



საქართველოს
ჰეპატოლოგთა
ასოციაცია

B ვირუსის რეაქტივაცია – ჰეპატოლოგია

დავით მეტრეველი MD PhD
ჯაბა ზარქუა MD
მამაუკა ზაკალაშვილი MD

ჰეპატოლოგიური-გასტროენტეროლოგიური დეპარტამენტი
სამედიცინო ცენტრი მრჩეველი
2016 წელი



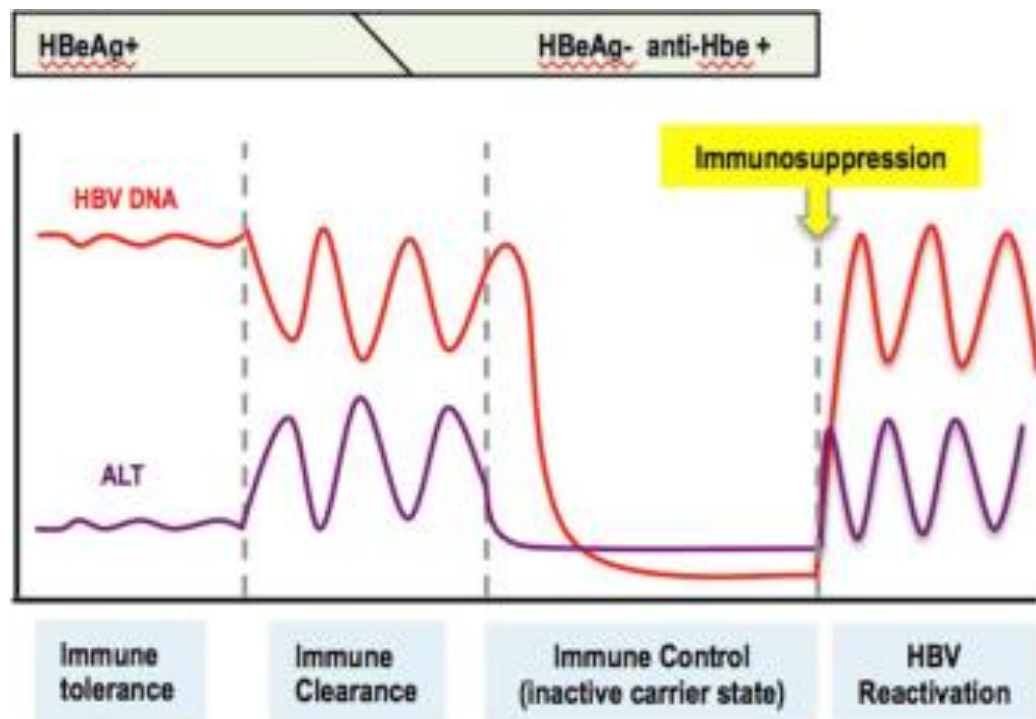
MRCHEVELI
MEDICAL CENTER
— LIMBACH GROUP —



საქართველოს
ჰეპატიტის
ასოციაცია

HBV რეაქტივაცია HCV მკურნალობის დროს

- რა გამოვლინებები აქვს B ჰეპატიტს?



Clinical Liver Disease

Volume 5, Issue 2, pages 35-38, 27 MAR 2015 DOI: 10.1002/cld.426

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cld.426/full#clد426-fig-0001>

Glossary of clinical terms used in HBV infection

Definitions
Chronic hepatitis B
Chronic necroinflammatory disease of the liver caused by persistent infection with hepatitis B virus. Chronic hepatitis B can be subdivided into HBeAg-positive and HBeAg-negative chronic hepatitis B.
Inactive HBsAg carrier state
Persistent HBV infection of the liver without significant, ongoing necroinflammatory disease.
Resolved hepatitis B
Previous HBV infection without further virological, biochemical, or histological evidence of active virus infection or disease.
Acute exacerbation or flare of hepatitis B
Intermittent elevations of aminotransferase activity to more than 10 times the upper limit of normal and more than twice the baseline value.
Reactivation of hepatitis B
Reappearance of active necroinflammatory disease of the liver in a person known to have the inactive HBsAg carrier state or resolved hepatitis B.
HBeAg clearance
Loss of HBeAg in a person who was previously HBeAg positive.
HBeAg seroconversion
Loss of HBeAg and detection of anti-HBe.

