

# KRONİK HEPATİT B ve REAKTİVASYON

Dr.Hüsnü PULLUKÇU

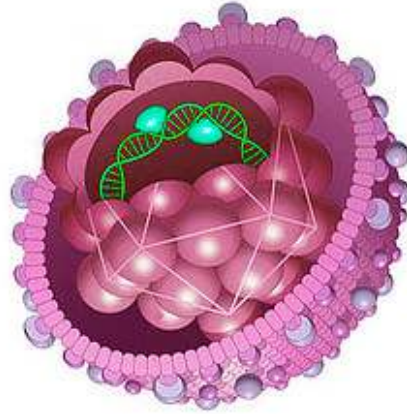
Ege ÜTF Enfeksiyon Hastalıkları ve

Klinik Mikrobiyoloji AD

# HEPATİT B

- DNA Virüsü
- Hepatit B enfeksiyonu dünyanın her bölgesinde görülen, özellikle kronik karaciğer hastalığı ve hepatosellüler karsinom etiyolojisinde önemli rolü olan bir enfeksiyon hastalığıdır. Dünyada halen 400-500 milyon civarında Hepatit B virüs (HBV) taşıyıcısı bulunmaktadır

HBV'nün  
bulunuşunun  
53. yılı



1963

# SORU

- Hepatitler alanında çalışmalarından ötürü NOBEL ödülü kazanan araştırmacı var mıdır?



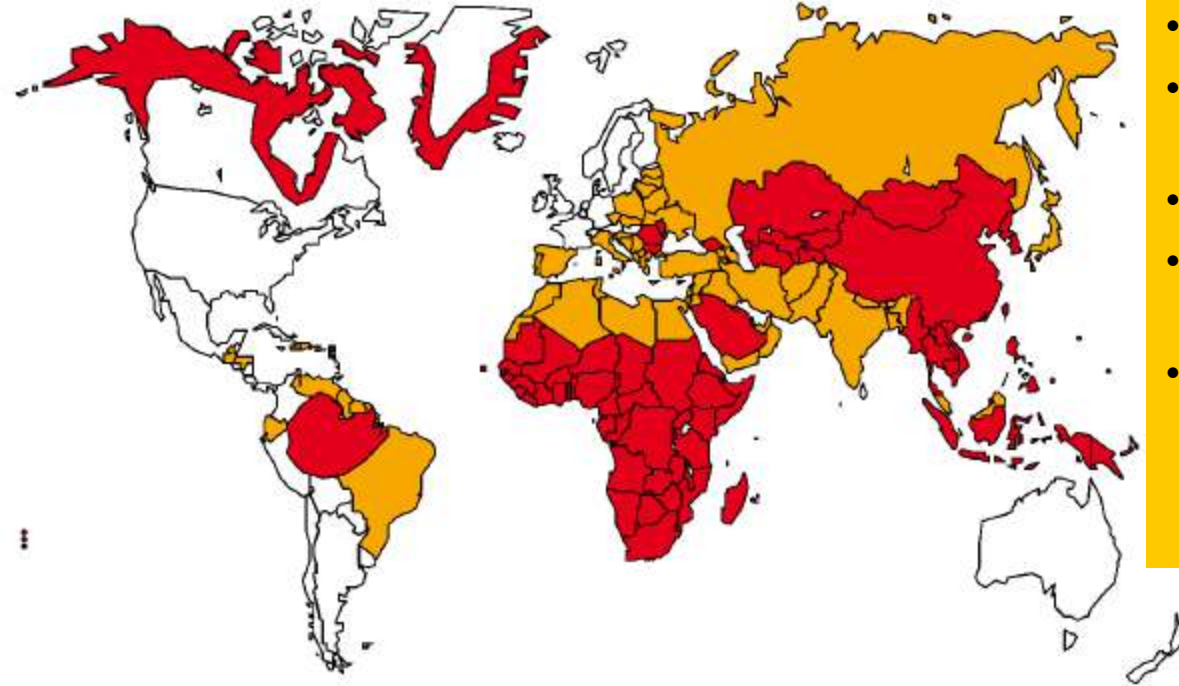
Hepatit B virüsünü keşfeden Prof.Dr.Blumberg 1976 yılında NOBEL ödülü almıştır

# Dünyada ölüm nedeni ilk 10 enfeksiyon hastalığı

Hastalık	Ölüm/Yıl
Pnömoni	~ 3.5 milyon
HIV/AIDS	~ 1.2 milyon
İshal	~ 2.2 milyon
Tüberküloz	~ 2.0 milyon
Sıtma	~ 1-3 milyon
Kızamık	~ 888,000
Hepatit B	~ 1.0 milyon
Boğmaca	~ 355,000
Neonatal tetanoz	~ 300,000
Hepatit C	~ 250,000

\*WHO 2015-240 milyon HBV ile enfekte kişi, 780.000/yıl HBV'ye bağlı ölüm

# HBV:Küresel bir sağlık sorunu



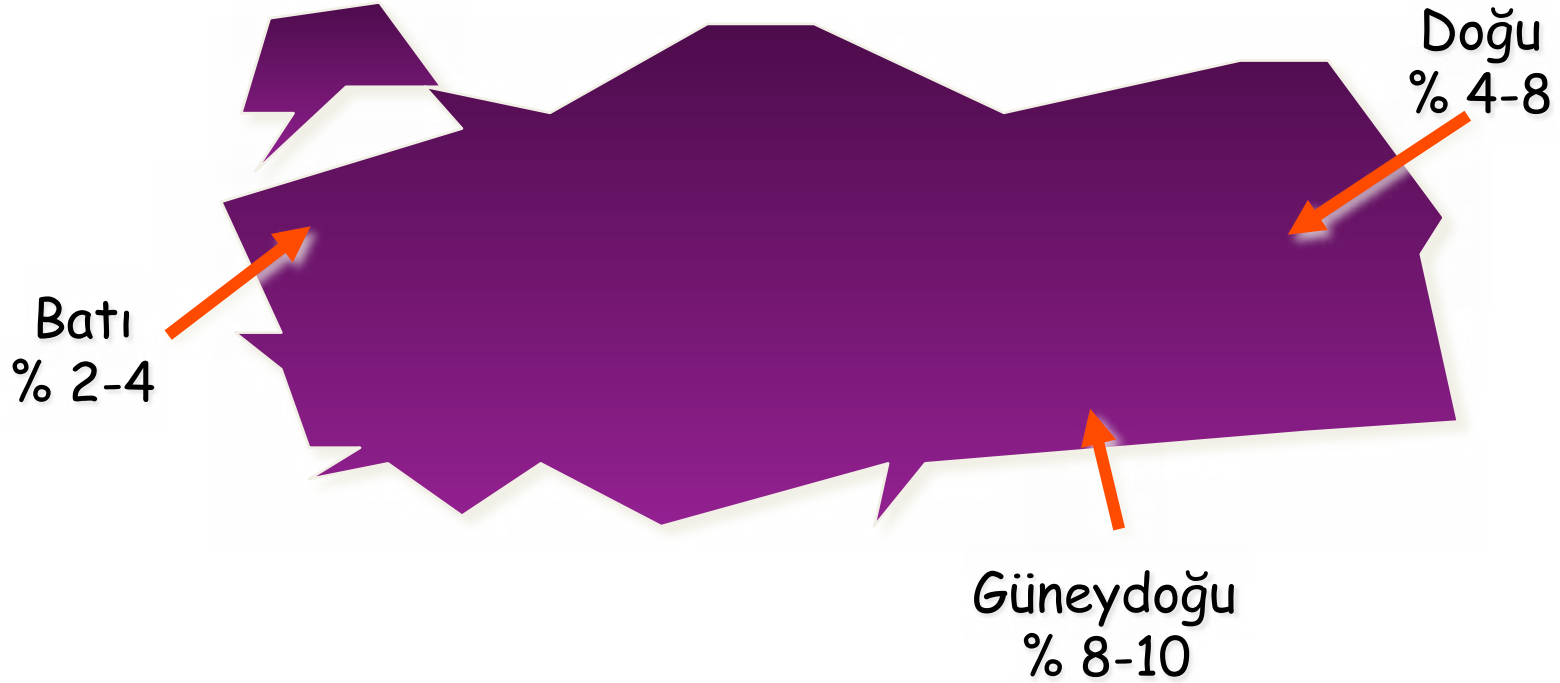
Dünya nüfusunun 1/3'ü HBV ile enfekte

- Yüksek (HBsAg prevalansı  $\geq$  8%)
- Orta (HBsAg prevalansı 2 - 7%)
- Düşük (HBsAg prevalansı < 2%)

- 2 milyar kişi HBV ile enfekte
- ~ 350 milyon kronik taşıyıcı\*
- Tüm dünyada siroz ve HSK'nın ana nedeni
- HSK'in %30-50'si HBV'ne bağlı
- Ölüme yol açan kanserler arasında tütünden sonra ikinci sırada
- HBV HIV'den 50-100 kat daha enfeksiyözdür

\*WHO 2015-240 milyon HBV ile enfekte kişi

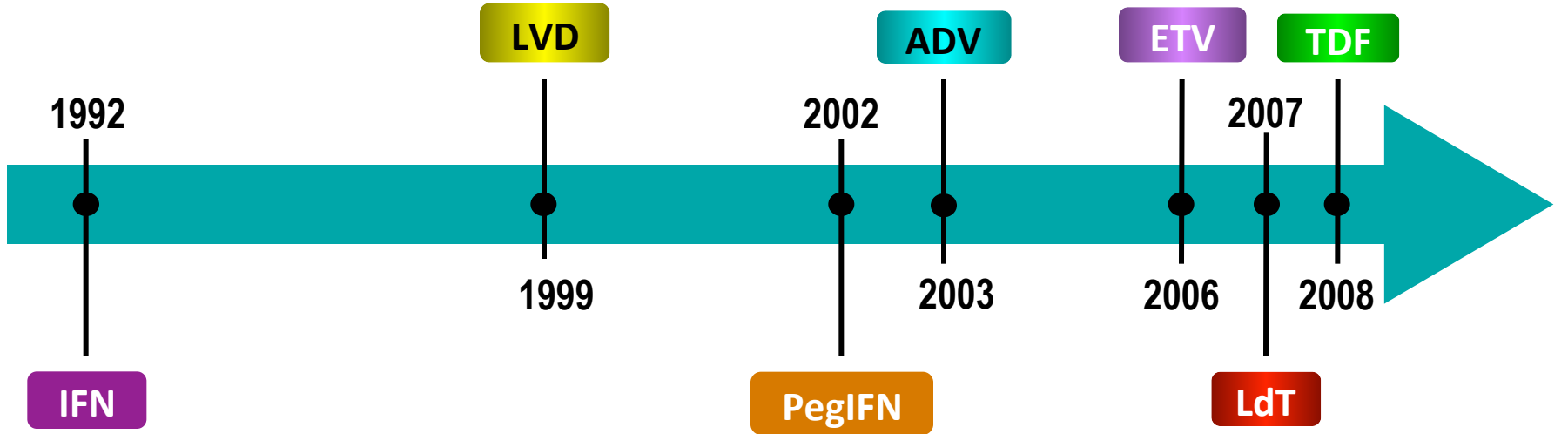
# Türkiye'de ~HBsAg pozitifliği: % 4-5



Hepatit B virusunu almış ve bağışıklık kazananlar anti-HBs pozitif olguların prevalansı  $\approx$  %30.

