



14.30 - 16.00



KLİMİK

TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ

Bilimle
Sağlıkla

32
.YIL

LENFOMA+ HBV İNFEKSİYONU

Uydu Simpozyumu - 4



Simpozyum 26



HBV İnfeksiyonu

(Klimik Derneği Viral
Hepatit Çalışma Grubu'na
Düzenlenmiştir)

Oturum Başkanları

Celal AYZ

Aysel KOCAGÜL-ÇELİKBAŞ

İmmünoşüpre Hastalarda
Reaktivasyon Profilaksisi
Mustafa Kemal ÇELEN

HIV ile İnfekte Olgularda Tedavi
Süda TEKİN

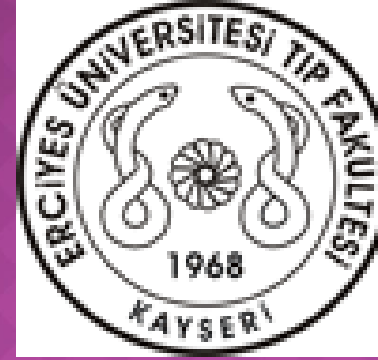
Olgu Tartışmaları

Lenfoma+ HBV enfeksiyonu

Orhan YILDIZ

HIV+HBV enfeksiyonu

Nesrin TÜRKER



Dr. Orhan YILDIZ

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D.

e-mail: oyildiz@erciyes.edu.tr

OLGU-1

- ◉ AA, 50 yaşında, emekli, evli, erkek hasta, Kayseri
- ◉ 6 aydır kemik ağrıları,
- ◉ 3 aydır gece terlemesi, ateş ve kilo kaybı

Özgeçmiş ve soygeçmiş:

- ◉ Özellik yok

Sistemik muayene:

- ◉ Astenik, solgun ve bitkin görünümde
- ◉ Periferik LAP ve organomegali yok

OLGU-1

Laboratuvar bulguları

- ⊙ Hb: 9,5 g/dL
- ⊙ BK: 5.800 /mm³
- ⊙ Trombosit: 280.000 /mm³
- ⊙ Sedimentasyon hızı: 75 mm/saat
- ⊙ CRP: 9 mg/dl
- ⊙ ALP: 370 U/L
- ⊙ **ALT: 33 U/L**
- ⊙ **AST: 47 U/L**
- ⊙ GGT: 52 U/L

OLGU-1

Ocak 2016

- ⊙ PET-CT: Birkaç alanda malign kemik tutulumu saptandı
- ⊙ Kemik iliği aspirasyon biyopsisi: Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL), Evre III
- ⊙ R-CHOP protokolü başlanması planlandı
 - (rituksimab, siklofosfamid, adriamisin, vinkristin, metil prednizolon)

Rituksimab

- ⊙ CD20'ye karşı monoklonal Ab
- ⊙ B hücre sayısını ve Ab düzeylerini düşürür
- ⊙ HBsAg negatif hastalar da dahil HBV reaktivasyon riskini artırır
 - **'Reverse' serokonversiyon:** immün kontrolün kaybına bağlı olarak HBsAg negatifleşen hastada yeniden HBsAg'nin pozitifleşmesi

OLGU-1

Laboratuvar bulguları

- HBsAg: Pozitif
- HBeAg: Negatif
- Anti-HBc: Pozitif
- Anti-HBe: Pozitif
- Anti-HBs: Negatif
- Anti HCV: Negatif
- HBV DNA: 357 IU/mL

OLGU-1

- R-CHOP tedavisiyle eş zamanlı olarak entekavir 0,5 mg başlandı
- Beşinci kürden sonra tam remisyonda kabul edilen hasta iki kür daha tedavi alması ve sonra tedavinin sonlandırılması planlanmış
- Hasta entekaviri düzenli kullanmamış

R-CHOP + Düzensiz Entekavir ile ALT ve Hepatit Göstergeleri

	HBsAg	HBV DNA (IU/mL)	ALT düzeyi (U/L)
1.ay	pozitif		48
2.ay	pozitif		63
3.ay	pozitif	2.650	56
4.ay	pozitif	>170.000.000	71
5. ay	pozitif	768.000	26

Entekavir
düzenli
kullanılmaya
başlanıyor



R-CHOP
kesiliyor

R-CHOP Sonrası Düzenli Entekavir ile ALT ve Hepatit Göstergeleri

		HBsAg	HBV DNA (IU/mL)	ALT düzeyi (U/L)
Entekavirin üçüncü ayı	6.ay	pozitif		30
	7.ay	pozitif	25.490	26
	8.ay	pozitif		23
Entekavirin altıncı ayı	9.ay	pozitif	8.960	32
	10. ay	pozitif	6.500	21

