



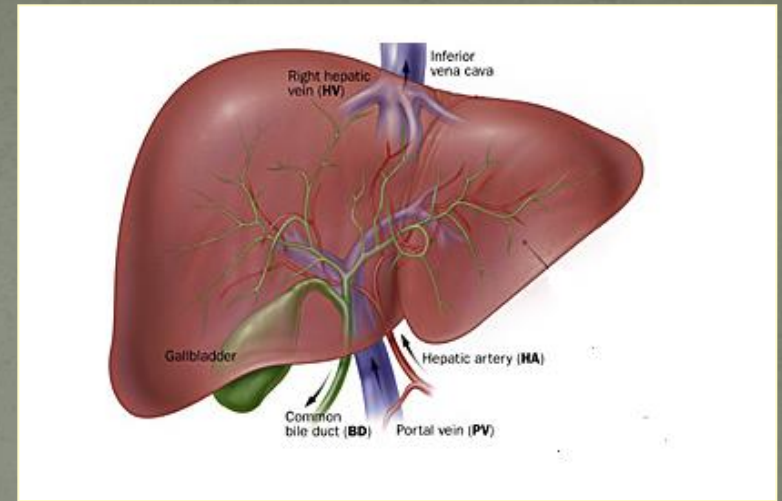
UVHS

IV. ULUSAL VİRAL
HEPATİT SİMPOZYUMU

7-8 EYLÜL 2013, GÜRAL SAPANCA HOTEL, SAPANCA

Kronik Hepatit B İmmünsüpresif /Kemoterapi Alacak Hasta Yönetimi

Dr. Süda TEKİN KORUK
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı



Olgu

- 45 yaşımda erkek hasta
- Etiyopya doğumlu, ABD'de yaşıyor
- Pratisyen hekim
- Kronik miyelositer lösemi (KML) tanısı konuluyor



Öykü-Geçmiş sorgulama

- Hastanın aktif şikayeti yok
- Sarılık ve hepatit geçirme öyküsü yok
- Alkol, ilaç kullanımı, kan transfüzyon öyküsü yok
- Tıp fakültesinde öğrenci iken hepatit B aşısı yapılmış

- FM doğal
- ALT: 30 U/mL
- AST: 29 U/mL
- Bilirubin D/İ: 0.7/0.2 mg/dL

***HBsAg (-)**

***anti-HBs (+) ve anti-HBc (+)**

- 2001 yılı Haziran ayında kız kardeşinden tam HLA uyumlu allojenik kök hücre nakli gerçekleştirilmiş
- Kardeşinde HBV enfeksiyonu belirteçleri negatifmiş
- Trasplantasyon sırasında nötropenik ateş ve giardiaz gelişmiş

Takiplerinde

- Serum ALT: 48 U/L (NUS: 41 U/L)

Ne düşünölmeli???



Hastada ne olabilir?

- 1. Kullandığı ilaçlara bağlı yan etki gelişimi
- 2. GVH reaksiyonu
- 3. HCV, HIV vb hepatotrop virüs infeksiyonu
- 4. HBV reaktivasyonu
- 5. Hasta sepsiste

- Nakilden sonra ilk 18 ay içinde 6 defa hastaneye yatırılmış
- Agresif immünsüpresif tedavi verilmiş
*prednizon, sirolimus, takrolimus, siklosporin A ve daklizumab (GVHR önlemek amaçlı)
- Mart 2002 ve ekim 2002 iki defa relaps olması nedeniyle tedaviye imatinib eklenmiş

Nakilden sonra 6. ay

- ALT: 400 U/L oluyor ve kendiliğinden normale dönüyor
- Yükseklik GVHR bağlanıyor
- Şubat 2003'te 40 yaşındaki eşi
 - *yüksek ateş
 - *bulantı
 - *karın ağrısıyla doktora başvuruyor



Hastanın eşinin laboratuvar sonuçları;

- ALT: 376 U/L
- HBsAg (+)
- anti-HBc IgM (+)
- *Anti-HBs oluşturarak iyileşiyor

Hastamız;

- HBsAg (+)
- HBeAg (+)
- Anti-HBcIgM: pozitif
- HBV DNA: 1.96×10^8 IU/mL
- ALT ve AST normal
- Anti Delta: Negatif

İnfeksiyon kaynağı kim?

