



Kronik Hepatit B ve C takibinde öze hasta grupları İnteraktif Vaka Sunumu



Dr.Çiğdem Kader

Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları
ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Yozgat

EKMUD Konya Enfeksiyon Akademisi 16-18 Ekim 2015,
Konya

FSY

- 62 yaşında kadın hasta
- Ev hanımı, evli
- Temmuz 2011 tarihinde
 - sarılık , halsizlik, iştahsızlık, bulantı-kusma ve idrar renginde koyulaşma şikayetleri ile başvuruyor.
- Öyküsünde
 - Cerrahi operasyon , kan tx, diş tdv yok

FSY

- FM;
 - Genel durum iyi, bilinç açık
 - Skleralar ve cilt ikterik görünümde
 - Hepatomegali (+)
 - Diğer sistem muayenesi normal

FSY

- Yapılan tetkiklerde
 - Hemogram; N
 - Biyokimya;
 - AST 1609 IU/L
 - ALT 2029 IU/L
 - T prot: 8.3, Alb: 4.9 g/dL
 - T Bil: 5.95 mg/dL
 - D bil: 4.5 mg/dL

FSY

- HBsAg pozitif
- HBeAg pozitif
- Anti-HBc IgM (+)
- HBV DNA 261 000 IU/ml
- Anti-HCV negatif
- Anti-Delta negatif

TANINIZ NEDİR?

AKUT HEPATİT B

FSY

- ❑ Genel durumu iyi seyreden hasta
 - ❑ 20 gün sonra
 - HBeAg (-), Anti-Hbe (+), HBV DNA 9100 IU/ml
 - AST:136 IU/L, ALT: 330 IU/L
 - ❑ 1.5 ay sonra
 - HBsAg (+), Anti-HBcIgM (+), HBV DNA:145 IU/ml,
 - AST: 28 IU/L, ALT:29 IU/L
 - Tbil 1.06 mg/dl
 - ❑ 6 ay sonra
 - HBsAg (-), anti-HBs (+), HBV DNA negatif

FSY

- 62 yaşında akut B hepatiti saptanınca eşinin durumu merak edildi.
- Eşi 64 yaşında erkek, hekim.
- Elinde 4 sene önce (2007) yapılmış viral seroloji sonuç kağıdı var.
 - ❑ HBsAg (-)
 - ❑ Anti-HBs (+)
 - ❑ AntiHBc IgG (+)

EY

- 64 y erkek
- 2008 yılında multipl myeloma saptanıyor.
- 2009 Mayısında Kİ Tx yapılıyor
- Genel durumu çok iyi seyrediyor.
- Viral seroloji hiç bakılmıyor
- Eşi akut hepatit B (2011) olduğunda yapılan kontrolde:
 - ❑ AST: 33 IU/L, ALT : 63 IU/L
 - ❑ HBsAg (+), HBeAg (+), HBV DNA > 1.7 x 10⁸ IU/ml

EY

- Önce LAM sonra tenofovir tedavisiyle bugün
 - ❑ HBsAg (+), HBeAg (-), anti-HBe (-)
 - ❑ AST, ALT normal
 - ❑ HBV DNA negatif

SORU

- Bu meslekdaşımıza KI Tx öncesi NA profilaksisi yapılmalı mıydı?
 - A. LAM ile yapılmalıydı
 - B. ETV veya TDF ile yapılmalıydı
 - C. Yapılmasına gerek yoktu

İmmunosupresif tedavi veya kemoterapi öncesi pre-emptif tedavi EASL önerileri

- Bütün immunosupresif tedavi ve kemoterapi alacak hastalar HBsAg ve anti-HBc yönünden taramalıdır (A1).
- HBV seronegatif hastalar HBV için aşılanmalıdır (A1).
- HBsAg(+) hastalarda HBV DNA düzeyi bakılmalıdır. HBV DNA düzeyi ne olursa olsun pre-emptif tedavi başlanmalıdır. Tedavi bittikten 12 ay sonrasına kadar devam edilmelidir (A1).