Entekavir Profilaksisiyle ALT ve Hepatit Göstergeleri

	HBsAg	HBV DNA (IU/mL)	ALT düzeyi (U/L)
11.ay	pozitif	350	24
12.ay	pozitif		27
13.ay	pozitif	92	31
14.ay	pozitif	<20	25
15. ay	pozitif		36
16. ay	pozitif	<20	20

Entekavirin
dokuzuncu
ayı



Entekavir
12.ay kesildi



R-CHOP ve Entekavir Sonrası ALT ve Hepatit Göstergeleri

Antiviralsız
üçüncü ay



Antiviralsız
altıncı ay



	HBsAg	HBV DNA (IU/mL)	ALT düzeyi (U/L)
19.ay	pozitif	864	16
20.ay	pozitif	11.300	48
21.ay	pozitif	67.800	24
22. ay	pozitif	8.580.000	15

- Kasım 2017, Hastaya KC biyopsisi yapıldı

PATOLOJİ RAPORU

MİKROSKOPİ:

HİSTOLOJİK AKTİVİTE

- Periportal/periseptal interface hepatit: 0 (yok)
- Geniş nekroz: 0 (yok)
- Fokal nekroz, apoptoz ve fokal inflamasyon: 0 (yok)
- Portal inflamasyon: 1 (hafif, birkaç veya tüm portal alanlarda)

EVRE

0 (fibrozis yok)

Ishak et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. J Hepatol 1995;22:696-699

İMMÜNOHİSTOKİMYA/HİSTOKİMYA:

Hastaya 2 adet Histokimya

Hastaya 1 adet İmmünohistokimya

MASSON TRİKROM İLE BAĞ DOKU ARTIŞI İZLENMEDİ.

RETİKÜLİN İLE RETİKÜLER ÇATI NORMALDİR.

HBSAG İLE TEK TEK POZİTİF BOYANMA ELDE EİLDİ.

TANI:

- 1- KRONİK HEPATİT, VİRAL, HBV (KLİNİK VE HİSTOLOJİK), KARACİĞER İĞNE BİYOPSİSİ
- 2- İSHAK HİSTOLOJİK AKTİVİTE İNDEKSİ; DERECE: 1(0+0+0+1)/18 EVRE: 0/6

YORUM:

KARACİĞERDE MİKROANATOMİ KORUNMUŞTUR. BİR PORTAL ALANDA AZ SAYIDA LENFOSİT ARTIŞI GÖRÜLDÜ. INTERFACE HEPATİT, FOKAL NEKROZ İZLENMEDİ. ZON-3 TE HAFİF LİPOKROM PİGMENTİ GÖRÜLDÜ.

ASLI GİBİDİR

OLGU-1

Karaciğer Biyopsi

Modifiye Knodell skorlaması:

- Piece meal nekroz: 0
- Fokal geniş nekroz: 0
- Lobüler aktivite: 0

1/18

1) İlk tedaviye başlamak için; HBV DNA seviyesi 10.000 (10^4) kopya/ml (2.000 IU/ml) veya üzerinde olan hastalar, bu durumun belirtildiği rapor ve eki tetkik sonuçlarına (HBV DNA sonucu ve karaciğer biyopsi raporu) göre;

a) Erişkin hastalarda; karaciğer biyopsisinde Histolojik Aktivite İndeksi (HAI) ≥ 6 veya fibrozis ≥ 2

OLGU-1

- KC biyopsisi SUT kriterlerini karşılamadığı için tedavi başlanılamadı. Hasta takiplere gelmiyor, hayatta.