HBeAg: hepatitis B e antigen; HBsAg: hepatitis B surface antigen; HBV: hepatitis B virus; anti-HBe: hepatitis B e antibody.

- როგორ დავსვათ დიაგნოზი და გავერკვეთ სეროლოგიურ მარკერებში?

Interpretation of HBV Serological Markers

HBsAg	IgG Anti-HBc	IgM Anti-HBc	Anti-HBs	Interpretation
-	-	-	-	Never infected and absence of immunity
+	+	-	-	Chronic infection
+	+	+	-	Acute infection or disease flare in chronic carrier
-	+	-	+	Recovered from past infection with immunity
-	-	-	+	Immunity from vaccination



• რა პრეპარატებით ვუმკურნალოთ?

ACT-First HEPATITIS B: ANTIVIRAL TREATMENT

AASLD CURRICULUM & TRAINING 

Approved HBV Treatments

➤ Interferons (IFN)

- Standard IFN alfa
- Pegylated IFN alfa

➤ Nucleos/tide Analogues

- Lamivudine (Epivir[®], LMV)
- Adefovir (Hepsera[®], ADV)
- Entecavir (Baraclude[®], ETV)
- Telbivudine (Tyzeka[®], TBV)
- Tenofovir (Viread[®], TDF) 



- მკურნალობის მიზნები

1. HCC პრევენცია
2. ციროზის განვითარების პრევენცია
3. კომპენსირებული ციროზის დროს - სტაბილურობის შენარჩუნება/შესაძლო უკუგანვითარების მიღწევა
4. გადაცემის რისკის შემცირება (მაგ.: ორსულების პროფილაქტიკური თერაპია)
5. რეაქტივაციის რისკის შემცირება (მაგ.: პროფილაქტიკური თერაპია ქიმიოთერაპიის წინ)