**İzole anti-HBcIgG pozitifliği % 5.5**

# HBV Tedavisinin Gelişimi



Süresi belirsiz tedavilerin başlangıcı



# KHB – Tedavi kriterleri

Rehberler	HBeAg Pozitif		HBeAg Negatif	
	HBV DNA, IU/mL	ALT	HBV DNA, IU/mL	ALT
EASL	> 2000	> NUS <sup>†</sup>	> 2000	> NUS <sup>†</sup>
APASL	≥ 20.000	> 2 x NUS <sup>†</sup>	≥ 20.000	> 2 x NUS <sup>†</sup>
AASLD	> 20.000	> 2 x NUS <sup>‡</sup> veya (+) biyopsi	≥ 2000	≥ 2 x NUS <sup>‡</sup> veya (+) biyopsi

<sup>†</sup>Normalin Üst Sınırı.

<sup>‡</sup>Erkekler için 30 U/L ve kadınlar için 19 U/L



# Uluslararası Kılavuzlar Ne Öneriyor?

HEPATOLOGY 2015  
PRACTICE GUIDELINE  
**AASLD Guidelines for Treatment of Chronic Hepatitis B**  
Wend A. Tremoluz,<sup>1</sup> Natalie H. Boreq,<sup>2</sup> Kyong-Mi Chang,<sup>2</sup> Jessica P. Hwang,<sup>4</sup> Maureen M. Jones,<sup>2</sup> and  
M. Hassan Murad<sup>2</sup>

*1B. The AASLD recommends Peg-IFN, entecavir, or tenofovir as preferred initial therapy for adults with immune-active CHB.*

Clinical Practice Guidelines EASL JOURNAL OF HEPATOLOGY  
**EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection**  
European Association for the Study of the Liver<sup>®</sup>

Entecavir and tenofovir are potent HBV inhibitors with a high barrier to resistance [67,70,78,85,92,123] (Fig. 1). Thus, they can be confidently used as first-line monotherapies [1] (A1).

**APASL guidelines for HBV management**  
Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update

considered [5]. In general, the first-line therapy should be either ETV or TDF, and the second-line therapy should be LdT, ADV, and LAM. Nonetheless, pharmacoeconomic

# TEDAVİLER YERLEŞTİ AMA

- Çeşitli nedenlerle bağışıklığı baskılanan hastalar arttı
- Tuhaf tuhaf isimli bir sürü ...zimab vs vs var
- Bu hastaları da gözümüzün önünde tutmamız gerekiyor!!!

# Biz Bu Konuya Nerden Geldik?

- Malinite nedeniyle kemoterapi alan hastalarda akut HBV enfeksiyonu ya da daha sıklıkla karşılaşılan hepatit alevlenmeleri, ölümcül sonuçlanabilmektedir
- Literatürde maliniteli hastalarda %20-50 oranında HBV reaktivasyonunun görülebileceği bildirilmektedir

