



Farklı Serolojik Profillerle Seyreden KHB İmmunsupresif Zor Olgum

Nesrin Türker

İKÇÜ Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Hepatit B Virüs reaktivasyonu (HBVr)

- İnflamatuar, otoimmün ve malign hastalıkların tedavisinde immünsüpresif ilaç kullanımı her geçen gün artmaktadır
- HBVr, sıklıkla uzun süreli immünsüpresif ilaç tedavisinin tetiklediği ve potansiyel olarak akut karaciğer yetmezliğine neden olabilen ciddi bir durumdur
- Daha çok HBsAg ve Anti HBc pozitif kişilerde görülmekte
- HBsAg negatif ve Anti Hbc pozitif olan kişilerde de görülmektedir

Immunosuppressive therapy and the risk of hepatitis B reactivation: Consensus report

Bilgehan Aygen¹, Ahmet Muzaffer Demir², Mahmut Gümüş³, Oğuz Karabay⁴, Sabahattin Kaymakolu⁵, Aydın Şeref Köksal⁶, İftihar Köksal⁷, Necati Örmeci⁸, Fehmi Tabak⁹

¹Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Erciyes University School of Medicine, Kayseri, Turkey

HBV Reaktivasyonu

HBsAg pozitif, HBVDNA pozitif hastalarda → HBVDNA'da artış

HBsAg pozitif, HBVDNA negatif hastalarda → HBVDNA'nın pozitifleşmesi

HBsAg negatif, Anti-HBc pozitif hastalarda → HBsAg pozitifleşmesi yada HBsAg negatif kalırken HBVDNA pozitifleşmesi

6. The reactivation risk rate by immunosuppressive agents
7. How to screen for the risk of hepatitis B reactivation
8. How to administer prophylaxis for hepatitis B reactivation and which agents should be used
9. How to treat a reactivated patient

At the end of the consensus report, an algorithm summarizing the approach for treating patients with the risk of

hepatitis B core antigen (HBsAg) positivity, HBsAg total hepatitis B core antigen-antibody (anti-HBc) positivity, and 31.9% antibodies against HBsAg (anti-HBs) positivity was detected (1). According to these rates, there were 2,060,000 HBsAg-positive adults in Turkey in 2010 (2). These results indicate that HBV is moderately frequent in Turkey. HBV accounts for approximately 40%-45% of chronic hepatitis and liver cirrhosis cases; and together with hepatitis D virus, the ratio reaches up to half of the patients. A total of 15,760,000 individuals correspond-

Klavuzlara göre Hepatit B reaktivasyonu

	KHB reaktivasyonu	HBsAg negatif kişide reaktivasyon
Başlangıç seroloji	HBsAg+, Anti HBc+	HBsAg-, Anti HBc+
AASLD 2018(6)	-Başlangıç HBV DNA bilinmiyorsa: HBV DNA:>10.000 IU/mL -Başlangıç HBV DNA biliniyor, ancak saptanamayacak düzeyde ise: HBV DNA >1000 IU/mL -Başlangıç HBV DNA biliniyor ve saptanabilen düzeyde ise: HBV DNA >100 kat artış	-HBV DNA'nın saptanabilir düzeye gelmesi veya -HBsAg'nin yeniden pozitifleşmesi
AGA 2015(7)	-Başlangıç HBV DNA bilinmiyorsa: Klavuzda açıkça tanımlanmamış -Başlangıç HBV DNA biliniyor, ancak saptanamayacak düzeyde ise: HBV DNA'nın saptanabilir düzeye gelmesi -Başlangıç HBV DNA biliniyor ve saptanabilen düzeyde ise: >10 kat artış	-HBV DNA'nın saptanabilir düzeye gelmesi veya -HBsAg'nin yeniden pozitifleşmesi
APASL 2016(8)	-Başlangıç HBV DNA bilinmiyorsa: HBV DNA>20.000 IU/mL -Başlangıç HBV DNA biliniyor, ancak saptanamayacak düzeyde ise: HBV DNA >100 IU/mL -Başlangıç HBV DNA biliniyor ve saptanabilen düzeyde ise: HBV DNA >100 kat artış	-HBV DNA'nın saptanabilir düzeye gelmesi veya -HBsAg'nin yeniden pozitifleşmesi

Seminar



JOURNAL
OF HEPATOLOGY

Yeni sınıf immunsupresan ve immunmodülatörlere bağlı HBV-r değerlendirildiği sistematik derleme, meta-analiz ve uzman görüşü

AMAÇ: Birçok hastalığın tedavisinde kullanılan yeni sınıf immünosupresanlar ve immunmodülatörlerin kullanımında HBVr gelişme riskini belirlemek ve profilaktik antiviral kullanımının bu riski azaltmadaki etkisini analiz etmek

Chemotherapy; Antiviral prophylaxis; Hepatitis flares.

