

# **Olgular Eşliğinde Sorunlu Kronik Hepatit B Enfeksiyonları Yönetimi : Bağışıklığı Baskılanmış Hasta**

Dr Ayşegül İnci Sezen  
SBÜ Haseki EAH Enfeksiyon  
Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

# Hasta 1

- 63 yaş, Kadın Hasta
- Psöriazis
- Adalimumab tedavisi planlanıyor
- Hiperlipidemi mevcut
  - Kolesterol: 236 mg/dL
  - LDL: 128 mg/dL
  - Tg: 85 mg/dL
- AST: 61 U/L, ALT: 82 U/L
- GFR: 65 mL/dk/1.73

# Seroloji Sonuçları:

- Anti Hbc IgG: pozitif
- Hbs Ag: negatif
- Anti Hbs: pozitif
- Anti Hbc Ig M: negatif
- Hbe Ag: negatif
- Anti Hbe: pozitif
- Hbv DNA PCR: negatif

# Hastanın tetkikleri:

- Anti HAV IgG:pozitif
- Anti HAV IgM: negatif
- Anti HCV: negatif
- HIV Ag/Ab: negatif
- Delta Ab: negatif
- Çekilen Batın USG: Karaciğerde Grade II Hepatosteatoz mevcut
- Uzun süredir ılımlı KCFT yüksekliği ile takip ediliyor.

# Hastanın tetkikleri:

- Hastaya tarafımızca hepatit b için yakın takibe alınarak 3 ayda bir izleniyor.
- Takipleri boyunca bakılan HBV DNA PCR: negatif
- KCFT enzim yüksekliği:
  - AST - ALT
  - 5/7/2018: 61 U/L- 82 U/L
  - 13/10/2018: 80 U/L- 99 U/L
  - 14/1/2019: 14 U/L- 67 U/L

# Hasta 2

- 33 yaş kadın hasta
- MS tanılı
- Ocrelizumab tedavisi planlanıyor
- HBsAg: negatif
- Anti HBs: pozitif
- Anti HBcIgG:pozitif
- AST: 18 U/L
- ALT: 18 U/L

## Hasta 2 tetkikleri:

- WBC: 4210/ $\mu$ l
- HGB: 13,2 g/dL
- PLT:196000/ $\mu$ l
- BUN/Kreatinin: 28 mg/dl / 0.63mg/dl
- Hastanın HBV DNA testi sonucu bekleniyor.
- Hastaya entekavir profilaksisi öneriliyor.

# Hasta 3

- 26 yaş, erkek
- Hemoptizi ve hematüri ile gelen hastaya yapılan tetkikler sonucunda Goodpasture sendromu tanısı koyuluyor.
- Plazmaferez ve yoğun immunsupresif tedavi ( ilk 3 gün pulse steroid sonra 6 ay boyunca 56 mg/kg prednol + N90,siklofosfamid) planlanıyor



# Hasta 3 Serolojisi:

- Anti Hbs:pozitif
  - Hbs Ag: negatif
  - Anti Hbc IgG: pozitif
  - Ast:19 U/L    Alt:30 U/L
  - Gfr:53 mL/dk/1.73
  - BUN:81 mg/dL Kreatinin: 1.73 mg/dL
  - HBV DNA PCR henüz sonuçlanmamış.
- 
- Hastaya tenofovir adefanamid profilaksisi planlanıyor

# Uyanık olalım!

- İmmünsupresif tedavi dermatolojide, nörolojide, nefrolojide olduğu gibi bir çok branşta karşımıza çıkmaktadır.
- Yeni tedavi modaliteleri geliştirilmektedir.
- Özellikle anti TNF (anti CD20 antibody), tirozin kinaz inhibitörleri, integrin inhibitörleri



CASE REPORT

## Acute hepatitis B despite a previous high titer of anti-HBs

Resat Ozaras · Cem Ar · Seniz Ongoren ·  
Bilgul Mete · Fehmi Tabak · Ali Mert ·  
Recep Ozturk

- 57 yaş kadın hasta
- ALT 20 kat artmış
- ALL+ 1 yıl önce indüksiyon kemoterapisi (GMALL) almış
- İndüksiyon tedavisinin ikinci fazında HEPATİK KANDİDİYAZİS ?
- Amp B, takiben Flukonazol başlanmış ve tedaviye iyi yanıt alınmış

**Table 1** Remission induction chemotherapy (modified from GMALL 88)

---

Induction phase I

Vincristine 1.5 mg/(m<sup>2</sup> day) (max. 2 mg); days 1, 8, 15, 22

Daunorubicine 25 mg/(m<sup>2</sup> day); days 1, 8, 15, 22

Prednisolone 60 mg/(m<sup>2</sup> day); days 1–28

L-Asparaginase 5,000 U/(m<sup>2</sup> day); days 1–14

Induction phase II

Cyclophosphamide 650 mg/(m<sup>2</sup> day); days 29, 43, 57

Cytosine arabinoside 75 mg/(m<sup>2</sup> day); days 31–34, 38–41, 45–48, 52–57

6-Mercaptopurine 60 mg/(m<sup>2</sup> day); days 1–28

Methotrexate 12 mg (intrathecal); days 1, 8, 15, 22

---

*GMALL* The German Multicenter Acute Lymphoblastic Leukemia Study Group

- Hastanın ALL tanısı ilk koyulurken;
  - HBsAg (-)
  - Anti HBs (+)
  - Anti HCV (-)
  - Anti HAV IgG (+)
  - ALT, AST normal
  - 6 ay sonrasında yapılmış olan anti HBs 237 IU/mL , anti HCV ve HBsAg (-)

- İndüksiyon KT sonrası kurtarma tedavisi mitoxantrone, sitozin arabinozid, etopozid tedavileri başlanmış
- KT süresince kan ürünleri verilmiř
- Son doz KT sonrası 7.ayda akut hepatit geliřmiř
- ALT :817 U/L AST: 412 U/L ALP : 542 U/L GGT: 1165 U/L
- HBsAg (+), HBeAg (+), anti HBe(-), anti HBcIgG (+), anti HBcIgM (+), anti HBs (-), anti HDV (-), anti HAV IgM (-)
- ALT ve AST takip ediliyor. Tedavisiz izleniyor. 1 yıl içerisinde yavaş yavaş normale düşüyor.

