

İmmünoşüpresyon ve Hepatit B: Olgu sunusu



Dr. Orhan YILDIZ

Erciyes Üniversitesi

Tıp Fakültesi

**Enfeksiyon Hastalıklar ve
Klinik Mikrobiyoloji AD.**

OLGU-1

- 54 yaşında, evli, 2 çocuklu, kadın hasta
- 20 gün önce Evre IIIb meme kanseri (ER negatif, HER-2 negatif) tanısı almış
- Radikal mastektomi + radyoterapi ve sonra adjuvan kemoterapi
 - Siklofosfamid/doksorubisin ve sonra paklitaksel

OLGU- 1

Özgeçmiş:

- 6 yıldır DM hastası diyetle regüle
- Karaciğer hastalığı hikayesi yok

Sistemik muayene:

- Genel durumu iyi ve vital bulguları stabil
- Sistem muayene bulguları normal

Laboratuvar bulguları

- Hb: 11.2 g/dL
- BK: 5900 /mm³
- Trombosit: 217.000 /mm³
- Sedimentasyon hızı: 22 mm/saat
- PTT: 23.1 sn
- PTZ: 12.8 sn
- INR: 1.1
- Tiroid fonksiyon testleri normal
- Otoantikorlar negatif

Laboratuvar bulguları

- AKŞ 87 mg/dL
- **ALT: 24 U/L → 34 U/L**
- **AST: 23 U/L → 19 U/L**
- GGT: 32 U/L
- ALP: 46 U/L
- Total protein/albumin 7,1/3,0 g/dL
- **HBsAg: pozitif**
- **HBV DNA negatif**