Received 7 March 2022; received in revised form 1 July 2022; accepted 6 July 2022; available online 16 July 2022

immunomodulatory therapies and developed guidance on NA prophylaxis. An expert panel reviewed the data and categorised the risk of HBVr associated with each class of drugs into low (<1%), intermediate (1-10%), and high (>10%). Our search uncovered 59 studies, including 3,424 HBsAg+ and 5,799 HBsAg-/anti-HBc+ patients, which met our eligibility criteria. Based on medium-high quality evidence, immune checkpoint inhibitors, tyrosine kinase inhibitors, cytokine inhibitors, chimeric antigen receptor T-cell immunotherapies, and corticosteroids were associated with high HBVr risk in HBsAg+ patients; cytokine inhibitors, chimeric antigen receptor T-cell immunotherapies, and corticosteroids with intermediate risk in HBsAg-/anti-HBc+ patients; and anti-tumour necrosis factor agents and immune checkpoint inhibitors with low risk in HBsAg-/anti-HBc+ patients. Provisional recommendations are provided for drugs with low quality evidence. NA prophylaxis is recommended when using drugs associated with a high HBVr risk, while monitoring with on-demand NAs is recommended for low-risk drugs – either approach may be appropriate for intermediate-risk drugs. Consensus on definitions and methods of reporting HBVr, along with inclusion of HBsAg+, and HBsAg-/anti-HBc+ patients in clinical trials, will be key to gathering reliable data on the risk of HBVr associated with immunosuppressive or immunomodulatory therapies. © 2022 European Association for the Study of the Liver. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

¹Academic Department of Gastroenterology, National and

Introduction

- ✓ Son yıllarda yayınlanmış olan rehberlerin çoğu herhangi bir immunsupresif/immunomodülatör tedavi alacak tüm hastalarda HBV taraması önermekte
- ✓ Çoğu HBsAg ve AntiHBc bakılmasını önermekte

TABLE 3. Recommendations for HBV screening prior to immunosuppressive or immunomodulatory therapies.

Society, year ^{Ref}	Whom to screen	HBV screening tests
American Gastroenterological Association, 2015 ¹¹	High risk of HBV infection per CDC guidelines Therapies with moderate-high risk of HBVr	HBsAg and anti-HBc HBV DNA if either positive
European Association for the Study of the Liver, 2017 ⁶	Any immunosuppressive or chemotherapy	HBsAg, anti-HBc, anti-HBs
American Association for the Study of Liver Diseases, 2018 ¹²	Any immunosuppressive, cytotoxic or immunomodulatory therapy	HBsAg, anti-HBc
American Society of Clinical Oncology, 2020 ⁷	Any systemic anti-cancer therapy	HBsAg, anti-HBc, anti-HBs
Asian Pacific Association for the Study of the Liver, 2022 ⁸	Any immunosuppressive therapy	HBsAg, anti-HBc, anti-HBs
European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2018 ^{10 *}	Anti-TNF, anti-CD20, anti-CD52	HBsAg and anti-HBc
American Academy of Dermatology, 2019 ^{9 *}	Anti-TNF, anti-IL12, IL13, IL17	HBsAg, anti-HBc, anti-HBs
American College of Rheumatology, 2021 ^{82 *}	Disease-modifying antirheumatic drugs	HBsAg and anti-HBc
Authors of current article	Any immunosuppressive or immunomodulatory therapy	HBsAg and anti-HBc HBV DNA if HBsAg+, optional if HBsAg-/anti-HBc+ Anti-HBs optional

Anti-HBc, anti-hepatitis B core antibody; anti-HBs, anti-hepatitis B surface antibody; HBVr, HBV reactivation.

*Recommendations for specific therapies evaluated.

Table 10. HBVr risk associated with immunosuppressive or immunomodulatory therapies without NA prophylaxis.

Therapy	HBsAg+ patients		HBsAg-/anti-HBc+ patients	
	n/N	Pooled risk (95% CI) or overall percent	n/N	Pooled risk (95% CI) or overall percent
Anti-TNF		n.a.	16/1564	1% (1-2%)
Immune check point inhibitors	6/56	11% (5-22%) ¹	2/1,006	0% (0-1%)
Tyrosine kinase inhibitors	20/189	11% (7-16%)	0/72	0%*
Cytokine inhibitors	16/45	36% (23-50%)	6/235	3% (1-6%)
T cell-depleting agents	4/42	9.5%*	0/34	0%*
CAR T-cell immunotherapy	-	Unknown ²	4/112	4% (1-9%)
Corticosteroids	8/72	11%*	41/2138	3% (1-6%)
Anti-proliferative agents	9/50	18%*	0/37	0%*
Alkylating agents	17/133	13%*	0/8	0%*
Calcineurin inhibitors	1/4	25%*	14/137	10%*
mTOR inhibitors	4/26	15%*	-	Unknown
Janus kinase inhibitors	-	Unknown	30/213	14%*

Anti-HBc+, anti-hepatitis B core antibody positive; CAR, chimeric antigen receptor; HBVr, HBV reactivation.