- 1. Hastamız (infeksiyon reaktivasyonu)



- 2. Eşi başkasından aldı



Kim kimden??!
nereden?????

Takiplerinde

- Total bilirubin 1.7 g/dL
- albumin 2.9 g/L
- protrombin zamanı 15 saniye
- Hastada siroz gelişiyor
- 3 yıl sonra sepsis nedeniyle eks

Kronik Hepatit B Reaktivasyon

- Daha önce inaktif veya kontrol altında HBV infeksiyonu olan bir kişide
- HBV- DNA'da hızla yükselme (ALT'de yükselme , sarılık, karaciğer yetmezliği; *acute-on-chronic liver failure*)
- HBsAg pozitif veya anti-HBc pozitif kişilerde

Lok AS, et al. Hepatology. 2009;50:661-662
. Hoofnagle JH. Hepatology. 2009;49(5 suppl):S156-S165.

İmmünsüpresyon ve HBV

- HBV infeksiyonunda reaktivasyon virüs ile konak yanıtı arasında etkileşimden kaynaklanır
- Serolojik olarak düzelme olsa bile konakta HBV kalıcıdır (cccDNA)
- Virüsün reaktivasyonuna bağlı alevlenmeler olabilir
- HBV ile infekte hastalarda HCV infekte olgulardan daha fazla alevlenme izlenir

<http://www.uptodate.com/contents/hepatitis-b-virus-reactivation-associated-with-immunosuppression>

- Kanser kemoterapisi veya immünsüpresif tedavi alan kronik HBV hastaları veya HBV ile infekte kişilerin %20-50'sinde HBV reaktivasyonu gelişmektedir
- Çoğu olguda alevlenmeler asemptomatik
- Ancak ciddi bilirubin yükselmesi,
- karaciğer dekompanzasyonu
- ölümler bildirilmiştir

Jeo W, et al. J Med. Virol. 2000; 62: 299-307.

HBV Reaktivasyon Nedenleri

***HBsAg pozitif kişilerde:**

- HBeAg pozitifliği veya yüksek HBV DNA düzeyleri
- Erkek cinsiyet
- Steroid kullanımı
- Rituksimab kullanımı
- Lösemi-lenfoma

HBV Reaktivasyon Nedenleri

*HBsAg-negatif, anti-HBc-pozitif kişilerde:

- Rituksimab kullanımı
- Hematolojik malignite tedavisi
- Kemik iliği veya kök hücre nakli sonrası

Hepatit B reaktivasyonu;

- Hematolojik maligniteler (lösemi, lenfoma, multiple miyeloma vb.)
- Hematolojik diğer hastalıklar (ITP, MDS vb)
- Romatizmal hastalıklar
- İnflamatuvar barsak hastalıkları (özellikle infliximab ve diğer anti-TNF ilaç alanlar)
- Kemoterapi alan solid organ tümör tanılı hastalar
- Spontan

Rapti & Hadziyannis. *Expert Rev Gastro-Hepat* 2011; 5(3)

HBV reaktivasyonu tanı

- Serum ALT seviyesinde artış izlenir
- Tam tanı kriteri yoktur
- Serum ALT >5 UNS
- Veya ALT >3 bazal değer
- Hastaların çoğu asemptomatiktir
- Tanı için risk grubunda düzenli izlem yapılması gereklidir

<http://www.uptodate.com/contents/hepatitis-b-virus-reactivation-associated-with-immunosuppression>

HBV reaktivasyonu tanısı

*Bazen hastalarda bazı semptomlar ortaya çıkabilir;

- Halsizlik
- Bulantı
- Kusma

*Bazen hızla karaciğer yetmezliği ile sonuçlanabilir

Özellikle sirozlu hastada prognoz kötüdür

<http://www.uptodate.com/contents/hepatitis-b-virus-reactivation-associated-with-immunosuppression>

Akut hepatit B'den ayrımı

- Klinik öykü
- Yüksek HBV viral yük
- Düşük anti-HBc IgM titresi
- AFP'de ciddi artış olması
- AFP seviyesi >5000 ng/mL olabilir

Dao DY. Hepatology 2012; 55:676.
Liaw YF, et al. Liver 1986; 6:133.