İmmunosupresif tedavi veya kemoterapi öncesi pre-emptif tedavi EASL önerileri

- HBV DNA <2000 IU/ml olan ve kısa süreli tedavi alacaklarda LAM yeterlidir (B1).
- HBV DNA >2000 IU/ml olanlarda veya uzun süreli veya tekrarlayan immunsüpresyon veya kemoterapi alacaklarda güçlü antiviraller tercih edilmelidir (C1).
- HBsAg (-), anti-HBc (+) hastalarda HBV DNA bakılmalıdır. HBV DNA (+) ise HBs Ag (+)'ler gibi davranılır (C1).

İmmunosupresif tedavi veya kemoterapi öncesi pre-emptif tedavi EASL önerileri

- HBsAg (-), anti-HBc (+), HBV DNA (-) hastalarda anti-HBs durumuna bakılmaksızın HBV DNA alevlenmesi yönünden takip yapılmalıdır. HBV DNA pozitifleşirse ALT alevlenmesi beklenmeden NA başlanmalıdır (C1).
- Monitorizasyon 1-3 ayda yapılmalıdır.
- Rituximab'lı rejim alan HBsAg (-), anti-HBc(+) kişiler eğer anti-HBs (-) ve/veya HBV DNA açısından yakın takip edilemeyeceklerse LAM ile tedavi edilebilirler (C2).

İmmunosupresif tedavi veya kemoterapi öncesi pre-emptif tedavi EASL önerileri

- Kemik iliđi veya kök hücre transplantasyonu yapılan anti-HBc (+) hastalarda NA ile tedavi edilmelidir (C2). Bu gibi durumlarda tedavinin süresi bilinmemektedir.
- Anti-HBc (+) karaciğer vericisinde organ alanlarda süresiz olarak LAM profilaksisi yapılmalıdır (B1).

Viral hepatitis: Hepatitis A, B, D, E – b. Clinical (except therapy)

P0582 : Adherence to guidelines: Hepatitis B serology before starting immunosuppressive therapy (rituximab, anti-TNF) in an urban and rural region in North Holland (Netherlands)

J.V.D. Giessen¹, M. Klemt-Kropp¹

¹ Gastroenterology, Medisch Centrum Alkmaar, Alkmaar, Netherlands

- 2013-2014 yıllarında rituximab, adalimumab, infliximab, etanercept (biyolojik ajanlar) ve azothioprine, 6-mercaptopurine, methothrexate ve prednisolon (immunsupresif) kullanan 508 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir.
- Bu ilaçların kullanımından önceki 1 yıl içinde hepatit B serolojisi bakılma oranları araştırılmış.

Viral hepatitis: Hepatitis A, B, D, E – b. Clinical (except therapy)

P0582 : Adherence to guidelines: Hepatitis B serology before starting immunosuppressive therapy (rituximab, anti-TNF) in an urban and rural region in North Holland (Netherlands)

J.V.D. Giessen¹, M. Klemt-Kropp¹

¹ Gastroenterology, Medisch Centrum Alkmaar, Alkmaar, Netherlands

Tedaviden önceki 1 yıl içinde HBV serolojisi bakılma oranı

- Biyolojik ajan kullananlarda %35
 - Gastroenterologlarda %68.9
 - Hematoloji-onkoloji uzmanlarında % 15.6
 - Romatologlarda %28.4
- İmmunosüpresif kullananlarda %3.9
- Hiçbir hastada HBV alevlenmesi görülmemiş.



Viral hepatitis: Hepatitis A, B, D, E – b. Clinical (except therapy)