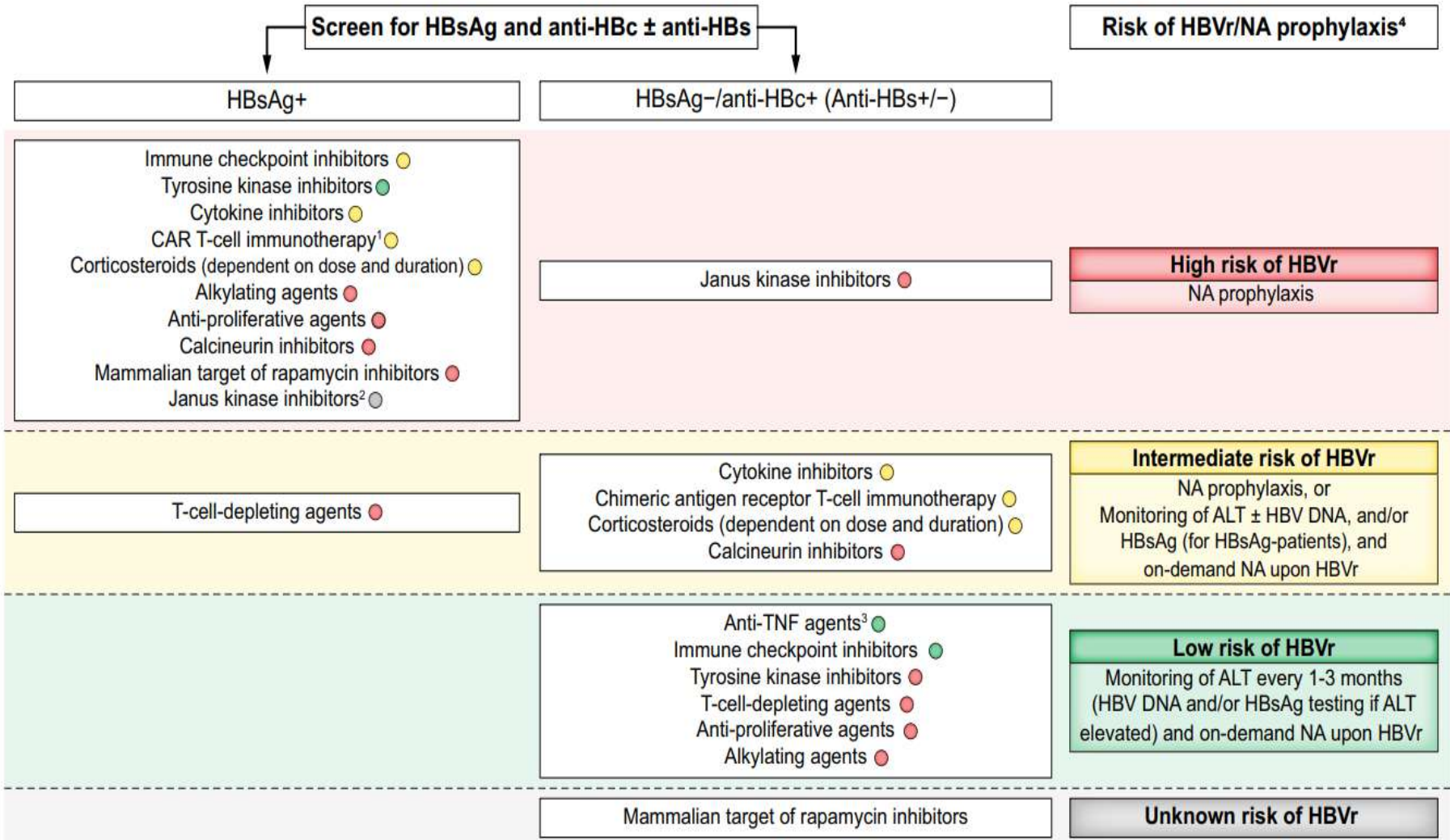
Pooled risks (95% CIs) are provided for therapies where there were sufficient studies to conduct meta-analysis; overall percent are presented for other therapies (n: number of patients with HBVr, N: number of patients received therapy). There was no significant heterogeneity in any of the below pooled risks, except for that of corticosteroids in HBsAg-/anti-HBc+ patients.

¹Pooled HBVr risk was 2% (95% CI 0-7%) in 1,001 HBsAg+ patients receiving NA (heterogeneity, $p < 0.01$).

²Pooled HBVr risk was 11% (95% CI 5-22%) in 57 HBsAg+ patients receiving NA (heterogeneity, $p = 0.81$).

*HBVr data based on low quality evidence.

Recommended management in patients who will be receiving immunosuppressive or immunomodulatory therapies*



Strength of evidence⁸⁷

● High	● Moderate	● Low	● Insufficient
a) ≥3 available studies, b) A total of >100 patients, c) Pooled HBVr rate without significant heterogeneity	Two conditions fulfilled	One condition fulfilled	No available data

Risk of HBVr	High	Intermediate	Low
HBVr rate in patients without NA prophylaxis	>10%	1-10%	<1%

Hepatitis B virus reactivation associated with new classes of immunosuppressants and immunomodulators: A systematic review, meta-analysis, and expert opinion

George V. Papatheodoridis^{1,†}, Vasileios Lekakis^{1,†}, Thodoris Voulgaris^{1,†}, Pietro Lampertico^{2,3}, Thomas Berg⁴, Henry L.Y. Chan⁵, Jia-Horng Kao⁶, Norah Terrault⁷, Anna S. Lok^{8,*.#}, K. Rajender Reddy^{9,*.#}

Buradaki önerileri özetleyecek olursak;

HBsAg pozitif hastalarda;

- ✓ İmmun Kontrol Noktası İnhibitörleri
- ✓ Tirozin Kinaz İnhibitörleri
- ✓ Sitokin İnhibitörleri
- ✓ CAR-T hücre immunoterapileri
- ✓ Kortikosteroidler

HBV-r açısından yüksek riskli

HBsAg negatif, Anti-HBc pozitif hastalarda;