**Table 2** Laboratory findings of the patient

	Admission	Mo. 1	Mo. 4	Mo. 6	Mo. 7	Mo. 8	Mo. 12	Mo. 13
ALT (U/L)	817	346	137	109	147	111	58	24
AST (U/L)	412	198	90	73	85	109	46	18
ALP (U/L)	542	239	145	145	132	115	79	82
GGT (U/L)	1,165	397	127	115	105	70		
T.Bil. (mg/dL)	1.34		0.7	0.45	0.62	0.35	0.58	0.95
D.Bil. (mg/dL)								0.21
Alb. (g/dL)	3.8		3.7	3.8	3.9	3.7	3.6	2.97
PT (s)	14			14.3			14.2	
HBV-DNA (method)		+ (PCR)		3,334 pg/mL (Hib.)		- (Hib.)		

*Mo.* months, *ALP* alkaline phosphatase, *GGT*  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase, *T.Bil* total bilirubin, *D.Bil.* direct bilirubin, *Alb.* albumin, *PT* prothrombin time, *Hib.* hybrid capture

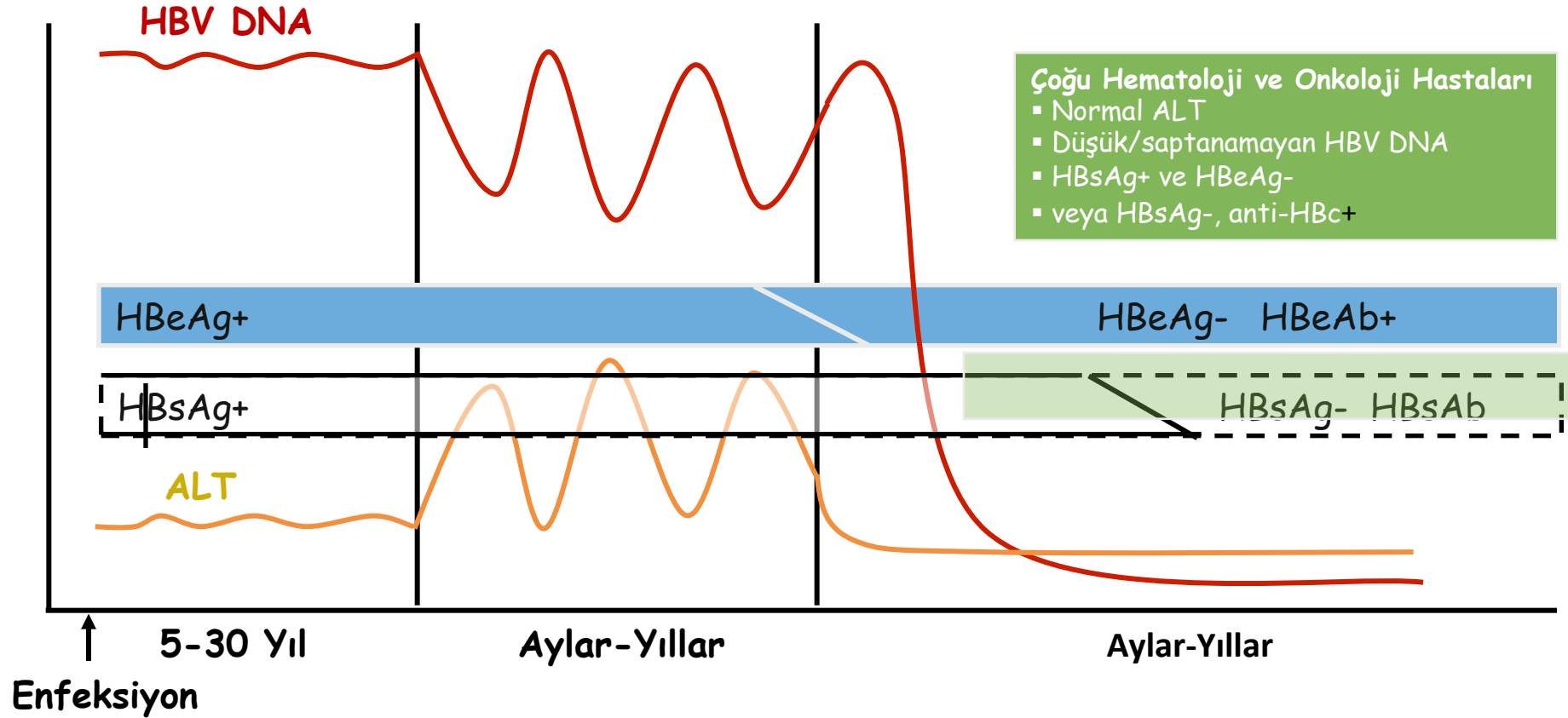


- Karaciğerden biyopsi yapılıyor;
  - Hepatositlerde rejeneratif değişiklikler, fungal elementler saptanmıyor
  - Bir yıl sonra karaciğer enzimleri normale dönüyor ve HBV DNA negatifleşiyor.
  - Lösemi nüks ediyor
  - Hastaya sitozin arabinozid, idarubisin, fludarabin tedavileri başlanıyor
  - Bu tedavi başlandığında HBsAg (+) ve anti HBs(-)
  - Lamivudin proflaksisi veriliyor.
  - Kemoterapi sırasında karaciğer enzimleri normal seyrediyor, fakat hasta son KT sonrası febril nötropeni atağındaki büyük olasılıkla bakteriyel enfeksiyon nedeni ile kaybediliyor