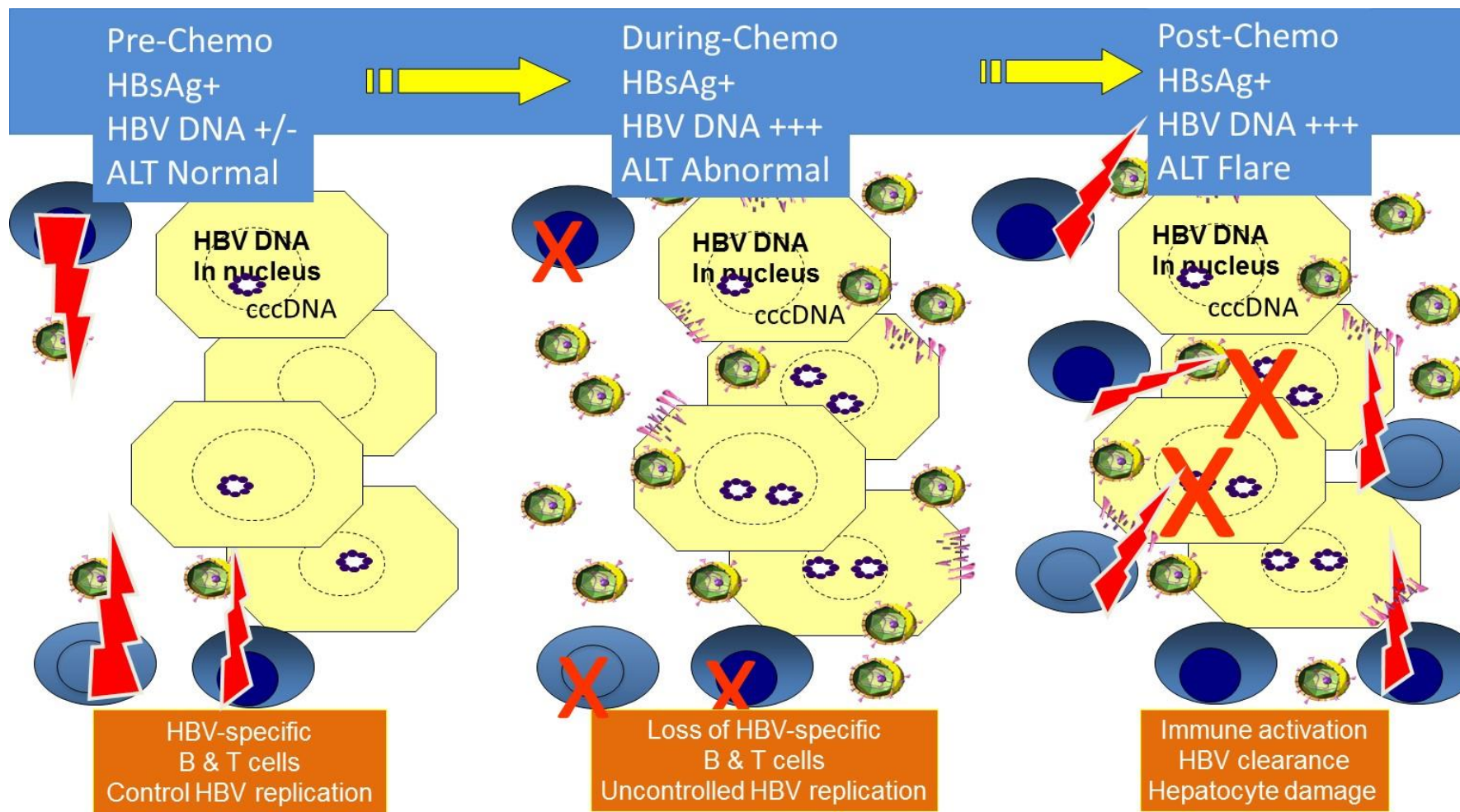
- ვინ არიან ის სპეციალისტები, რომლებსაც უნდა ახსოვდეთ HBV რეაქტივაციის საფრთხე?
 - გასტროენტეროლოგი (ნაწლავების ანთებითი დაავადებები, გასტროინტესტინური სიმსივნეები)
 - ჰემატოლოგი (ლიმფომა/ლეიკემია, იდიოპათიური თრომბოციტოპენიური პურპურა)
 - ონკოლოგი
 - რევმატოლოგი (რევმატოიდული ართრიტი, კრიოგლობულინემია, ვასკულიტი, სარკოიდოზი, მანკილოზებელი სპონდილიტი, ფსორიაზი)
 - ზოგადი თერაპევტი (C ჰეპატიტის მკურნალობა)

- როგორ უნდა დავსვათ რეაქტივაციის დიაგნოზი?

Diagnosis of Reactivation

Feature	Criteria
Virologic	▪ ≥ 1 log increase in HBV DNA (IU) ▪ Arbitrary HBV DNA cutoff if ALT increased ▪ De novo detection of HBV DNA or HBeAg ▪ Reverse HBsAg seroconversion
ALT	▪ ≥ 3-fold increase above BSL or multiple of ULN ▪ ≥ 3 fold increase above BSL and ≥ 100 U/L ▪ Aminotransferase elevations not always present

რატომ აქტიურდება B ვირუსი ქიმიოთერაპიის დროს?





რატომ აქტიურდება B ვირუსი C ვირუსის მკურნალობის დროს?





Re: Question about HBV reactivation during/after HCV DAA treatment

Digital Signature is VALID ✓

From: Perrillo, Robert P.

To: j.zarkua@mrcheveli.com

Cc:

Sent: 11/29/2016 7:29:05 PM

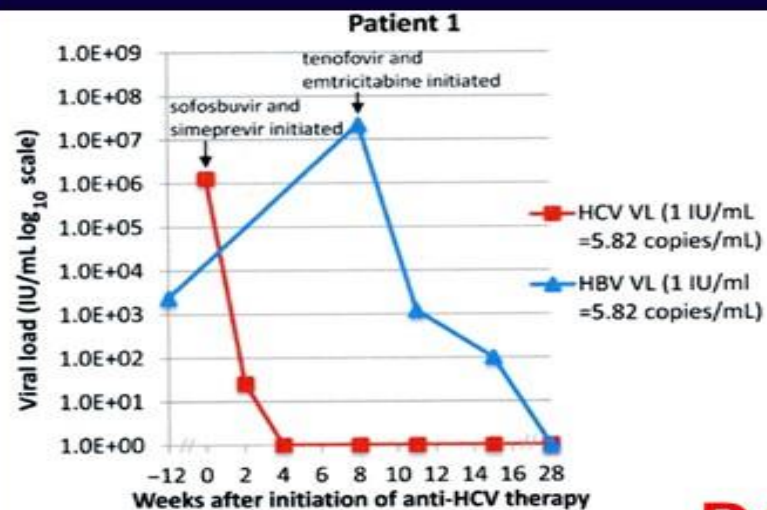
It is certainly possible that other immunologic events could have been at play in these anti-HBc positive cases, but I do not think this is an adequate explanation in consideration of the fact that HBsAg-positive carriers reactivate during DAA treatment. There is no consensus on what the mechanism is for these cases.