- ✓ Sitokin İnhibitörleri
- ✓ CAR-T hücre immunoterapileri
- ✓ Kortikosteroidler

HBV-r açısından orta riskli

OLGU

- 61 yaş kadın olgu
- 2008 yılında sol retrobulber kitle NHL tanıları ile 8 kür R-CHOP tedavisi almış
- Bu dönemde; -HBsAg negatif AntiHBcIgG bakılmamış
 - AntiHBs pozitif
 - AntiHCV negatif
- Hematoloji Kliniği tarafından hepatit B profilaksisi için danışılmamış ek tetkik istenmemiş ve profilaksi başlanmamış
- Bu dönemde hastanın izleminde bir problem yok

2018 yılında Hematoloji poliklinik başvuru

- 10 yıldır remisyonda olan hasta
- Bilateral molar bukkal bölgelerde cilt altında nodüler dansiteler
- Akciğerde bilateral nodüller
- Batında parakaval alanda lenfoma tutulumu

NÜKS NHL

nodları

Enfeksiyon Hastalıkları konsültasyonu

- 10 yıl önce 8 kür R-CHOP tedavisi almış olan hasta yeni tanı marjinal zon lenfoma olarak interne edilmiştir, Rituksimab tedavisi planlanmaktadır
- HBsAg negatif
- AntiHBcIgG pozitif
- AntiHBs pozitif
- AST:18 U/L
- ALT:13 U/L

Hastaya entekavir ted
başlanıyor

- Hastanın kemoterapileri Mayıs 2019'a dek devam ediyor
- Tedavi sonlandıktan sonra hasta düzenli kontrollere gelmese de entekavir tedavisini yaklaşık 1 yıl kullanmış (Mayıs 2020'ye dek)
- Hastanın bu dönemde en son bakılan serolojisi (Mayıs 2019'da)
 - ✓ HBsAg negatif
 - ✓ AntiHBcIgG pozitif
 - ✓ AntiHBs pozitif
- Hastanın bu dönemdeki izleminde KCFT yüksekliği yok

- Diffüz büyük B hücreli Lenfoma açısından remisyonunda olan hastanın Mayıs 2020- Nisan 2021' e dek hastane başvurusu yok

Nisan 2021'de (1 yıl sonra)

- ✓ Sırtta yeni gelişen 3x5 cm boyutlarında nüks kitle tanısı ile Hematoloji polikliniğine tekrar başvuruyor
- ✓ Doku tanısı CİLT ALTI KİTLE / TRU-CUT BİYOPSİ:
- ✓ B HÜCRELİ NONHODGKİN LENFOMA İNFİLTRASYONU ile uyumlu

01.06.2021

- 3.kez kemoterapi (R-GDP [rituksimab, gemsitabin, sisplatin, deksametazon]) başlanıyor
- Bu dönemde hastanın bakılan Hepatit serolojisi;
 - ✓ HBsAg: Negatif
 - ✓ AntiHBcIgG: Negatif
 - ✓ AntiHBcIgM: Negatif
 - ✓ **AntiHBs: Pozitif (227 U/L)**
 - ✓ AntiHCV: Negatif
 - ✓ AntiHIV : Negatif

Hematoloji tarafından hasta Hepatit B bağışık olarak değerlendirilerek enfeksiyon görüşü alınmıyor

- Yaklaşık 1 yıl (01.06.21-31.05.22) aralıklı olarak → 4 kür R-GDP alıyor
- 01.06.2022'den itibaren → Lenalidomid + Deksametazon 24 mg/gün
- Hastanın izleminde KCFT yüksekliği yok, klinik stabil

Ağustos 2022'de Acil Servis'e başvuru

- NHL tanılı hasta **bulantı**, halsizlik, **epigastrik bölgede hassasiyet** şikayetleri ile başvuruyor
- Genel durum iyi, bilinç açık, koepere, **ikterik** görünümde
- Kusma, ateş, üşüme , titreme yok, rebound, defans yok
- Dış merkezde çekilen USG'de koledokta 10mm safra taş

Ağustos 2022'de Acil Servis'e başvuru

- WBC:6260 (%68 PNL)
- CRP:56
- **AST:159 U/L**
- **ALT:259 U/L**
- LDH: 418 U/L
- ALP:264U/L
- **T.Bilirubin:9.2 mg/dL**
- **D.Bilirubin:6.3 mg/dL**
- Batın USG: Üst batın solid organlarda acil sonopatoloji izlenmedi, safra kesesi lümeninde milimetrik birkaç adet taş mevcut. Kese transvers çapı olağan duvar kalınlığı hafif artmış safra yolları olağan

Hasta koledokolithiazis ön tanısı ile Gastroenteroloji Servisine yatırılıyor

18.08.2022/21.08.2022 tarihleri arasında
Gastroenteroloji servisinde takip ediliyor

- Endoskopik USG: Koledokolithiazis, ERCP önerilir
- ERCP: Koledok distalindeki 8mm çapındaki taş ekstrakte ediliyor
- **HBsAg :Pozitif**
- AntiHBs: Negatif
- AntiHBcIgM: Negatif
- AntiHBcIgG: Negatif
- AntiHCV:Negatif
- AntiHIV:Negatif

HBVDNA isteniyor
Hasta taburcu ediliyor

28.09.2022'de tekrar Acil Servis'e başvuruyor

- Halsizlik, üşüme, titreme, ateş ,
- Sağ üst kadranda hassasiyet, Murphy ?, skleralar ikterik
- Yaklaşık 1 hafta önce ERCP öyküsü +
- WBC:18000(%73PNL)
- CRP:287
- AST:1224U/L
- ALT:1268 U/L
- T.Biluribin:10.9 mg/dL
- D.Biluribin:5.8 mg/dL