Reaktivasyonun Önemi

- Tedaviye rağmen mortalite yüksek
 - Mortalite: %4-60
- Tanıda gecikme,
- Tanıda yanlışlık
- Tedavide gecikme, yetersizlik
- Transplantasyon gerekebilir

Hoofnagle JH. Hepatology. 2009;49(5 suppl):S156-S165. Kohrt HE, et al. Clin Liver Dis. 2007;11:965-991.

- HBV reaktivasyonu iki farklı duruma bağlı meydana gelir;
- 1. infeksiyonun fazı (aktif, inaktif veya okült)
- 2. immünsüpresyonun tipi

İnfeksiyonun fazı

- 1. **Kronik hepatit B enfeksiyonu** (HBsAg +, HBV DNA >2000 IU/ml, N/yüksek ALT, karaciğer biyopsisinde nekroinflamasyon ve fibroz varlığı).
- 2. **HBsAg taşıyıcıları** (HBsAg +, HBV DNA <2000 IU/ml, N ALT)
- 3. **Okült HBV enfeksiyonu**; (HBsAg -, anti-HBs -/+, anti-HBc +)

İmmünsüpresyon yaparak HBV
reaktivasyonuna neden olan durumlar

Hepatitis B reactivation in patients with hepatocellular carcinoma undergoing systemic chemotherapy

W. Yeo^{1*}, K. C. Lam¹, B. Zee¹, P. S. K. Chan², F. K. F. Mo¹, W. M. Ho¹, W. L. Wong¹,
T. W. T. Leung¹, A. T. C. Chan¹, B. Ma¹, T. S. K. Mok¹ & P. J. Johnson¹

- Toplam 102 kanser hastası
- %58 (n= 59) hepatit gelişmiş, %36'sı reaktivasyon
- 12 hasta (%30) HBV reaktivasyonu nedeniyle ölmüş
- 32 hastada (%86) kemoterapiye son verilmiş
- Ortanca hayatta kalma süresi reaktive olanda 5.6 ay, diğerinde 6 ay (P = 0.694)
- Serum ALT yüksekliği risk faktörü olarak bulunmuş

High hepatitis B virus (HBV) DNA viral load as the most important risk factor for HBV reactivation in patients positive for HBV surface antigen undergoing autologous hematopoietic cell transplantation

George K. K. Lau, Yu-hung Leung, Daniel Y. T. Fong, Wing-yan Au, Yok-lam Kwong, Albert Lie, Ji-lin Hou, Yu-mei Wen, Amin Nanj, and Raymond Liang

- Kök hücre nakli olan 137 hasta
- 23'ü HBsAg +, 37'si anti-HBs + ve 77'si HBV negatif
- Nakil sonrası 32 hastada (%23) ortalama 136 gün sonra hepatit gelişmiş
- Bu 32 hastanın 12'sinde HBV reaktivasyonuna bağlı olduğu izlenmiş
- HBsAg negatif 2 hastada alevlenme olmuş
- En önemli risk faktörü HBV DNA seviyesinin $>10^5$ kpy/mL olması

İnfliximab veya adalimumab ile tedavi edilen Crohn hastaları

- Olgu serilerinde infliksumab tedavisi alan hastalarda HBV reaktivasyonu izlenmiş
- Bir seride 80 hastadan 2'sinde reaktivasyon gelişmiş, bunlardan birisi eks olmuş

Esteve M, Gut 2004; 53:1363.

Glukortikoid kullanımı

- HBV replikasyonu artar
- Serum ALT seviyeleri düşme eğilimindedir
- İlaç kesiminde tam tersi bir durum meydana gelir
- Özellikle steroidlerin kesiminde 4-6 hafta sonra ALT en yüksek seviyeye çıkar