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

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

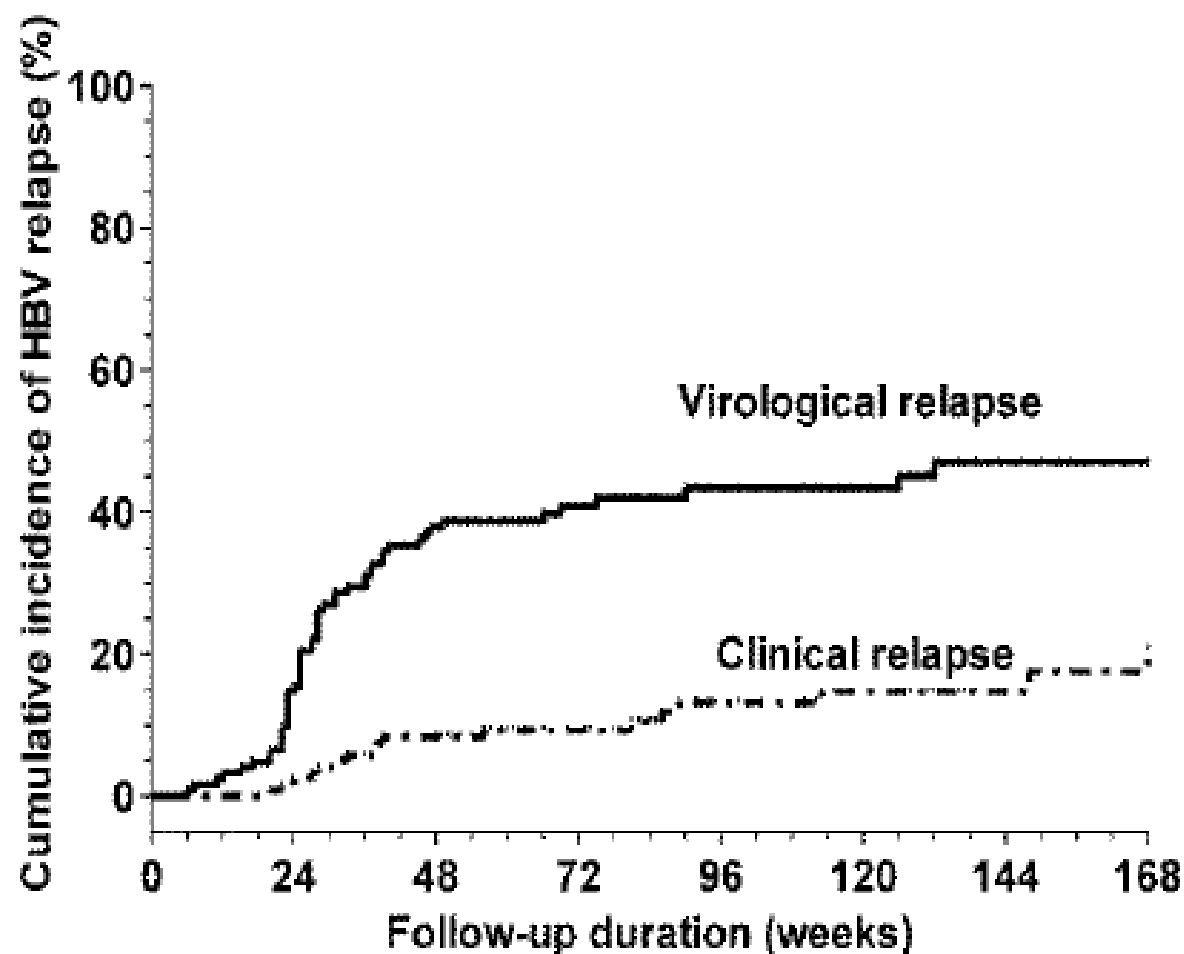
- HBsAg pozitif immünosüprime olgularda
 - ETV, TDF, TAF önerilir
- Profilaksi, immünosüpressif tedavi kesildikten sonra ve eğer alt hastalık remisyondaysa en az 12 ay devam edilmelidir
 - Rituksimab içeren rejimlerde en az 18 ay
- KcFT ve HBV DNA, 3 ila 6 ay arayla, profilaksi süresince ve kesildikten 12 ay sonrasına kadar izlenmelidir

Title: The role of HBsAg in HBV relapse after entecavir or tenofovir prophylaxis in patients undergoing cancer chemotherapy