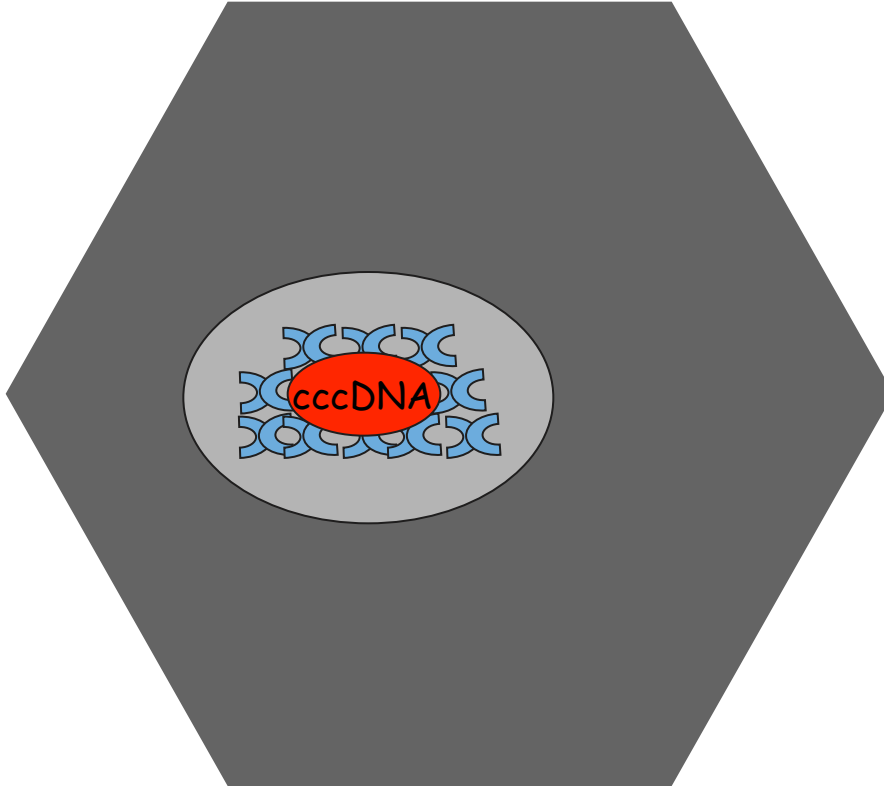
# Türkiye'de Hepatit B Prevelansı

- 2010 yılı verilerine göre 2.060.000 HbsAg+ Hasta
- Kronik hepatit ve siroz vakalarının %40-45'inden hepatit B sorumlu
- Yetişkin popülasyonun 1/3'i hepatit b ile karşılaşmış. cccDNA taşıyor.
- Hepatit B taşıyıcısı olduğunu bilen popülasyonun sayısı az.