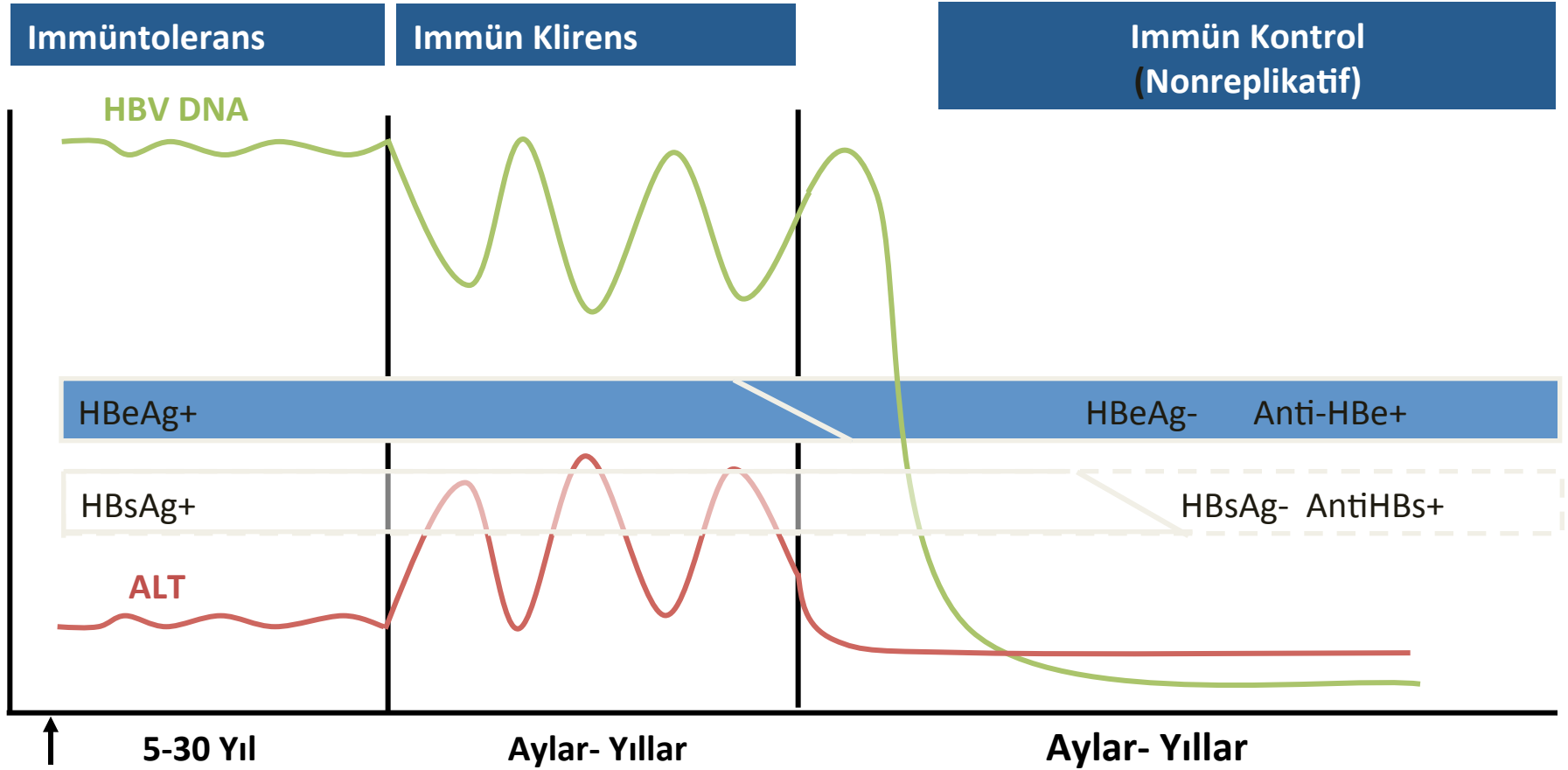


# HBV reaktivasyon tanımı

“Reactivation of Hepatitis B” konferansı, AASLD, 2013

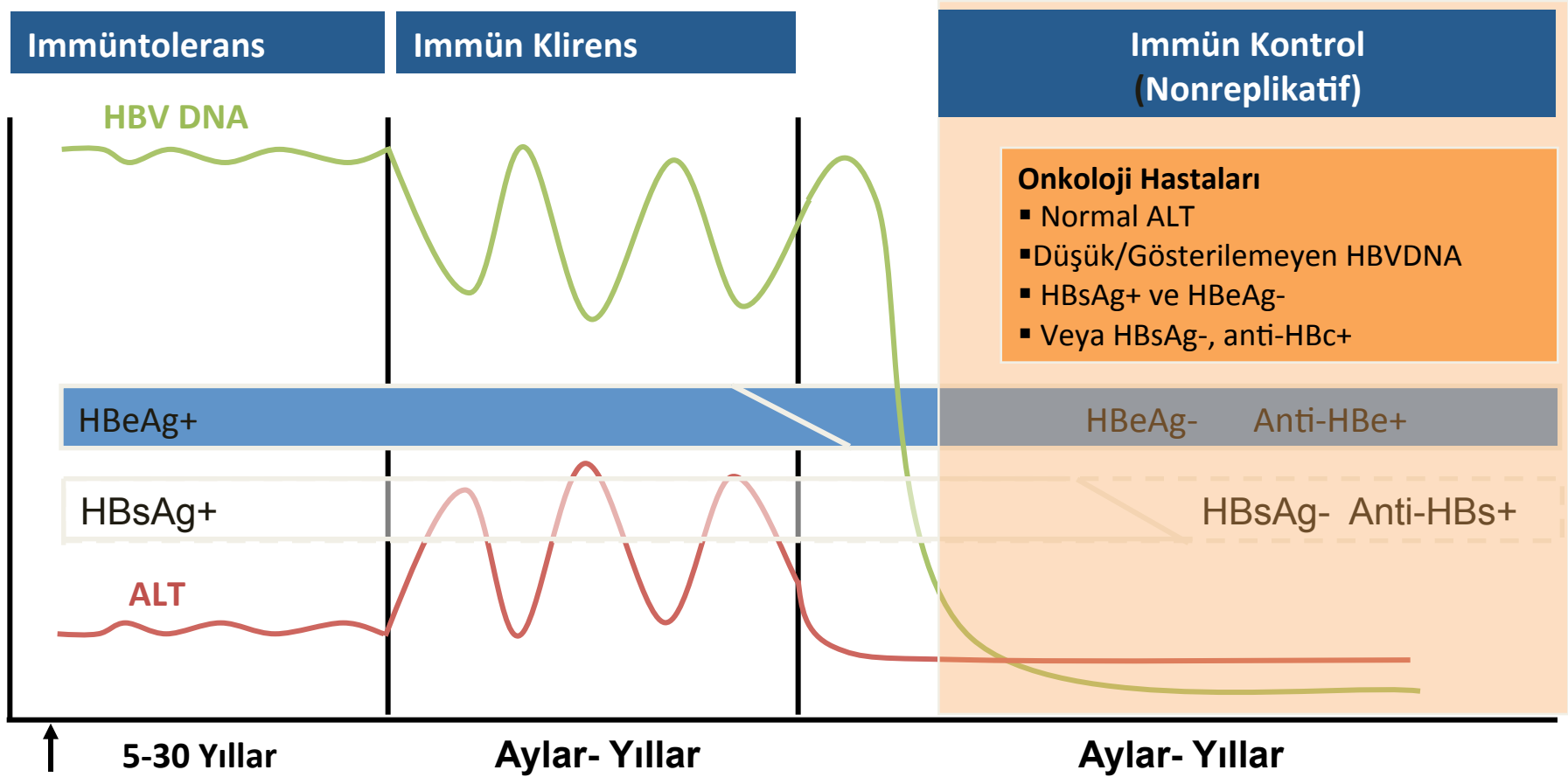
- Reaktivasyon tipi 2 şekilde tanımlanır
  - Kronik HBV enfeksiyonunda alevlenme
    - HBV DNA’ da başlangıç düzeye göre  $\geq 2 \log_{10}$  artış
    - Başlangıçta HBV DNA negatif sonra pozitif ( $\geq 100$  IU/ml)
    - Başlangıç HBV DNA’ sı bilinmiyor sonra pozitif ( $\geq 100,000$  IU/ml)
  - Geçmiş hepatit B’ nin reaktivasyonu
    - Daha önce HBsAg negatif sonra pozitif (HBsAg seroreversiyonu)
    - HBsAg negatif fakat serumda HBV DNA pozitif

# Kronik HBV Enfeksiyonu Doğal Seyri



Enfeksiyon

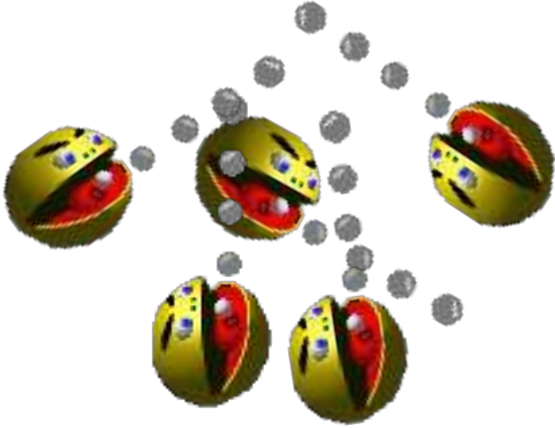
# Kronik HBV Enfeksiyonu Doğal Seyri



Enfeksiyon



# HBV tanılı hastada immünsüpresyon?

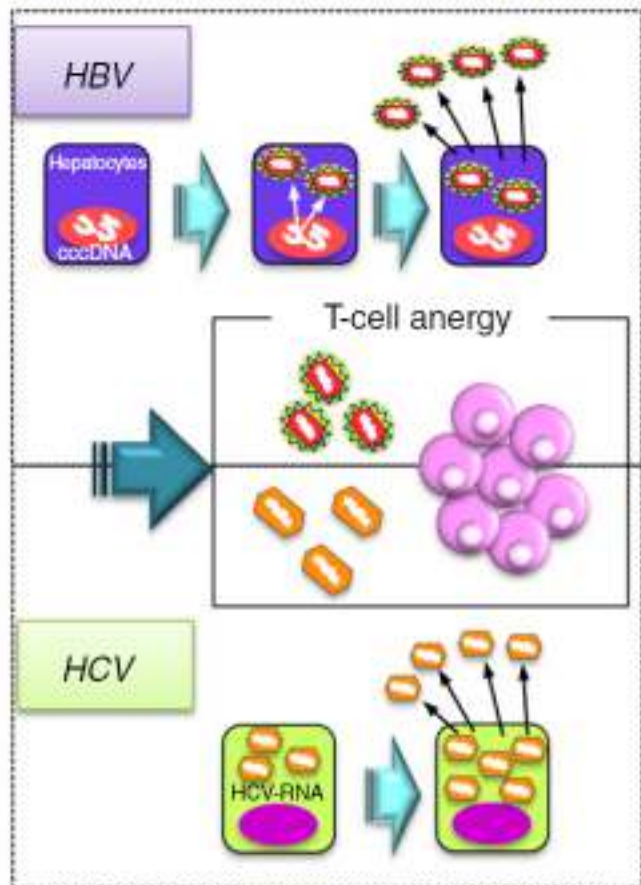


- Bu hastalardaki kronik HBV enfeksiyonunun klinik temeli řu şekilde özetlenebilir: Kemoterapi başlangıcında viral replikasyon artmakta ve naif hepatositler enfekte olmakta
- Tedavinin sonlandırılması ile birlikte bağışıklık sisteminin yeniden yapılanması sırasında enfekte hepatositleri ortadan kaldırmaya yönelik savunma, hepatit atağı ile sonlanmaktadır

1<sup>st</sup> stage

Immunosuppression →

Rapid viral replication in hepatocytes

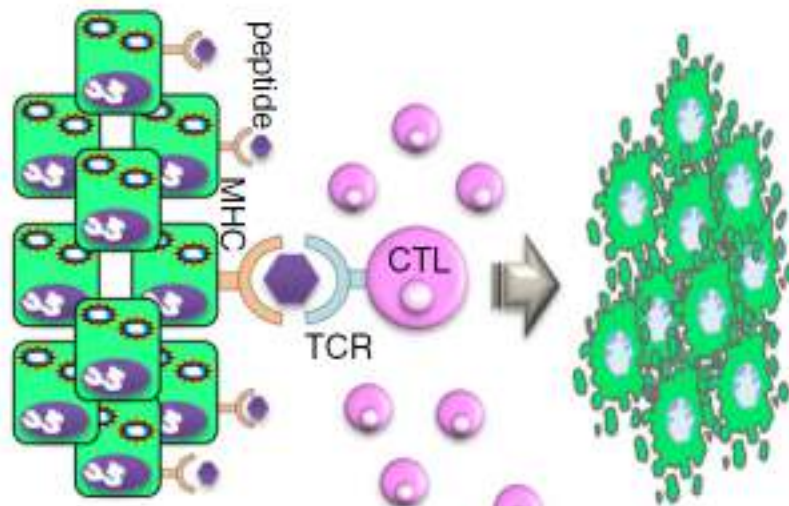


2<sup>nd</sup> stage

Discontinuation of cytotoxic chemotherapy →

Immune recovery →

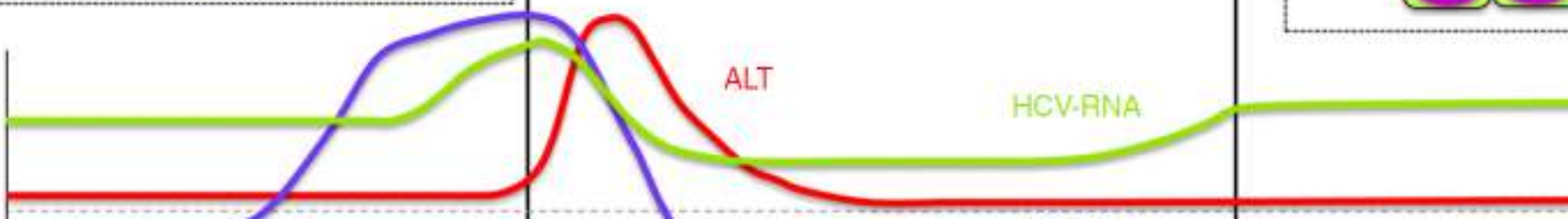
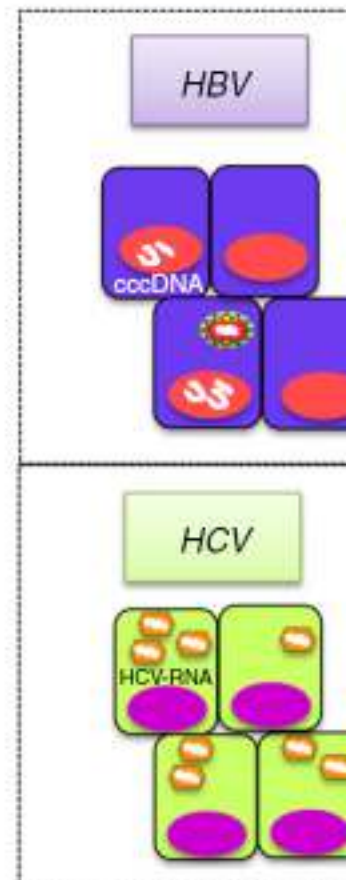
Rebound of the T-cell response