Akut Kolesistit /Kolanjit ön tanıları ile
tekrar Gastroenteroloji Servisine
yatırılıyor

Gastroenteroloji Kliniği İzleminde

- ALT:1182 U/L
- AST:1127 U/L
- ALP: 529 U/L
- GGT:279 U/L
- T.Biluribin:8.79 mg/dL
- D.Biluribin:4.93 mg/dL
- **Batın USG:** Karaciğer normal büyüklükte , parankim yapısı homojen, parankim ekosu olağan, safra kesesinde kolesistit, perikolesistik sıvı, kolanjit bulguları +
- **Batın BT:** Akut kolesistit ile uyumlu bulgular
- **Antibiyoterapi önerisi için Enfeksiyon hastalıkları konsültasyonu isteniyor**

Enfeksiyon Hastalıkları konsültasyonunda

- Hastanın öncesinde B HÜCRELİ NONHODGKİN LENFOMA tanısı ile 3 kez kemoterapi aldığı ve halen lenalidomid ve deksametazon tedavileri almakta olduğu

- **HBsAg :Pozitif**

- AntiHBs: Negatif

- AntiHBcIgM: Negatif

- AntiHBcIgG: Negatif

- **HBVDNA: 865000 IU/mL (Bilgi)**

- Hastadan hepatit B serolojisinin tekrarlanması
- Hepatit B profilaksisi başlanmak üzere rapor çıkarılması
- Kolesistit/kolanjit tanısı olan hastada kan kültürleri alındıktan sonra seftriakson tedavisi başlanması öneriliyor

Hastanın izleminde

- Hastaya Hepatit B profilaksisi amacıyla **entekavir** tedavisi başlanıyor
- Alınmış olan 2 kan kültüründe de *K.pneumonia* üremesi +
- Seftriakson → Meropenem
- Antibiyoterapisi 10 güne tamamlanan hasta klinik ve laboratuvar bulguları gerilemesi nedeniyle taburcu ediliyor

Hastamız hakkında düşünceleriniz

- Hastamız ilk baştan beri KHB'ye bağlı reaktivasyon muydu?
- Kolesistit bulguları varken tesadüfen izole HBsAg pozitifliği tespit mi edilmiř oldu?



Hastanın izleminin 1. ay kontrolünde

- **ALT:119 U/L**
- **AST:118 U/L**
- ALP: 103 U/L
- GGT: 42 U/L
- T.Bilirubin: 1.82 mg/dL
- D.Bilirubin: 0.74 mg/dL
- **HBsAg :Pozitif**
- AntiHBs: Negatif
- **HbeAg:Pozitif**
- AntiHBe:Negatif
- **AntiHBcIgG: bakılmamış**
- **HBVDNA: 4570 IU/mL**
- Delta Aj/Ab:negatif

Hastanın izleminin 3. ay kontrolünde

- ALT: 11U/L
- AST: 14 U/L
- ALP: 98 U/L
- GGT: 37 U/L
- T.Bilirubin: 0.85 mg/dL
- D.Bilirubin: 0.18 mg/dL
- **HBsAg :Pozitif**
- AntiHBs: Negatif
- **HbeAg:Pozitif**
- AntiHBe:Negatif
- AntiHBcIgM: Negatif
- **AntiHBcIgG: Pozitif**
- **HBVDNA: 670 IU/mL**

- Hasta entekavir tedavisinin 5. ayında
- Lenalidomid ve deksametazon tedavilerine de devam ediyor
- Klinik olarak stabil kontrollere geliyor



RESEARCH ARTICLE

DOI: 10.4274/tjh.galenos.2019.2019.0103
Turk J Hematol 2019;36:266-273

Hepatitis B Reactivation in Patients Receiving Bortezomib

Lenalidomid ve/veya
Reaktivasyon Sıklığı

Pınar Ataca Atilla¹, Merih

¹Ankara University Faculty of Medicine, Department of Hematology, Ankara, Turkey

²Ankara University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Ankara, Turkey

Amaç: Tedavilerinin herhangi bir döneminde **Lenalidomid/Bortezomib** alan **Multiple Myelom hastalarında HBV reaktivasyonunu** göstermek reaktivasyonla ilişkili faktörleri ve sağ kalımları değerlendirmek

- **Lenalidomid;** doğrudan tümörisidal, anti-anjiyojenik ve immünoestimülatör etkilere sahip immünomodülatör ilaç
- Lenalidomide bağlı HBV reaktivasyonunu bildiren ilk makale
- Lenalidomid alan 8 (%8) hastada HBV reaktivasyonu görülmüş

lenalidomide. Three of the patients in each group had HBSAg+, HBeAg+, AntiHBeAg-, AntiHBe-, and AntiHBS+ status, whereas 5 patients in the bortezomib- and lenalidomide-treated group and 3 patients in the bortezomib-treated group had HBSAg-, HBeAg-, AntiHBeAg-, AntiHBe-, and AntiHBS+ status prior to treatment. There were no statistical differences observed between HBV reactivation in the bortezomib-treated or bortezomib- and lenalidomide-treated groups in terms of age at diagnosis, sex, International Staging System subtype, frequency of extramedullary disease, dialysis requirement, or receiving of autologous stem cell transplantation. In patients who received antiviral prophylaxis, a higher incidence of HBV reactivation was detected in HBSAg-positive patients compared to HBSAg-negative