# Kronik HBV Enfeksiyonunun Doğal Seyri



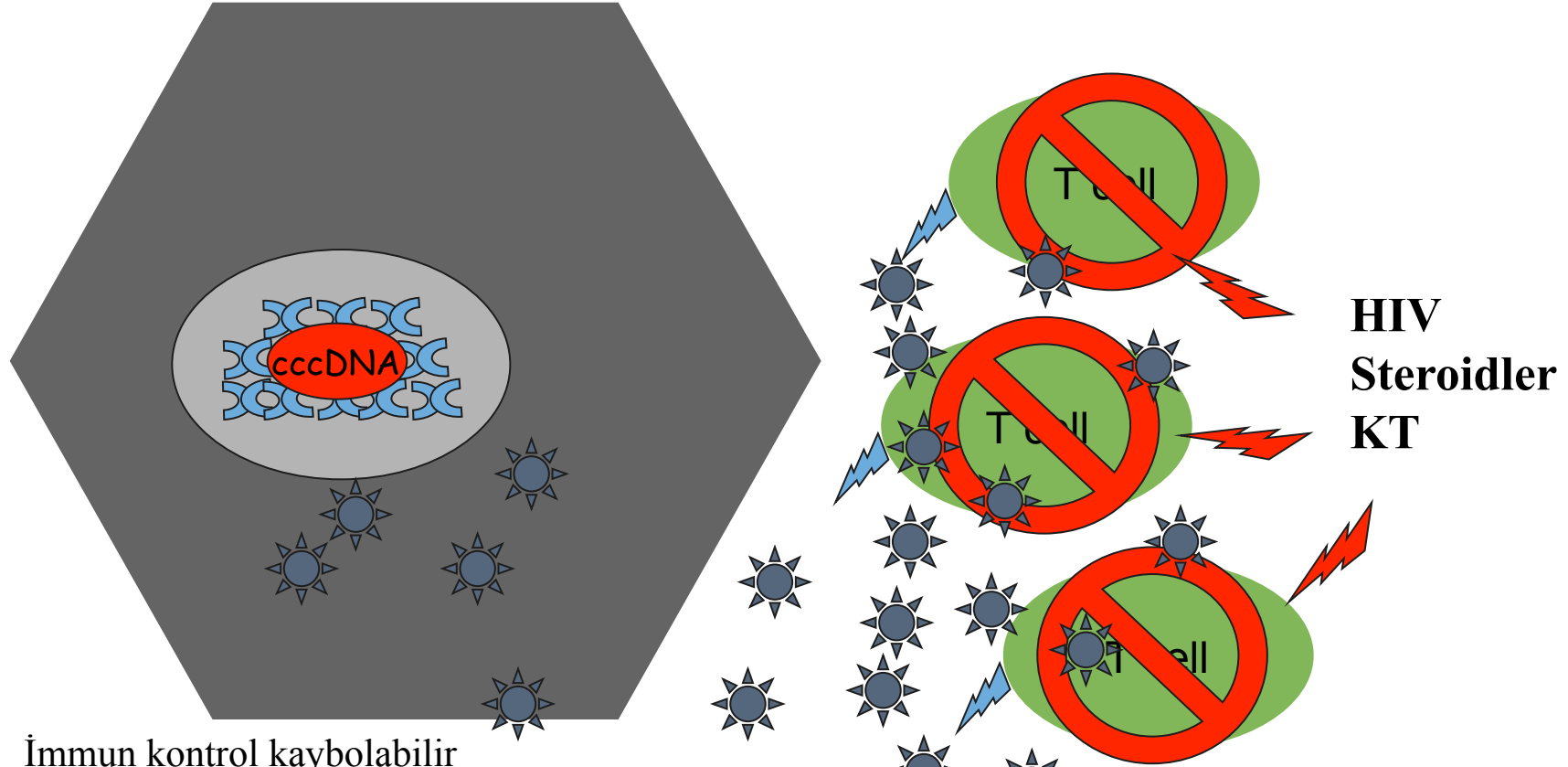
# cccDNA



- cccDNA hepatositte dir
- cccDNA hepatosit nükleusunda stabil bir mini kromozom (epizom) halinde bulunur.
- Histon, histon olmayan viral ve hücresel proteinler tarafından organize edilir.
- Her bir hepatositte 5- 50 kopya cccDNA havuzu var. Bu havuzun b y kl g  viral replikasyon hızını ve serumdaki HBV DNA seviyesini belirler.

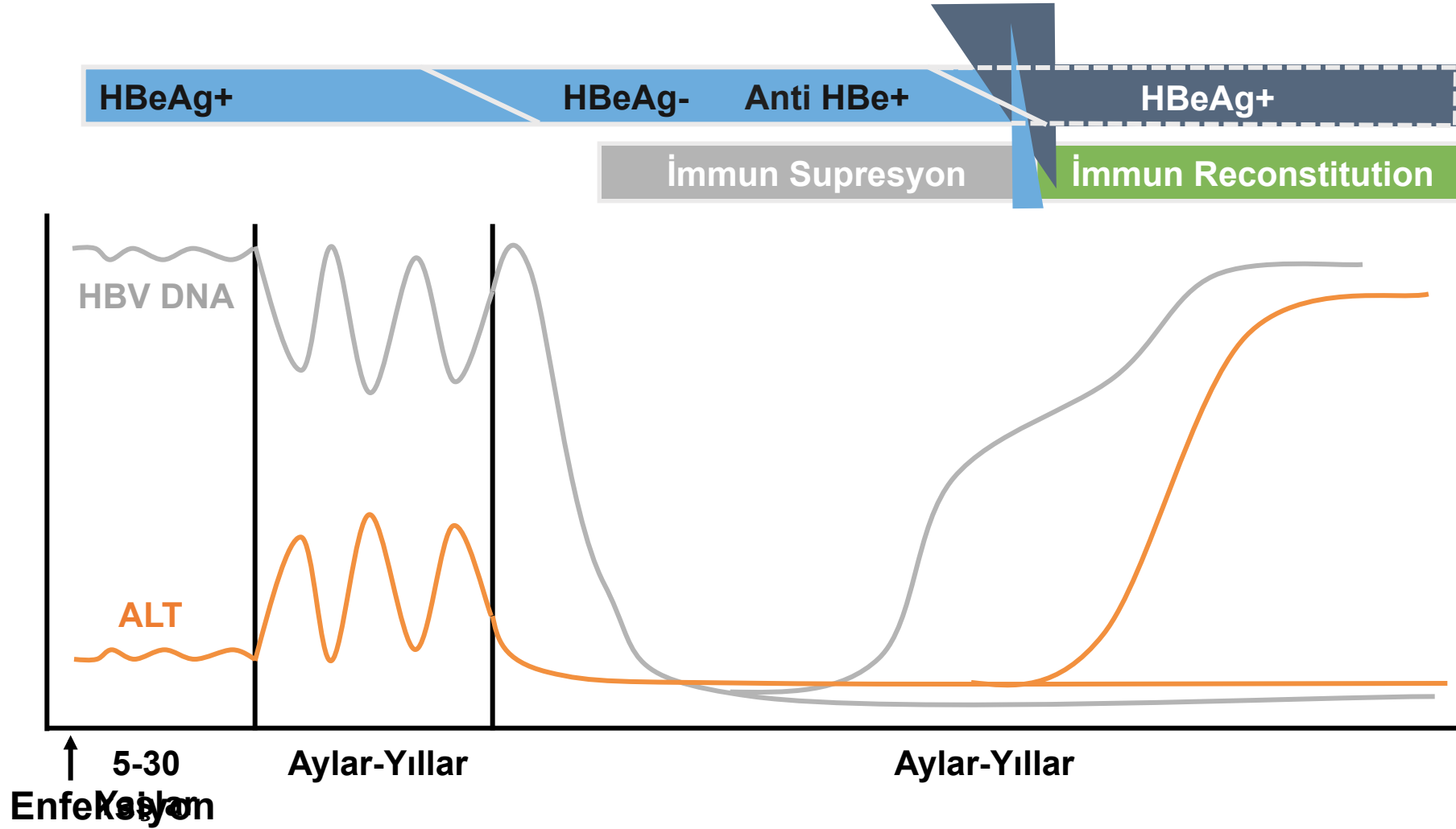
**Serumda HBV DNA'nın olmaması viral baskılanma anlamına gelmez !**