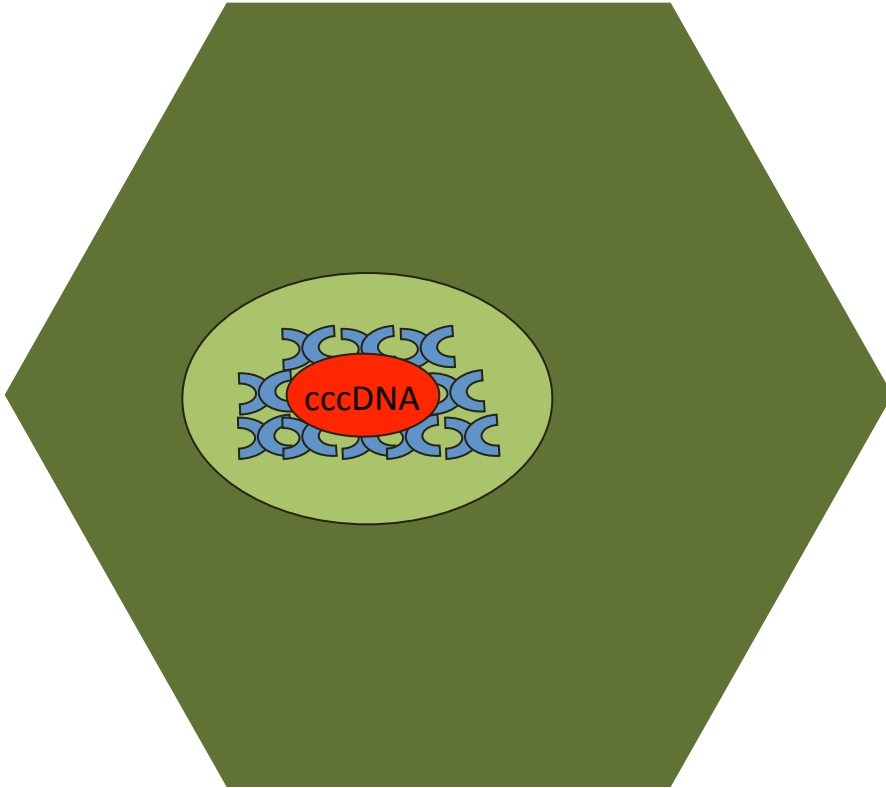
3<sup>rd</sup> stage

Recovery of liver function →

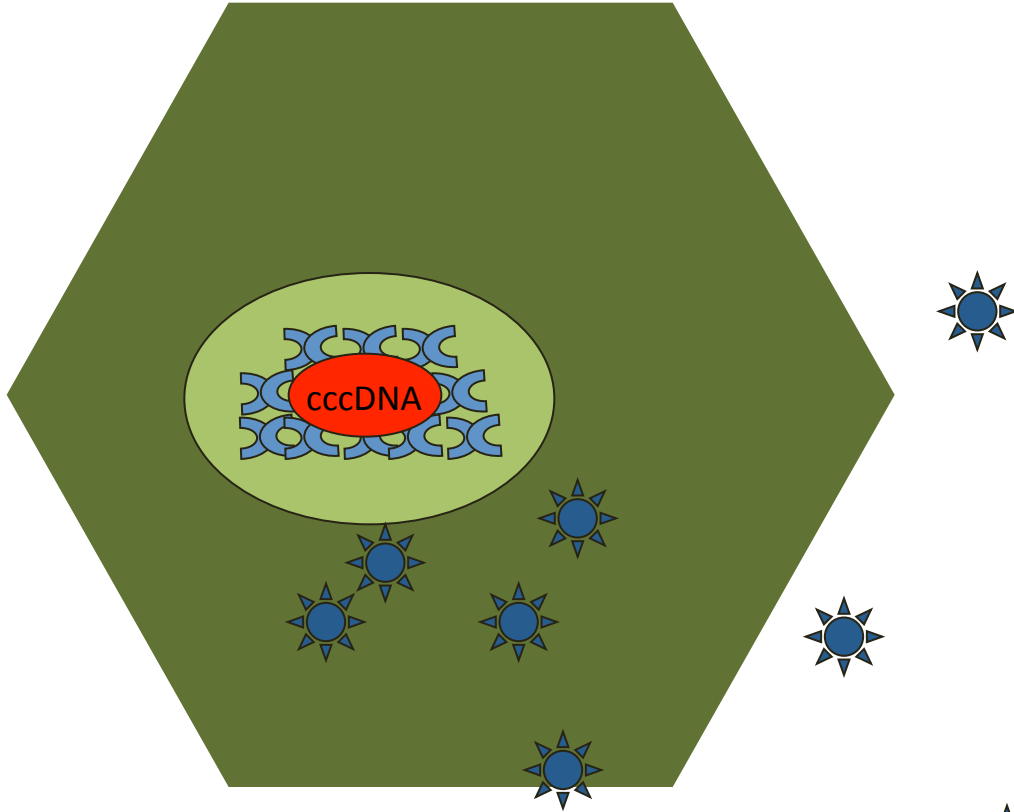
Rebound of the T-cell response  
Recovery of liver function →



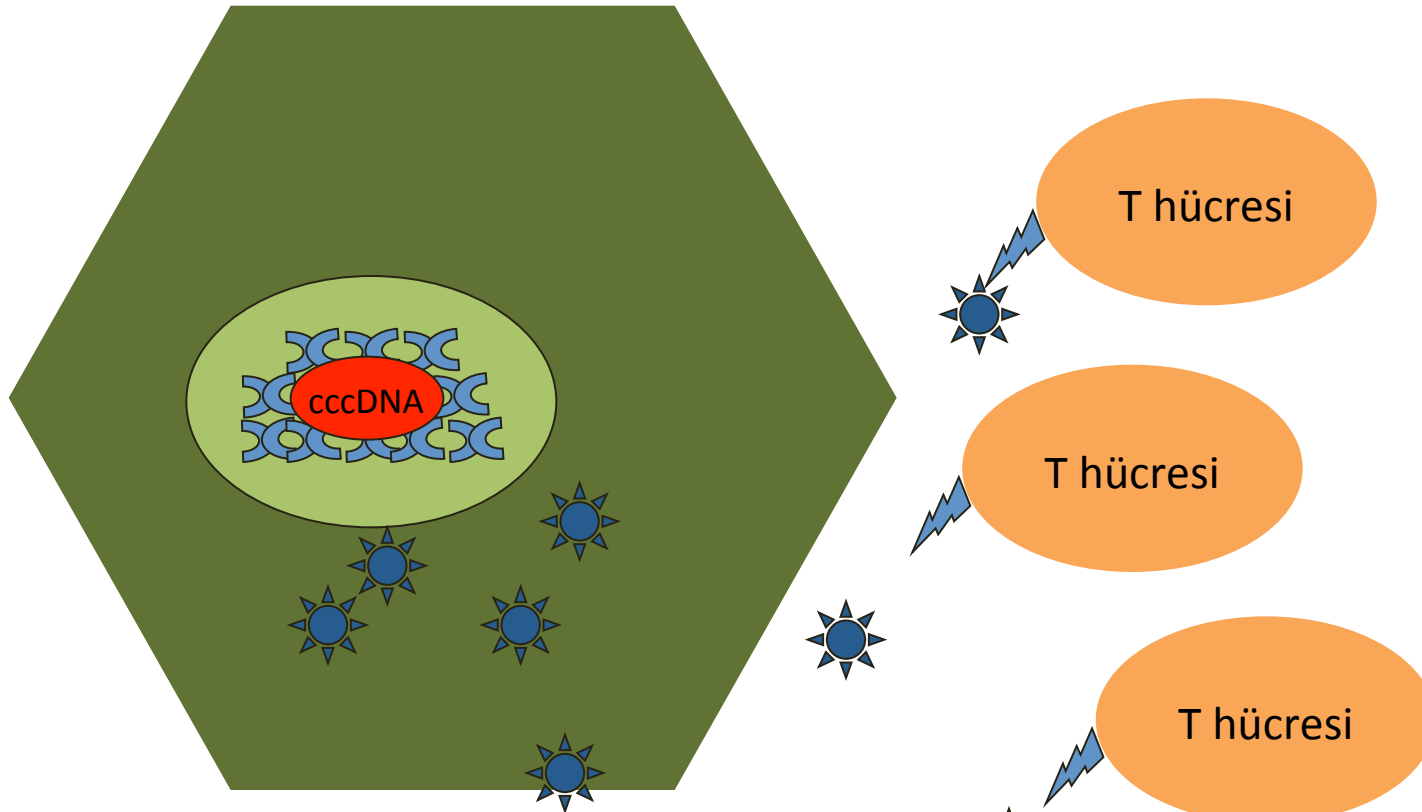
# Gerçekten HBV Enfeksiyonundan Kurtulmak Mümkün mü?