AntiHBeAg-, AntiHBe-, ve AntiHBS+ saptanmıştır. Bortezomib veya bortezomib ve lenalidomid ile tedavi edilen gruplar arasında HBV reaktivasyonu ile tanı anındaki yaş, cinsiyet, evre, ektramedüller hastalık, diyaliz ihtiyacı veya olog kök hücre nakil sıklığı arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır. Antiviral profilaksi alan grupta, HBSAg pozitif olan hastalarda HBSAg negatif olan hastalara göre daha sık HBV reaktivasyonu tespit edilmiştir (4/4, %100 ile 2/7, %29; p=0,045). HBV reaktivasyonu gelişen ve gelişmeyen hastalarda 3-yıllık ve 5 yıllık sağkalımlar benzerdir (%83 ile %84, %73 ile %74, p=0,84).

Sonuç: Sadece HBSAg pozitif hastalar değil HBSAg negatif hastalar da vakından takip edilmelidir.

Table 3. Patients with lenalidomide-related HBV reactivation.

Patient No.	Sex/Age	Subtype/ISS	Treatment lines/Response	Hepatitis B markers before treatment/Prophylaxis	Time to reactivation after lenalidomide withdrawal (months)	Hepatitis B markers after reactivation	Antiviral treatment/Response	OS/Outcome
1	M/56	Lambda/II	VCD, ASCT, Len-Dex/CR	HBsAg-, HBeAg-, AntiHBeAg-, AntiHBC-, AntiHBS+/-	11	HBsAg+, HBeAg+, AntiHBeAg-, AntiHBC+, AntiHBS-	Tenofovir/ HBV DNA decreased	24/Alive, Liver Bx: Ishak 4, Stage 1
2	M/75	IgGKappa/II	VMP, VP, ASCT, Len-Dex/VGPR	HBsAg-, HBeAg-, AntiHBeAg-,	18	HBsAg+, HBeAg+, AntiHBeAg-,	Tenofovir/ HBV DNA decreased	46/Alive

SONUÇ

- Lenalidomid, bortezomib bazlı tedavi alan hastalarda HBV reaktivasyon dikkate değerdir
- Bu hastaların çoğunluğunun öncesinde ağır ön tedaviler almış olmaları bağışıklık yetersizliklerine neden olabileceği bildirilmiş
- HBV reaktivasyonu hem HBsAg pozitif hem de HBsAg negatif hastalarda gelişmesi bu grup hastaların yakın takip edilmesi gerektiğini göstermektedir (HBeAg/AntiHBe/AntiHBs/AntiHBC)

7	F/61	IgGLambda/II	VCD, ASCT, Len-Dex/CR	HBsAg-, HBeAg-, AntiHBeAg+, AntiHBC-, AntiHBS+/ Lamivudine	13	HBsAg+, HBeAg+, AntiHBeAg-, AntiHBC+, AntiHBS-	Tenofovir/ HBV DNA-	21/Alive
8	F/63	IgGKappa/III	VAD, Vel-Dex, MPT, DCEP, Len-Dex, Benda-Dex	HBsAg+, HBeAg+, AntiHBeAg-, AntiHBC-	10	HBsAg+, HBeAg+, AntiHBeAg-, AntiHBC+,	Tenofovir/ HBV DNA decreased	54/Alive

Review

Reactivation of Hepatitis B Virus in Patients with Multiple Myeloma

Yutaka Tsukune, Makoto Sasaki * and Norio Komatsu

Department of Hematology, Juntendo University School of Medicine, 2-1-1 Hongo, Bunkyo-Ku, Tokyo

Cancers 2019, 11, 1819; doi:10.3390/cancers1111181

Table 2. Risk classifications of treatments and drugs resulting in multiple myeloma.

Risk and Prevalence of HBV Reactivation	Treatments and Drugs
High risk (>10%)	Hematopoietic stem cell transplantation (autologous stem cell transplantation in almost cases)
Moderate risk (1–10%)	Proteasome inhibitors, such as bortezomib Anthracycline derivatives Moderate (prednisolone 10–20 mg daily or equivalent) or high-dose (prednisolone >20 mg daily or equivalent) corticosteroids daily for >4 weeks
Low risk (<1%)	IMiDs, such as thalidomide, lenalidomide and pomalidomide Alkylating agents Low-dose (prednisolone <10 mg or equivalent) corticosteroids for >4 weeks Any dose of oral corticosteroids daily for <1 week
Unclassifiable	Monoclonal antibodies such as daratumumab and elotuzumab Histone deacetylase inhibitor, such as panobinostat *

* In some reviews, histone deacetylase inhibitors are classified into the moderate risk group. However, we classified panobinostat into the “unclassifiable group” because there are no reports that panobinostat induced HBV reactivation.