Short running title: HBsAg predict HBV relapse

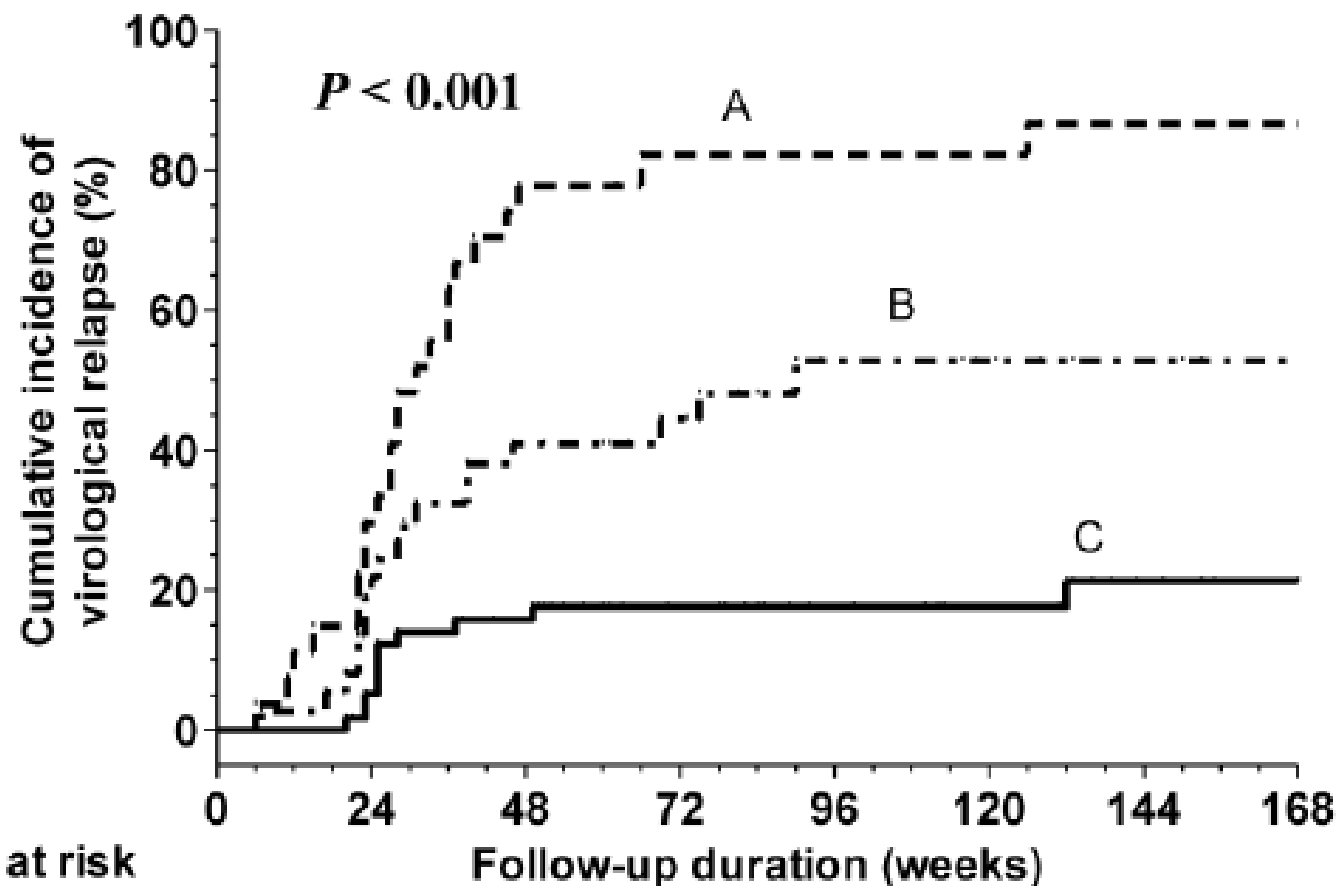
Ming-Te Kuo, M.D., Po-Lin Tseng, M.D., Yeh-Pin Chou, M.D., Kuo-Chin Chang, M.D.,
Ming-Chao Tsai, M.D., Yuan-Hung Kuo, M.D., Tsung-Hui Hu, M.D., Ph.D., Chao-Hung
Hung, M.D., Jing-Houng Wang, M.D., Sheng-Nan Lu, M.D., Ph.D., Chien-Hung Chen, M.D,
Ph.D.

Division of Hepatogastroenterology, Department of Internal Medicine, Kaohsiung Chang
Gung Memorial Hospital and Chang Gung University College of Medicine, Kaohsiung,
Taiwan



