



KLİMİK

TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ

Bilimle
Sağlıkla

31
.Yıl

HBV REAKTİVASYONU

Olgularla Güncel Durum

Dr. Süda TEKİN

Koç Üniversitesi Hastanesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü

OLGU 1

KAPOSİ Sarkomu

- C.A.
- 37 yaşında erkek,
- Yaklaşık 3 aydır öksürük, kilo kaybı,
- Sol tibia ön yüzünde yara
- Sırtta lezyonlar



Laboratuvar bulguları

- Hb: 11.5 g/dL
- BK: 2300 /mm³
- Trombosit: 180.000 /mm³
- Sedimentasyon hızı: 68 mm/s
- CRP: 12 mg/dl
- ALP: 460 U/L
- **ALT: 644 U/L**
- **AST: 456 U/L**
- GGT: 153 U/L

Laboratuvar bulguları

- Anti HIV: Pozitif
- Anti HCV: Negatif

Kemoterapi



- HBsAg: Pozitif
- HBeAg: Negatif
- Anti-HBc: Pozitif
- Anti-HBe: Pozitif
- Anti-HBs: Negatif

ALT: 3624 U/L
AST: 2456 U/L

HBV DNA: 245000 U/L

OLGU 2

- S.Y. , 57 yaşında, evli, 3 çocuklu, kadın
- 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



Laboratuvar bulguları

- Hb: 10.5 g/dL
- BK: 8200 /mm³
- Trombosit: 280.000 /mm³
- Sedimentasyon hızı: 68 mm/s
- CRP: 12 mg/dl
- ALP: 460 U/L
- **ALT: 44 U/L**
- **AST: 56 U/L**
- **GGT: 53 U/L**
- HBsAg: Negatif
- HBeAg: Negatif
- **Anti-HBc: Pozitif**
- Anti-HBe: Pozitif
- **Anti-HBs: Pozitif**
- Anti HCV: Negatif
- HBV DNA negatif

OLGU 2

- PET-CT: tüm kemiklerde yaygın malign, tutulum
- Kemik iliği biyopsisi: **Diffüz büyük B hücreli lenfoma, Evre IVB**
- **Rituximab+CHOP** protokolü başlandı
- Üç kür sonrasında remisyon değerlendirmek Amaçlı çekilen kontrol PET-CT'de tutulum izlenmedi

Kemoterapi sonrası ALT ve Hepatit göstergeleri

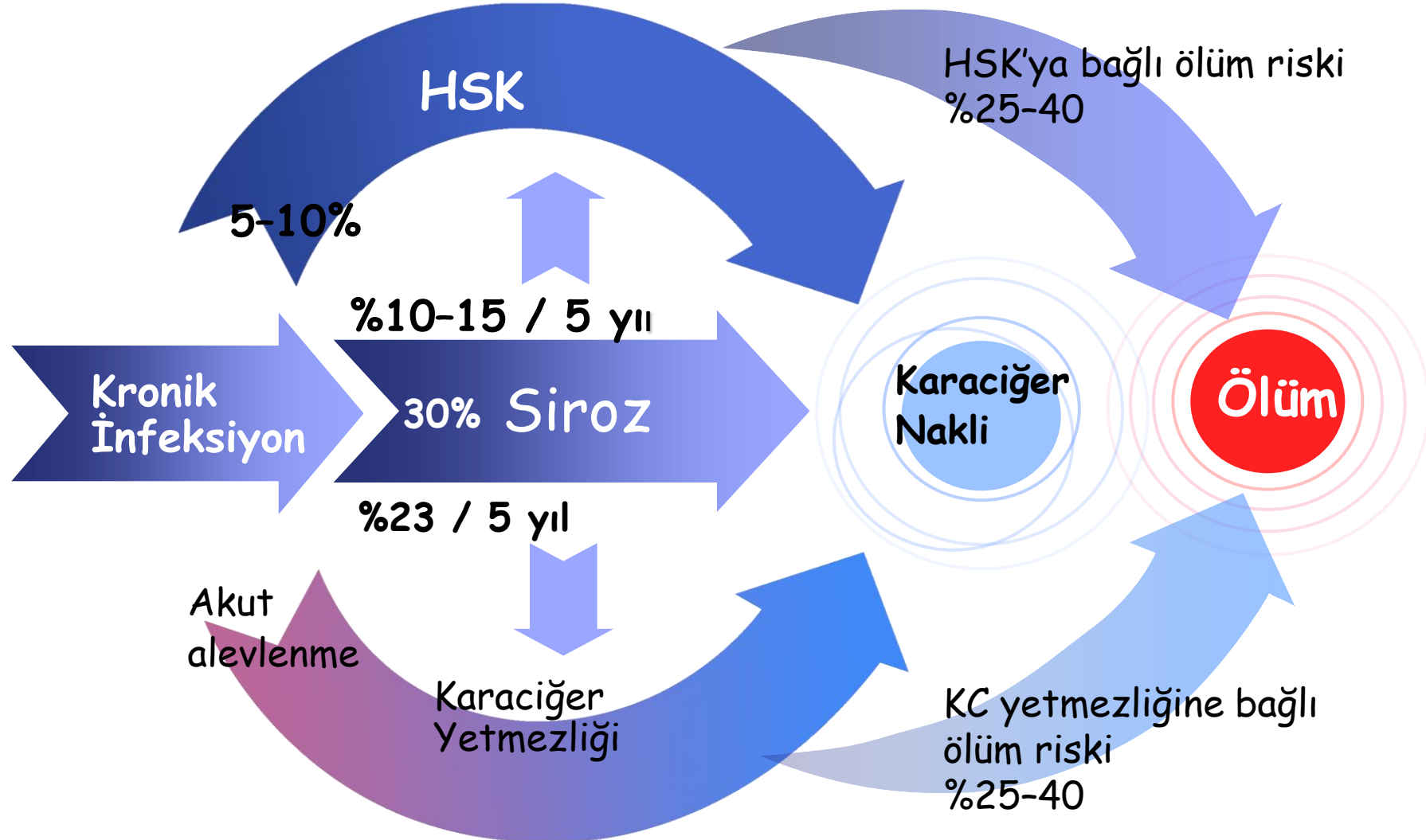
	HBsAg	HBV DNA	ALT IU/L
1.ay	negatif		44
3.ay	negatif		56
4.ay	pozitif		48
6.ay	pozitif	10 ² kopya/ml	408