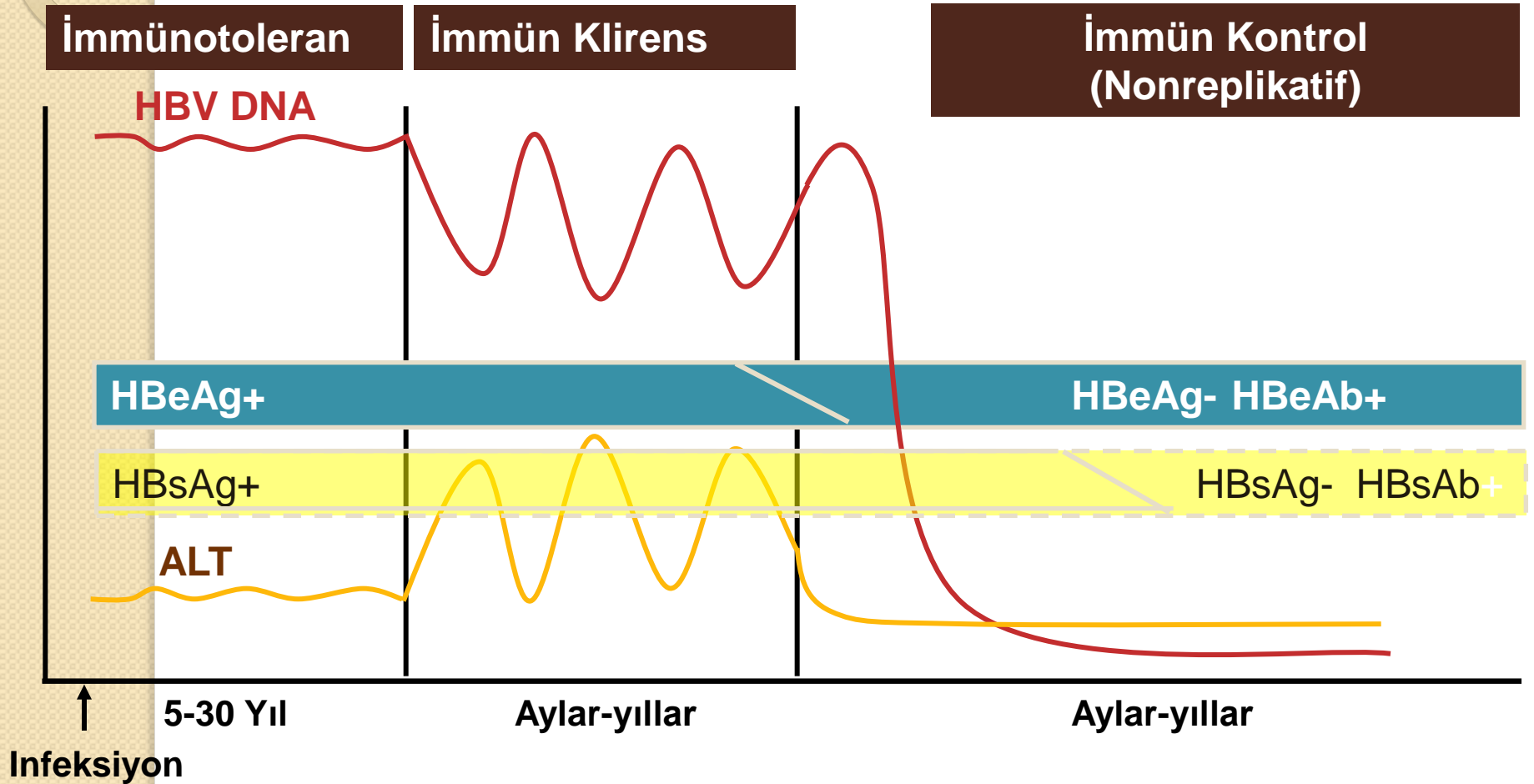
Laboratuvar bulguları

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

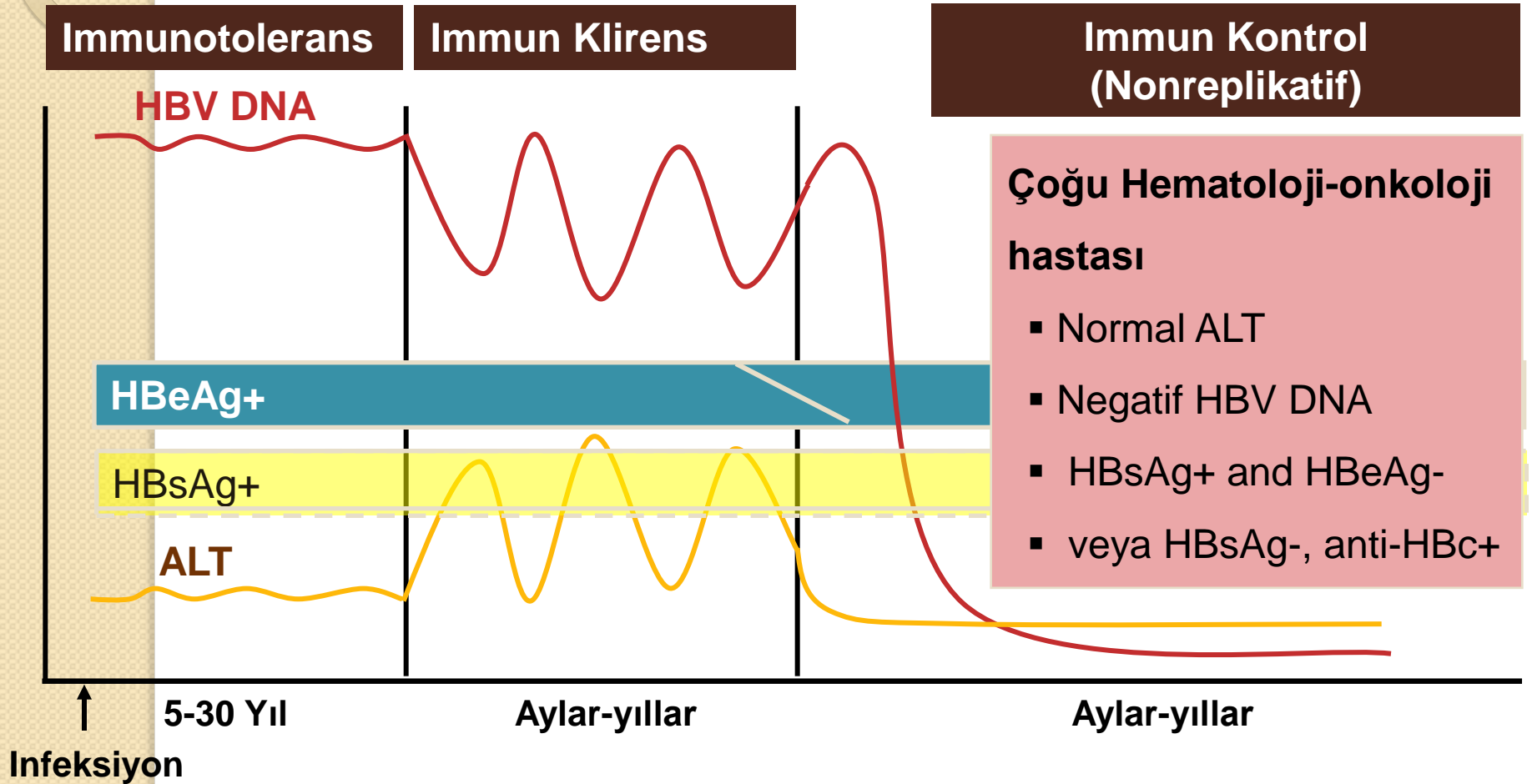
Kemoterapi sonrası ALT ve HBV DNA düzeyleri

	HBV DNA	ALT düzeyi
1.ay		23 U/L
2.ay	20 IU/ml	84 U/L
3.ay		128 U/L
4.ay	20.000 IU/ml	745 U/L