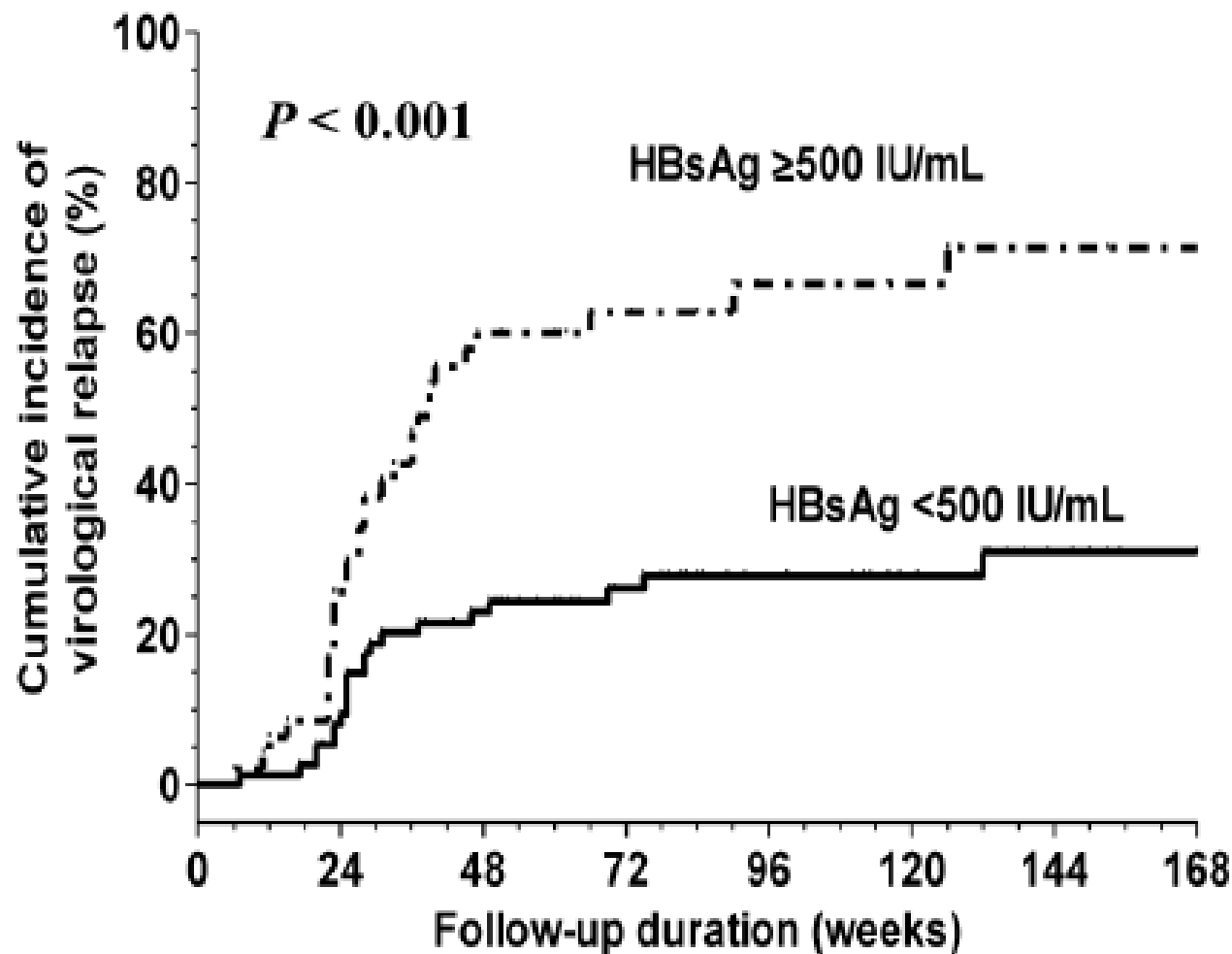
No. at risk	0	24	48	72	96	120	144	168
Virological relapse	122	103	73	54	40	33	22	17
Clinical relapse	122	119	104	78	60	50	33	25

- A: HBsAg ≥ 500 and HBV DNA ≥ 2000 IU/mL
- .- B: HBsAg ≥ 500 or HBV DNA ≥ 2000 IU/mL
- C: HBsAg < 500 and HBV DNA < 2000 IU/mL



No. at risk

A	27	19	6	4	4	4	2	2
B	37	30	21	16	9	6	3	1
C	58	54	46	34	27	23	17	14



No. at risk

HBsAg ≥ 500 IU/mL 47 35 18 13 8 7 4 3

HBsAg < 500 IU/mL 75 68 55 41 32 26 18 14

- İmmünosüpresif tedavi alan 132 hasta çalışmaya alındı
 - HBsAg pozitif orta ve yüksek risk grubunda yer alan hastalara antiviral profilaksi (TNF vs ETV) başlandı
 - HBsAg negatif, anti-HBc pozitif ve/veya anti-HBs pozitif **yüksek risk** grubundaki hastalar bire-bir olarak randomize edilerek bir kısmına antiviral profilaksi başlandı, bir kısmı profilaksi verilmeden izleme alındı
 - HBsAg negatif, anti-HBc pozitif ve/veya anti-HBs pozitif **orta risk** grubundaki hastalar profilaksi verilmeden izleme alındı