However, there are two possible shaping factors: one is that as with HDV infection, there is viral interference and dominance of one when two viruses cohabit the same cell or liver; this means that one virus actively inhibits the replication of the other. There is in vitro evidence for this. In this instance, due to the abrupt and rapid fall in HCV RNA levels with DAA therapy, there is a sudden loss of regulation over HBV replication. The other explanation that has been offered has to do with immune sequelae of rapid HCV clearance. It is well known that HCV infection causes innate upregulation of interferon stimulated genes and an inflammatory cascade that may possibly control HBV replication. Once HCV is eradicated, this results in a loss of immune control over HBV replication. You are correct in assuming that neither of the potential mechanisms serves as classic immune suppression induced HBV reactivation. Stay tuned as our knowledge grows.

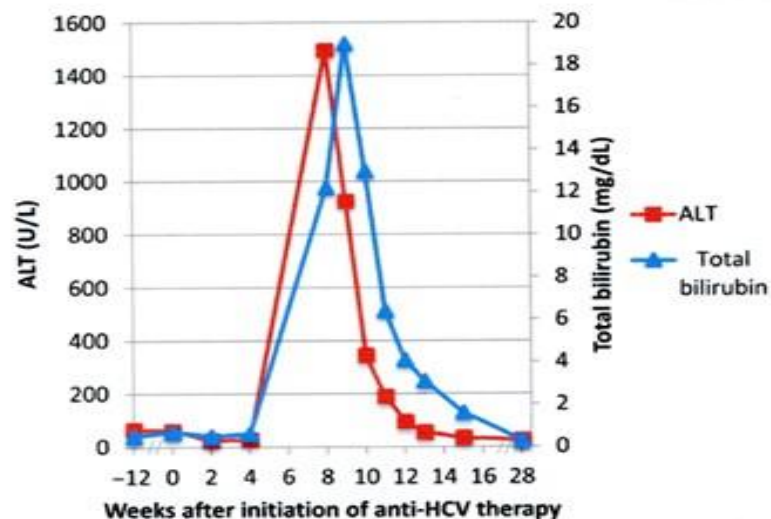
Bob Perrillo



- C ვირუსის რეაქტივაცია შეიძლება განვითარდეს ძალიან სწრაფად მკურნალობის პერიოდში.
- აღწერილი იყო ინტერფერონის ერაში.
- გვხვდება როგორც HBsAg (+) პაციენტებში, ასევე HBsAg(-)/anti-HBc(+) პაციენტებშიც.
- სავარუდო მიზეზი: HCV პირდაპირი კონტროლის გაქრობა HBV რეპლიკაციაზე ან HCV ინფექციით გამოწვეული იმუნოლოგიური კონტროლის დაკარგვა, რომელიც HBV ინფექციას აკონტროლებდა.