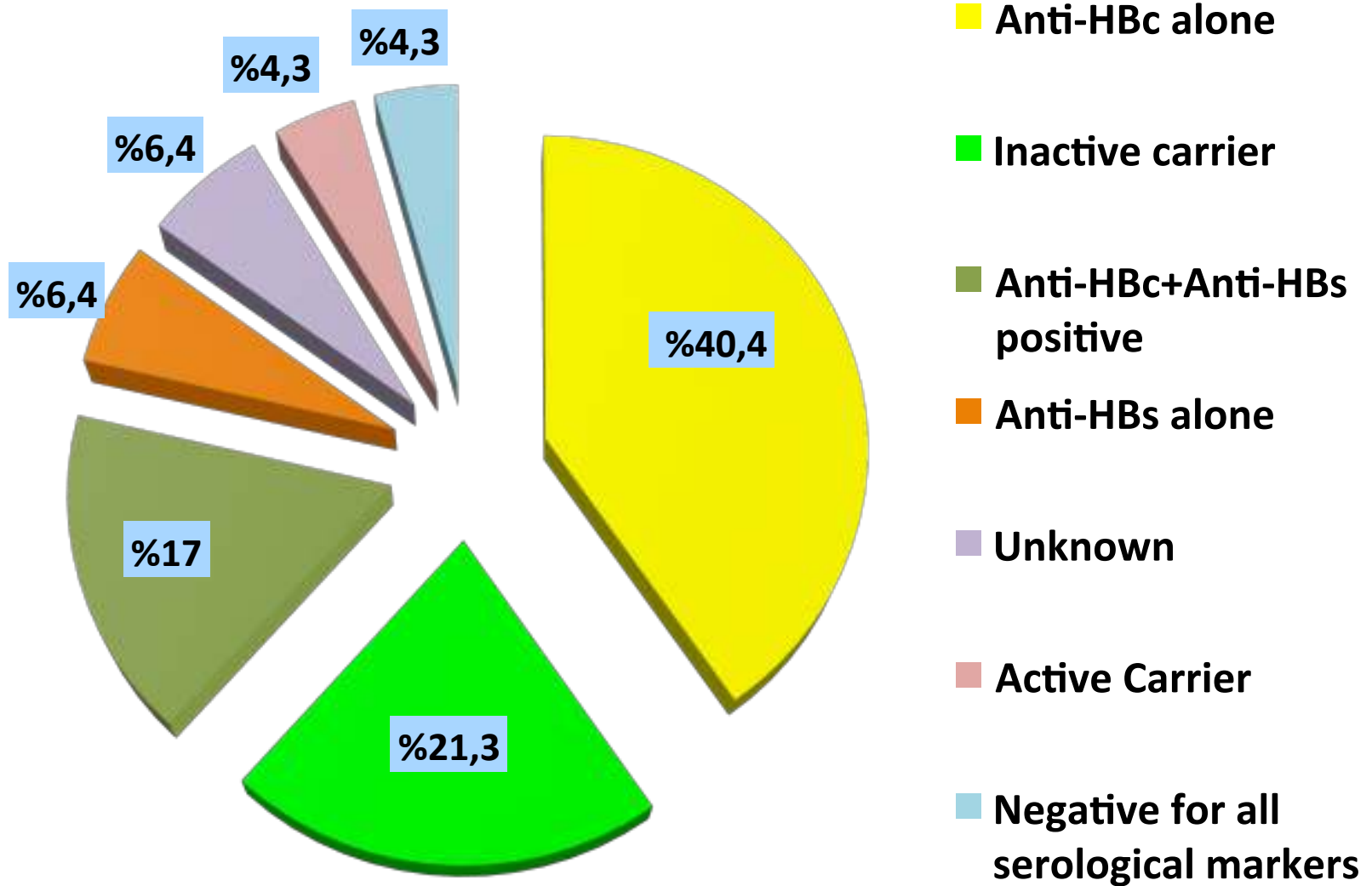
P0580 : Genetic signatures specifically clustered in immune active HBsAg regions correlate with immunosuppression-driven HBV reactivation: An extensive analysis of HBV genome

V. Svicher¹, R. Salpini¹ ✉, L. Colagrossi¹, A. Battisti¹, M.C. Bellocchi¹, C. Alteri¹, D. Armenia¹, F. Di Santo¹, L. Carioti¹, M. Pollicita¹, A. Ricciardi², M. Lichtner³, C. Mastroianni³, M. Paoloni⁴, M. Marignani⁵, S. Maylin⁶, C. Delaugerre⁶, F. Morisco⁷, N. Coppola⁸, A. Marrone⁹, D. Di Paolo¹⁰, C. Sarrecchia², L. Sarmati², M. Andreoni², M. Angelico¹⁰, C.F. Perno¹¹