Kemoterapi sonrası Hepatit göstergeleri

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

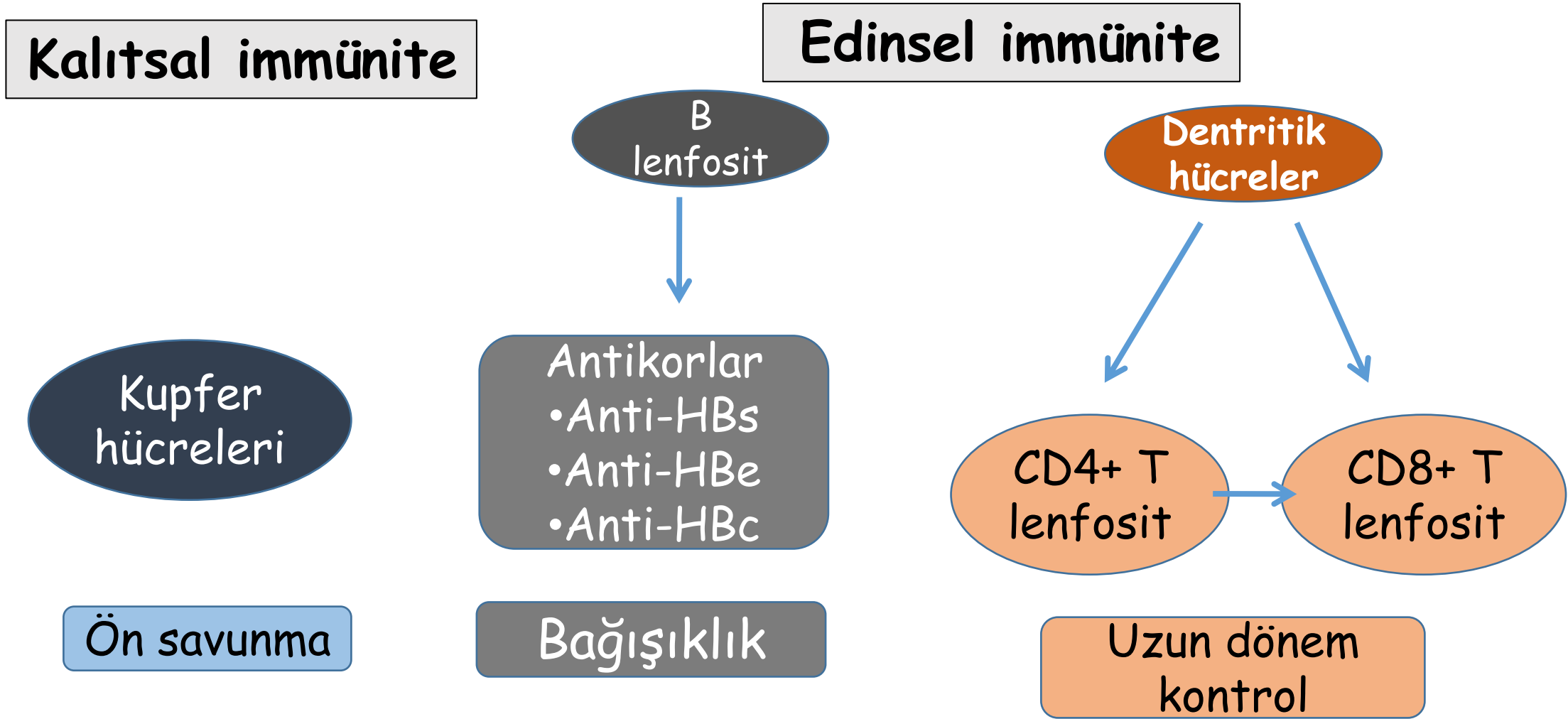
- **HBsAg: Pozitif**
- HBeAg: Negatif
- Anti-HBc: Pozitif
- Anti-HBe: Pozitif
- **Anti-HBs: Negatif**
- Anti HCV: Negatif
- **HBV DNA Pozitif**