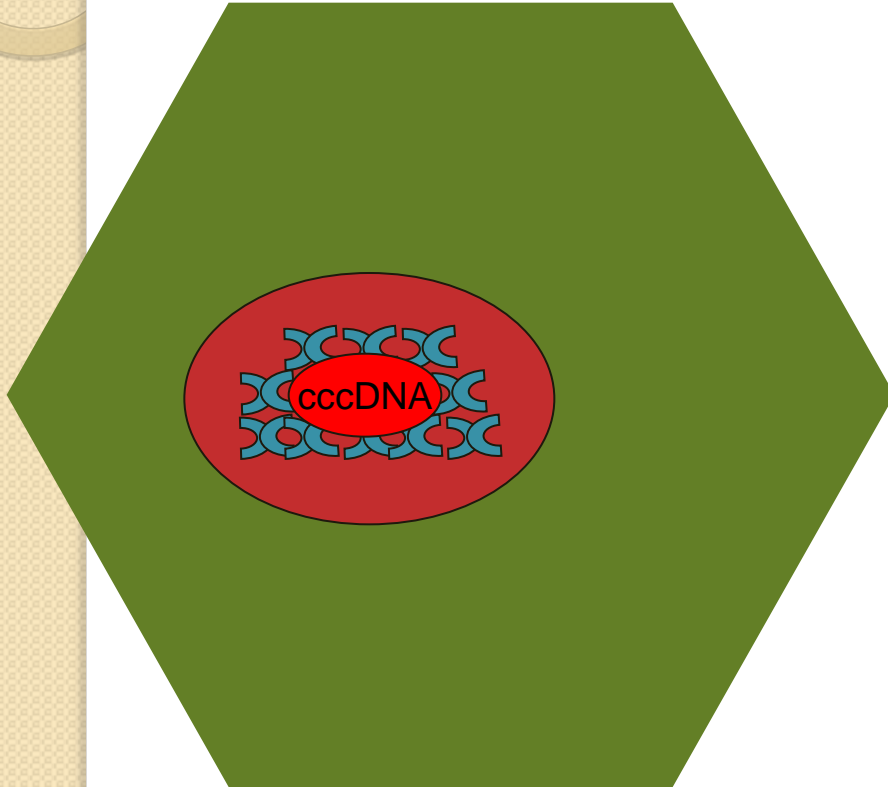
Kronik HBV infeksiyonunun doğal seyri



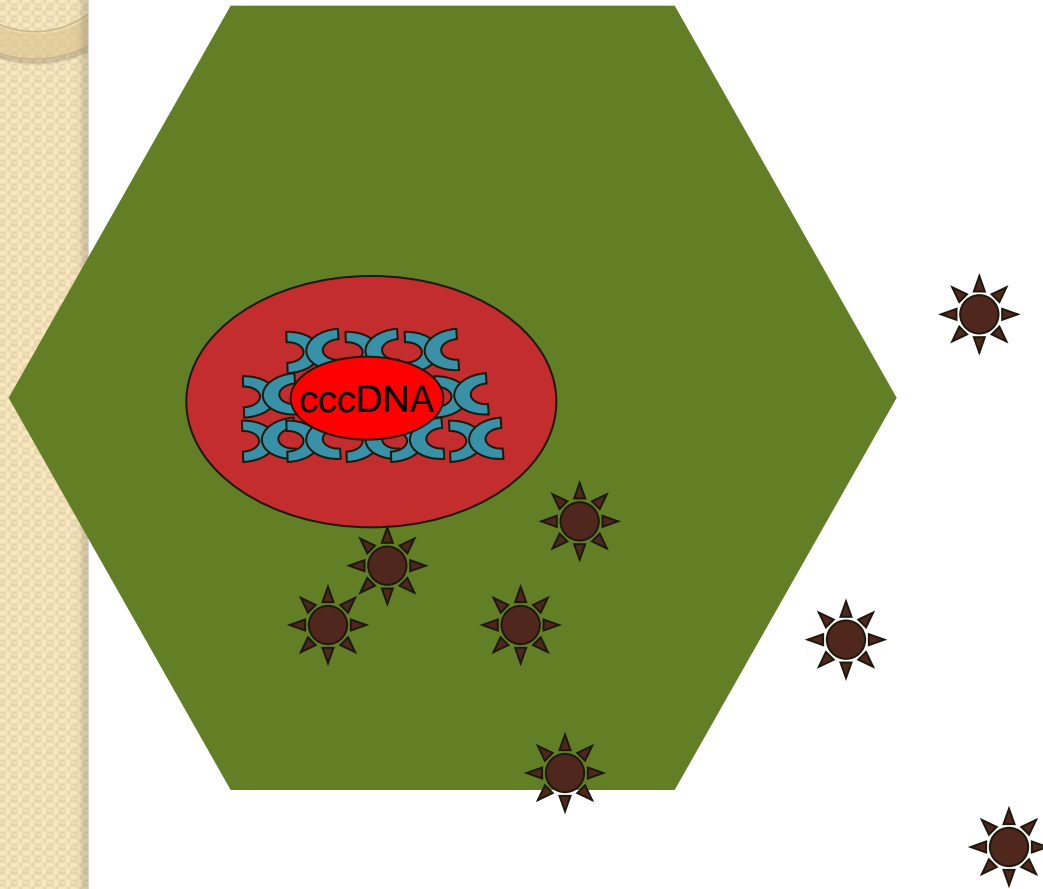
Kronik HBV infeksiyonunun doğal seyri



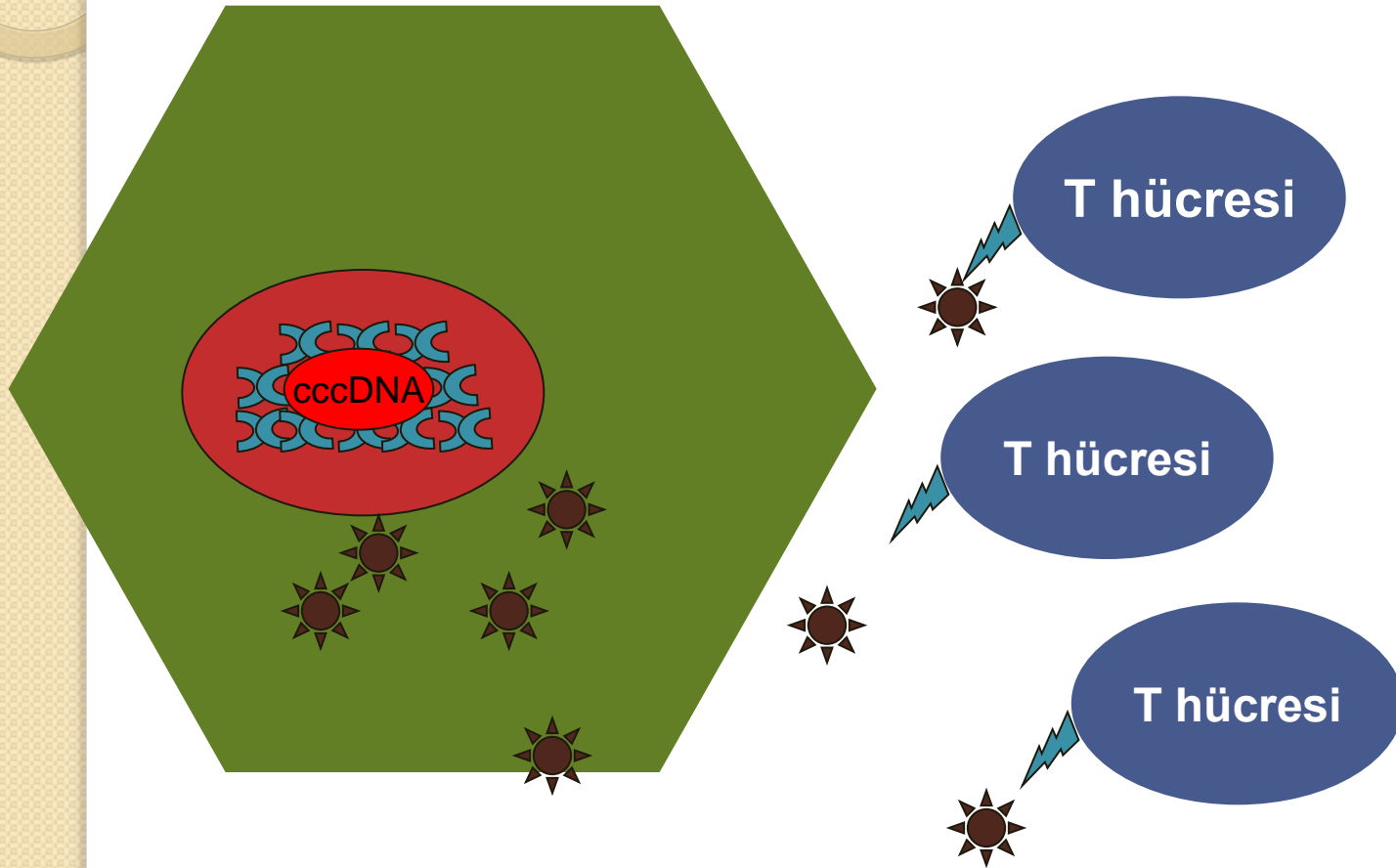
Immun kontrol → immun klirens değil
HBV infeksiyonu geręek anlamda iyileşmez →
karaciğerde halen HBV DNA +



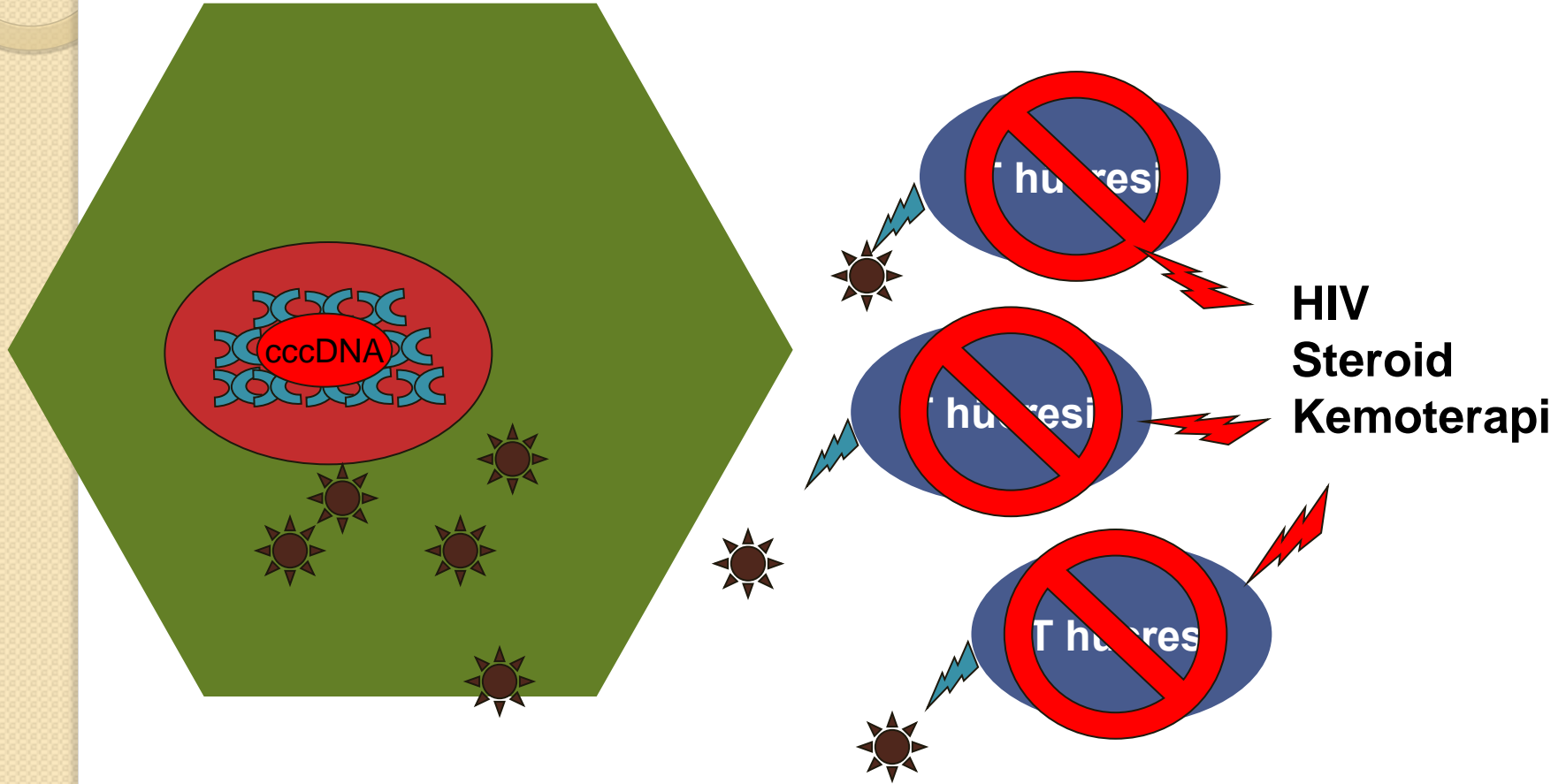
Immun kontrol → immun klirens değil
HBV infeksiyonu geręek anlamda iyileşmez →
karaciğerde halen HBV DNA +