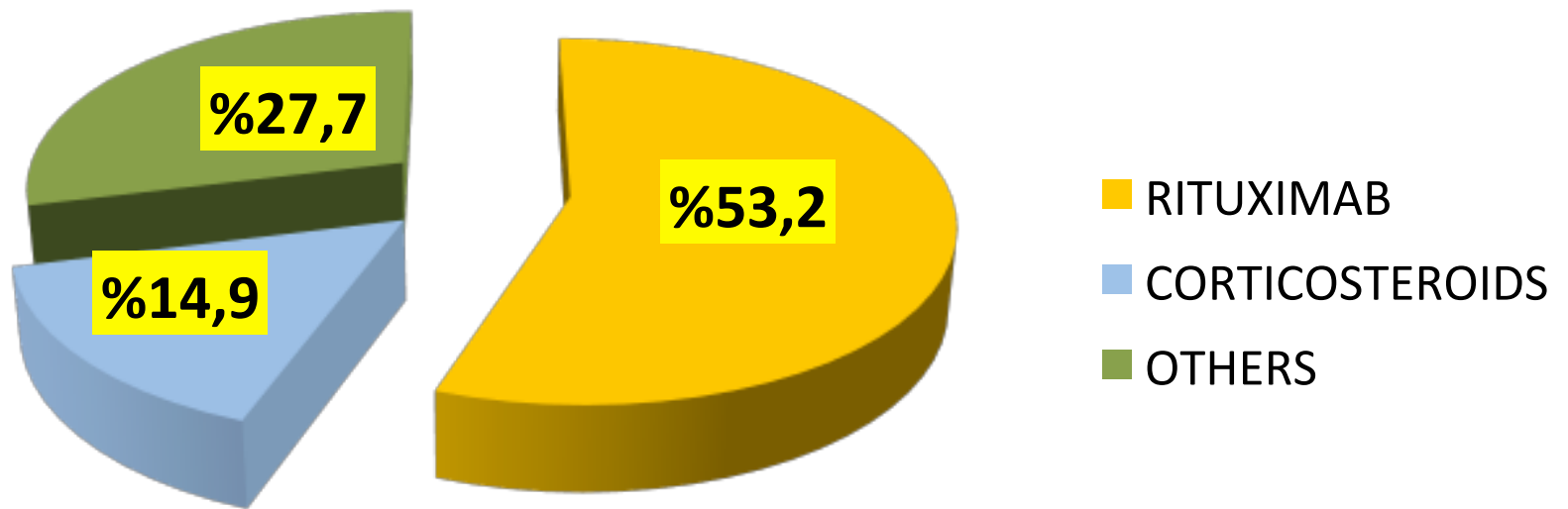
HBV reactivation occurs in a wide variety of HBV serological profiles

HBV reaktivasyonu gelişen 47 hasta değerlendirilmiş

Pre-REACTIVATION HBV SEROLOGICAL STATUS



IMMUNESUPPRESSIVE DRUGS



*Perrillo, Hepatitis B Reactivation From Immunosuppressive Drugs .
Clinical Liver Disease, Vol 5, No 2, February 2015. An Official Learning Resource of
AASLD*



TABLE 1 Immunosuppressive Drugs That Have Been Associated With Hepatitis B Virus Reactivation According to Drug Risk*

Agent	Level of Risk [†]	Clinical Application
Methotrexate	Low	Inflammatory bowel disease, psoriasis, sarcoidosis, autoimmune liver disease, arthritis
TNF- α inhibitors (etanercept, adalimumab, infliximab)	Low to moderate	Inflammatory bowel disease, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis
Other cytokine inhibitors (abatacept, ustekinumab)	Uncertain but thought to be moderate to high	Plaque psoriasis, inflammatory bowel disease
Tyrosine kinase inhibitors (imatinib, nilotinib)	Not definable at current time	Chronic myelogenous leukemia, gastrointestinal stromal tumors
Calcineurin inhibitors (cyclosporine, tacrolimus)	Uncertain but thought to be moderate	Transplantation, inflammatory bowel disease
Corticosteroids (≥ 4 weeks)	Moderate to high [§]	Inflammatory bowel disease, vasculitis, sarcoidosis, autoimmune disorders
Anthracycline derivatives (doxorubicin and epirubicin)	High	Breast, ovarian, uterine, and lung cancers; lymphoma and leukemias; transarterial chemoembolization
B cell-depleting agents (rituximab and ofatumumab)	High	Lymphoma/leukemia, rheumatoid arthritis, idiopathic thrombocytopenic purpura, cryoglobulinemia
Systemic chemotherapy	High	Solid organ or hematologic malignancy

*Except for cancer chemotherapy, estimates are based on use of single drug therapy.

[†]Level of risk: <1%, low; >1% but <10%, moderate; >10%, high. Estimates of risk derived from reference 7.

