

OLGU SUNUMU

Uz. Dr. Ali ASAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği



Olgu

- 57 yaşında, kadın hasta
- Bir yıldır yaygın kemik ağrıları
- 4 aydır gece terlemesi, ateş ve kilo kaybı
- Özgeçmiş: Özellik yok
- Sistemik muayene: Astenik ve bitkin görünümde
- Periferik LAP ve hepatosplenomegali yok

Olgu

- Kemik iliği aspirasyon biyopsisi: Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) , Evre IVB
- PET-CT: tüm kemiklerde yaygın malign tutulum

Laboratuvar Bulguları

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

Laboratuvar Bulguları

- HBsAg: Negatif
- **Anti-HBc: Pozitif**
- Anti-HBs: Negatif
- HBV DNA: Negatif
- Anti HCV: Negatif
- Anti HIV: Negatif

Tedavi

- CHOP+R (siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednizon + rituksimab)
- Üç kür sonrasında remisyonu değerlendirmek için yapılan kontrol PET-CT'de tutulum yok
- Beşinci kürden sonra tam remisyonda kabul edilen hasta üç kür daha tedavi alması ve



sonra tedavinin sonlandırılması planlanıyor

Takip

- Kemoterapi sonrası 4. ayda:
- HBsAg: pozitif
- ALT: 48 U/L
- Anti HBe: pozitif
- HBV DNA: negatif

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

Tedavi

- Hepatit B reaktivasyonu olarak kabul edildi
- Lamuvidin 100 mg/gün başlandı

Karaciğer biyopsi

- Modifiye Knodell skorlaması:

- Piece meal nekroz: 4
 - Fokal geniş nekroz: 1
 - Lobüler aktivite: 4
 - Portal mesafe iltihabı: 2
 - Fibrozis: 2/6
- 11/18

Lamivudin sonrası ALT ve Hepatit göstergeleri

	HBsAg	HBV DNA	ALT düzeyi
9.ay	pozitif	2.000.000 IU/ml	971 U/L
10.ay		2.000 IU/ml	67 U/L
12.ay		20 IU/ml	26 U/L
18.ay	pozitif	negatif	38 U/L

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

HBV Reaktivasyonu

- İnaktif veya geçirilmiş HBV infeksiyonu olan hastada immün kontrol kaybı
- HBV DNA'nın negatifken pozitif olması veya >1 log₁₀ IU/mL artışı ve ALT'nin 5 kat yüksekliği
- Aktif nekroinflamatuvar karaciğer hastalığının ortaya çıkması

HBV Reaktivasyonu

- Subklinik seyirden ağır /fulminan hepatite kadar farklı seyir
- HBV DNA yükselme $\pm$ HBeAg ortaya çıkması
- ALT artış (orta derecede veya dramatik yükseliş)
- Anti- viral tedaviye rağmen KC yetmezliği veya ölüm gelişebilir