T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

İMMÜNOSÜPRESİF HASTALARDA HEPATİT B VİRUS
REAKTİVASYONUNUN ÖNLEMESİNDE TENOFOVİR
VE ENTEKAVİR PROFİLAKSİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Danışman
Prof.Dr. Bilgehan AYGEN

Dr.KıymetGÜNDOĞDU

KAYSERİ-2018

SONUÇLAR

◎ HBsAg pozitif

- Yüksek riskli grupta antiviral profilaksisi sonlandırılan tüm hastalarda (n=7) HBV reaktivasyonu görüldü
 - Hastaların üçü TDF, dördü ETV profilaksisi almaktaydı
- TDF alan yüksek riskli hastaların dördünde (%22) HBsAg serokonversiyonu görüldü
- Orta riskli TDF ve ETV profilaksisi alan hastalarda HBV reaktivasyonu görülmedi

◎ HBsAg negatif

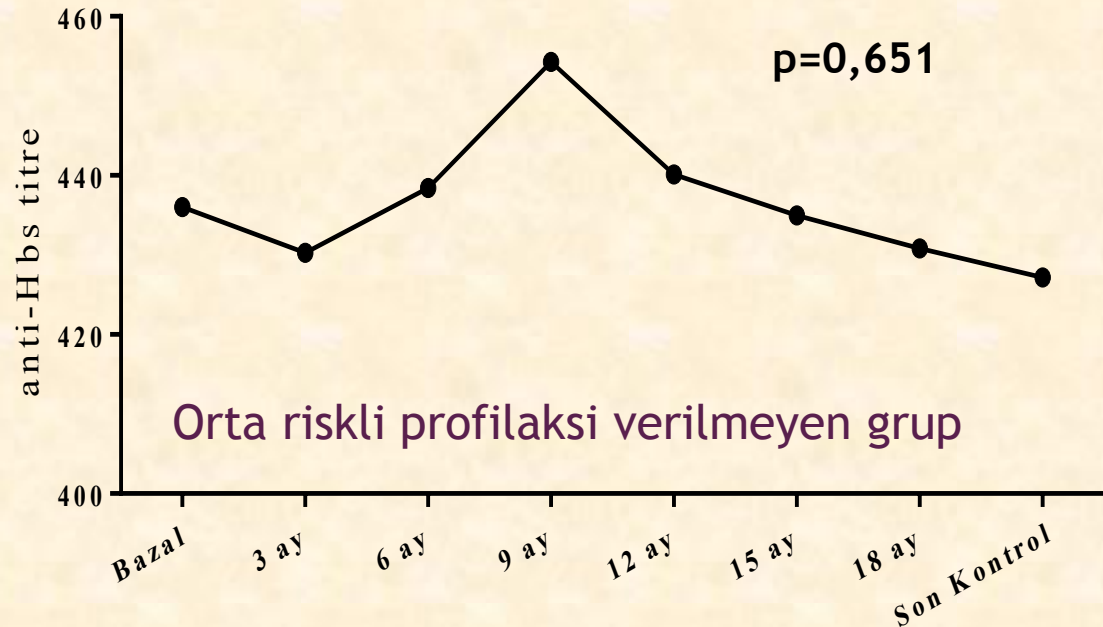
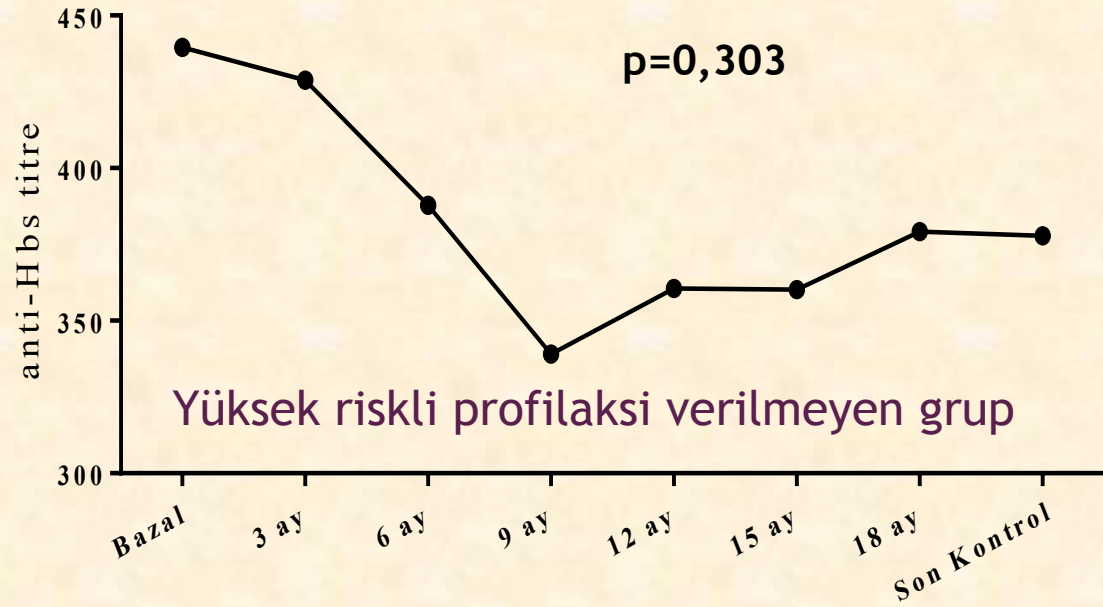
- Yüksek riskli TDF ve ETV profilaksisi alan gruplarda HBV reaktivasyonu görülmedi
- Yüksek riskli antiviral profilaksi verilmeyen izlem grubunda da HBV reaktivasyonu görülmedi
- Orta riskli antiviral profilaksi verilmeyen izlem grubunda HBV reaktivasyonu görülmedi