- Immün Kontrol—Klirens olmaz
- “İyileşmiş HBV” yanlış tanım ! —HBV DNA halen KC de

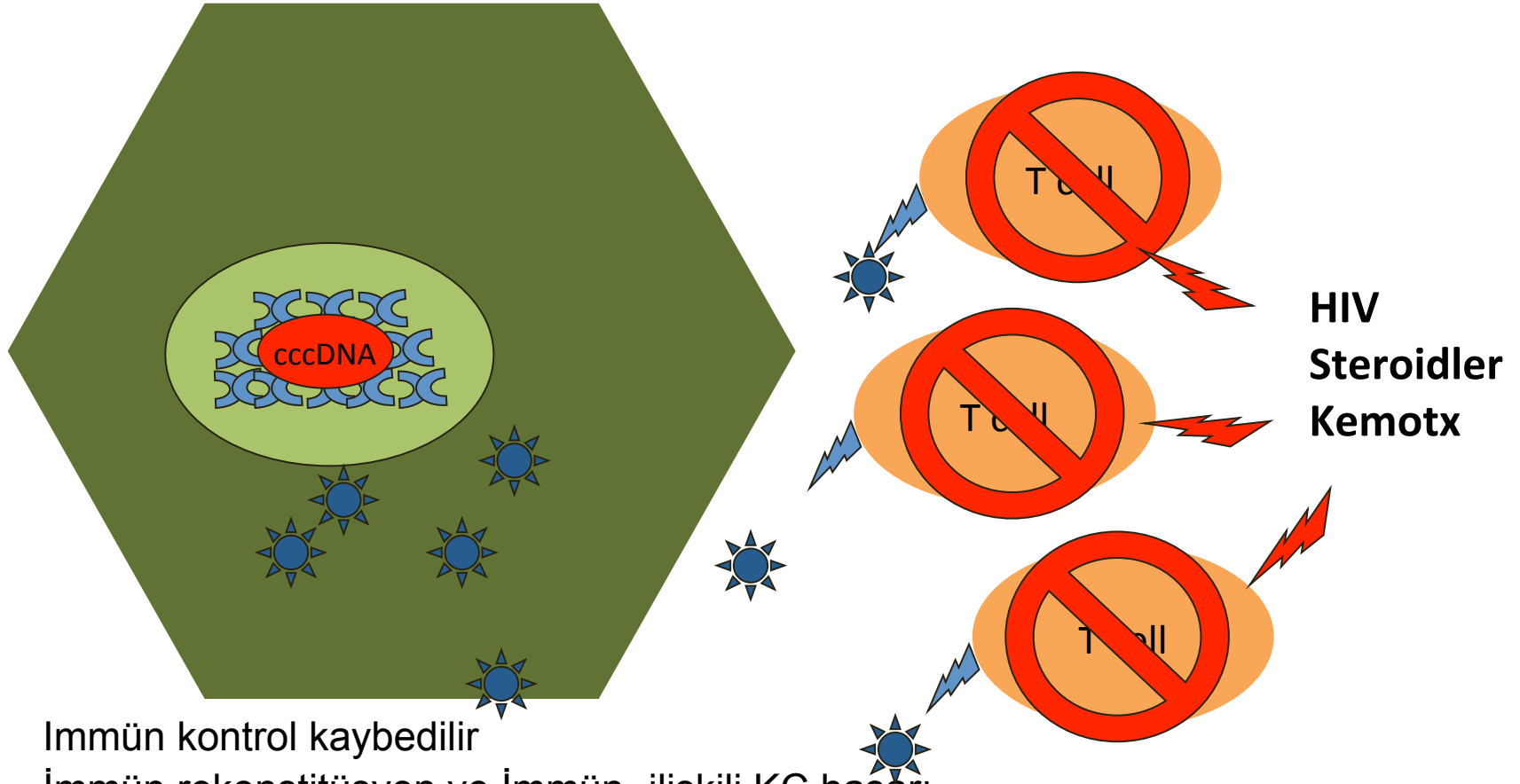


- Immün Kontrol—Klirens olmaz
- “İyileşmiş HBV” yanlış tanım ! —HBV DNA halen KC de



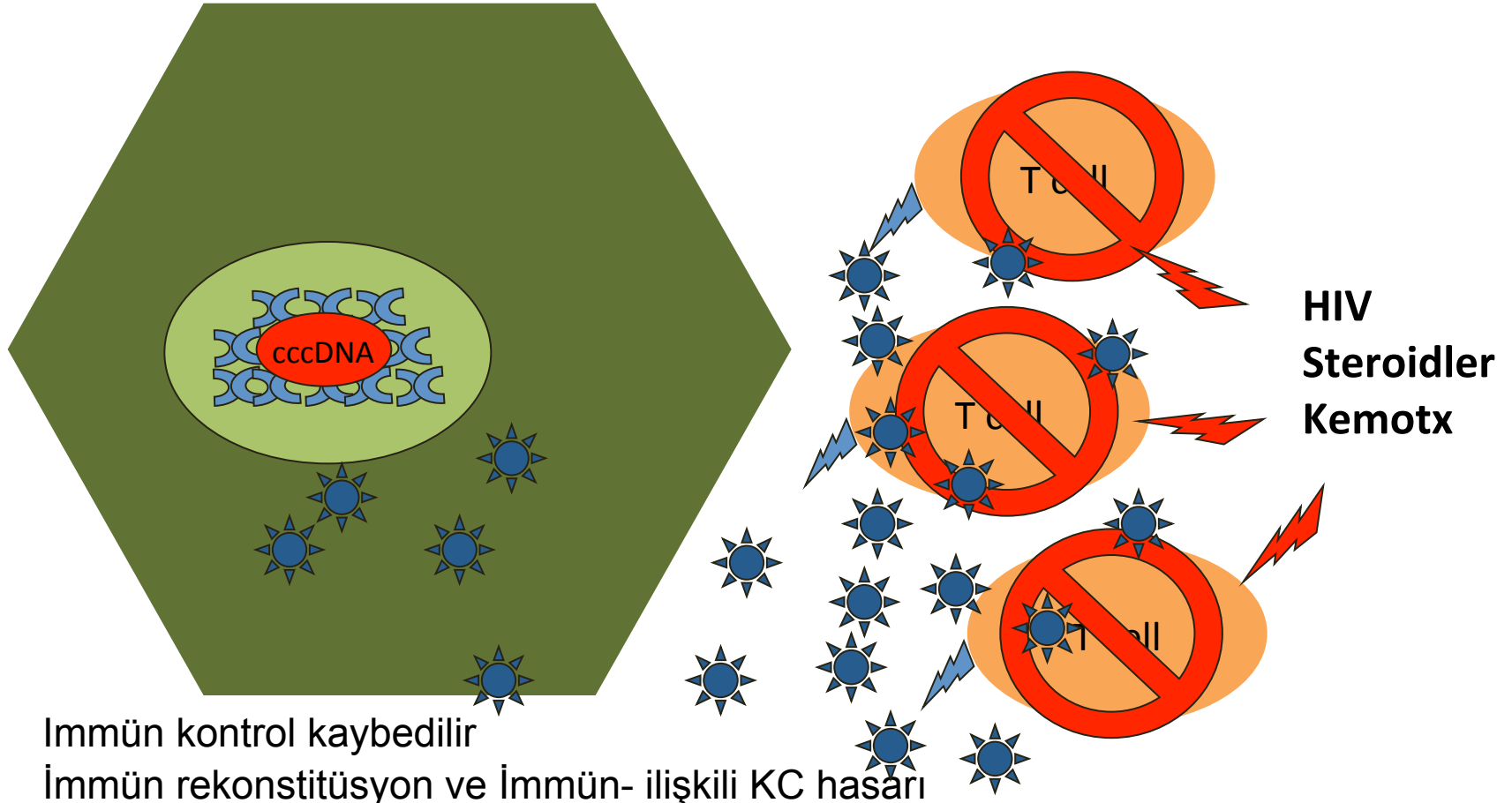
- İmmün Kontrol—Klirens olmaz
- “İyileşmiş HBV” yanlış tanım ! —HBV DNA halen KC de

# İmmün Süpresyon ile ortaya çıkar



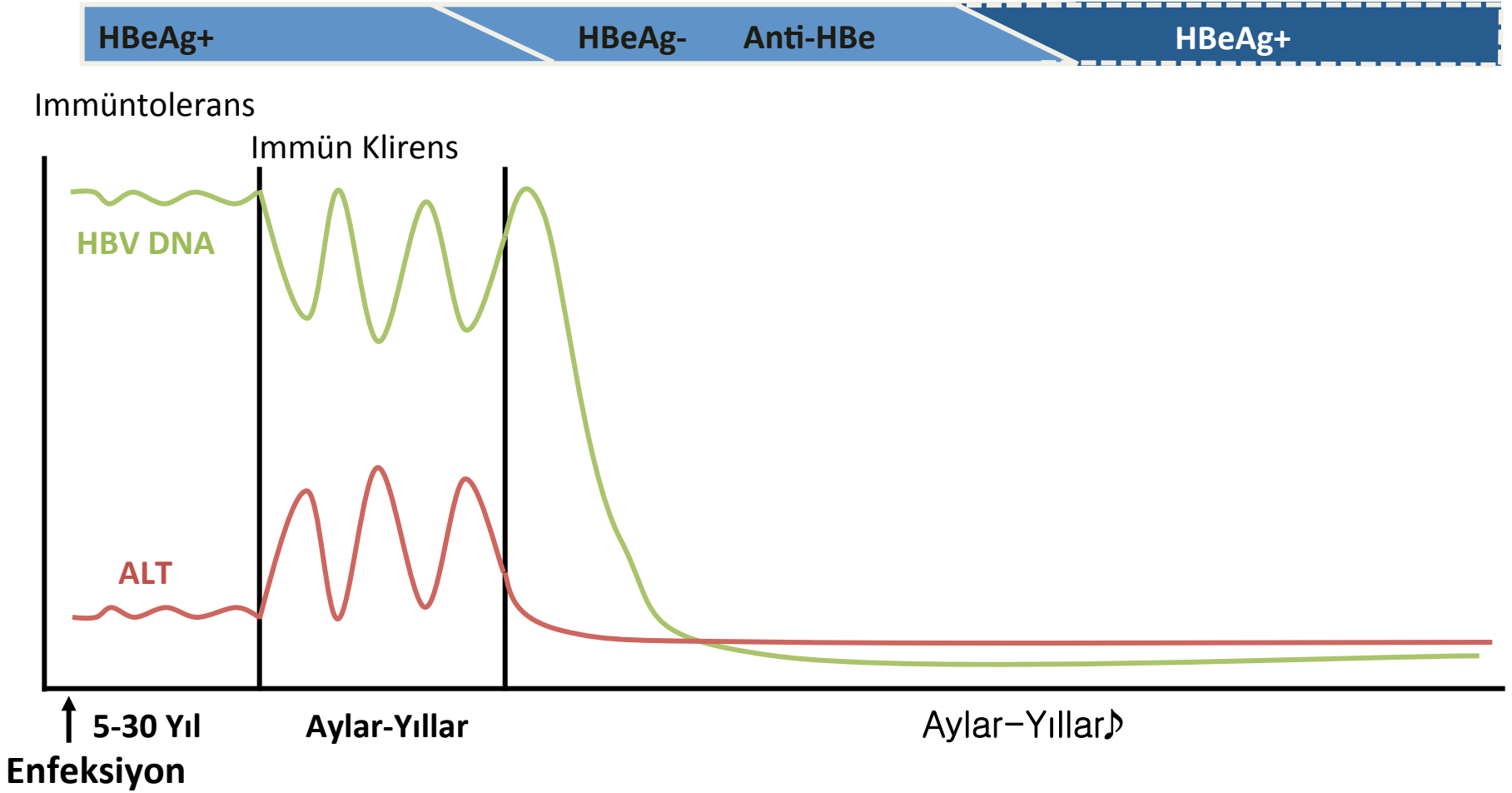
- İmmün kontrol kaybedilir
- İmmün rekonstitüsyon ve İmmün- ilişkili KC hasarı