Reaktivasyon Mekanizması

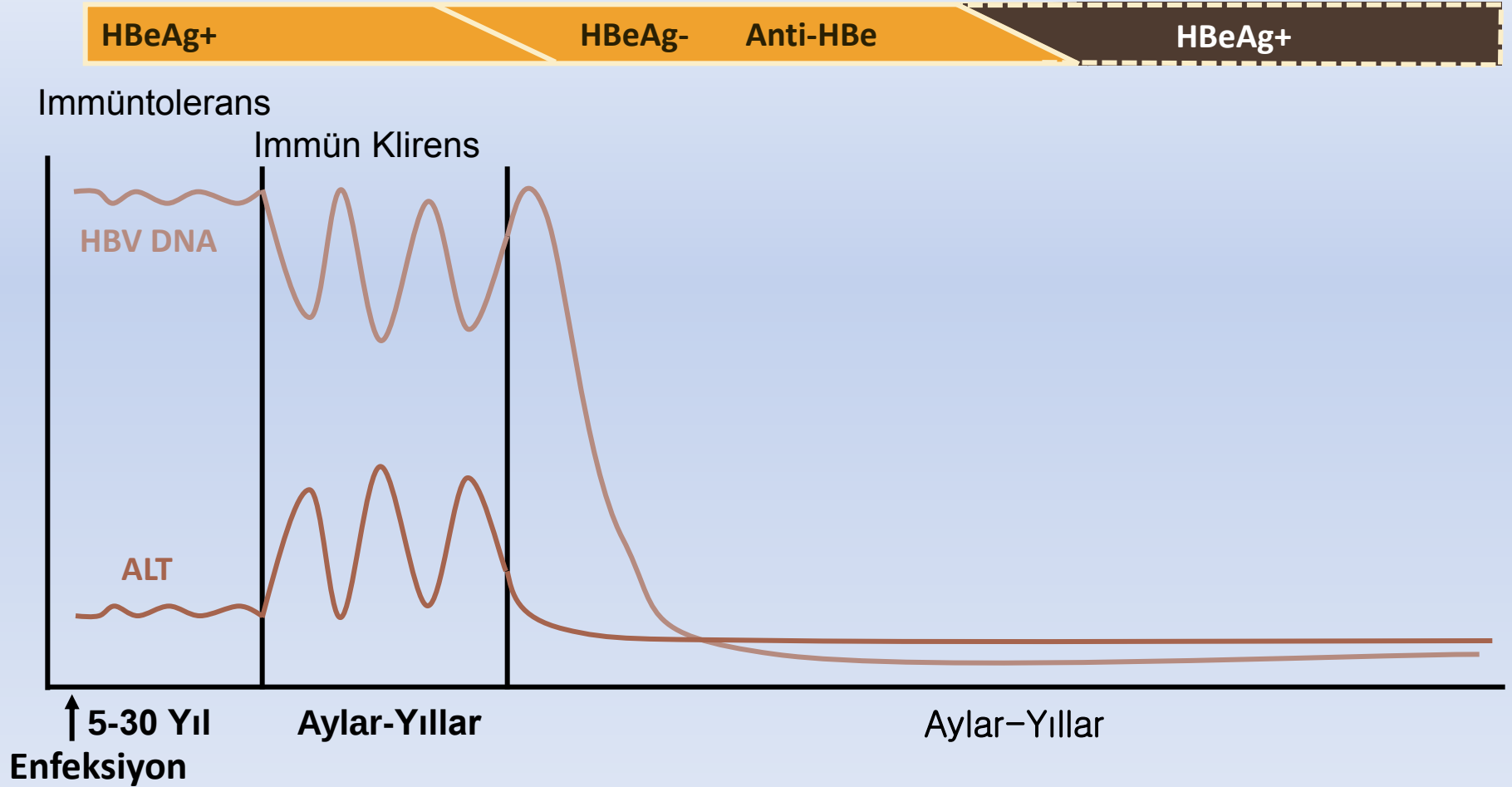
- HBV ile infeksiyon sonrasında sonuç iyileşme bile olsa hepatosit nükleusunda ve diğer hücrelerde cccDNA ve pregenomik viral transkriptler varlığı devam eder
- Latent periyod süresince HBV replikasyonu HBV spesifik CD4+ T helper ve CD8+ T sitotoksik hücrelerin kontrolü altındadır
- Adaptif immünitinin ortadan kalkması ile HBV replikasyonu üzerindeki baskı kaybolur