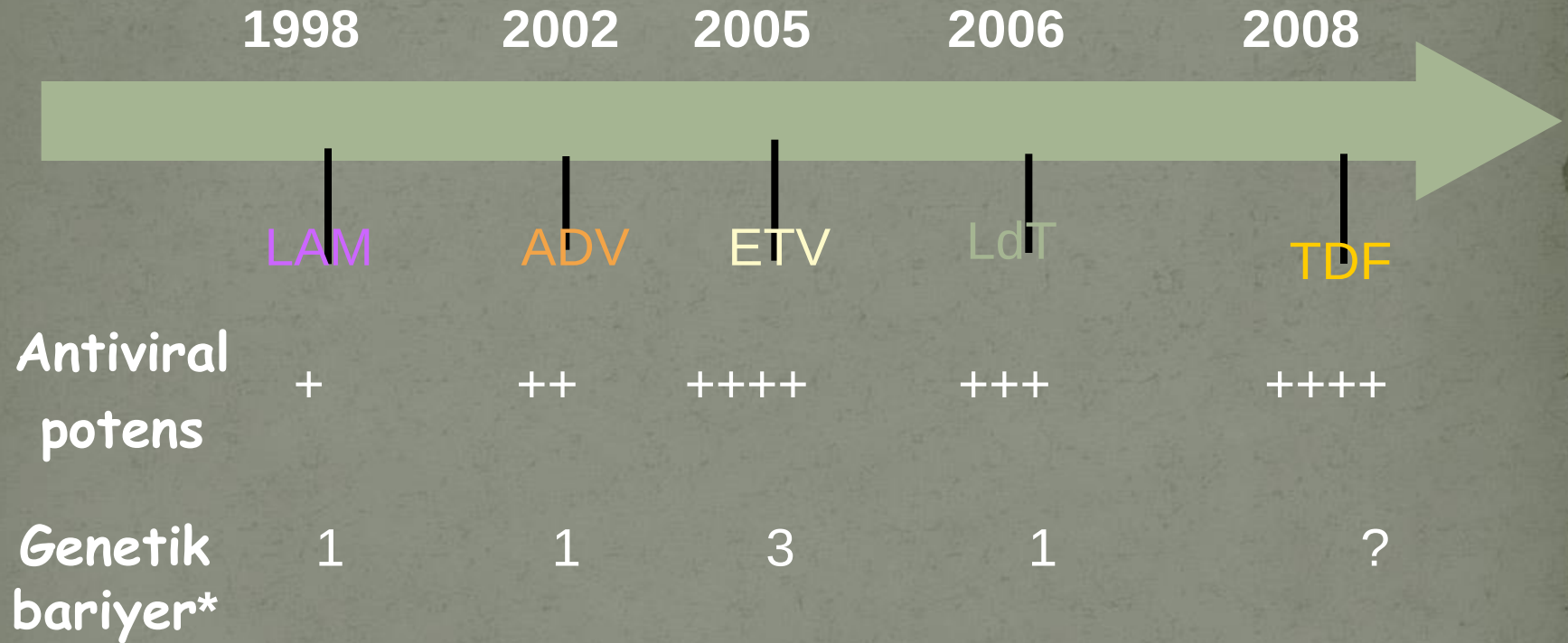
<http://www.uptodate.com/contents/hepatitis-b-virus-reactivation-associated-with-immunosuppression>

- Hepatit B reaktivasyonu çoğunlukla **kortikosteroid** veya **rituksimab** içeren tedavilerin uygulanmasını takiben meydana gelmektedir

Yeo W, et al. *J Clin Oncol* 2009; 27: 605-11.
Cheng AL, et al. *Hepatology* 2003; 37: 1320-8.

Reaktivasyonun Yönetimi

Oral antiviraller



*Primer antiviral ilaç direnci için gerekli mutasyon sayısı

Lamivudin

- Nükleozid analogu
- Böbreklerden atılır
- HD hastalarında HBV DNA eliminasyonu %56, HBeAg klirensi %36
- Ancak viral breakthrough %39
- **Tolerans iyi ancak direnç sorun
- *GFR < 10mL/d, 25-50 mg/g

Lapinski TW. *W J Gastroenterol* 2005; 11: 400-2.
Fontaine H. *Transplantation* 2000; 69: 2090-4.