HBV Hastalık Doğal Seyri

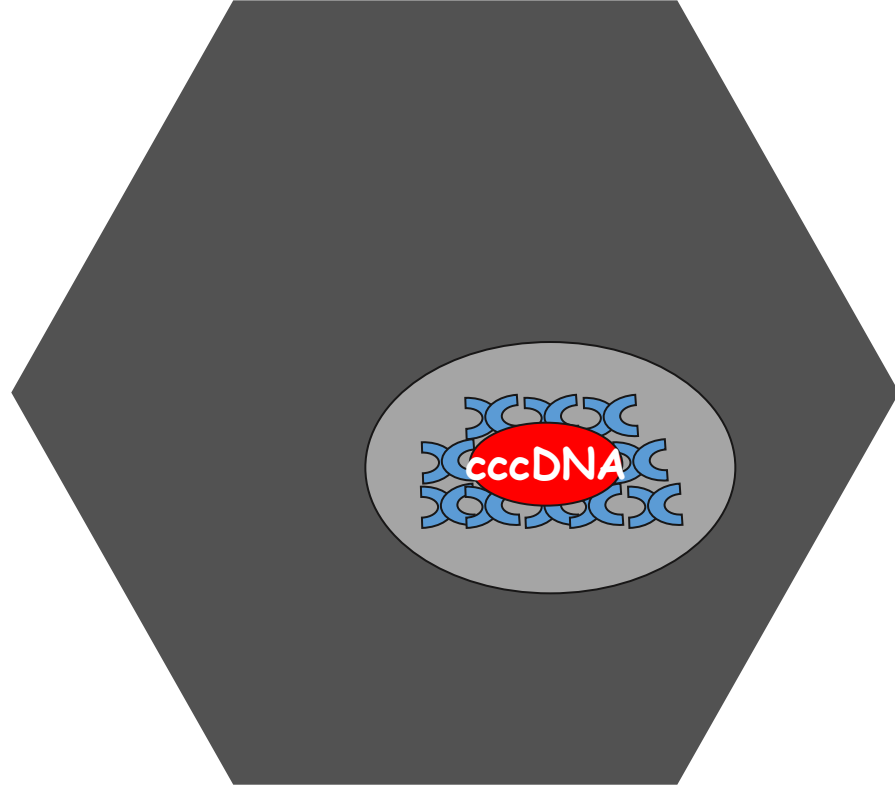


Fattovich, et al. Gastroenterology 2004
Perrillo, et al. Hepatology 2001

İmmün Sistem ve HBV

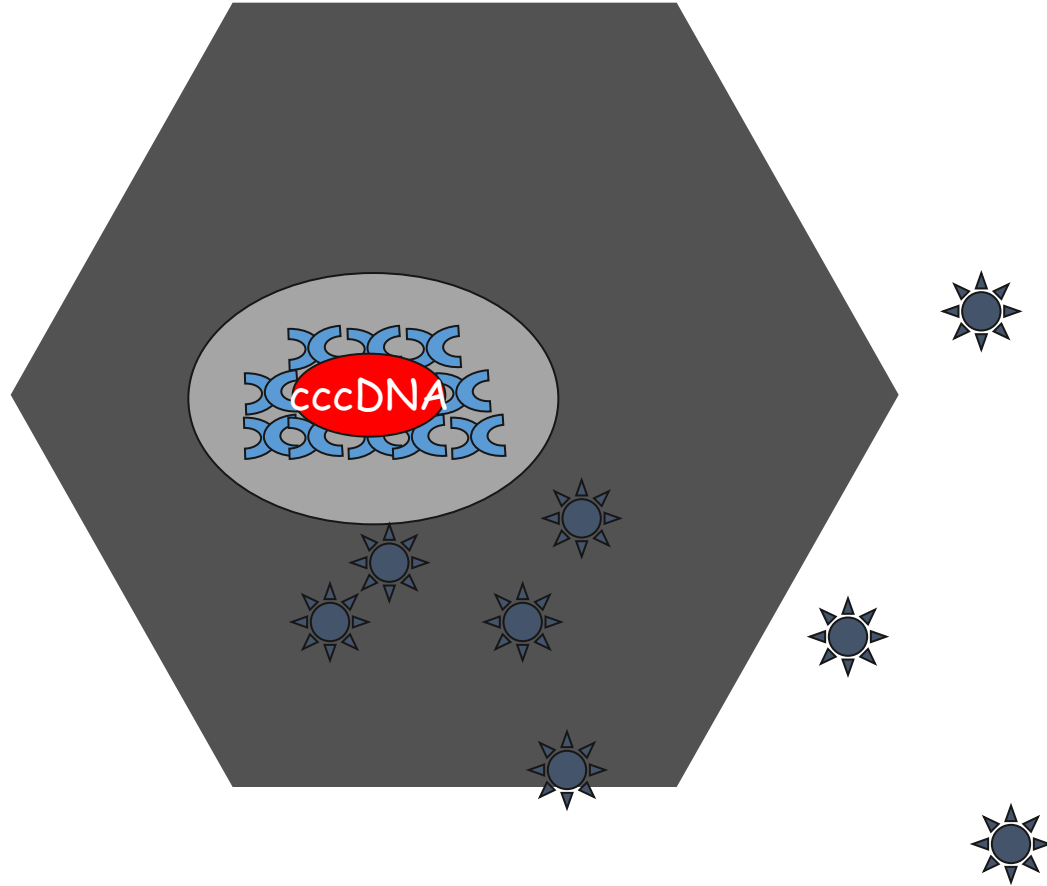


HBV infeksiyonundan kurtulmak gerçekten mümkün mü?

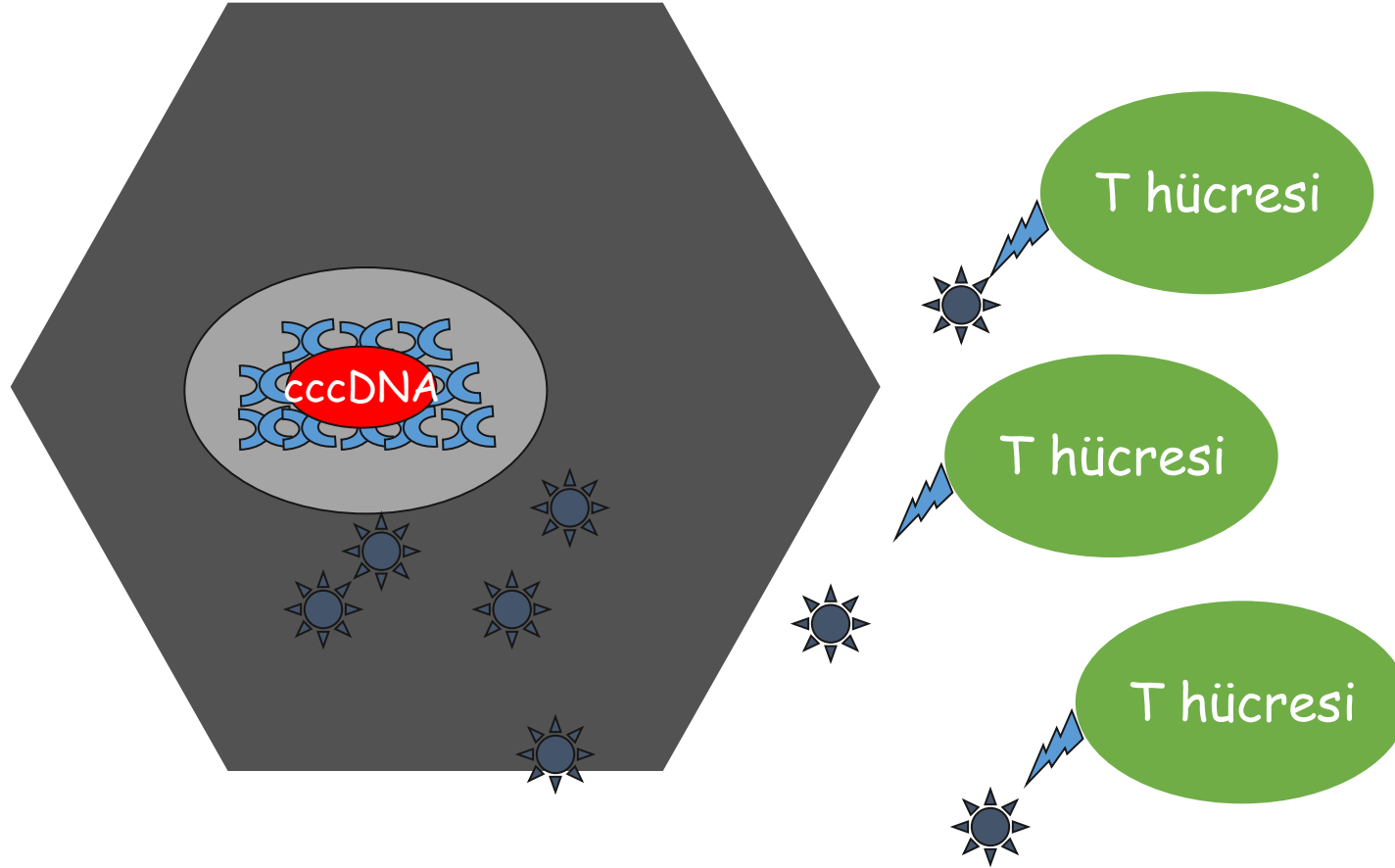


- İmmün kontrol—Klirens olmaz
- "İyileşmiş HBV" yanlış tanım! —HBV DNA halen KC'de