Reaktivasyonun Fazları

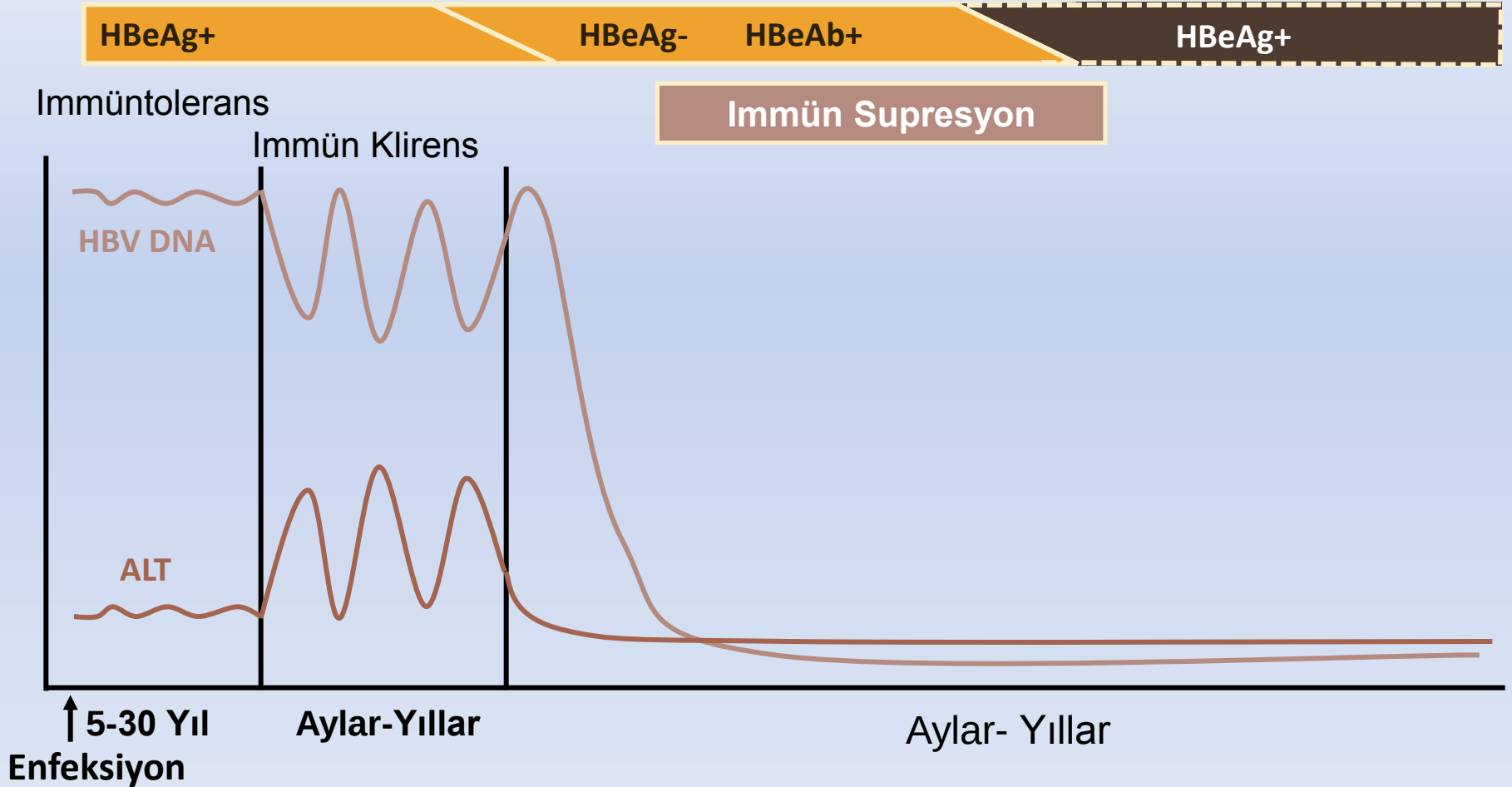
- **Faz 1: HBV replikasyonunda artış**
 - Viral replikasyonda ani artış
 - HBeAg-negatif hastalarda HBeAg reversiyonu görülebilir
- **Faz 2: Karaciğer hasarı**
 - Karaciğer hücre hasarı ortaya çıkar
 - DNA düzeyleri azalmaya başlar, aminotransferazlar artar
 - Ölümcül olabilen belirtiler
- **Faz 3: İyileşme**
 - Karaciğer hasarının kaybolması
 - HBV belirteçleri bazal düzeylere döner