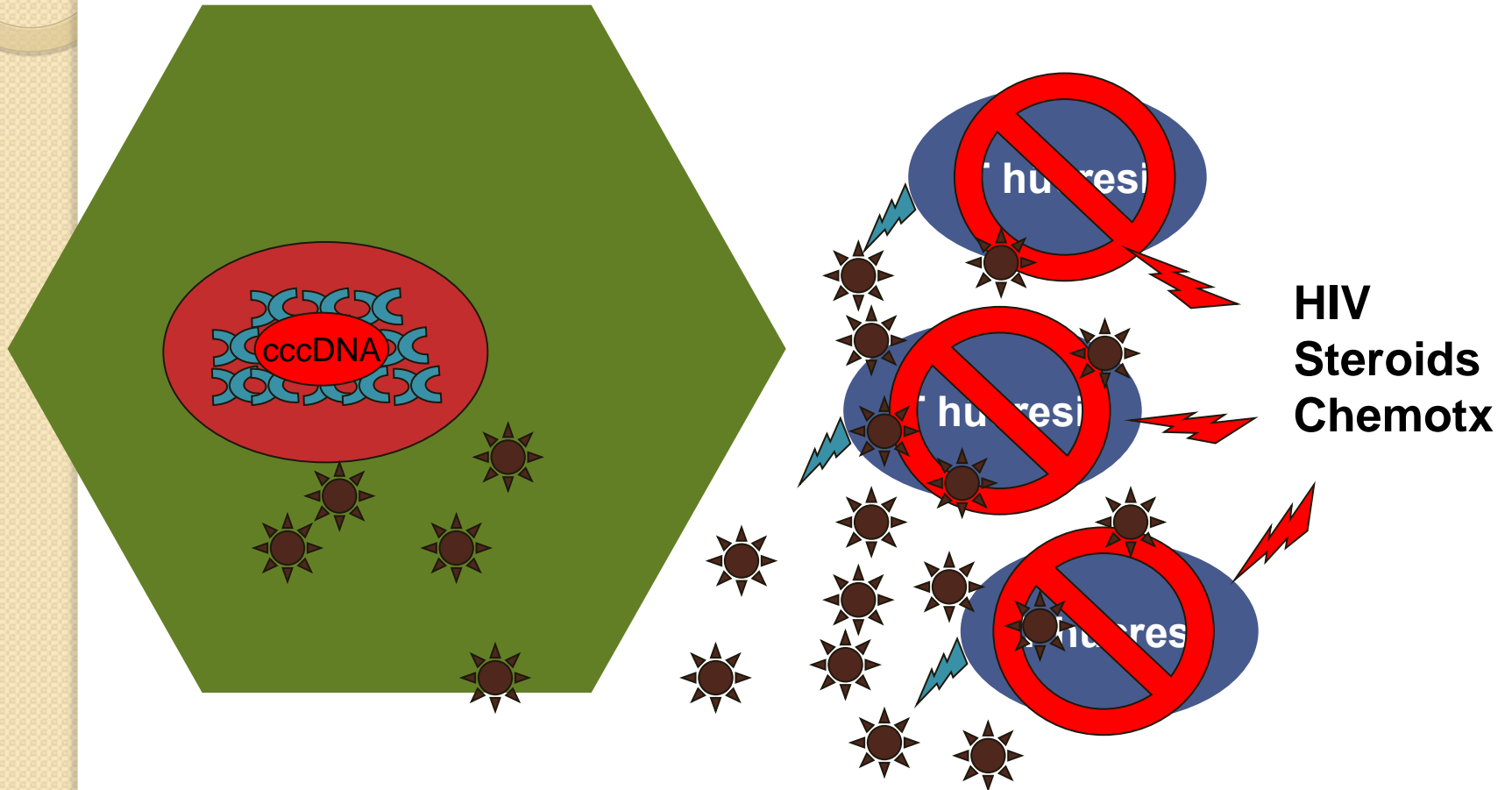
Immun kontrol → immun klirens değil
HBV infeksiyonu geręek anlamda iyileşmez →
karaciğerde halen HBV DNA +