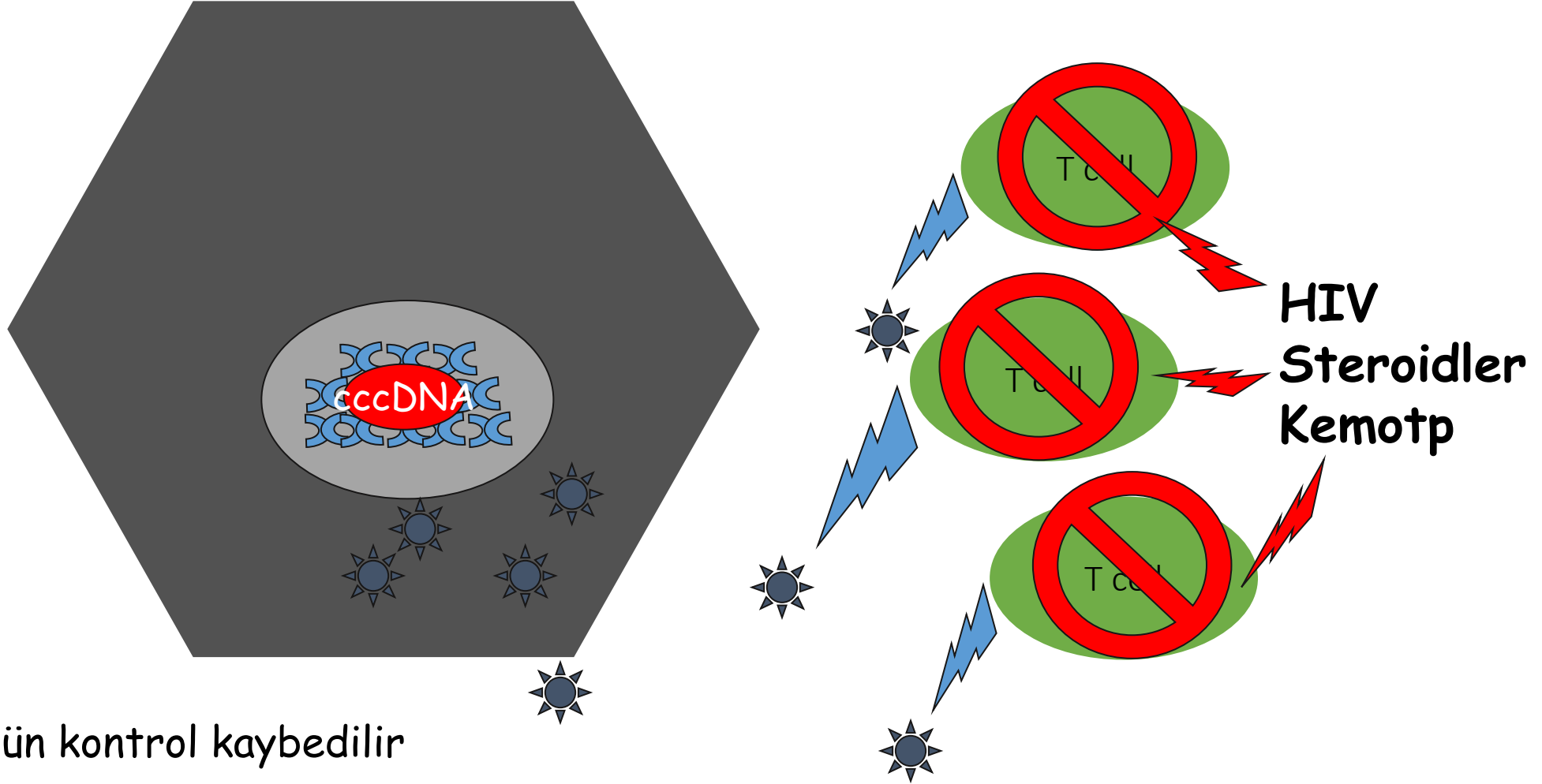
HBV infeksiyonundan kurtulmak gerçekten mümkün mü?



HBV infeksiyonundan kurtulmak gerçekten mümkün mü?