# İmmunsupresyon süresince

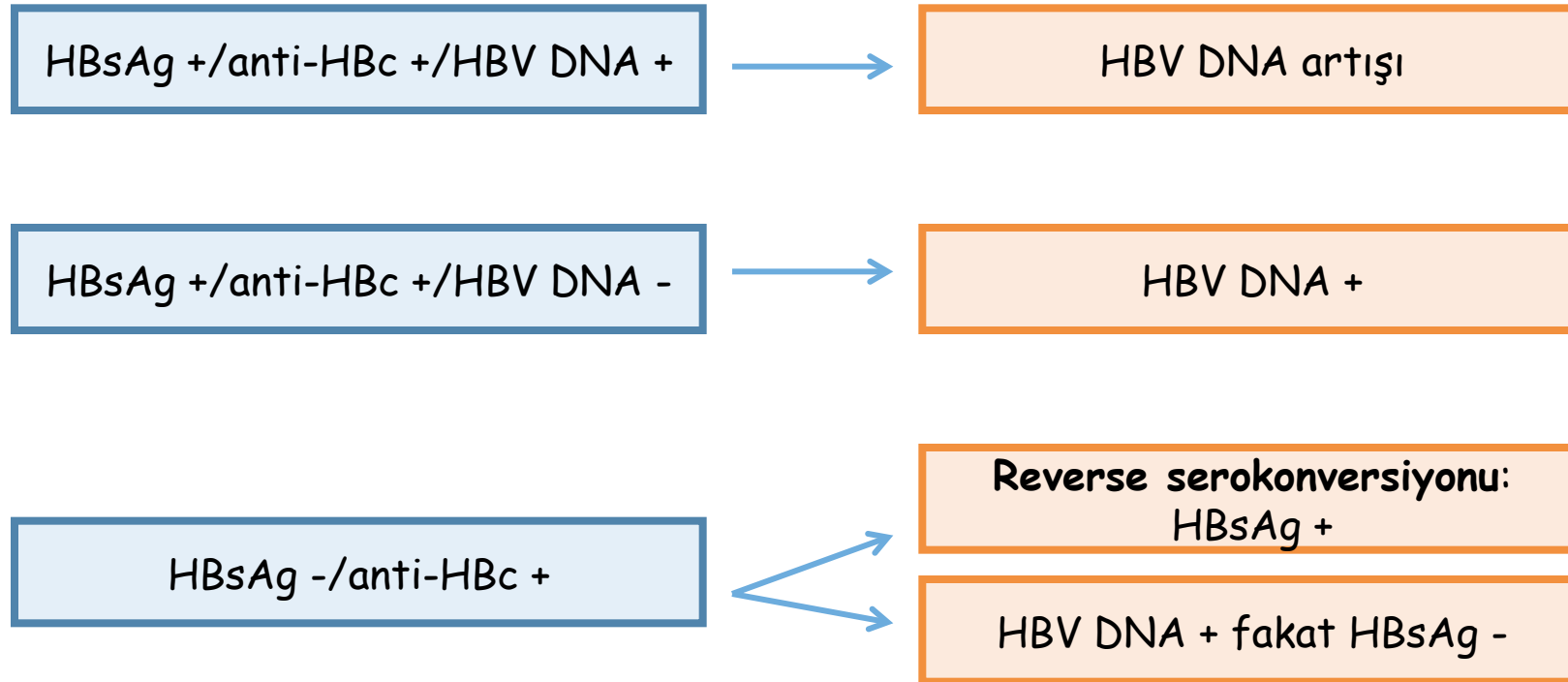


- İmmun kontrol kaybolabilir
- İmmun reconstitution ile immün yanıtın oluşturduğu karaciğer zararı

# HBV Reaktivasyon



# HBV Reaktivasyonun Tipleri



# HBV Reaktivasyon Riski

Malign, inflamatuvar, otoimmün hastalıklar Hepatit b reaktivasyonunda belirleyici rol oynar.

İmmünsupresif tedavinin sınıfı ve dozu Hepatit B reaktivasyonunda riski belirlemede önemlidir.

- B hücre supresyonu yapan ilaçlar, antrasiklin deriveleri, yüksek doz steroid kullanımı %10'dan fazla risk taşır
- TNF alfa, sitokin-integrin-tirozin kinaz inhibitörleri, orta doz steroid kullanımı %1-10 risk taşır
- Düşük doz steroid kullanımı, intraartiküler steroid kullanımı, azotiyopürin, mtx %1'de az risk taşır



# HBV Reaktivasyon Riski

Sistemik kemoterapi:

Hematolojik/hematolojik olmayan tüm kanserlerde kullanılan kemoterapötikler

Özellikle hematolojik malignitelerde risk çok yüksek

Yüksek doz steroid ve rituksimab kullanımı

Rituksimab/ofatumumab gibi anti-CD20 antibody kullanımı

Tirozin kinaz inhibitörü (imatinib, nilotinib, dasatinib)

Sitokin

İntegrin inhibitörü (ustekinumab, natalizumab, alemtuzumab, vedolizumab)

Hematopoetik kök hücre nakli ve organ nakli hastaları

## HBV DNA ve/veya ALT yüksekliği

Akut HBV enf

Kr HBV enf immünlirens fazı

HBV antiviral direnç geliřimi

Koenfeksiyonlar

- Hepatit A, C, D, E
- CMV
- Herpes virus

Hepatotoksinler

- Kemoterapotikler, Radyasyon
- Alkol, ilaçlar

GVHD, hepatik veno-oklusif hast, akalküloz kolesistit, metastaz, tümör inf, sepsis, enfakt

## Hepatit B Reaktivasyonu Riski Nasıl Taranmalı?

- EASL, APASL, CDC HBsAg prevalansı %2'den fazlaysa immünsüpresif tedavi önce mutlaka hastaların taranması gerektiği belirtmiştir.
- HBsAg, Anti HBcIgG, anti HBs taranmalıdır.
- Bu durum antiviral profilaksi, Hepatit B serolojisi, hepatit B monitorizasyonu, Hepatit B aşılması, HBV komplikasyonları konusunda faydalar sağlayacaktır.