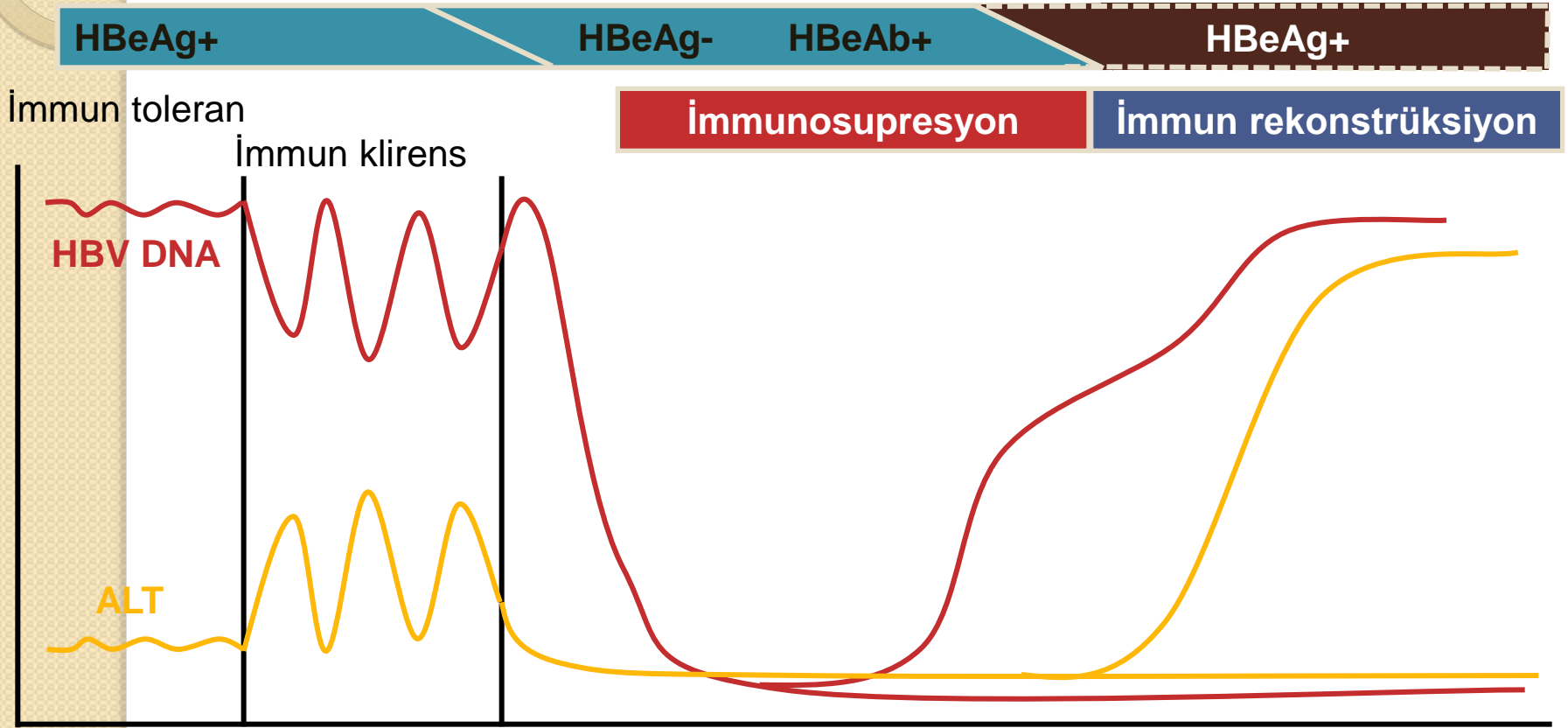
Immun kontrol → immun klirens değil
HBV infeksiyonu gerçek anlamda iyileşmez →
karaciğerde halen HBV DNA +



Immun kontrol → immun klirens değil
HBV infeksiyonu geręek anlamda iyileşmez →
karaciğerde halen HBV DNA +



HBV Reaktivasyonu



HBV Reaktivasyonu

Tanım

- İnaktif veya bağışıklık gelişmiş HBV infeksiyonunda immün kontrolün kaybedilmesi
- Viral replikasyon yeniden başlaması veya artması; ve bu süreç veya sonrasında hepatosit hasarının başlaması

Klinik

- Subklinik form \leftrightarrow şiddetli/fatal hepatit
 - tedaviye rağmen mortalite oranı: %4-60
- HBV DNA artar \pm HBeAg pozitifleşir
- ALT ılımlı veya şiddetli düzeyde artar

Solid tümörlerde HBV reaktivasyon oranı

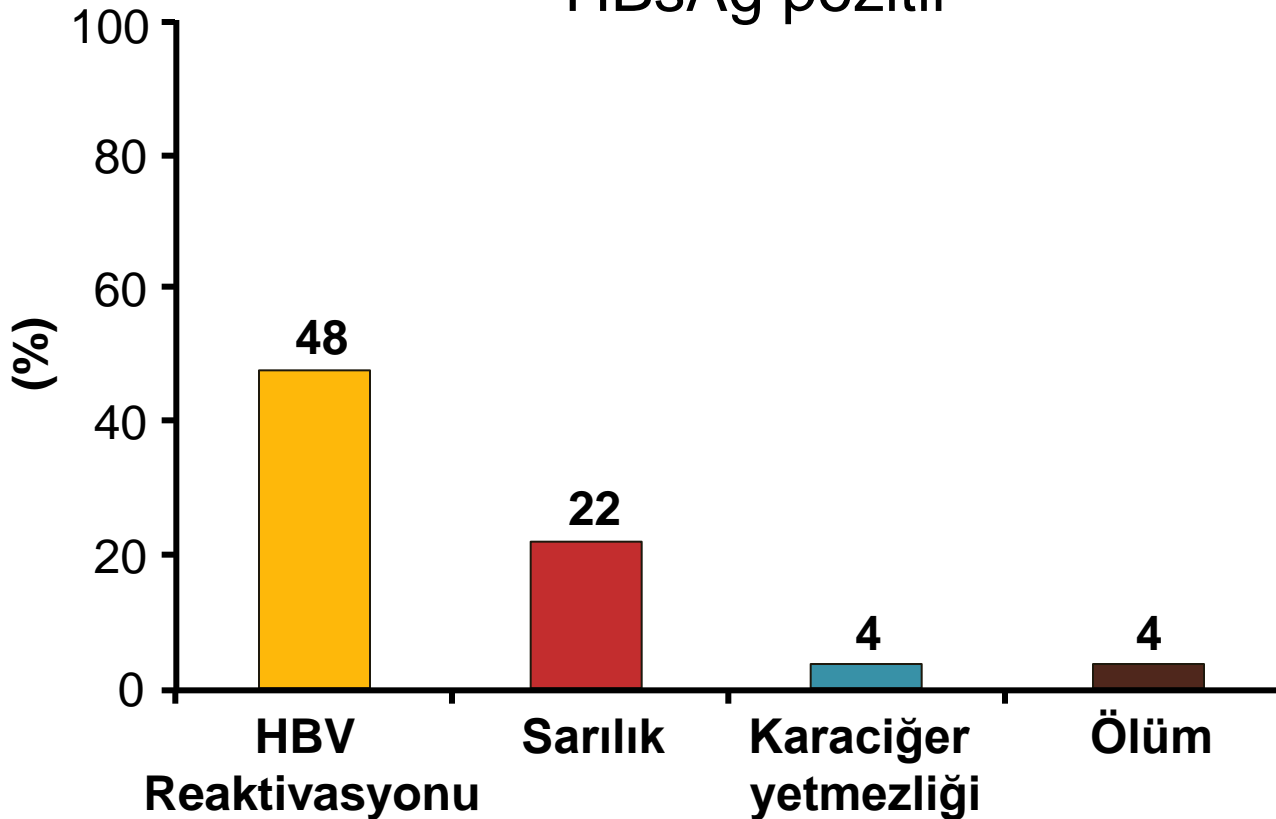
- HBsAg-pozitif ve meme kanseri için kemoterapi verilen hastalarda;
 - HBV reaktivasyon oranı: %41^[1]
 - HBV'ye bağlı akut hepatit: %21^[2]
 - %35'inde kemoterapiye ara verilir
 - %35'inde kemoterapi erken sonlandırılır
 - ALT pik yaptığında HBV DNA negatif olabilir
 - Diğer solid tümörlerle ilgili veri kısıtlı