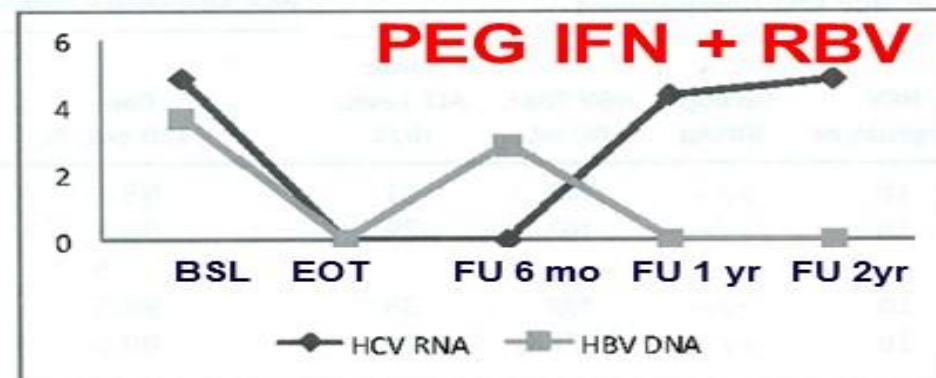


DAA

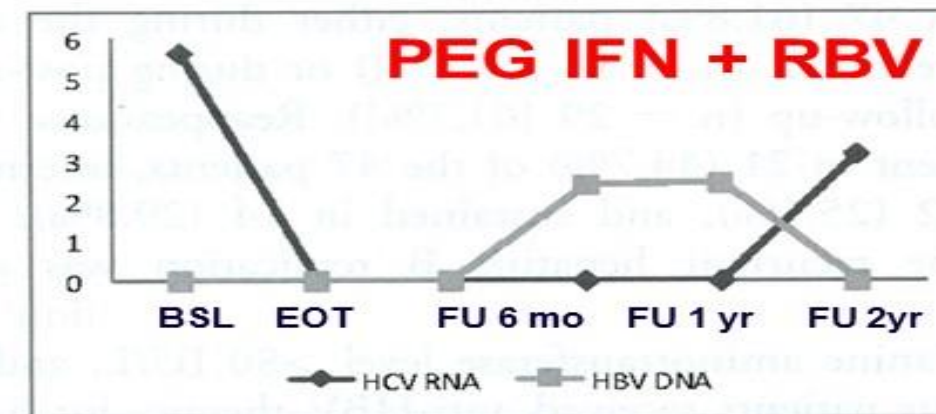


Collins JID 2015 61:1304

Case 1



Case 3



Yu Hepatology 2013; 57:2135



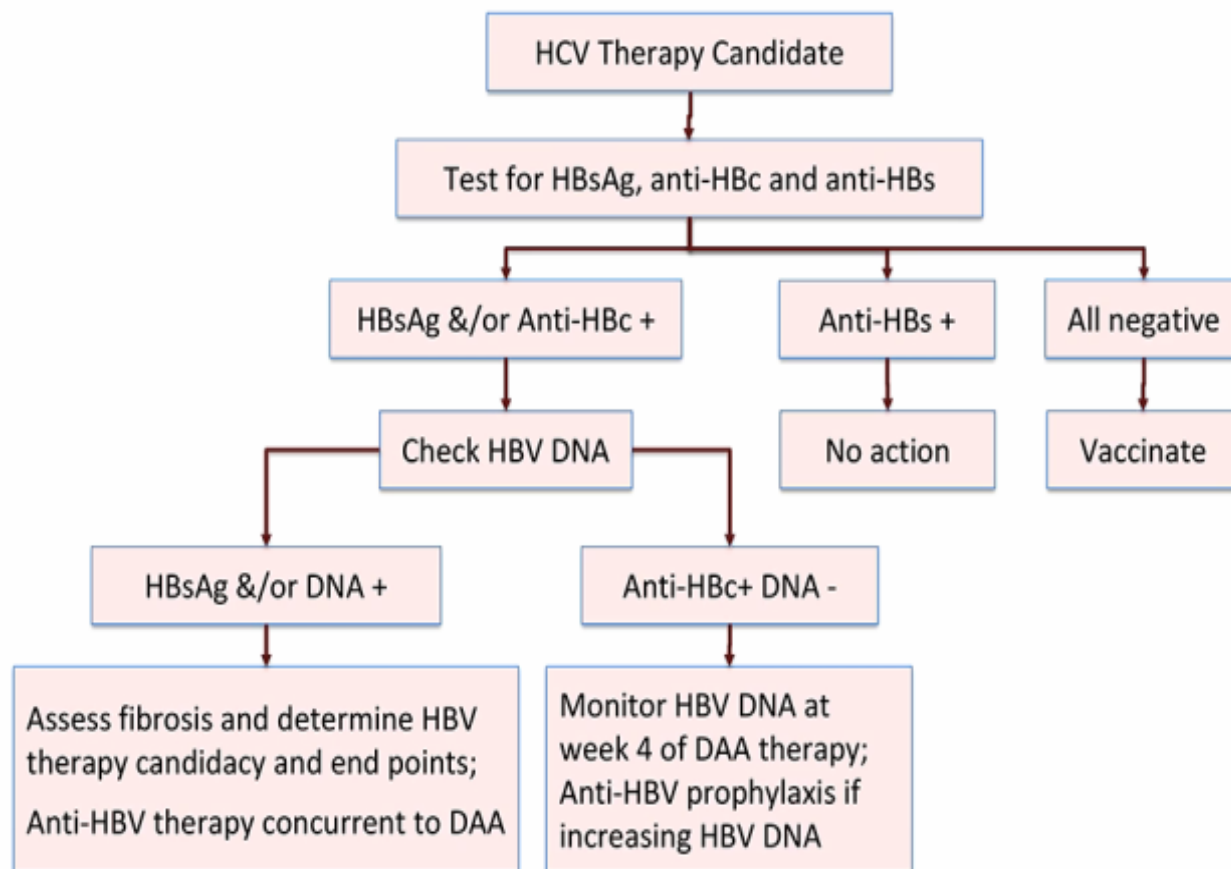
- Weicheng Wang et al. AASLD 2016, poster presentation N1459
 - N=327 CHC → 10 (3.1%) hepatitis → 3 HBVr (ანიქტერული/იქტერული/დვიდლის უკმარისობა 1/1/1)
 - HBsAg (+) რეაქტივაციის ძლიერი რისკ-ფაქტორი (HR=15.0, p<0.001)
- Chen-Hua Liu et al. AASLD 2016, poster presentation N831
 - N=103 CHC → 3 (2.9%) HBVr → არც ერთი დეკომპენსაციის ეპიზოდი ან ALT მნიშვნელოვანი მატება.
 - 6 HBsAg (+) → 3 (50%) HBVr.
 - 97 HBsAg (-) → 0 HBVr.
- Weicheng Wang et al. AASLD 2016, poster presentation N918
 - რევიუ; 35 კვლევა, 1121 პაციენტი.
 - INT Tx → 12.4% HBVr → 0-1.1% ჰეპატიტი.
 - DAA Tx → 12.2% HBVr → 0.2%-33.2% ჰეპატიტი.
 - რეაქტივაციის უმეტესი შემთხვევები INT მკურნალობის დასრულების შემდეგ - 3 კვირა – 72 თვე
 - რეაქტივაციის უმეტესი შემთხვევები DAA მკურნალობის დროს - 4-11 კვირა.