The underlying mechanisms for the “isolated positivity for the hepatitis B surface antigen (HBsAg)” serological profile

Robério Amorim de Almeida Pondé

- ✓ İzole HBsAg pozitifliği rutin laboratuvarda nadir görülen, atipik serolojik profildir
- ✓ Çoğu zaman bu profilin nasıl yorumlanması gerektiği net değildir ve önemi anlaşılabilir
- ✓ Bu patern büyük önem taşıyan klinik ve laboratuvar durumlarla ilişkili olabilir

Abstract During HBV infection, four structural antigen/antibody systems are observed: hepatitis B surface antigen (HBsAg) and its antibody (anti-HBs); the pre-S antigens associated with HBsAg particles and their antibodies; the particulate nucleocapsid antigen (HBcAg) and anti-HBc; and an antigen structurally related to HBcAg, namely

Introduction

Hepatitis B surface antigen (HBsAg) is the most important marker for laboratory diagnosis of hepatitis B. HBsAg detection is used for the diagnosis of acute and chronic hepatitis B virus and indicates potential infectiousness. It is

Bu makalede izole HBsAg profilinin önemini vurgulamak ve bu duruma neden olabilecek mekanizmaları açıklayarak klinisyen ve laboratuvar çalışanlarına yardımcı olmak amaçlanmıştır

Keywords Hepatitis B virus · HBV Markers · HBsAg · HBV-mutants · HBV infection · HBV diagnosis

R. A. A. Pondé
Laboratório de Virologia Humana, Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, Universidade Federal de Goiás, Goiânia-Goiás, Brazil

R. A. A. Pondé
Central Goiana de Sorologia, Imuno-hematologia e Biologia Molecular, Goiânia-Go, Brazil

detectable including DNA polymerase and HBeAg. HBeAg appears shortly after the appearance of HBsAg and disappears within several weeks as acute hepatitis resolves. Its presence in the serum correlates with presence of viral replication in the liver. Anti-HBc IgM antibodies are detectable at the outset of clinical disease, and as the infection evolves IgM anti-HBc levels gradually decline, often become undetectable within 6 months and IgG class predominates, remaining long time (sometimes life-long) at detectable levels. As recovery and convalescence signal, antibodies to other viral proteins appear in the blood. Anti-HBe antibodies appear after HBeAg clearance and may persist for many years after resolution of acute HBV

The underlying mechanisms for the “isolated positivity for the hepatitis B surface antigen (HBsAg)” serological profile

Robério Amorim de Almeida Pondé

- **Örnek çok erken alınmış olabilir** (diğer akut fazı gösteren serolojik belirteçler görünmeden önce)
- **Yanlış pozitiflik ve non-spesifik reaksiyon**
HBsAg kitleri %99 duyarlılıkları olması nedeniyle çoğunlukla çapraz reaksiyona bağlı olabilir (heparinize örnek/hemoglobin veya bilirubinle interferans/ gebelik/ otoimmün hastalık)
Bu durumlarda nötralizasyon testi yapılabilir
- **Hepatit B aşılması sonrası antijenemiye bağlı olabilir**
Aşılama sonrası en uzun 14 gün sonra kaybolur
- **HBV kor antijenine karşı immuntolerans olabilir**
Bu durumda Anti-HBcIgG antikoru oluşturulamaz
Bu durum genellikle antijen sunan hücrelerdeki defekte yada HBV antijenlerine karşı T hücre immün toleransına bağlı olabilir

The underlying mechanisms for the “isolated positivity for the hepatitis B surface antigen (HBsAg)” serological profile

Robério Amorim de Almeida Pondé

- **Defektive HBV mutanı ile infeksiyon**

X-defektive HBV mutant (X-ORF) infeksiyonlarda HBV replikasyonu ve salınımı baskılanabilir buda HBcAg sentezini baskımlar ve AntiHBc düzeyleri düşüktür ve AntiHBc negatiftir

- **HBsAg pozitifliği sadece Akut veya Kronik infeksiyonu düşündürmekle kalmaz konakçı immun sistemindeki olası özel bir defekti veya**

- **HBcAg emilimi immunsüpresyon**

Anti-HBc antikorlarının yur

✓ Ancak immun baskılanma

lizise uğrayan hepatositler

ile birleşirler ve AntiHBc te

kompleks oluşturması

SONUÇ

Güvenilir serolojik tanı için

- ✓ Klinik öykü(aşılama, konağın immun durmu)
- ✓ Önceki yapılmış olan testlerin birlikte değerlendirilmesi önemlidir

İzole HBsAg pozitifliğinin; Hepatit B virüs varyantı yada İmmun yetmezliğe bağlı olabileceğini bildiren makale

Abstract

- 6-12 arası okul çocuklarından **24041 serum örneğinde HBsAg, AntiHBs, AntiHBc çalışılmış**
- **562(%2.3) örnekte izole HBsAg pozitifliği** mevcut
- İlk testten sonra 1-4. aylarda ve 5-9. aylar arasında 2. ve 3. kez testler tekrarlanmış
- 9. ay içinde HBsAg kaybolan grupta HBsAg titrelerinin düşük olduğu ve HBeAg/AntiHBe negatif olduğu görülmüş
- HBsAg pozitif olarak kalan grupta HBsAg titrelerinin yüksek olduğu ve HBeAg pozitif olduğu görülmüş

İzole HBsAG pozitifliğinin ;

- ✓ **%2.17 oranında S bölgesinde olası mutasyona sahip HBV varyantına atfedilebileceği**
- ✓ **%0.087 oranında konakçının immün yetersizliğine bağlı olabileceği bildirilmiş**

İmmünosüpresif Tedavi Veren Hekimlerin Hepatit B Virusü Reaktivasyonu İlgili Farkındalıklarının ve Klinik Pratiklerinin Değerlendirilmesi

Awareness of Hepatitis B Virus Reactivation Among Physicians Administering Immunosuppressive Treatment and Related Clinical Practices