1. Yeo W, et al. J Med Virol. 2003;70:553-561.

2. Kim MK, et al. Korean J Intern Med. 2007;22:237-243.

Hematolojik malignitelerde HBV reaktivasyon oranı

NHL tanısıyla CHOP tedavisi alan 100 hasta; 27'si HBsAg pozitif



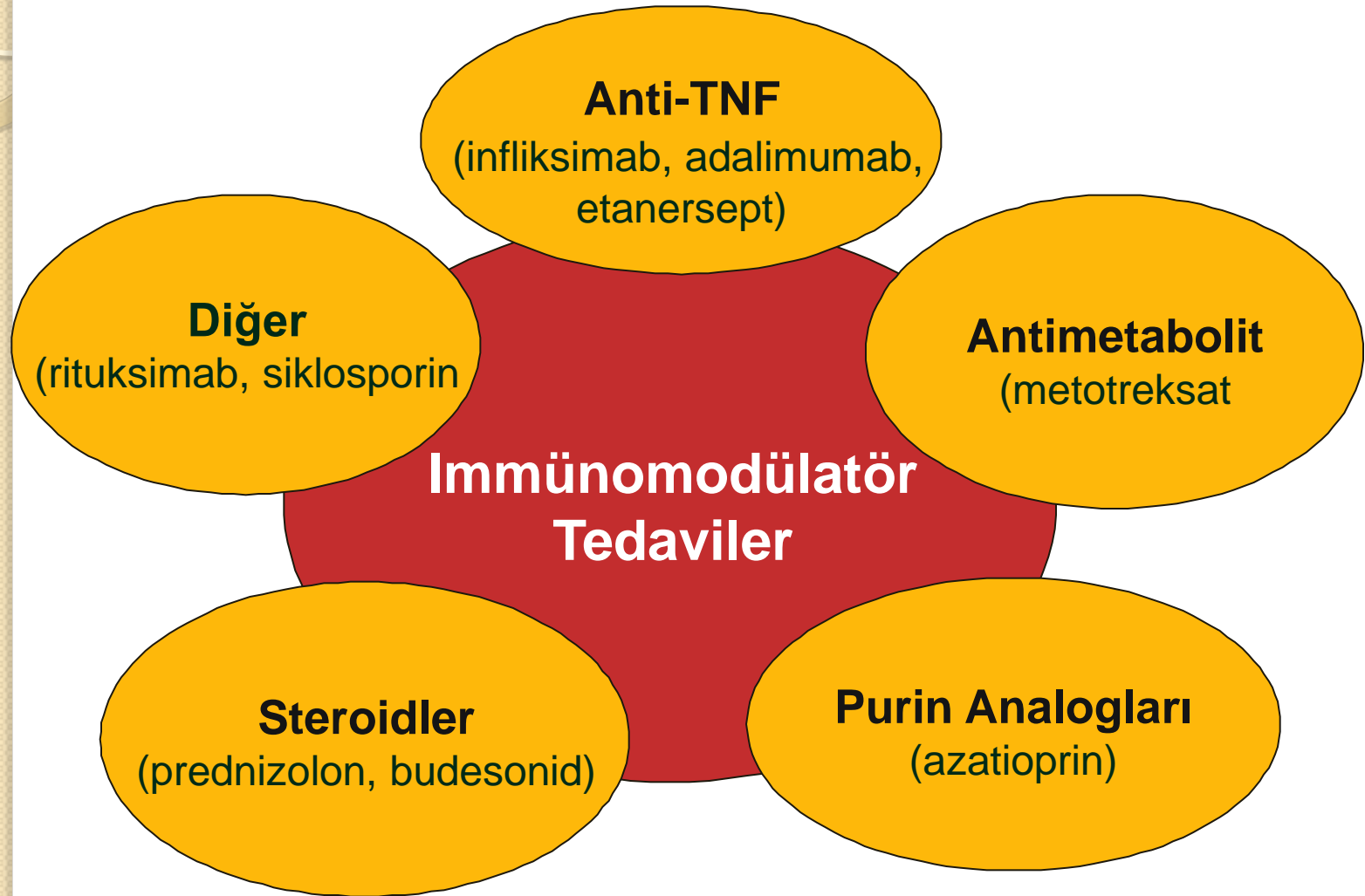
Hastalıklara göre HBV reaktivasyon riski

- KİT
- Solid organ nakli
- Lösemi
- Lenfoma
- Myelom
- Solid tümörler
- HIV
- Otoimmün hastalıklar
- İnflamatuvar barsak hastalıkları

Azalan risk

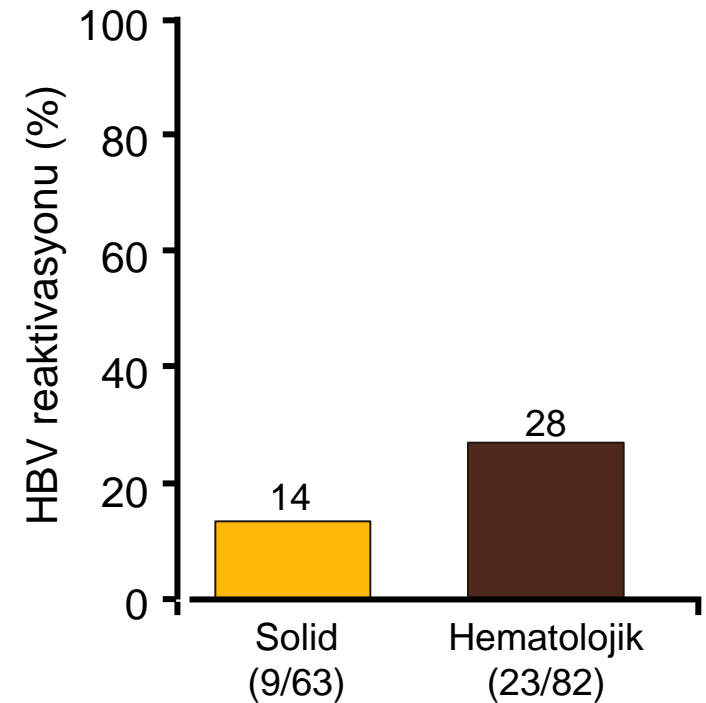


İmmünomodülatör ilaçlar ve HBV reaktivasyonu



Kanser hastalarının HBV reaktivasyon riski açısından izlenme oranları

- Solid veya hematolojik malignite nedeniyle kemoterapi verilen 10,729 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiş
- Sadece %17'si HBV reaktivasyonu açısından taranmış
 - HBsAg pozitifliği: 87
 - HBsAg ve anti-HBc pozitifliği: 1665
 - Anti-HBc pozitifliği: 35



OLGU-1

- Kemoterapinin 4. ayında lamivudin tedavisi başlandı
- Tedavi süresi bir yıl olarak belirlendi

Lamivudin sonrası ALT ve HBV DNA düzeyleri

	HBV DNA	ALT düzeyi
5.ay	20.000 IU/ml	1236 U/L
6.ay		784 U/L
7.ay	2000 IU/ml	168 U/L
9.ay		86 U/L
12.ay	20 IU/ml	78 U/L
15.ay	negatif	34 U/L
17.ay		36 U/L
18.ay	negatif	29 U/L