AASLD/IDSA რეკომენდაციები:

- HBV ვაქცინაცია HBsAg(-)/anti-HBc(-) პაციენტებისთვის.
- **HBsAg, anti-HBc, anti-HBs** კვლევა ყველა პაციენტში, რომელიც იწყებს მკურნალობას HCV ინფექციის წინააღმდეგ.
 - HBV DNA კვლევა HBsAg(+) პაციენტებში.
- აქტიური HBV ინფექციის მკურნალობა დაიწყოს HCV მკურნალობის დაწყებამდე ან თანადროულად.
- დაბალი/არააღმოჩენადი HBV DNA შემთხვევებში HBV რეაქტივაციის მონიტორინგი HCV მკურნალობის დროს.
- არასაკმარისი მონაცემები anti-HBc(+) პაციენტებში რეაქტივაციის რისკის განსასაზღვრად.

HBV/HCV Dual Infection



AASLD 2016, Hepatitis B SIG: Reactivation in Persons Undergoing Chemotherapy

• Chairs:

Jordan J. Feld, MD, MPH;

W. Ray Kim, MD, MBA, FAASLD

• Objectives:

- Assess the risk
- Screening strategy
- Starting antiviral prophylaxis



კიდევ რა დროს არის მოსალოდნელი HBV რეაქტივაცია ჰეპატოლოგიაში?

- HCC მკურნალობების დროს.
- ქიმიოთერაპია+სხივური თერაპია > TACE, რეზექცია > რადიოსიზშირული აბლაცია, ეთანოლის ინექცია.
- ძირითადად აზიის ქვეყნების მონაცემები.