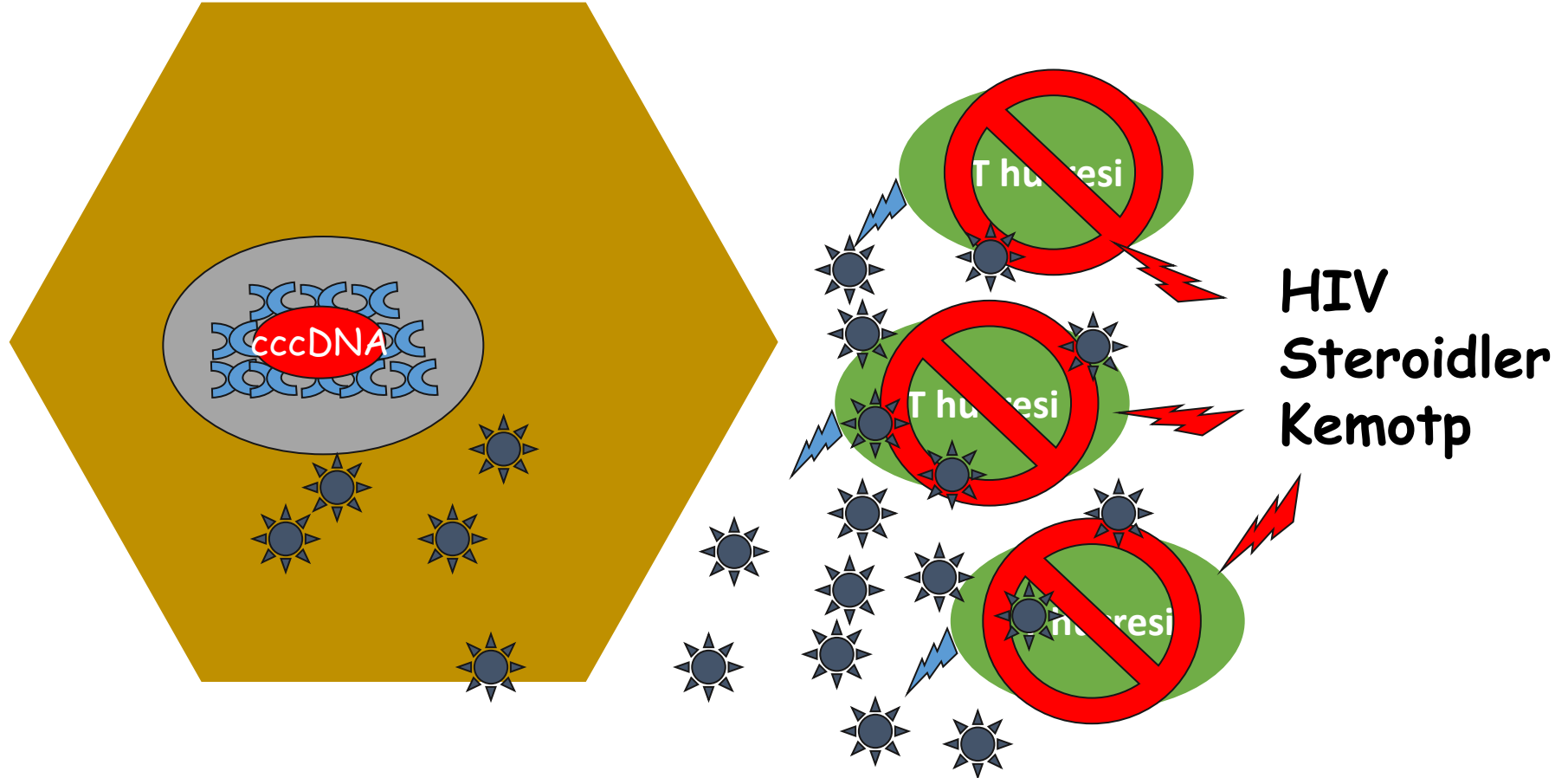


İmmün süpresyon ortaya çıkar

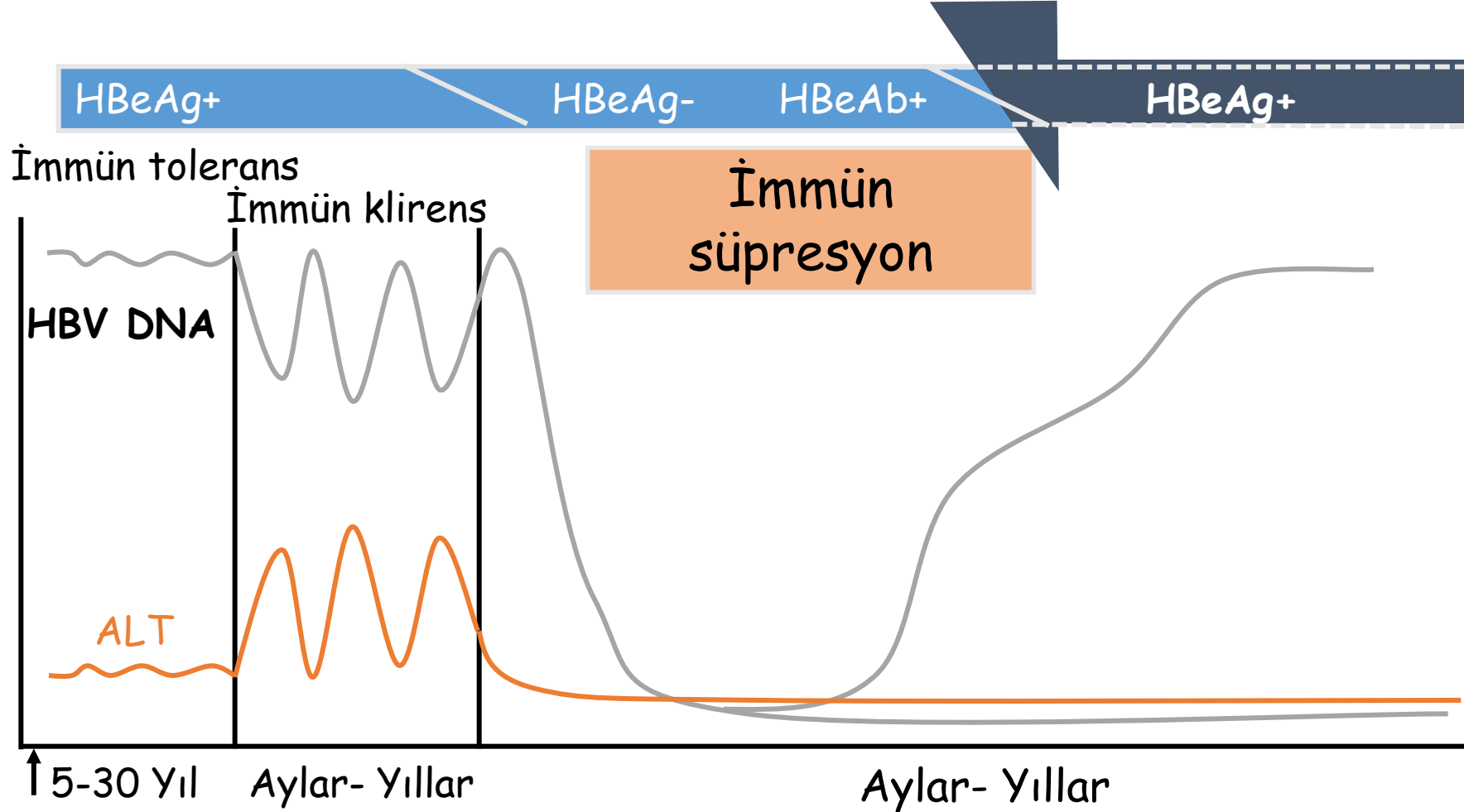


- İmmün kontrol kaybedilir
- İmmün rekonstitüsyon ve immün- ilişkili KC hasarı

İmmün kontrol → immün klirens değil
Karaciğerde hasar



HBV Reaktivasyonu



HBV Reaktivasyonu

Tanım

- İnaktif veya "iyileşmiş" bir hastada immün kontrol kaybı
- İmmün rekonstitüsyon esnasında ya da sonrasında ani ortaya çıkan, veya artan viral replikasyon ve karaciğer hasarı olur

Klinik

- ✓ Subklinik → ağır /fatal hepatite kadar farklı seyir
- ✓ HBV DNA yükselme ± HBeAg ortaya çıkması
- ✓ ALT artış
- ✓ Antiviral tedaviye rağmen KC yetmezliği /ölüm gelişebilir

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.