Adefovir

- Nükleotid analogu
- Ciddi bb toksisitesi yapmakta
- Lamivudine göre direnç oranı düşük
- HD hastalarında tecrübe az
- * GFR < 10mL/d, 10mg/ 72 saatte bir
- **HD hastaları 10mg /haftada bir

Entekavir

- Nükleotid analogu
- Potent antiviral
- HD hastalarında tecrübe az
- * GFR < 10mL/d, 0.05mg/ 24 saatte bir
- **HD hastaları 0.05mg/ 24 saatte bir

Tenofovir

- Nükleotid analogu
- HIV hastalarında deneyim daha fazla
- Tübüler toksisite ve akut böbrek hasarı yaptığına dair olgu sunumları mevcut
- HD hastalarında tecrübe az
- * GFR < 10mL/d, veri yok
- **HD hastaları 300mg /haftada bir

Telbuvidin

- Nükleozid analogu bir antiviral
- Dozu 600 mg/g
- kreatinin klirensi <50 ml/dk olan hastalarda
- doz ayarlaması gereklidir

İmmünsüpresif tedavi öncesi:

- Tüm hastaların bazal HBV durumları değerlendirilmeli
- *aktif hepatit => tedavi
- *taşıyıcı => profilaksi
- İnaktif taşıyıcılar süpresif tedavi öncesinde risk açısından değerlendirilmeli
- *hematoloji, romatoloji, onkoloji, HIV hastaları
- *solid organ transplant alıcıları

Marzano A, et al. Digest Liver Dis 2007;39: 397-408

Kemoterapi öncesi

- HBsAg+ ve HBV-DNA >2000 IU/ml => Kronik hepatit B olarak değerlendirilmeli
- Tedavide TDF veya ETV gibi daha güçlü antiviral kullanılması önerilmekte

Lok A. AASLD Guidelines. *Hepatology* 2009; 50: 1-36

- HBsAg ve transaminazların değerlendirilmesi gereklidir
- Transplantasyon yapılacaksa hem donör hem de hastanın hepatit belirteçleri dikkatlice incelenmeli ve gerekliyse tedavi veya profilaksi açısından değerlendirilmelidir
- HBsAg ve anti-HBcAg sonuçları çok önemlidir

Marzano A, et al. Digest Liver Dis 2007;39: 397-408

- Tüm kategorideki HBV hastaları (asemptomatik, kronik vb.)

➡ Kemoterapi başlanmadan 2-3 hafta önce antiviral tedavi başlanmalı

➡ Kemoterapi kesildikten sonra 6 ay (Rituksimab için 12 ay) devam edilmeli

★ Çalışmaların çoğunda LAM kullanılmış olsa da adefovir, TDF veya ETV kullanılabilir

Rapti & Hadziyannis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 5(3).
Lok A. AASLD Guidelines. *Hepatology* 2009; 50: 1-36

Rehberler..

AASLD-2009

- İmmünsüpresif tedavi planlanan tüm hastalar HBV enfeksiyonu açısından değerlendirilmelidirler
- HBV DNA <2000 IU/mL ise kemoterapi sonrası 6 ay, HBV DNA >2000 IU/mL ise immunkompetan hastalardaki gibi izlenmelidir
- Tedavi süresi 12 aydan kısa olacaksa **Lamivudin** veya telbivudin
- Uzun süreli tedavilerde tenofovir veya entekavir önerilir
- IFN önerilmez, kemik iliği süpresyonu nedeniyle

► Lok ASF, AASLD Guidelines. *Hepatology* 2009; 50: 1-36.

American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2010

- İmmünsüpresif tedavi planlanan tüm hastalar HBV enfeksiyonu açısından değerlendirilmelidirler
- Tedavi öncesi antiviral başlanmalı

<http://www.uptodate.com/contents/hepatitis-b-virus-reactivation-associated-with-immunosuppression>

EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection

European Association for the Study of the Liver*

- Tedavi öncesi tüm hastalar HBsAg ve anti-HBc yönünden taranmalı (A₁).
- HBV seronegatifler aşılanmalı (A₁). Yüksek doz aşıya ihtiyaç duyulabilir
- HBsAg-pozitif hastalar kemoterapi ve immünsupresif tedavi öncesi HBV DNA seviyeleri tespit edilip NA tedavi boyunca verilmelidir (HBV DNA seviyesinden bağımsız olarak)
- İmmünsüpresif tedavi bitiminden sonra da 12 ay antiviral tedavisi sürdürülmeli (A₁)

EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection

European Association for the Study of the Liver*

- Lamivudin deneyimi fazla, HBV reaktivasyonunu engelliyor (**B₁**)
- Ancak yüksek viral yükü olanlar veya uzun süreli immünsüpresif kalacak hastalara yüksek potent ve genetik bariyeri olan ilaçlar önerilmeli (entekavir veya tenofovir) (**C₁**).
- HBsAg-negatif, anti-HBc pozitiflerde HBV DNA bakılmalı, tespit edilir düzeydeyse HBsAg pozitifler gibi yönetilmeli (**C₁**)

EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection

European Association for the Study of the Liver*

- HBsAg-, anti-HBc + ve serum HBV DNA Neg=> anti-HBs durumuna bakılmaksızın ALT ve HBVDNA seviyeleri takip edilmeli
- HBV reaktivasyonu doğrulanınca da hemen NA başlanmalı (C₁)
- Test yapılma sıklığı hastanın aldığı immünsüpresif ajana göre 1-3 ay arasında değişir
- Bazı uzmanlar tüm HBsAg-negatif, anti-HBc pozitif rituksimab tedavisi alacak/hematolojik maligniteli hastalara lamivudin önermektedir (C₂)

Treatment of special populations with chronic hepatitis B infection

Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol. 5(3), 323–339 (2011)

HBsAg⁺



Start antiviral tx
with high genetic
barrier drugs if tx
scheduled ≥ 6 months,
irrespective of
HBV-DNA levels



Follow-up of ALT
and HBV-DNA



HBV-DNA < 2000
IU/ml
kemoterapi sonrası
12. ay antiviral
kesilir

HBV-DNA > 2000
IU/ml
kronik hepatit B
tedavisi verilir

HBsAg/
anti-HBc⁺/
anti-HBs⁺



Follow-up ALT



Elevated ALT

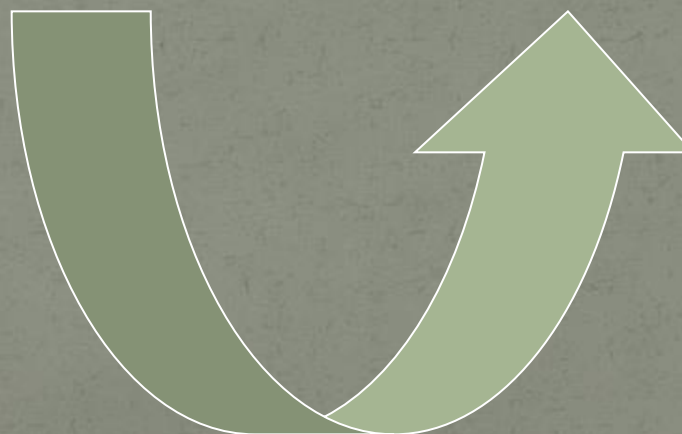


Check HBV-DNA
HBsAg and anti-HBs



HBV-DNA⁺

Antiviral tedavi
başla



HBsAg/
anti-HBc/
anti-HBs



Vaccinate



Aşılamak için
vakit yetersizse
ALT ve HBV
DNA takibi
yapılmalı

If enough time
for vaccination



First dose of
vaccine and
check anti-HBs
in 2–4 weeks



Anti-HBs⁺



Follow-up ALT,
HBV-DNA

Aşılamak için yeterli zaman varsa



İlk doz aşığı yap
Anti-HBs takibi
Pozitif bile olsa
ALT ve HBV DNA takibi gerekli