- HBsAg negatif-anti-HBs pozitif **yüksek riskli** 21 hastada (12'si rituksimab alan) reaktivasyon saptanmadı

- HBsAg negatif-anti-HBs pozitif **orta riskli** 52 hastada reaktivasyon saptanmadı

- Başlangıç anti-HBs titresi <100 U/ml hastalarda da HBV reaktivasyonu yoktu

- Anti-HBs pozitifliği
 - HBV reaktivasyonunu engellemekte
 - Pre-emptif tedavi yaklaşımı uygun



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

European Association for the Study of the Liver*

- HBsAg-negatif, anti-HBc pozitif ve orta (<10%) ya da düşük (<1%) riskli olgularda profilaksi yerine pre-emptif tedavi önerilir
 - Anti-HBc pozitif hastalarda temel sorun, hepatik alevlenmeyle ilişkili HBsAg seroreversiyonudur.
 - Pre-emptif tedavi, 1-3 ay periyodlarla HBsAg ve/veya HBV DNA monitörizasyonu ve pozitif sonuç elde edilince ETV, TDF veya TAF başlanmasıdır
 - HBsAg seroreversiyonu ALT düzeylerinden bağımsız olarak şiddetli hatta fatal akut hepatite yol açabilir
 - Risk durumunun bilinmediği yeni biyolojik ajanlarla, uzun süreli immünosüpressif tedavilerde veya monitörizasyonun yetersiz olduğu durumlarda profilaksi tercih edilmelidir



OLGU-2

- ⊙ 36 yaşında, evli, erkek hasta
- ⊙ Halsizlik, terleme ve çabuk yorulma şikayetleriyle başvurmuş

Özgeçmiş ve soygeçmiş:

- ⊙ Özellik yok

Sistemik muayene:

- ⊙ Konjonktivalar soluk, KC kot altında ele geliyor
- ⊙ Periferik LAP yok

OLGU-2

Şubat 2016

- ⊙ 25 gün önce T hücreli Lenfoma tanısı almış
- ⊙ EPOCH (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin) kürü planlanıyor
- ⊙ Kemoterapi öncesi tarama testleri yapılıyor

OLGU-2

Laboratuvar bulguları

- ⊙ Hb: 9.2 g/dL
- ⊙ BK: 4900 /mm³
- ⊙ Trombosit: 280.000 /mm³
- ⊙ Sedimentasyon hızı: 24 mm/saat
- ⊙ PTT: 23.2 sn
- ⊙ PTZ: 12.4 sn
- ⊙ INR: 1.1
- ⊙ Tiroid fonksiyon testleri normal
- ⊙ Otoantikorlar negatif

OLGU-2

Laboratuvar bulguları

- ⊙ AKŞ 89 mg/dL
- ⊙ ALT: 24 U/L
- ⊙ AST: 23 U/L
- ⊙ GGT: 32 U/L
- ⊙ ALP: 145 U/L
- ⊙ Total protein/albumin 7,2/3,1 g/dL

OLGU-2

Laboratuvar bulguları

- ⦿ HBsAg: Pozitif
- ⦿ HBeAg: Negatif
- ⦿ Anti-HBc: Pozitif
- ⦿ Anti-HBe: Pozitif
- ⦿ Anti-HBs: Negatif
- ⦿ Anti HDV: Negatif
- ⦿ Anti HCV: Negatif
- ⦿ Anti HIV: Negatif