OLGU-2

- 57 yaşında, evli, 3 çocuklu, kadın hasta
- Bir yıldır yaygın kemik ağrıları,
- 4 aydır gece terlemesi, ateş ve kilo kaybı

OLGU- 2

Özgeçmiş:

- Özellik yok

Sistemik muayene:

- Astenik ve bitkin görünümde
- Periferik LAP ve hepatosplenomegali yok

Laboratuvar bulguları

- Hb: 10.5 g/dL
- BK: 8200 /mm³
- Trombosit: 280.000 /mm³
- Sedimentasyon hızı: 68 mm/saat
- CRP: 12 mg/dl
- ALP:460 U/L
- ALT: 44 U/L
- AST: 56 U/L
- GGT: 53 U/L

Laboratuvar bulguları

- HBsAg: Negatif
- HBeAg: Negatif
- Anti-HBc: Pozitif
- Anti-HBe: Pozitif
- Anti-HBs: Negatif
- Anti HCV: Negatif
- HBV DNA negatif

OLGU- 2

- PET-CT: tüm kemiklerde yaygın malign, tutulum
- kemik iliđi aspirasyon-biyopsisi: Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) , Evre IVB
- Rituksimab+CHOP protokolü başlandı
- Üç kür sonrasında remisyon değerlendirmek Amaçlı çekilen kontrol PET-CT'de tutulum izlenmedi

OLGU- 2

- Beşinci kürden sonra tam remisyonda kabul edilen hasta üç kür daha tedavi alması ve sonra tedavinin sonlandırılması planlandı
- Ancak.....

Kemoterapi sonrası ALT ve Hepatit göstergeleri

	HBsAg	HBV DNA	ALT düzeyi
1.ay	negatif		44 U/L
2.ay			37 U/L
3.ay	negatif		56 U/L
4.ay	pozitif	negatif	48 U/L

Kemoterapi sonrası ALT ve Hepatit göstergeleri

	HBsAg	HBV DNA	ALT düzeyi
5.ay	pozitif		84 U/L
6.ay		20 IU/ml	108 U/L
7.ay	pozitif		1146 U/L
8.ay		200.000 IU/ml	1866 U/L

OLGU- 2

- Hasta hepatik reaktivasyon olarak kabul edildi
- Lamuvidin 100 mg/gün başlandı

Lamivudin sonrası ALT ve Hepatit göstergeleri

	HBsAg	HBV DNA	ALT düzeyi
9.ay	pozitif	2000.000 IU/ml	971 U/L
10.ay		2000 IU/ml	67 U/L
12.ay		20 IU/ml	26 U/L
18.ay	pozitif	negatif	38 U/L

- ALT normalizasyonu ve HBV DNA negatifliği sağlanan olguda lamivudin tedavisine kemoterapi sonrası altı ay daha devam edildi

İzole Anti-HBc Pozitifliğinin önemi

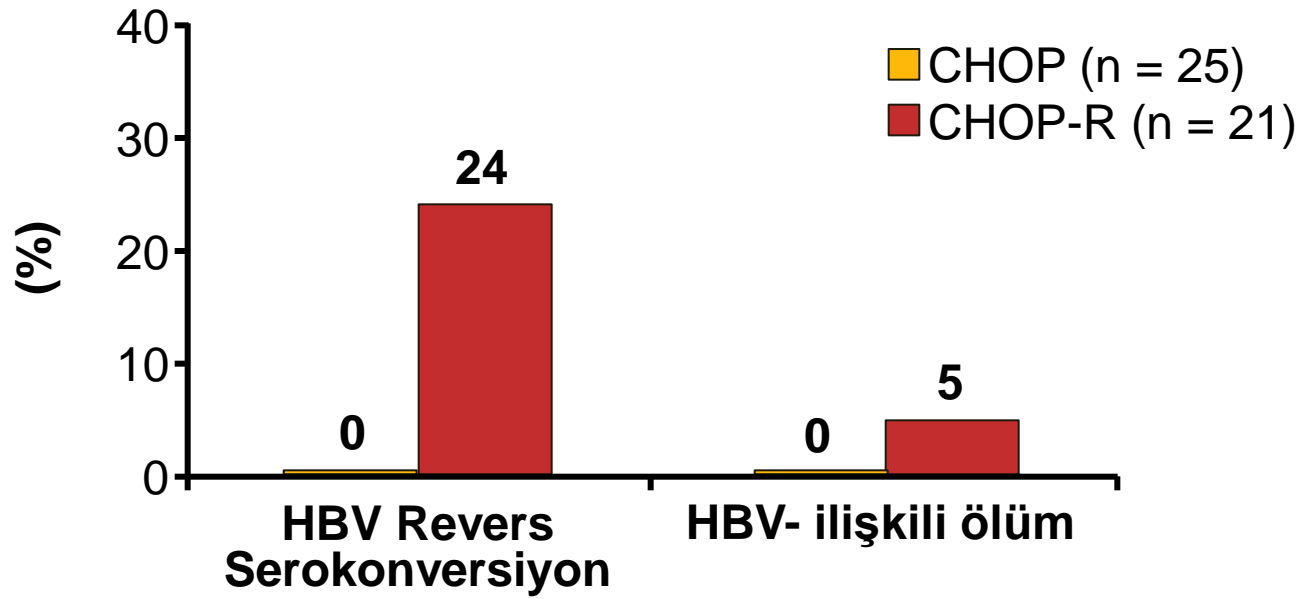
- HBV ile teması gösterir
- Genellikle yaşam boyu kalır, nadiren negatifleşir
- Reaktivasyon riski vardır
 - Standart solid tümör rejimleriyle risk düşük
 - Preemptif HBV tedavisi düşünülmeli
 - Siroz hastaları
 - rituksimab tedavisi
 - KİT uygulanan hastalar

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

HBsAg- negatif olgularda rituksimab sonrası HBV Reaktivasyonu

- Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL)
 - CHOP veya CHOP-R kürü alan HBsAg-negatif, anti-HBc–pozitif olgular



Rituksimab verilen Anti-HBc–pozitif hastalara yaklaşım

- Konsensus yok, bilgiler sınırlı
- Seçenekler
 - Kemoterapiden önce antiviral başla
 - HBV DNA'yı yakından izle → pozitifleşirse tedavi et
 - HBsAg'yi yakından izle → pozitifleşirse tedavi et
 - HBsAg ve HBV DNA'yı yakından izle → ikisi de pozitifleşirse tedavi et

AASLD: HBV proflaksisinde antiviral seçimi ve tedavi süresi

- Lamivudin veya telbivudin önerilir
- Tedavi süresi başlangıç HBV DNA negatif olanlarda 12 ayı aşmamalıdır
 - Başlangıç HBV DNA < 2000 IU/mL ise kemoterapi tamamlandıktan sonra en az 6 ay devam edilmeli
 - Başlangıç HBV DNA > 2000 IU/mL ise tedavi süresi KHB hastalarında olduğu gibidir
- 12 aydan uzun tedavi planlananlarda tenofovir veya entekavir