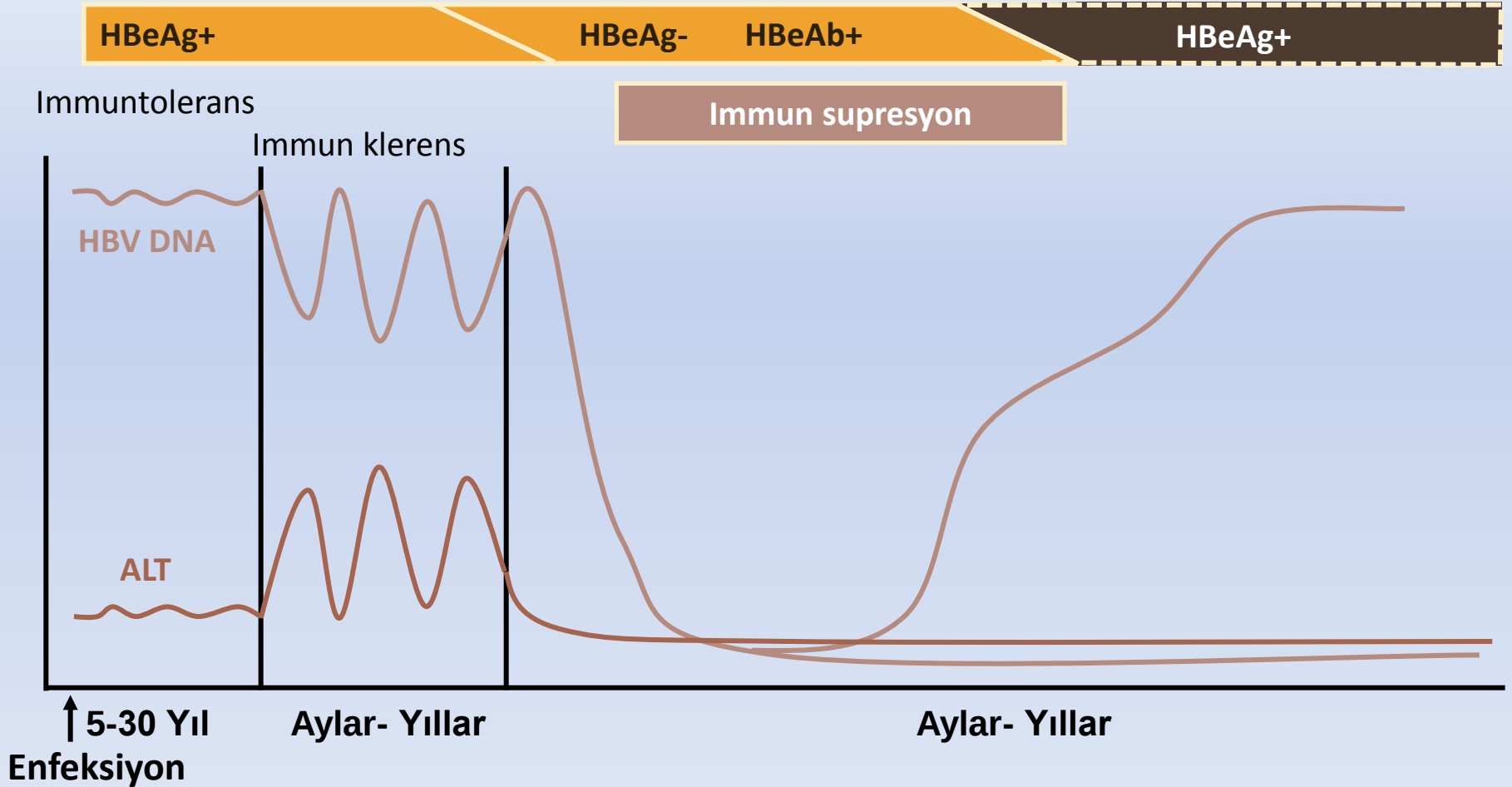
HBV Reaktivasyonu



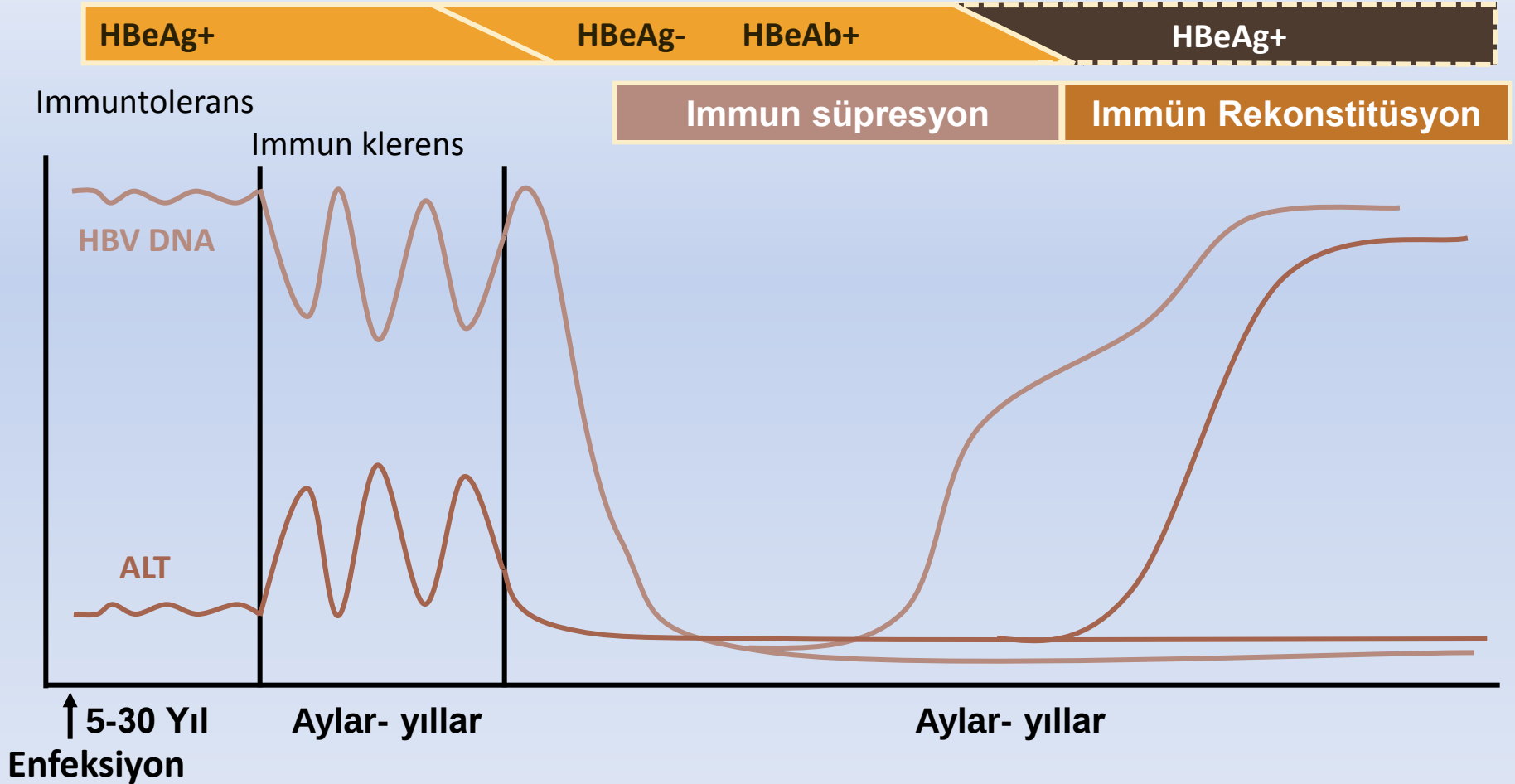
HBV Reaktivasyonu



HBV Reaktivasyonu

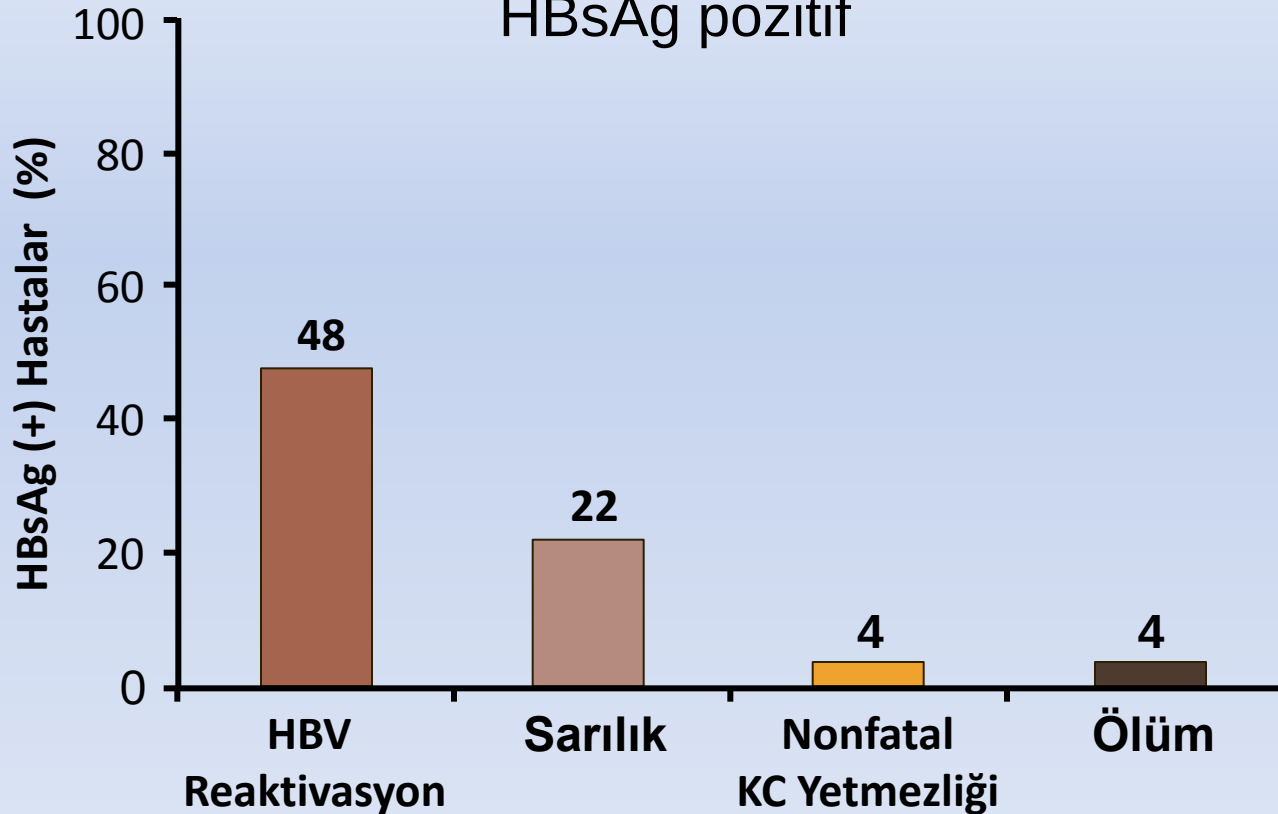


HBV Reaktivasyonu



Hematolojik Malignensi: Daha Büyük Risk

CHOP tedavisi alan 100 Non-Hodgkin Lenfoma hastası; 27 HBsAg pozitif



HBV Reaktivasyon Nedenleri

- Spontan
- İlerleyici immünyetmezlik (HIV enfeksiyonu)
- Antiviral tedavinin ani kesilmesi
- Kanser kemoterapisi
- Otoimmün veya allerjik hastalıklarda immünsüpresyon tedavisi
- Transplantasyon
 - Böbrek, kalp, akciğer
 - Karaciğer (graftda reaktivativasyon)
 - Kemik iliği

Hastalıklara göre reaktivasyon riski

- Kemik iliği nakli
- Organ nakli
- Lösemi
- Lenfoma
- Miyelom
- Solid tümörler
- HIV