[‡]HBV reactivation not reported with integrin inhibitors natalizumab and vedolizumab at the time of this report (for inflammatory bowel disease).

[§]More likely with continuous dosing exceeding 20 to 30 mg or with rapid taper administered for four or more weeks.

AASLD Practice Guideline Update
Chronic Hepatitis B: Update 2009

Anna S.F. Lok¹ and Brian J.McMahan²

- İmmunsupresif tedaviye başlamadan önce hastalar HBV (HBsAg ve Anti-HBc Ig) enfeksiyonu yönünden taranmalıdır (II3).
- Kanser kemoterapisi başlangıcında HBV taşıyıcıları için profilaktik antiviral tedavi önerilmektedir.

AASLD Practice Guideline Update
Chronic Hepatitis B: Update 2009
Anna S.F. Lok¹ and Brian J. McMahon²

- HBV DNA < 2000 IU/ml, kemoterapi veya immunosupresif tedavi sonrası 6 ay antiviral tedaviye devam edilmelidir (III).
- HBV DNA > 2000 IU/ml, immunokompetan hastalar gibi izlenmelidir (III).
- İmmunosupresif tedavinin süresi \leq 12 ay ve HBV DNA negatif ise, **Lamivudin** veya telbivudin kullanılabilir
- Lamivudin I, telbivudin III

AASLD Practice Guideline Update
Chronic Hepatitis B: Update 2009
Anna S.F. Lok¹ and Brian J. McMahon²

- İmmünesüpresif tedavi süresi uzun ise tenofovir veya entekavir tercih edilir (III).
- Kemik iliği baskılayıcı etkisi nedeniyle IFN- α kaçınılmalıdır (II-3)



Türkiye Kronik Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi 2015

İmmünsupressif tedavi alan veya alacak olan KHB'li hastalarda tedavi nasıl olmalıdır?

Türkiye Kronik Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi 2015

- İmmünespresif tedavi alacak kişilerde mutlaka **HBsAg**, **anti HBc IgG** ve **anti- HBs** bakılmalı;
 - HBsAg ve/veya anti-HBcIgG (+) ise HBV DNA kontrolü yapılmalıdır.
- Pre-emptif tedavide entekavir veya tenofovir seçilmelidir.
 - HBsAg (+) hastalarda en kısa sürede tedavi başlanmalıdır.
 - İmmünespresif tedavi bitiminden sonra tedaviye en az 12 ay devam edilmelidir.

Türkiye Kronik Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi 2015

- HBsAg (-) ve anti-HBc (+) olan olgularda HBV DNA (+) KİT ve Rituxumab tedavisi alacak hastalarda pre-emptif tedavi önerilmelidir.
- HBV DNA (-) olgular ; 3 ayda bir HBV DNA kontrolü ile izlenmelidir.
- Hepatit B'ye bağlı aktif karaciğer hastalığı var ise, genel hepatit B tedavi ilkelerine uyulmalıdır.

SUT 27.07. 2014

- 4.2.13.C- İmmünsupresif ilaç tedavisi, sitotoksik kemoterapi, monoklonal antikor tedavisi uygulanmakta olan hastalarda tedavi
 - İmmünsupresif ilaç tedavisi veya sitotoksik kemoterapi veya monoklonal antikor tedavisi uygulanmakta olan HBsAg (+) hastalarda, ALT yüksekliği, HBV DNA (+) lığı ve karaciğerBX. 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.

SUT 27.07. 2014

- (3) **HBsAg (-)** olduğu durumlarda **HBV DNA (+) ve/ veya Anti HBc (+)** durumlarında immunsupresif 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 tedavi kullanılabilir.

Sonuç

- İmmünsüpresif tđv alacak tüm hastalar HBV enfeksiyonu açısından değerlendirilmelidirler.
- Antivirallerden LAM ile deneyim fazla ancak diğer NA etkin (entekavir, tenofovir, telbivudin)
- İmmünsüpresif tedavi süresi 12 aydan fazla olacaksa entekavir veya tenofovir tercih edilmeli.
- İnterferonlar KI süpresyonu yapması nedeniyle kullanılmamalı

Teşekkür

Prof.Dr.Ulus Salih Akarca'ya olgu paylaşımı için
teşekkür ve saygılarımı sunarım.