EASL: HBV proflaksisinde antiviral seçimi

- İmmunosupresyonu olan ya da kemoterapi alan her hastada **HBsAg** ve **anti-HBc** testleri çalışılmalı;
 - Testlerden biri pozitifse HBV DNA testi
- Seronegatif olanlar yüksek dozlarla aşılanmalı
- HBsAg pozitif hastalar;
 - Kemoterapi sonrası 12.aya kadar preemtif tedavi almalı
 - HBV DNA < 2000 IU/mL: lamivudin dahil tüm antiviraller kullanılabilir
 - HBV DNA > 2000 IU/mL: entekavir veya tenofovir
 - Tedavi süresi > 12 ay: entekavir veya tenofovir
- HBV DNA ve ALT 3 ayda bir test edilmeli

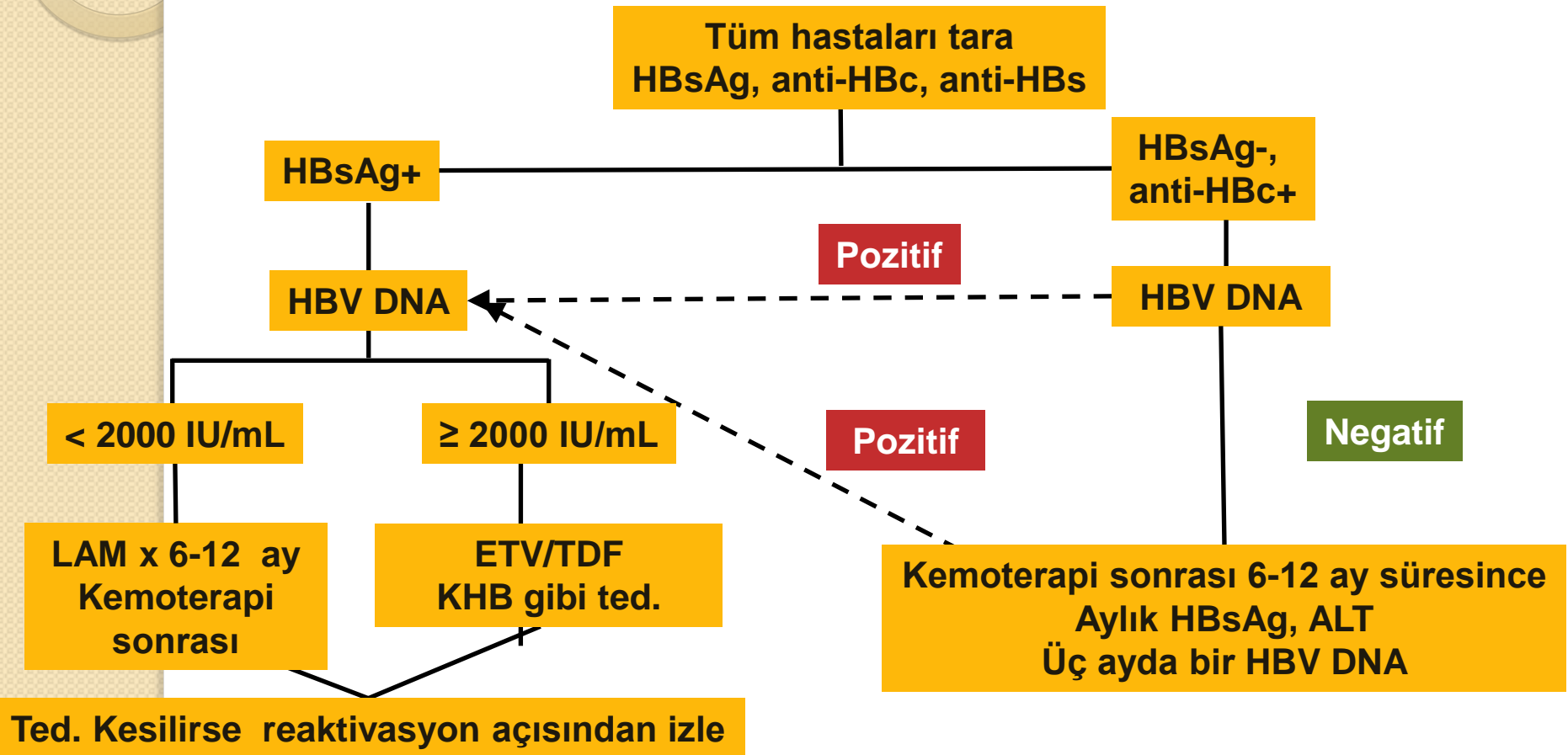
EASL: HBV proflaksisinde antiviral seçimi

- HBsAg (-) → anti-HBc (+) → HBV DNA (+) → tedavi
- HBsAg (-) → anti-HBc (+) → HBV DNA (-) → izlem
 - 1-3 ayda bir ALT ve HBV DNA testi
 - yapılamıyorsa anti-HBs (+) olgular hariç tedavi
- Anti-HBc (+) vericiden → HBsAg (-) karaciğer transplant alıcısına lamivudin proflaksisi

EASL: HBV proflaksisinde antiviral tedavi süresi

- Tedavi kemoterapiyle başlanmalı
- Başlangıç HBV DNA > 2000 IU/mL ve yüksek riskli
 - tedavi süresi KHB'deki gibi
- Başlangıç HBV DNA < 2000 IU/mL
 - kemoterapi sonrası 6-12 ayda kesilmeli
- Tedavi kesilen olgular reaktivasyon açısından aylık ALT ve HBV DNA ile izlenmeli

Kemoterapi veya immunosuppressif ilaç alan hastalarda Hepatit B profilaksisi



SUT-2013

- İmmünsupresif ilaç tedavisi veya sitotoksik kemoterapi veya monoklonal antikor tedavisi uygulanmakta olan **HBsAg (+)** hastalarda, **ALT yüksekliği, HBV DNA pozitifliği ve karaciğer biyopsisi koşulu aranmaksızın** uygulanmakta olan diğer tedavisi süresince ve bu **tedavisinden sonraki en fazla 12 ay boyunca lamivudin** kullanılabilir. İmmünsupresif, sitotoksik kemoterapi ve monoklonal antikor tedavisine ilişkin ilaç raporunun bir örneğinin reçeteye eklenmesi gerekir.

SUT-2013

- (Ek md. Yürürlük:11/03/2011)
- **HBsAg negatif** olduğu durumlarda **HBV DNA pozitifliği ve/veya Anti HBc pozitifliği** durumlarında İmmünsupresif ilaç tedavisi veya sitotoksik kemoterapi veya monoklonal antikor tedavisi uygulanmakta olan hastalara ALT yüksekliği ve karaciğer biyopsisi koşulu aranmaksızın lamivudin kullanılabilir. Söz konusu tedavilerin bitiminden sonraki en fazla 12 ay boyunca da Lamivudin kullanılabilir.

SUT-2013

- HBV'ye bağlı karaciğer hastalığından dolayı **karaciğer transplantasyonu yapılan hastalar veya Anti-HBc(+)** kişiden **karaciğer alan hastalara;** biyopsi, viral seroloji, ALT seviyesi yada HBV DNA bakılmaksızın oral antiviral tedavi verilebilir.



Yaşam, aldığın nefeslerin sayısıyla değil,
nefesini tuttuğun anların sayısıyla ölçülür.

George CARLIN