Azalan risk



• Otoimmün hastalıklar

HBV Reaktivasyonuna Yol Açan Ajanlar

Sınıf	Ajanlar
Kortikosteroidler	Dexamethasone, methylprednisolone, prednisolone
Antitümör antibiyotikler	Actinomycin D, bleomycin, daunorubicin, doxorubicin, epirubicin, mitomycin-C
Bitkisel alkaloidler	Vinblastine, vincristine
Alkilleyici ajanlar	Carboplatin, chlorambucil, cisplatin, cyclophosphamide, ifosfamide
Antimetabolitler	Azaauridine, cytarabine, fluouracil, gemcitabine, mercaptopurine, methotrexate, thioguanine
Monoklonal antikorlar	Alemtuzumab, rituximab
Diğerleri	Colaspase, docetaxel, etoposide, fludarabine, folinic acid, interferon, procarbazine

Reaktivasyon Risk Sınıfları

- Çok yüksek riskli hastalar
- Yüksek riskli hastalar
- Orta derecede riskli hastalar
- Düşük riskli hastalar

Çok yüksek riskli hastalar

- Reaktivasyon riski >%20
- HBsAg(+)
- Anti-HBc(+)
- B hücre depleksyonu yapan ajan kullanan (rituksimab, ofatumumab) hastalar

Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP et al. American gastroenterological association institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. Gastroenterology 2015;148:215–9.

Raimondo G, Filomia R, Maimone S. Therapy of occult hepatitis B virus infection and prevention of reactivation. Intervirology 2014;57:189–95.

Di Bisceglie AM, Lok AS, Martin P, et al. Recent US Food and Drug Administration warnings on hepatitis B reactivation with immune-suppressing and anticancer drugs: just the tip of the iceberg? Hepatology 2015;61:703–11.



KLİMİK

TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ

Yüksek riskli hastalar

- Reaktivasyon riski %11–20
- HBsAg(-)/Anti-HBc(+) olup rituksimab, ofatumumab alanlar
- HBsAg(+)/Anti-HBc(+) olup antrasiklin deriveleri (doksorubusin, epirubisin) ve >10 mg prednizolon $\geq$ 4 hafta kullananlar.

Orta derecede riskli hastalar

- Reaktivasyon riski %1–10'dir.
- HBsAg(+)/Anti-HBc(+) veya HBsAg(-)/Anti-HBc(+)
- Anti-TNF ajanlar (etanersept, adalimumab, sertolizumab, infliksimab) alanlar
- T hücre ko-stimulasyon inhibitörü (abatasept)
- IL-12/IL-23 inhibitörü (ustekinumab)
- İntegrin inhibitörü (natalizumab, vedolizumab)
- Tirozin kinaz inhibitörleri (imatinib, nilotinib)

alanlar



Orta derecede riskli hastalar

- HBsAg(+)/Anti-HBc(+) olup <10 mg prednizolon $\geq$ 4 hafta kullananlar
- HBsAg(-)/Anti-HBc(+) olup da antrasiklin deriveleri (doksorubusin, epirubisin) ve >10 mg prednizolon $\geq$ 4 hafta alan hastalar

Düşük riskli hastalar

- Reaktivasyon riski $<1\%$
- HBsAg(+) veya HBsAg(-)/anti-HBc(+) olup azatioprin, 6-merkaptopurin, metotreksat, intraartiküler steroid, herhangi bir dozda kortikosteroidi ≤ 1 hafta kullanan
- HBsAg (-)/anti-HBc (+) olup da <10 mg prednizolon ≥ 4 hafta kullanan hastalar

Kimlere Profilaksi Verelim?

- Kılavuzlarda yüksek ve orta derecede riskli hastalarda rutin oral antiviral profilaksi önerilirken, düşük riskli hastalarda rutin profilaksi önerilmemektedir

CLINICAL GUIDELINES

DANISH MEDICAL JOURNAL

Netherlands
The Journal of Medicine

Özel Konaklarda ve Özel Durumlarda Kronik Hepatit Yönetimi:

Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği

 **Hepatology Research**

 JSH

pISSN 2287-2728

eISSN 2



**World Health
Organization**

GUIDELINES FOR THE PREVENTION, CARE AND TREATMENT OF PERSONS WITH CHRONIC HEPATITIS B INFECTION

MARCH 2015

 **VHÇG**



KLİMİK

TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ

Chronic Hepatitis B: Update 2009

Anna S. F. Lok¹ and Brian J. McMahon²

The 2009 update of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) Practice Guidelines for Management of Chronic Hepatitis B are now posted online at www.aasld.org. This is the fourth version of this guideline; the last version was published in 2007.¹

