai hedeflere ulaşmada bize yol gösteren güçlü araçlara sahip olacağız

HBV Biomarker	Summary of Uses and Limitations
Serum HBV RNA	- Surrogate of cccDNA transcriptional activity - Serum HBV RNA levels can be used to differentiate HBeAg-negative phases of CHB - Prediction of HBeAg seroconversion - Prediction of SVR in patients on peg-IFN and/or NAs - Larger cohorts and improved sensitivity required - No standardized assay to date
HBcAg	- Correlates with cccDNA - Levels can distinguish between active and inactive disease - Prediction of HBeAg or HBsAg seroconversion, development of cirrhosis - Monitoring of response to treatment - Many factors may lead to faulty interpretation (i.e., anti-HBe, mutations affecting expression of HBeAg) - Limited availability of assay - Should be further investigated with larger and more diverse cohorts
HBV-NRAg	- Higher sensitivity than PreS1 manual ELISAs - Highly correlates with HBV DNA positivity - Positivity associated with liver abnormalities - Qualitative test - Clinical utility remains to be further evaluated with larger cohorts
qHBsAg	- Monitoring of response to treatment and SVR - Prediction of HBsAg loss - Prediction of development of liver fibrosis and HCC - May reflect cccDNA levels in the liver
Ultrasensitive HBsAg	- Limit of detection 0.2–5 mIU/mL - Early detection of acute infection - To monitor for reactivation or subclinical levels of HBsAg following seroclearance
qAHBc	- Correlates with ALT during treatment - Prediction of development of liver fibrosis and necro-inflammation - Monitoring treatment and SVR - Identification of occult HBV - Wantai assay has narrow range of quantification

- **Serum HBV-RNA**
- cccDNA aktivitesi
- Kronik hepatit B'nin HBeAg (-) evrelerinin ayrımı
- HBeAg serokonversiyonu tahmini
- Antiviral alan hastaların kalıcı viral yükünün tahmini
- **HBV nükleik asit ilişkili antijen (HBV-NRAg)**
- Kalitatif bir test
- HBV-DNA ile yüksek korelasyon
- **Kantitatif HBsAg (qHBsAg)**
- İntrahepatik cccDNA düzeyini yansıtır
- HBsAg kaybı, fibrozis ve HCC gelişimi tahmini
- **Ultrasensitif HBsAg**
- Akut infeksiyonun erken saptanması
- Seroklirensi takiben subklinik HBsAg seviyesi/reaktivasyon monitörizasyonu
- **Kantitatif Anti-HBc (qAHBc)**
- Tedavi esnasında ALT ile korele
- Fibrozis tahmini
- Tedavi ve kalıcı viral yanıt monitörizasyonu
- Okült HBV tanısı

Vachon, A.; Osiowy, C. Novel Biomarkers of Hepatitis B Virus and Their Use in Chronic Hepatitis B Patient Management. Viruses 2021, 13, 951.



YENİ BİYOBELİRTEÇLER

BUGÜNDEN GELECEĞE KÖPRÜ

TEŞEKKÜRLER