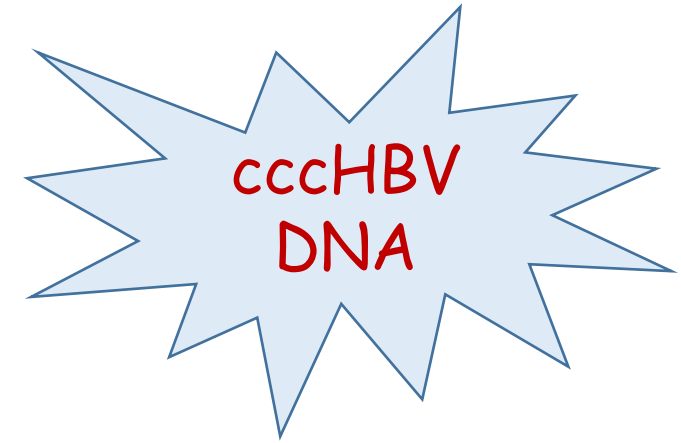
HBV Reaktivasyonun Nedenleri

- ❖ Spontan
- ❖ İlerleyici immün yetmezlik (HIV infeksiyonu)
- ❖ Antiviral tedavinin ani kesilişi
- ❖ Kanser kemoterapisi
- ❖ Otoimmün veya allerjik hastalıklarda immün süpresyon tedavisi
- ❖ Transplantasyon
 - Kemik iliği
 - Böbrek, kalp, akciğer
 - Karaciğer (greftte reaktivasyon)

HBV Reaktivasyonu

❖ %14-67 sıklıkla

- ✓ Hemato-onkolojik malignitesi
 - Lenfoma; Yeo et al, %44 hepatit
 - %44 HBV reaktivasyonu
- ✓ Kök hücre nakli olanlarda
 - Lau et al > %50
 - Ho et al %60



Hoofnagle J, et al. Ann Intern Med 1982
Steinberg J, et al. J Med Virol 2000
Lubel JS, et al. J Gastroenterol Hepatol 2010

HBV Reaktivasyon Görülme Sıklığı: Solid Tümörler

- ✓ Kemoterapi alan HBsAg-pozitif meme kanseri hastası
 - HBV-bağlı akut hepatit: % 21
 - Dikkatli HBV DNA izlemi → 41% HBV reaktivasyonu saptanabilir
 - ALT piki görüldüğünde HBV DNA saptanamayabilir.
- ✓ Diğer solid tümörlere ilişkin veri az

Flare olursa:

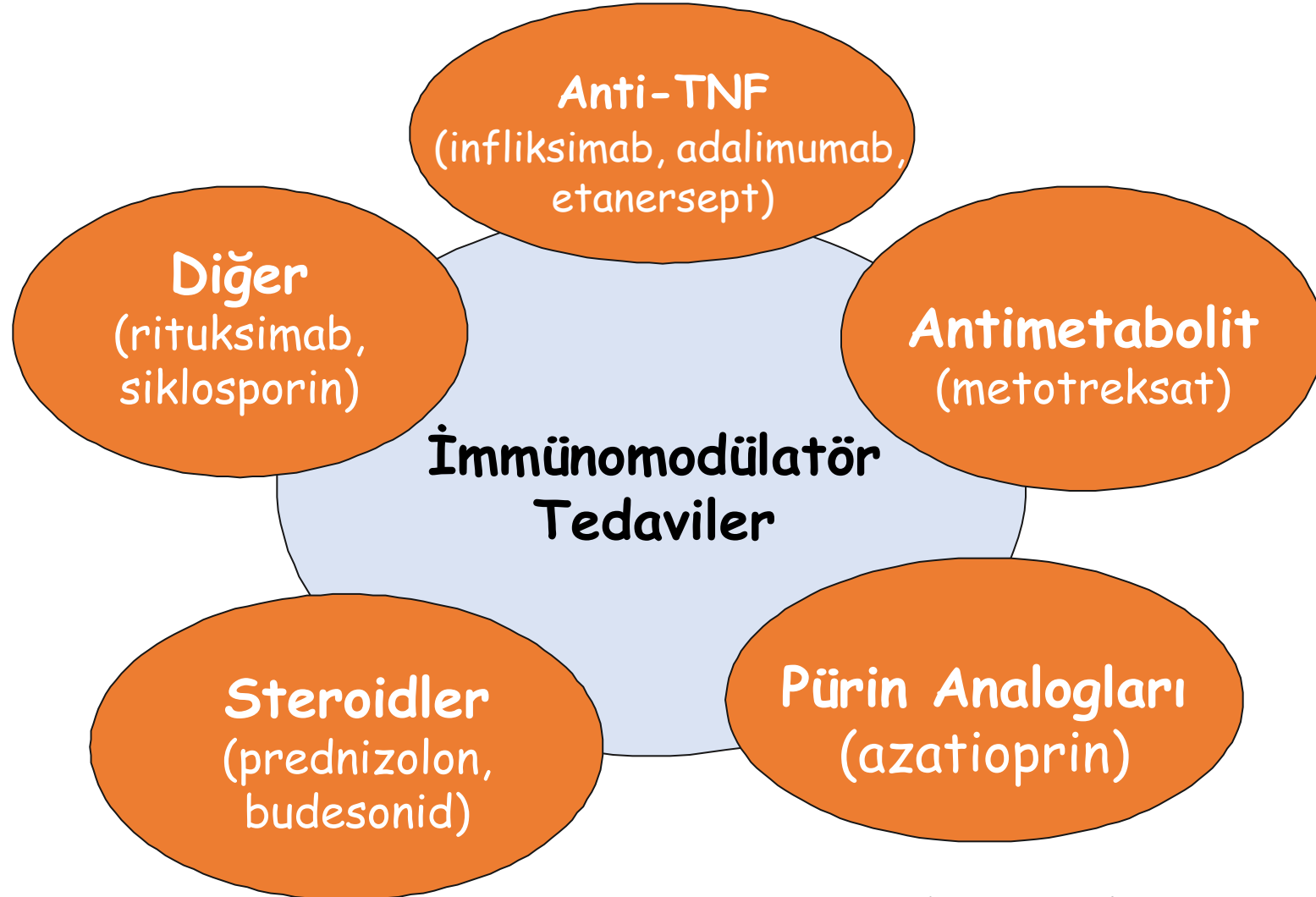
% 35 kemoterapi kesilir

% 35 kemoterapi erken sonlandırılır

1. Kim MK, et al. Korean J Intern Med. 2007;22:237-43.

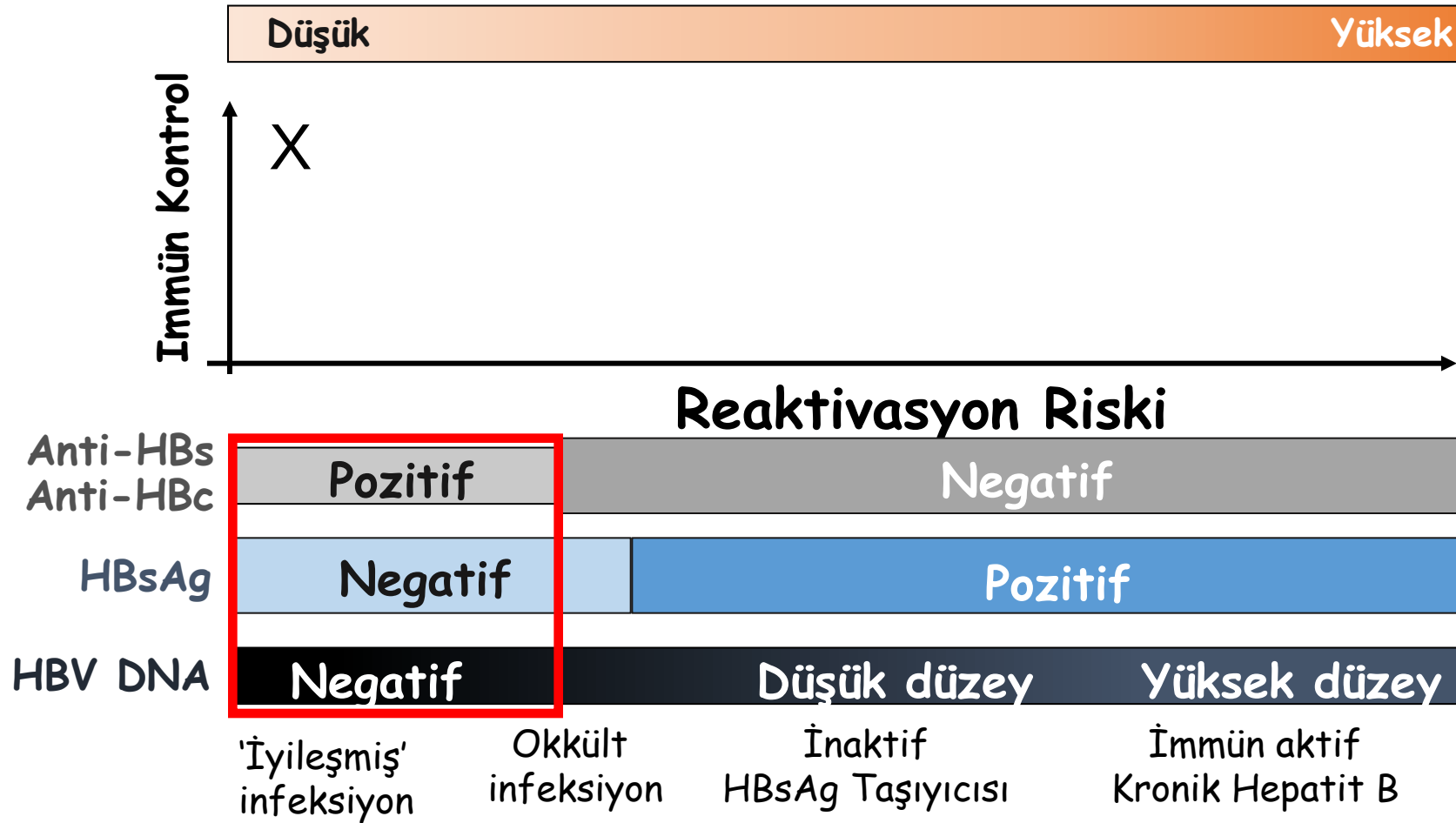
2. Yeo W, et al. J Med Virol. 2003;70:553-61.

İmmünomodülatör ilaçlar ve HBV reaktivasyonu



HBV Reaktivasyonu- Risk Değerlendirmesi

İlacın immünosüpresyon potansiyeli



HBV Reaktivasyonu

Profilaksi ve Tedavisi



HBV Reaktivasyonunun Önlenmesi

- HBV taraması
- Preventif antiviral tedavi
 - Profilaktik
 - Preemptif
- Terapötik antiviral tedavi

Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections

Version 1.2013

NCCN.org

[Continue](#)

NIH Public Access

Author Manuscript

Biol Blood Marrow Transplant. Author manuscript; available in PMC 2011 May 27.

Published in final edited form as:

Biol Blood Marrow Transplant. 2009 October ; 15(10): 1143–1238. doi:10.1016/j.bbmt.2009.06.019.

Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplant Recipients: A Global Perspective

Recommendations of the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR®), the National Marrow Donor Program (NMDP), the European Blood and Marrow Transplant Group (EBMT), the American Society of Blood and Marrow Transplantation (ASBMT), the Canadian Blood and Marrow Transplant Group (CBMTG), the Infectious Disease Society of America (IDSA), the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), the Association of Medical Microbiology and Infectious Diseases Canada (AMMI), and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Marcie Tomblyn, Tom Chiller, Hermann Einsele, Ronald Gress, Kent Sepkowitz, Jan Storek, John R Wingard, Jo-Anne H Young, and Michael A Boeckh

ORIGINAL ARTICLE

Antiviral prophylaxis in patients with solid tumours and haematological malignancies—update of the Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO)

Michael Sandherr¹ · Marcus Henrich² · Marie von Lilienfeld-Toal³ · Gero Maschke⁴ ·
Silke Neumann⁵ · Olaf Penack⁶ · Lena Bihl^{7,8} · Oliver A. Cornely^{7,9}

Özel Konaklarda ve Özel Durumlarda Kronik Hepatit Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşısı Raporu

*Management of Chronic Hepatitis in Special Hosts and Special Situations: A Consensus
Report of the Study Group for Viral Hepatitis of the Turkish Society of Clinical
Microbiology and Infectious Diseases*

İmmünosüpresif Tedavi Öncesi Tarama Önerileri

	HBV taraması önerilen gruplar	Önerilen HBV testleri
AASLD 2009	Risk grupları olan kişiler	HBsAg ve Anti HBc IgG
APASL 2015	İmmünosüpresif tedavi gereken kişilere	HBsAg, rituksimab veya anti tnf-alfa gereken durumlarda Anti HBc IgG
EASL 2012	İmmünosüpresif tedavi gereken kişilere	HBsAg ve Anti HBc IgG
CDC 2008	İmmünosüpresif tedavi gereken kişilere	HBsAg ve Anti HBc IgG, Anti-HBs
ASCO 2010	Yüksek risk grupları, yoğun İmmünosüpresif tedavi alan	HBsAg +/- Anti HBc IgG
AGA 2015	İmmünosüpresif tedavi gereken kişilere	HBsAg ve Anti HBc IgG

HBV Reaktivasyonuna Yaklaşım

- Kemo-immünosüpresif tedaviyi sonlandır
- Semptomatik tedavi
- Spontan düzelme
- Antiviral tedavi
 - Tenofovir
 - Entekavir

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
- Tüm antiviraller proflaksi uygulanmayan koldan üstün bulunmuş
 - OR: 0.00 (95%, CI: 0.00~0.04)
- En çok etkili ilaç tenofovir: (%95 CI 0.06~0.14); en az etkili lamivudin