# İmmün Süpresyon ile ortaya çıkar

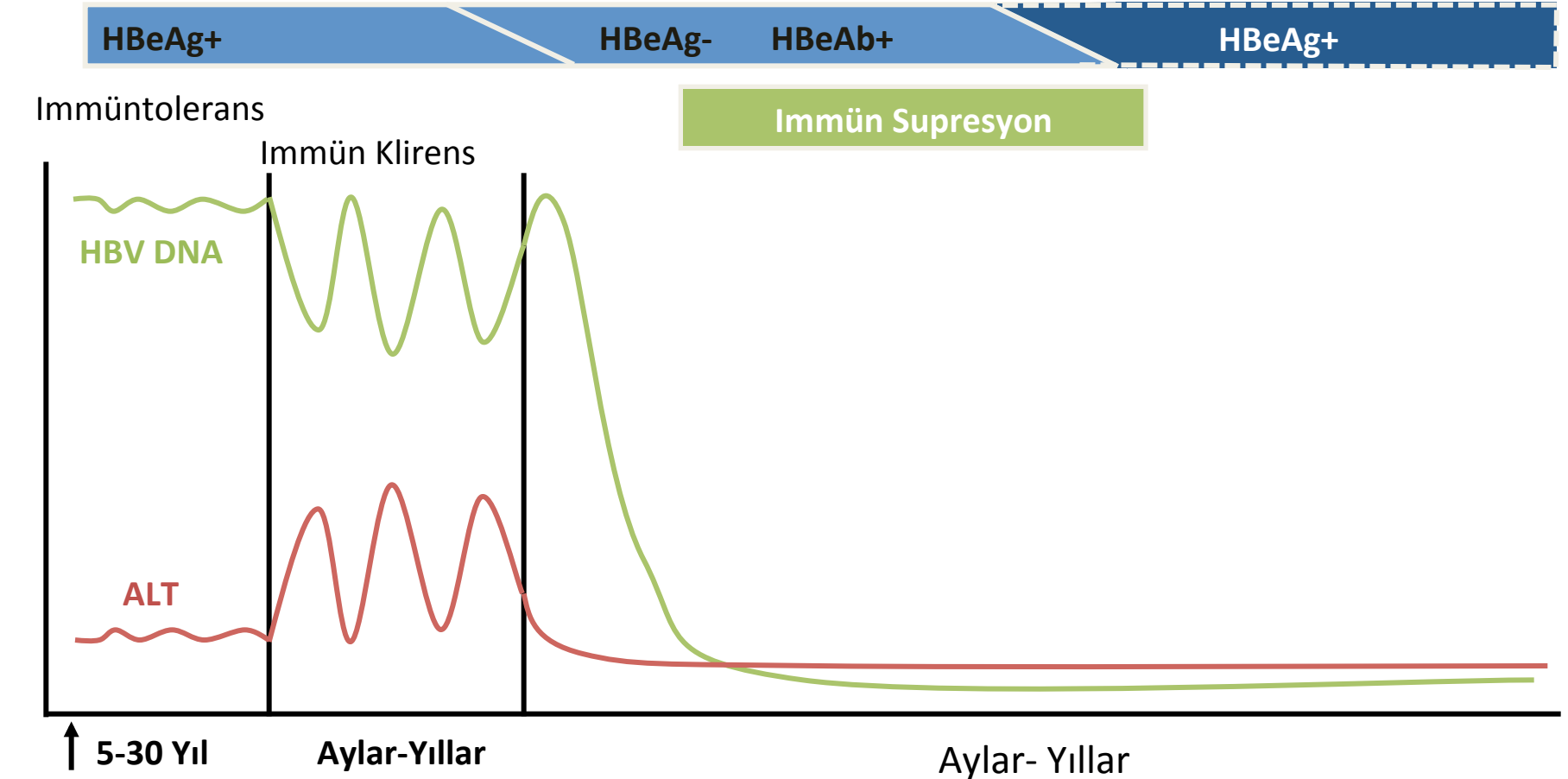




# HBV Reaktivasyonu



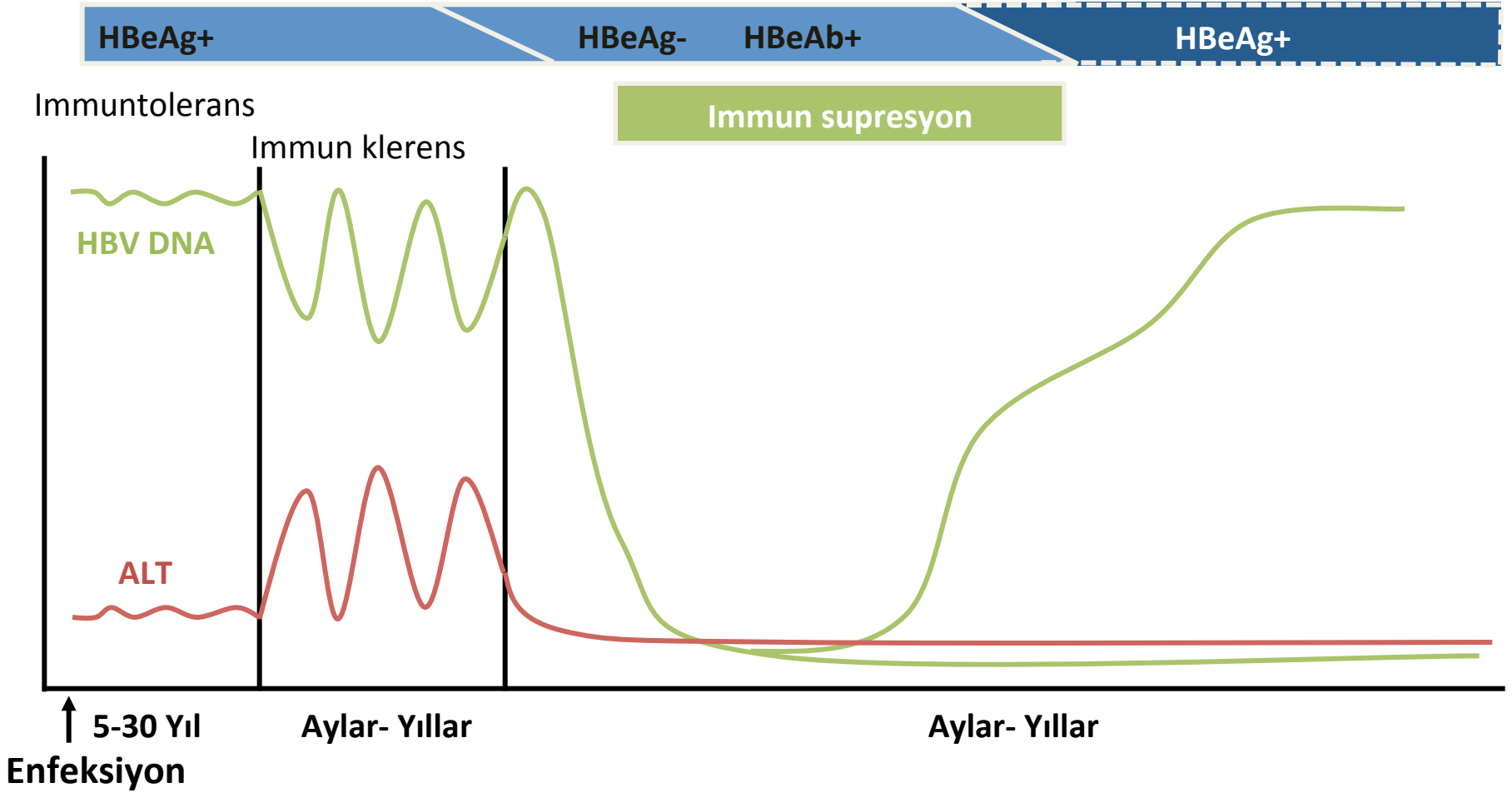
# HBV Reaktivasyonu



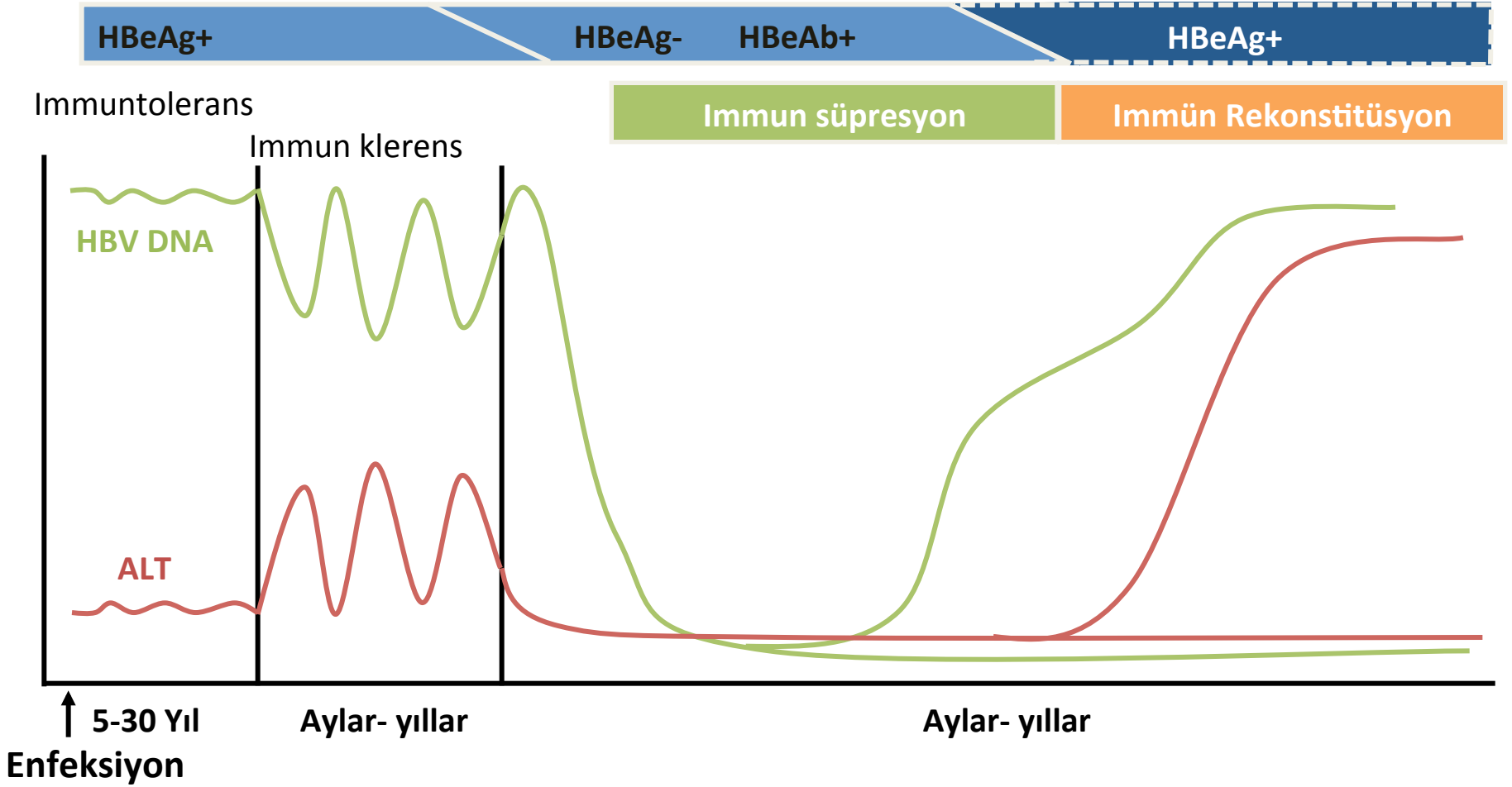
Enfeksiyon

Hoofnagle JH. Hepatology. 2009;49(5 suppl):S156-S165.

# HBV Reaktivasyonu



# HBV Reaktivasyonu



# Hastalıklara göre reaktivasyon riski

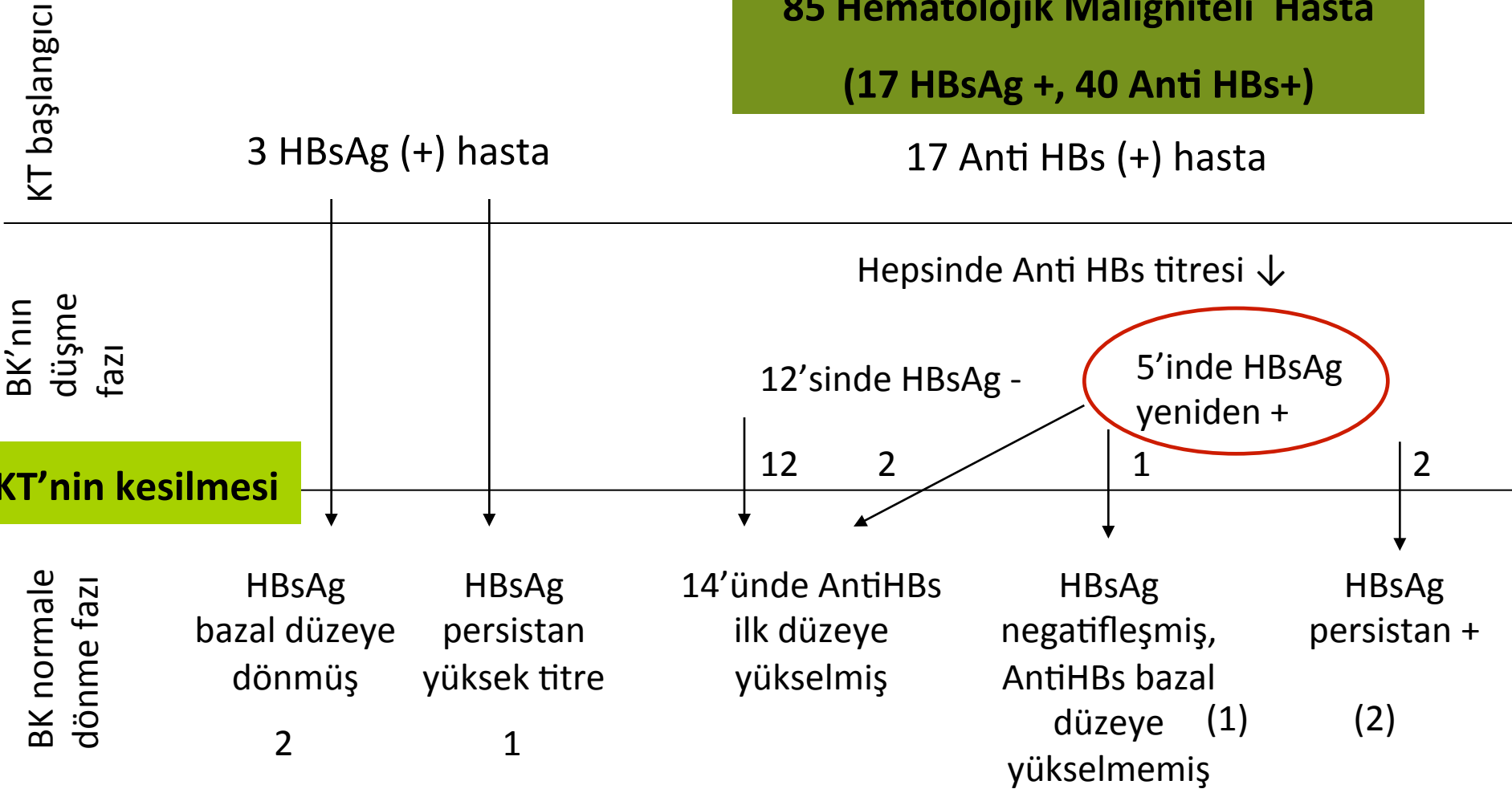
- **Kİ**
- **Organ tx**
- **Leukemia**
- **Lymphoma**
- **Myeloma**
- **Solid tumörler**
- **HIV**
- **Otoimmün hastalıklar**
- **Enflamatuvar barsak hastalığı**

Azalan risk



# Konu hakkında ilk bildirim..

**85 Hematolojik Maligniteli Hasta  
(17 HBsAg +, 40 Anti HBs+)**



**HBsAg (+)  
Hastalardaki  
Çeşitli  
Malignitelere  
Reaktivasyon  
Oranı**

	<b>Tümör tipi</b>	<b>Hepatit %</b>	<b>HBV Reaktivasyonu %</b>
Lok 1991 Nakamura 1996 Wong 1996 Kumagai 1997 Cheng 2003 Hsu 2008	Lenfoma / Hematolojik malignansi	50-70	48-89
Yeo 2003 Dai 2004 Sohn 2011 Yun 2011 Tsai 2010 Long 2011	Meme CA	14-59	14-68
Yeo 2000 Yeo 2005 Wang 2012	Genel CA	33-45	20-40

# Gerçekten insanı dehşete düşüren durumlar



ŞİMDİ KISA KISA BAZI İMMÜNYETMEZLİKLER  
ÜZERİNDEN GİDELİM



# Hematopoietik Kök Hücre Transplantasyonunda Reaktivasyon

- HBV reaktivasyonu kök hücre transplantasyonunda standart kanser kemoterapisine göre daha sık ortaya çıkmaktadır. İnsidansı 2 yıl için %40, 5 yıl için %70 olarak belirtilmiştir
- Anti-HBc hastalarının %50'si kemik iliği transplantasyonunda reaktivasyon geliştirir