# **HBV reaktivasyonunun önlenmesi ve tedavisi**

## AGA SECTION

---

# American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Prevention and Treatment of Hepatitis B Virus Reactivation During Immunosuppressive Drug Therapy



K. Rajender Reddy,<sup>1</sup> Kimberly L. Beavers,<sup>2</sup> Sarah P. Hammond,<sup>3</sup> Joseph K. Lim,<sup>4</sup> and Yngve T. Falck-Ytter<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Division of Gastroenterology and Hepatology, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania; <sup>2</sup>Division of Gastroenterology and Hepatology, Medical University of South Carolina, Charleston, South Carolina; <sup>3</sup>Division of Infectious Diseases, Brigham & Women's Hospital, Dana-Farber Cancer Institute and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; <sup>4</sup>Division of Gastroenterology and Hepatology, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut; and <sup>5</sup>Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, Case and VA Medical Center, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio

**Moderate-Risk Patients (Anticipated Incidence of HBV Reactivation, 1%-10% of Cases).**

- HBsAg-positive/anti-HBc-positive or HBsAg-negative/anti-HBc-positive patients treated with tumor necrosis factor alpha inhibitors (eg, etanercept, adalimumab, certolizumab, infliximab);
- HBsAg-positive/anti-HBc-positive or HBsAg-negative/anti-HBc-positive patients treated with other cytokine or integrin inhibitors (eg, abatacept, ustekinumab, natalizumab, vedolizumab);
- HBsAg-positive/anti-HBc-positive or HBsAg-negative/anti-HBc-positive patients treated with tyrosine kinase inhibitors (eg, imatinib, nilotinib);
- HBsAg-positive/anti-HBc-positive patients treated with low-dose (< 10 mg prednisone daily or equivalent) corticosteroids for  $\geq 4$  weeks;
- HBsAg-negative/anti-HBc-positive patients treated with moderate-dose (10-20 mg prednisone daily or equivalent) or high-dose (> 20 mg prednisone daily or equivalent) corticosteroids daily for  $\geq 4$  weeks; and
- HBsAg-negative/anti-HBc-positive patients treated with anthracycline derivatives (eg, doxorubicin, epirubicin).

*Recommendation:* Provide antiviral therapy rather than monitor for relapse. Continue treatment for 6 months after discontinuation of immunosuppressive therapy.

**High-Risk Patients (Anticipated Incidence of HBV Reactivation, > 10% of Cases).**

- Hepatitis B surface antigen (HBsAg)-positive/anti-hepatitis B core antibody (HBc)-positive patients treated with B-cell-depleting agents (eg, rituximab, ofatumumab);
- HBsAg-positive/anti-HBc-positive patients treated with anthracycline derivatives (eg, doxorubicin, epirubicin); and
- HBsAg-positive/anti-HBc-positive patients treated with moderate-dose (10-20 mg prednisone daily or equivalent) or high-dose (> 20 mg prednisone daily or equivalent) corticosteroids daily for  $\geq 4$  weeks.

*Recommendation:* Continue antiviral therapy for at least 6 months after discontinuation of immunosuppressive therapy (or at least 12 months for B-cell-depleting agents).

**Low-Risk Patients (Anticipated Incidence of HBV Reactivation, < 1% of Cases).**

- HBsAg-positive/anti-HBc-positive or HBsAg-negative/anti-HBc-positive patients treated with traditional immunosuppressive agents (eg, azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexate);
- HBsAg-positive/anti-HBc-positive or HBsAg-negative/anti-HBc-positive patients treated with intra-articular corticosteroids;
- HBsAg-positive/anti-HBc-positive or HBsAg-negative/anti-HBc-positive patients treated with any dose of oral corticosteroids daily for  $\leq 1$  week; and
- HBsAg-negative/anti-HBc-positive patients treated with low-dose (< 10 mg prednisone or equivalent) corticosteroids for  $\geq 4$  weeks.

*Recommendation:* No routine antiviral prophylaxis.

# AASLD

- HBs Ag ve antiHBc immunsupresif/sitotoksik/immunmodülatuar tedavi başlanmadan önce mutlaka bakılmalıdır.
- HBsAg ve anti HBc pozitif hastalar sitotoksik tedaviden önce profilaksi almalıdır
- HBsAg:negatif, Anti HBc:pozitif hastalar ALT, HBV DNA, HBsAg ile yakın takip edilmelidir. Bu hastalar eğer rituksimab gibi anti CD20 tedavisi alacak ise, kök hücre nakli yapılacak ise profilaksi önerilir
- Hepatit B profilaksisi endikasyonu koyulan hastalarda profilaksi mümkün olduğunca hızlı başlanmalı, en geç immünsupresif tedavi ile aynı anda başlanmalıdır.
- Hepatit B profilaksisi başlandığında immun supresif tedavi bittikten sonra 6-12 ay daha devam etmelidir. (B hücreler baskılandysa 12 ay)
- Yüksek direnç bariyeri olan entekavir, tenofovir, Taf gibi antiviraller tercih edilir
- Profilaksi verilmeden takip edilen hastalar HBV DNA sonucu ile 1-3 ayda bir takip edilir.





## EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection<sup>☆</sup>

European Association for the Study of the Liver\*

- All candidates for chemotherapy and immunosuppressive therapy should be tested for HBV markers prior to immunosuppression (Evidence level I, grade of recommendation 1).
- All HBsAg-positive patients should receive ETV or TDF or TAF as treatment or prophylaxis (Evidence level II-2, grade of recommendation 1).
- HBsAg-negative, anti-HBc positive subjects should receive anti-HBV prophylaxis if they are at high risk of HBV reactivation (Evidence level II-2, grade of recommendation 1).

## Profilaksi nasıl uygulanır? Hangi tedavileri seçelim?

- Mümkünse immünsupresif tedaviden önce (1-3 hafta) veya en azından immünsupresif tedavi ile eş zamanlı başlanmalıdır.
- Immünsupresif tedavi kesildikten sonra 6-12 ay daha devam ettirilmelidir.
- Karaciğer nakli sonrasında profilaksi ömür boyu.
- Entekavir, tenofovir, tenofovir alafenamid seçilebilir.
- Profilaksi alırken ve kesildikten sonra en az 12 ay süre ile 3 ayda bir KCFT, HBV DNA takip edilmelidir.

## Profilaksi Nasıl Uygulanır? Hangi Tedavileri Seçelim?

- HBsAg: negatif, anti HBc IgG:pozitif, HBV DNA: negatif ise ve düşük riskli bir immunsupresif alıyorsa hastaya profilaksi başlamak yerine takibi tercih etmişsek
  - Tedavi bitiminden 6-12 ay sonrasına kadar 1-2 ayda bir KCFT, 3 ayda bir HBV DNA takip edilmelidir.

# SUT

## 4.2.13.C-

### **İmmüsupresif ilaç tedavisi, sitotoksik kemoterapi, monoklonal antikor tedavisi uygulanmakta olan hastalarda tedavi**

- (1) İmmüsupresif 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 tedaviden sonraki en fazla 12 ay boyunca günde 100 mg lamivudin veya 600 mg telbivudin veya 245 mg tenofovir /tenofovir aleanamid veya 0,5 mg entekavir kullanılabilir. İmmüsupresif, sitotoksik kemoterapi ve monoklonal antikor tedavisine ilişkin ilaç raporunun tarih ve sayısı reçetede belirtilir.
- (2) İmmüsupresif ilaç tedavisi veya sitotoksik kemoterapi veya monoklonal antikor tedavisi uygulanmakta olan kronik hepatit B hastalarında ise tedavi süreleri ve ilaç seçimi kronik hepatit tedavi prensiplerinde belirlendiği şekildedir.
- (3) HBsAg negatif olduğu durumlarda HBV DNA pozitifliği ve/veya Anti HBc pozitifliği durumlarında immüsupresif ilaç tedavisi veya sitotoksik kemoterapi veya monoklonal antikor tedavisi uygulanmakta olan hastalara ALT yüksekliği ve karaciğer biyopsisi koşulu aranmaksızın lamivudin veya telbivudin veya tenofovir/ tenofovir aleanamid veya entekavir kullanılabilir. Söz konusu tedavilerin bitiminden sonraki en fazla 12 ay boyunca da antiviral tedavi kullanılabilir.

# SUT

- **4.2.13.C – HBV’ye bağlı karaciğer hastalığından dolayı karaciğer transplantasyonu yapılan hastalar veya anti-HBc (+) kişiden karaciğer alan hastalarda tedavi**
- 1) 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.

# İzole Anti-HBc PozitifliĐinin önemi

- HBV ile karşılaşmayı gösterir
- Yaşam boyu genellikle pozitiftir
- Reaktivasyon riski



# TAF

Tenofovir alafenamid fumaratın yalnızca aşağıda tanımlı hastalarda kullanılması halinde bedelleri kurumca karşılanır.

- 1) Kronik Steroid veya kemik mineral dansitesini etkileyen ilaç kullanımını olan veya travma ilişkili olmayan kemik kırığı öyküsü veya osteoporozu olan hastalar
- 2) GFR 60 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>'den küçük veya kan fosfat düzeyi 2,5 mg/dl'den küçük olan olan veya albuminüri/proteinürisi olan veya diyalize giren veya renal transplantasyon yapılmış hastalar