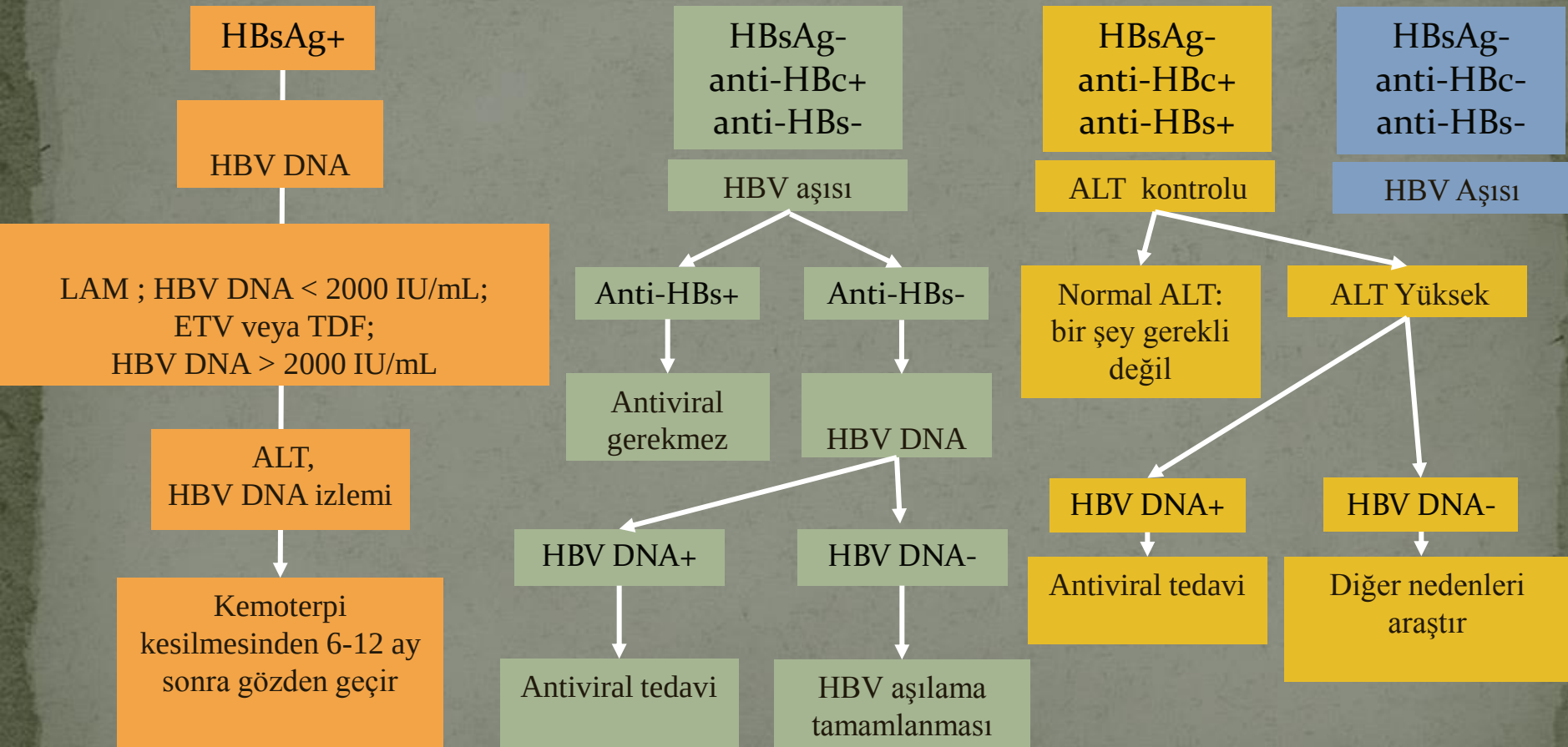
Antiviral başlanmalı

```
graph TD; A[ ] --> B[If not enough time for vaccination and high risk for reactivation (rituximab with/without corticosteroids)]; B --> C[Start antiviral trx and follow-up ALT, HBV-DNA];
```

If not enough time for vaccination and high risk for reactivation (rituximab with/without corticosteroids)

Start antiviral trx and follow-up ALT, HBV-DNA

Kemoterapi-İmmunosupresif Tedavi Alacaklarda Yaklaşım



Mart 2011 SUT

6.2.13.C- İmmünsupresif ilaç tedavisi, sitotoksik kemoterapi, monoklonal antikor tedavisi uygulanmakta olan hastalarda tedavi

YENİ EKLENEN

(3) 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.

Sonuç olarak;

- İmmünsüpresif tedavi planlanan tüm hastalar HBV enfeksiyonu açısından değerlendirilmelidirler (2A)
- Antivirallerden lamivudin ile deneyim fazla, ancak diğer NUC analaogları da etkin (adefovir, entekavir, tenofovir, telbuvidin)
- İnterferonlar kemik iliği süpresyonu nedeniyle kullanılmamalı
- Tedavi süresi 12 aydan fazla olacaksa Entekavir veya tenofovir tercih edilmeli

"uğur"lu günler