- Anti-HBs varlığı koruyucu olmayabilir
- Antiviral tedavi süresi belli değildir

Kemoterapi rejimi düzenlenmeden önce bütün kök hücre transplantasyon adaylarına HBV açısından tarama yapılmalıdır

# Organ Transplantasyonu ile Reaktivasyon

- Kalp, karaciğer ve böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda HBV reaktivasyonu tarif edilmiştir<sup>1,2</sup>
- Karaciğer transplantasyonu<sup>2</sup>
  - Organ vericisinin HBsAg-pozitif veya anti-HBc pozitif olması durumunda ortaya çıkar
  - Ters serokonversiyon için en dramatik örnekler anti-HBc-pozitif/ HBsAg-negatif verici organlarının HBsAg-negatif alıcılara verilmesi sonucu görülür
  - HBV reaktivasyon oranı: %70

**Böbrek ve kalp transplantasyonu alıcılarında  
HBV reaktivasyonu  
İnsidansı antiviral profilaksi yapılmadığı durumlarda  
%50-94 arasında değişmektedir<sup>2</sup>**

1. Lubel JS et al. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25:864-871.

2. Hoofnagle JH. *Hepatology.* 2009;49(5, Suppl):S156-S166.

# Enflamatuvar Barsak hastalıklarında Reaktivasyon

- Enflamatuvar barsak hastalıkları nedeniyle tedavi edilen hastalarda Hepatit B reaktivasyonu belgelenmiştir <sup>1</sup>
- Ajanların immünosupresif etkileri kronik enfeksiyonu olan hastalarda Hepatit B reaktivasyonuna neden olabilir <sup>1</sup>
- Gisbert et al (2011) IBH nedeniyle tedavi edilen hastalarda HBV durumunun ortalama prevalansını bildirmiştir<sup>2</sup>