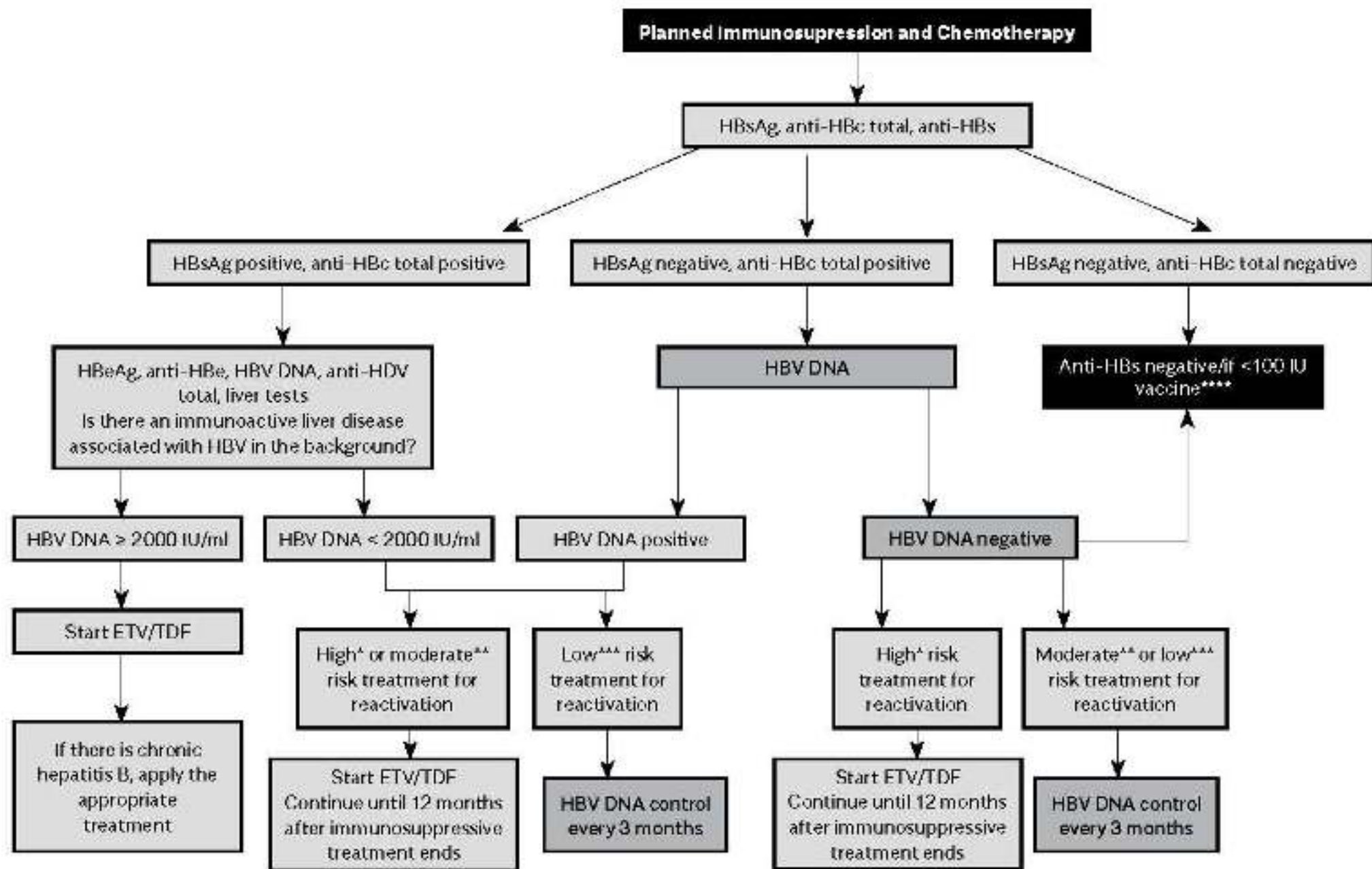
## Rituximab: Özel bir problem

- CD20'ye (B-hücre markeri) karşı Monoklonal antikor
- B-hücre sayısını ve antikor seviyelerini azaltır
- Artan sıklıkta CHOP-R, EPOCH-R rejimlerinin bir parçası olarak kullanılmaktadır
- HBV reaktivasyonu için artmış bir risk taşır
- **Reverse serokonversiyon:** Önceden HBsAg negatifleşmiş hastada immun kontrolün kaybına bağlı HBsAg nin yeniden görünümü



**Tedavi gruplarına göre HBV reaktivasyon Risk oranları**

HBV reaktivasyon Risk oranı	Tedavi Grubu	İlaçlar
Yüksek (>10%)	B-Hücre Süpresyonuna Neden olan İlaçlar	Rituximab Ofatumumab
	Antrasiklin deriveleri	Doxorubicin Epirubicin (HBsAg-pozitif/anti-HBc-pozitif)
	Kortikosteroid	≥ 4 weeks, HBsAg-pozitif/anti-HBc-pozitif, Orta/ Yüksek Doz (10-20 mg/>20 mg)
Orta (1%-10%)	TNF-α inhibitör	Infliximab Etanercept Adalimumab Certolizumab
	Diğer Sitokin ve İntegrin inhibitörleri	Abatacept Ustekinumab Natalizumab Vedolizumab
	Tirozin Kinaz İnhibitörleri	Imatinib Nilotinib
	Antrasiklin deriveleri	Doxorubicin Epirubicin (HBsAg-negatif/anti-HBc-pozitif)
	Kortikosteroid	≥ 4 hafta, HBsAg-pozitif/anti-HBc-pozitif, Düşük Doz (<10 mg)
	Kortikosteroid	≥ 4 hafta, HBsAg-negatif/anti-HBc-pozitif, Orta/ Yüksek Doz (10-20 mg/>20 mg)
	Düşük (<1%)	Konvansiyonel immünsüpresyon
Intra-artiküler Kortikosteroid Kortikosteroid Kortikosteroid		≤1 hafta ≥ 4 hafta, HBsAg-negatif/anti-HBc-pozitif, Düşük Doz (<10 mg)



# Sonuç ve Özet

- HBV reaktivasyonu HBsAg pozitif ise sık
- HBsAg-pozitif hastalar genellikle asemptomatik
- Yüksek reaktivasyon riski rituximab ve KHT
- HBsAg testi ucuz ve ulaşımı kolaydır
- Tarama CDC, EASL ve AASLD tarafından önerilir
  - HBsAg, anti-HBc, anti-HBs taraması
- İzole anti-HBc pozitifliği önemli
- HBV reaktivasyonunu önlemek için etkin tedavi mevcuttur
- Tedavi KT ile birlikte başlanmalıdır



•

TEŞEKKÜR EDERİM