The key changes in the 2009 version are new recommendations for first-line and second-line antiviral agents. Since the last update, tenofovir disoproxil fumarate (Viread) was approved by the U.S. Food and Drug Administration for treatment of chronic hepatitis B based on the results of two double-blind randomized trials showing a superiority of tenofovir compared to adefovir. In the trial on patients positive for hepatitis B e antigen (HBeAg), 48 weeks of treatment with tenofovir resulted in a significantly higher proportion of patients with undetectable serum hepatitis B virus (HBV) DNA assay by polymerase chain reaction (76% versus 13%), alanine aminotransferase normalization (68% versus 54%), and hepatitis B surface antigen loss (3% versus 0%), with similar rates of histologic response (74% versus 68%) and HBeAg seroconversion (21% versus 18%) compared to treatment with adefovir.² In the trial on HBeAg-negative patients, 48 weeks of treatment with tenofovir resulted in significantly more patients with undetectable serum HBV DNA by polymerase chain reaction assay (93% versus 63%) than adefovir and similar proportions of patients achieving alanine aminotransferase normalization (76% versus 77%) or histologic response (72% versus 69%).² Tenofovir resistance was not detected in any of the patients after up to 96 weeks treatment, but pa-

tients at the greatest risk of drug resistance—those who remained viremic at week 72—received additional therapy with emtricitabine. Therefore, data on resistance to tenofovir monotherapy beyond 72 weeks cannot be determined from the two pivotal trials. The primary resistance mutation has not been determined. An alanine-to-threonine substitution at position 194 (rtA194T) has been reported to be associated with tenofovir resistance,³ but additional studies are needed to confirm the association. Tenofovir had similar safety profile as adefovir in the phase III trials. Tenofovir has been reported to cause Fanconi syndrome and renal insufficiency, as well as osteomalacia and decrease in bone density. Monitoring of serum creatinine and phosphorus is recommended.⁴ The recommended dose of tenofovir is 300 mg daily. Dose adjustments should be made in patients with impaired renal function.

Based on these new findings, the recommendation for first-line oral antiviral medications has been changed to tenofovir or entecavir, and adefovir has been moved to second-line oral antiviral medication. Interferon remains one of the first-line options for patients who do not have cirrhosis. Please refer to recommendations 15, 16, 20-24, 31 and 40, and tables 8, 9, 10e, and 11-13.

Since the last update in 2007, additional data on activity of entecavir against human immunodeficiency virus (HIV) became available.⁵ Therefore, entecavir is no longer recommended in persons with HBV/HIV coinfection, who are receiving treatment for HBV alone. Please refer to recommendations 34 and 35.

The guidelines were also updated to include recent changes in Centers for Disease Control and Prevention recommendations on HBV screening.⁶ The new recommendations expanded HBV screening to persons born in intermediate endemic areas and those who will be receiving cancer chemotherapy or long-term immunosuppressive therapy. Please refer to recommendations 1 and 39, and table 2.

References

1. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *HEPATOLOGY* 2007;45:507-539.

Abbreviations: HBeAg, hepatitis B e antigen; HBV, hepatitis B virus; HIV, human immunodeficiency virus.

From the ¹Division of Gastroenterology, University of Michigan Health System, Ann Arbor, MI; and the ²Liver Disease and Hepatitis Program, Alaska Native Medical Center and Arctic Investigations Program, Centers for Disease Control, Anchorage, AK.

Received July 22, 2009; accepted July 22, 2009.

Address reprint requests to: Anna S. Lok, M.D., Division of Gastroenterology, University of Michigan Health System, 3912 Taubman Center, SPC 5362, Ann Arbor, MI 48109. E-mail: ashok@umich.edu; fax: 734-936-7024.

Copyright © 2009 by the American Association for the Study of Liver Diseases.

Published online in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com).

DOI 10.1002/hep.23190

Potential conflict of interest: A. S. Lok receives research support from Bristol-Myers Squibb, Gilead, GlaxoSmithKline, Novartis, Roche, Schering, and Immune. B. J. McMahon's spouse has 100 shares of GlaxoSmithKline in her IRA.

AASLD

- HBsAg ve anti-HBc çalışılmalı
- HBsAg pozitif hastalara HBV DNA düzeyine bakılmaksızın antiviral profilaksi
- HBV-DNA <2000 IU/ml ise profilaksi kemoterapi veya immünsüpresif tedavi tamamlandıktan sonra en az 6 ay devam
- HBV-DNA >2000 IU/ml ise KHB gibi tedavi

AASLD

- Tedavide başlangıç HBV DNA negatif olanlarda lamivudin veya telbivudin (12 ayı aşmamalıdır)
- 12 aydan uzun tedavi verilecekse tenofovir veya entekavir
- İzole anti-HBc pozitif hastalarla ilgili yeterli veri yok

EASL

- HBsAg-negatif, anti-HBc pozitiflerde HBV DNA bakılmalı, tespit edilir düzeydeyse HBsAg pozitifler gibi yönetilmeli
- HBsAg-, anti-HBc + ve serum HBV DNA negatif ise anti-HBs durumuna bakılmaksızın ALT ve HBVDNA seviyeleri takip edilmeli
- HBV reaktivasyonu doğrulanınca da hemen NA başlanmalı