Pınar Korkmaz¹ , Neşe Demirtürk² , Güle Aydın³ , Sabahat Çeken⁴ , Bilgehan Aygen⁵ , Onur Toka⁶ , Kıymet Gündoğdu⁵ , Aysel Kocagül-Çelikbaş⁷ , Dilara İnan⁸ , Ziya Kuruüzüm⁹ , Oya Özlem Eren-Kutsoylu⁹ , Ayşe Batırel¹⁰ , Fatma Sırmatel¹¹ , Gülден Ersöz¹² , İsmail Necati Hakyemez¹³ , Zerrin Aşçı¹⁴ , Zuhal Yeşilbağ¹⁵ , Meliha Çağla Sönmezer¹⁶ , Necla Tülek¹⁶ , Bahar Örmen¹⁷ , Fatma Yılmaz-Karadağ¹⁸ , Gülşen Yörük¹⁹ , Nesrin Türker¹⁷ , Hacer Deniz Özkaya²⁰ , İrem Akdemir-Kalkan²¹ , Hüseyin Kaya Süer²² , Süda Tekin²³ , Neşe Saltoğlu²⁴ , Alper Şener²⁵ , Ercan Yenilmez²⁶ , Rıza Aytaç Çetinkaya²⁶ , Selcan Arslan-Özel²⁷ , Celal Ayaz²⁸ , Ergenekon Karagöz²⁹ , Mehtap Aydın³⁰ , Ali Acar³¹ , Eyüp Arslan³² , Mehmet Reşat Ceylan³³ , Nazlım Aktuğ-Demir³⁴ , Selmin Dirgen-Çaylak³⁵ , Özgür Günal³⁶ , Aslı Haykır-Solay³¹ , Sinan Öztürk³⁷ , Onur Ural³⁴ , Şua Sümer³⁴ , Ayten Kadanalı³⁷ , Vuslat Ecem Güneş-Altıparmak³⁸ , Sıla Akhan³⁸ , Murat Sayan^{39,40} , Şükran Köse⁴¹

¹Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kütahya, Türkiye

Tablo 4. Hekimlerin Uzmanlık Alanlarına Göre Hepatit B Virüsü Reaktivasyonu İlgili Farkındalıklarının ve Klinik Pratiklerinin Karşılaştırılması

Sorular	Yanıt	Hematoloji Sayı (%)	Tıbbi Onkoloji Sayı (%)	Romatoloji Sayı (%)	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Sayı (%)	Deri ve Zührevi Hastalıklar Sayı (%)	p
HBV reaktivasyonu olan hasta deneyiminiz var mı?	Evet	66 (71)	50 (58.1)	21 (38.9)	22 (20.8)	10 (11)	<0.001
Tüm hastalarınıza HBV taraması yapıyor musunuz?	Tüm hastalar	88 (96.7)	68 (84)	43 (82.7)	82 (84.5)	80 (92.7)	<0.05
HBV reaktivasyonu için etkin bir profilaksi var mıdır?	Evet	84 (90.3)	69 (84)	47 (82.7)	82 (84.5)	80 (92)	<0.001
HBV reaktivasyonu için	Evet	88 (96.7)	68 (84)	43 (82.7)	82 (84.5)	80 (92.7)	<0.05

Ankete katılan hekimlerin;

- ✓ %97'si HBV reaktivasyonu riskini önemli görmekteydi
- ✓ %67'si HBV'ye karşı etkin bir antiviral profilaksi olduğunu biliyordu
- ✓ %29'u immünosüpresif tedavi ile ilgili bilgilerini yeterli buluyordu
- ✓ HBV'ye yönelik tarama yapma oranı **en yüksek Hematologlar, en düşük onkologlar**

IHKM / Gastroenteroloji Kliniğiyle konsülte ederek		46 (50)	46 (53.5)	32 (60.4)	97 (91.5)	81 (89)	
HBV reaktivasyonu için tedavi başlamadığımız hastayı reaktivasyon riski yönünden takip ediyor musunuz?	Evet	86 (92.5)	57 (67.9)	48 (88.9)	78 (73.6)	64 (71.1)	<0.001
HBV reaktivasyonu ile ilgili bilgilerinizi yeterli buluyor musunuz?	Evet	34 (37)	27 (31.4)	30 (56.6)	13 (12.3)	20 (22)	<0.001

ÖZET

- HBV'ü biyolojik, hedefe yönelik veya diğer immünsupresif ilaç tedavilerinden sonra gelişebilmektedir
- Reaktivasyon asemptomatik karaciğer enzim yüksekliği ve HBV DNA artışından, şiddetli karaciğer yetmezliği ve ölümcül klinik tabloya kadar değişkenlik gösterebilmektedir
- İmmünsupresif tedaviye bağlı hepatit B reaktivasyon riski, hastalardaki hepatit B serolojisi ile yakından ilişkilidir
- İmmünsupresif tedavi alan hastalarda hepatit B serolojisi kontrolü yapılmalıdır. Bu hastaları riske atmaktan kaçınmak için hastane bilgisayar sistemine belli immünsupresif ajanların kullanımının başlanması durumunda ilgili branş hekimlerine otomatik uyarı çıkması sağlanabilir
- Ayrıca immünsupresif tedavi alan hastalarda bu konuda olduğu gibi HBsAg pozitifliği de akılda tutulmalıdır

İlginiz için teşekkürler