SONUÇ: En potent ilaçlar **tenofovir** ve **entekavir**

EASL-2012: HBV proflaksisinde antiviral seçimi

- HBsAg (-) → anti-HBc (+) → HBV DNA (+) → tedavi
- HBsAg (-) → anti-HBc (+) → HBV DNA (-) → izlem
 - **Rituksimab**, kombine rejimler alanlara ve KİT hastalarına tedavi
 - 1-3 ayda bir ALT ve HBV DNA testi
 - yapılamıyorsa anti-HBs (+) olgular hariç tedavi
 - Tedavi süresi > 12 ay: entekavir veya tenofovir
- Anti-HBc (+) vericiden → HBsAg (-) karaciğer transplantasyon alıcılarına lamivudin proflaksisi

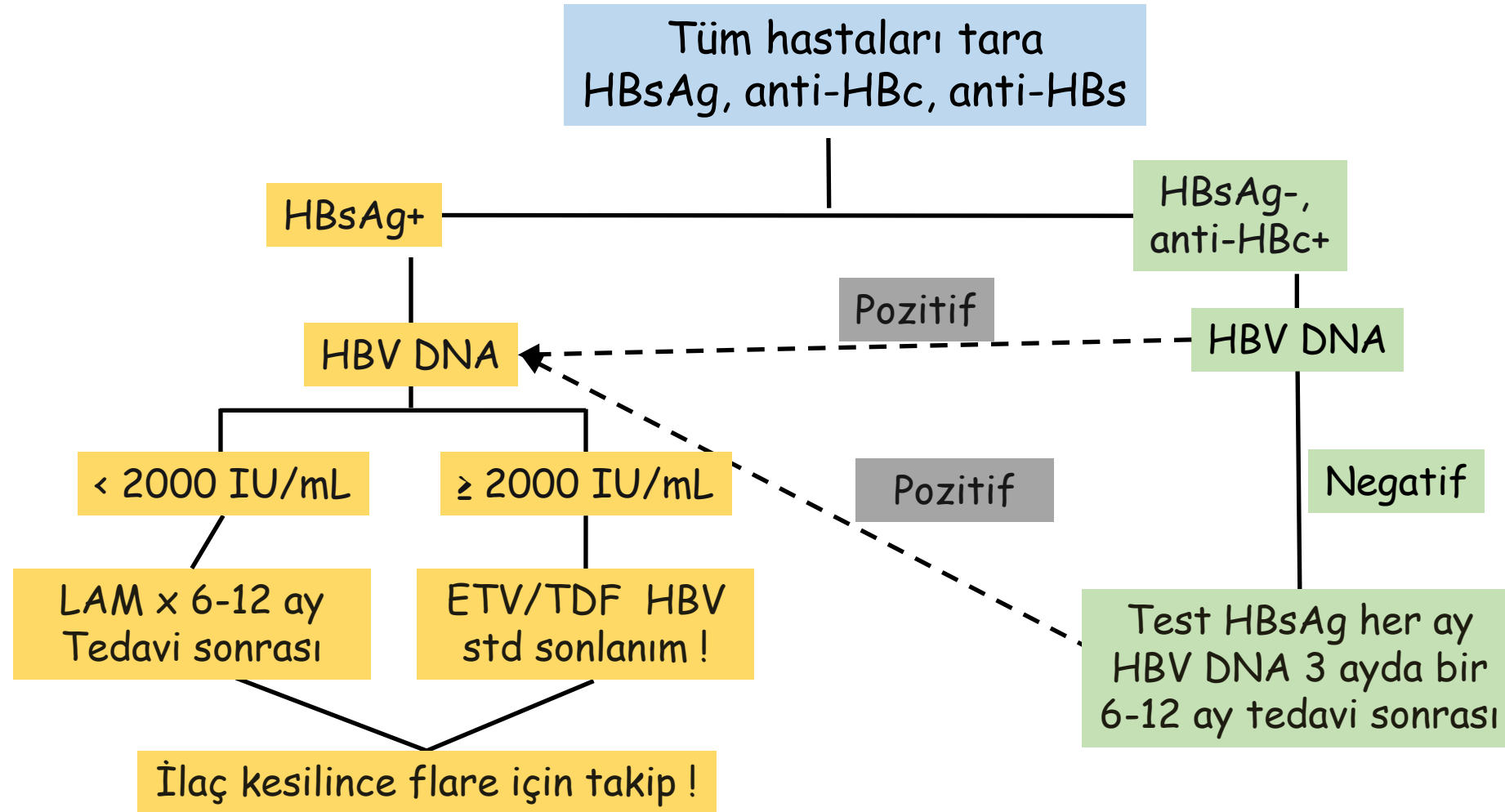
SUT-2015

- İmmünosüpresif 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 günde 100 mg lamivudin veya 600 mg telbivudin veya 245 mg tenofovir veya 0,5 mg entekavir kullanılabilir.

SUT-2015

- HBsAg negatif olduğu durumlarda HBV DNA pozitifliği ve/veya anti HBc pozitifliği durumlarında İmmünosüpresif ilaç tedavisi veya sitotoksik kemoterapi veya monoklonal antikor tedavisi uygulanmakta olan hastalara ALT yüksekliği ve karaciğer biyopsisi koşulu aranmaksızın lamivudin veya telbivudin veya tenofovir veya entekavir kullanılabilir. Söz konusu tedavilerin bitiminden sonraki en fazla 12 ay boyunca da antiviral kullanılabilir

Özet: Yönetim



*UYARILAR:

- Yüksek risk: anti-HBs negatif ileri yaş erkek → Ön tedavi düşünülebilir

HBV Reaktivasyonu: Özet

- HBV reaktivasyonu giderek artan sıklıkta görülmektedir
- Reaktivasyon bir çok nedene bağlı olabilir
- Daha güçlü immünosüpresyon kullanılmasıyla sadece anti-HBc pozitif olan hastalarda da görülebilir
- İmmünosüpresyonun olacağı durumlarda HBV için tarama rutin olarak yapılmamaktadır
- HBV reaktivasyonu profilaktik olarak uygulanan antiviral ajanlarla önlenabilir
- Entekavir, tenofovir ile morbidite ve mortalite azalmakta

Hoofnagle JH. Hepatology. 2009;49(5):156-165

Lok ASF & McMahon BJ. Hepatology 2009;50(3):1-36

Keefe EB et al Clin Gastroenterol Hepatol 2008;6:1315-1341

İSTANBUL
KÜLTÜR
SANAT
VAKFI
IKSV
BIENAL

a good neighbour

15th Istanbul Biennial

16 September – 12 November 2017



Sanatla ve sağlıkla kalın....