EASL

- Test yapılma sıklığı hastanın aldığı immünsüpresif ajana göre 1-3 ay arasında değişir
- Bazı otörler!! HBsAg (-) anti-HBc olup hematolojik kanseri nedeniyle rituksimab alan hastalarda anti-HBs negatif ve HBV DNA sıkı takip edilemeyecekse lamivudin önermektedir (C2)

Öneriler-KLİMİK VHÇG

- İmmünosüpresif tedavi veya kemoterapi alan ve rituksimab tedavisini tek başına veya steroidlerle birlikte alan HBsAg-pozitif hastalarda KHB reaktivasyonu riski yüksektir
- Tüm hastalarda HBsAg, anti-HBs ve anti-HBc
- HBsAg-pozitif hastalarda ek olarak HBeAg, anti-HBe, HBV DNA ve anti-HBc IgM
- Seronegatif hastalar aşılanmalı



Öneriler-KLİMİK VHÇG

- Anti-HBc-pozitif hastalara tek doz aşı yapılmalı ve 4 hafta sonra anti-HBs negatif hastalarda HBV DNA pozitif ise preemptif tedavi
- Anti-HBc pozitif, HBV DNA negatif olanlar, 1-3 ayda bir HBV DNA ve ALT ile kemoterapi ya da immunosupresyon suresince ve sonraki 12 ay boyunca izlenmelidir.

Öneriler-KLİMİK VHÇG

- HBsAg-pozitif immünosüpresif tedavi adaylarına tedavi başlangıcından bir hafta önce preemptif tedavi başlanmalı
- HBV DNA <2000 IU/ml, immünosüpresif tedavi 12 aydan daha kısa süre öngörülen bireylerde LAM ve LdT
- HBV DNA >2000 IU/ml, tedavi 12 aydan uzun sürecek hastalarda ETV ve TDF



Öneriler-KLİMİK VHÇG

- HBV DNA <2000 İU/ml KT/immunosupresyon sonlandıktan sonra 6-12 ay devam edilmelidir
- HBV DNA >2000 İU/ml ise kronik hepatit B gibi tedavi edilmeli

Sağlık Uygulama Tebliği-2015

- İmmünsupresif ilaç tedavisi, sitotoksik kemoterapi, monoklonal antikor tedavisi
- HBsAg pozitif ise ALT yüksekliği, HBV DNA pozitifliği ve karaciğer biyopsisi koşulu aranmaksızın uygulanmakta olan diğer tedavisi süresince ve bu tedavisinden sonraki en fazla 12 ay boyunca günde 100 mg lamivudin veya 600 mg telbivudin veya 245 mg tenofovir veya 0,5 mg entekavir kullanılabilir.
- İmmünsupresif, sitotoksik kemoterapi ve monoklonal antikor tedavisine ilişkin ilaç raporunun tarih ve sayısı reçetede belirtilir.

Sağlık Uygulama Tebliği-2015

- HBsAg negatif, anti HBc veya HBV DNA pozitif
- ALT yüksekliği ve karaciğer biyopsisi koşulu aranmaksızın
- Lamivudin veya telbivudin veya tenofovir veya entekavir kullanılabilir.
- İmmünsüprese tedavi sonrasında en fazla 12 ay kullanılabilir

Systematic review with network meta-analysis: Comparative efficacy of oral nucleos(t)ide analogues for the prevention of chemotherapy-induced hepatitis B virus reactivation

Min-Yue Zhang^{1,*}, Gui-Qi Zhu^{2,3,*}, Ke-Qing Shi^{2,4}, Ji-Na Zheng^{2,3}, Zhang Cheng^{2,3}, Zhuo-Lin Zou⁵, Hong-Hui Huang¹, Fang-Yuan Chen¹, Ming-Hua Zheng^{2,4}

- 52 çalışma, 3892 hasta, HBV reaktivasyonuna karşı antiviral tedavi
- Antiviraller profilaksi uygulanan hastalar kontrol grubundan daha başarılı
- En etkili tenofovir, en az etkili lamivudin
- Entekavir
 - HBV ilişkili hepatit %83
 - HBV ilişkili ölümü %68
 - Tüm ölümleri %34 azaltmış
- SONUÇ: En potent ilaçlar tenofovir ve entekavir

ÖZET

- HBV reaktivasyonu giderek artan sıklıkta görülmektedir
- İmmünosüpresif tedavi öncesi HBV taraması yapılmalıdır
- Güçlü immünosüpresif ilaçlarla izole anti-HBc pozitif olan hastalarda da reaktivasyon görülebilmektedir

ÖZET

- HBV reaktivasyonu antiviral proflaksiyle önlenabilir ve proflaksi hayat kurtarıcıdır
- Uzun süre immünosüpresif verilen veya HBV DNA >2000 IU/L olan hastalarda yüksek genetik bariyerli ilaçlar tercih edilmelidir

TEŞEKKÜRLER

...