HBV DNA: 31 IU/mL

OLGU-2

- Tedavi protokolü: Şubat 2016 eş zamanlı entekavir 0.5 mg başlanıyor,



- 6 kür EPOCH
- 1 kür mini ICE (İfosfamid, karbaplatin, Etopozid)
- 2 kür ESHAP (Etoposid, Metil-prednison, Cis-platin, Sitozin-arabinozid)
- 6 kür Folotyn (pralatrexate)
- 2 kür Gemcitabine ve Vinorelbine
- Birinci OKİT (28.12.2016)
- İkinci OKİT (10.02.2017)
- AKİT (11.05.2017)

Kemoterapi + Entekavir ile ALT ve Hepatit Göstergeleri

	HBsAg	HBV DNA (IU/mL)	ALT düzeyi (U/L)
Başlangıç	pozitif	31	15
4.ay	pozitif	negatif	10
9.ay	pozitif	negatif	17
12.ay	pozitif	36	20
13. ay	pozitif	23	24
16.ay	pozitif	<20	58
18.ay	pozitif	<20	166

Kemoterapi + Entekavir + Tenofovir ile ALT ve Hepatit Göstergeleri

Tenofovir
eklendi



Tenofovir
beşinci ay



	HBsAg	HBV DNA (IU/mL)	ALT düzeyi (U/L)
20.ay	pozitif	35	265
22.ay	pozitif	114	127
23.ay	pozitif	247	469
24.ay	pozitif	115	175
25. ay	pozitif	207	368

OLGU-2

- Entekavir (25 ay) + Tenofovir (5 ay) tedavisi
 - Entekavir kesilerek tenofovir monoterapisiyle devam
- Ancak yüksek ALT değerleri nedeniyle testler tekrarlandı;

HBsAg: Pozitif

HBeAg: Negatif

Anti-HBc İgM : negatif

Anti-HBe:Pozitif

Anti-HBs: Negatif

Anti HDV: Negatif

Anti HCV: pozitif

HCV RNA: 6.76×10^6 IU/mL

Genotip 1b

OLGU-2

- Kronik hepatit C tanısı konan hastaya
 - PROD (Ombitasvir-Paritaprevir-Ritonavir + Dasabuvir) tedavisi başlandı.
 - Kemoterapisi sonlandırılan hastanın HBV proflaksisine bir yıl devam edilecek ve
 - KHC tedavisi üç verilecek



mustafa taşkın

- ◉ HBV+ HCV infeksiyonu viral interferens
- ◉ İmmünsupressif hastada HCV infeksiyonu
- ◉ Occult HCV infeksiyonu



Tablo18. Antiviral profilaksi devam eden HBsAg pozitif hastalarda HBV reaktivasyonu ve mortalite oranları

	HbsAg pozitif					
	Yüksek risk			Orta risk		
	TDF (n=15)	ETV (n=16)	p	TDF (n=2)	ETV (n=2)	p
İmmünosüpresif tedavi süresi ort±SS	18,4±7,3	19,7±6,9	0.619	30±8,5	31,5±2,1	0,831
Antiviral aldığı süre ort±SS	18,4±7,3	19,7±6,9	0.619	30±8,5	31,5±2,1	0,831
Serumda HBV DNA'nın kaybolma süresi ort±SS (ay)	4,5±2,6	3,7±1,3	0.319	3	3	-
Reaktivasyon olan, n %	0	1 (5)	-	0	0	-
Ölüm,n %	5 (33,3)	8 (50)	0,347	0	0	-

Tablo 19. Antiviral profilaksisi sonlandırılan HBsAg pozitif hastalarda HBVreaktivasyon oranları

	HBsAg pozitif		
	Yüksek risk		
	TDF (n=3)	ETV (n=4)	p
İmmünosüpresif tedavi süresi ort±SS	5±1,7	9,5±3,9	0,124
Antiviral aldığı süre ort±SS	13±1,7	20±1,4	0,02
İmmünosüpresif tedavi sonrası antiviral aldığı süre ort±SS	8±3,5	10.5±3	0,352
Antiviraltedavi sonrası takip süresi ort±SS	9±5,2	7,8±5,3	0,769
Toplam takip süresi (ay)	22±6,3	27,8±5,1	0,237
Reaktivasyon olan, n (%)	3 (%100)	4 (%100)	-