	<b>HBsAg Pozitif</b>	<b>Anti-HBc Pozitif</b>
• <b>Crohn</b>	%1	%7,2
• <b>Ülseratif Kolit</b>	%0,8	%8,1

Enflamatuvar barsak hastalıkları nedeniyle tedavi edilecek hastalara tanı anında HBV açısından tarama yapılmalıdır

1. Esteve M et al. *Gut* 2004;53:1363–1365.

2. Gisbert JP et al. *Alimen Pharmacol Ther* 2011;33:619-633.

# Dermatolojik ve Romatolojik Durumlarda Reaktivasyon

- **Dermatolojik Durumlar<sup>1</sup>**
  - Kortikosteroid ile tedavi edilen sistemik sklerozisli hastaların %41.3'ü
  - Kortikosteroid tedavisi immünosupresyona neden olabilir
- **Romatolojik Durumlar<sup>2</sup>**
  - Biyolojik tedavi alan hastaların %25'i
  - Biyolojik tedavi kullanımı immünosupresyona neden olabilir

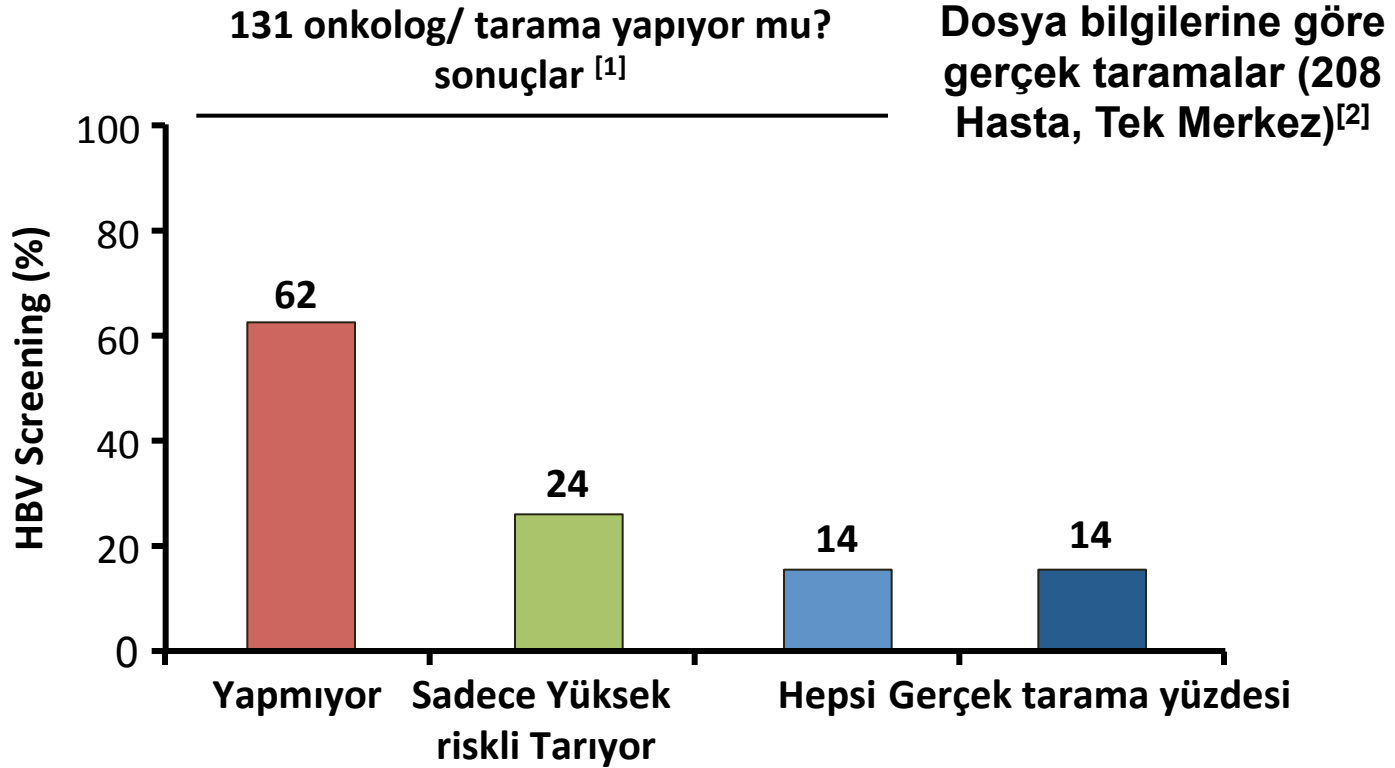
Herhangi bir immünosupresif ajan ile tedavi edilmekte olan hastalara tedavi başlamadan önce HBV açısından tarama yapılmalıdır

1. Hunzelmann N. Arthritis Research & Therapy 2009, 11:R30

2. Cush JJ et al. Medscape Education. Available at: <http://www.medscape.org/viewarticle/553515>

Posted: 03/30/2007

# Onkologlar ne yapıyor?



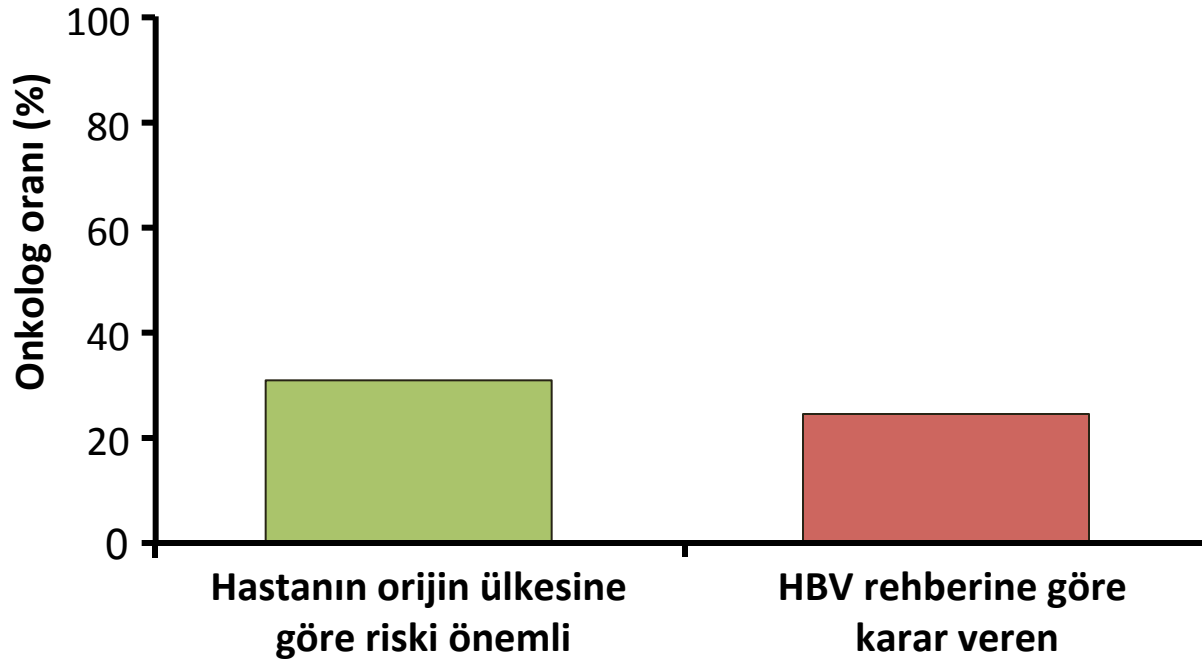
**Kemoterapi öncesi pek az onkolog HBV taraması yapmaktadır**

# Düşük tarama oranları HBV reaktivasyonu riskini artırmaktadır

- Retrospektif kohort, 2004-2007 yıllarında solid ve hematolojik kanserli 10,729 hastada kemoterapi öncesi tarama sonuçları
- Sadece %17 hasta tarandı ve %20 hastada HBV risk faktörleri saptandı
  - HBsAg: 87
  - HBsAg ve anti-HBc: 1665
  - Anti-HBc: 35
- 34 hastada HBV reaktivasyonu görüldü

# Sadece yüksek riskli popülasyonu taramak etkili midir?

Onkologların HBV taraması hakkındaki uygulamaları



**Yüksek risk taraması için yüksek risk gruplarını tanımak gerekir**

# Optimal tarama strajesi nedir?

- Yüksek risk gruplarının taranması yüksek risk gruplarının tanınmasını gerektirir
- Tüm hastaların taranması uygulaması kolay ve maliyet etkindir
- HBsAg testi tüm hastalara yapılmalı ve HBV DNA takibi HBsAg pozitif hastalara yapılmalıdır.
- Anti-HBc testi daha seyrek önerilir; Çeşitli kuruluşların önerileri aşağıda belirtilmiştir
  - EASL: HBsAg ve anti-HBc<sup>[1]</sup>
  - AASLD: HBsAg ve anti-HBc<sup>[2]</sup>
  - CDC: HBsAg ve anti-HBc ve anti-HBs<sup>[3]</sup>
  - ASCO: Sadece HBsAg <sup>[4]</sup>



# Kılavuzlarda Bulunan Sınırlı Veri

- Tedavi için kesin önerilerde bulunmayı sağlayacak yeterli veri bulunmadığına dair sabit bir tekzip ilgili bütün literatürde bulunmaktadır
  - Çok fazla prospektif kontrollü çalışma yoktur ve çalışma tasarımları benzer değildir
  - Risk faktörleri hakkında fikir birliği yok
  - Uygun belirteçler ve izlem konusunda fikir birliği yok
  - Yeni kanıtlanmış ilaçlar ile ilgili sadece birkaç çalışma bulunmakta
  - İmmünsupresif tedavi sonlandırıldıktan sonraki tedavi süresi hakkında uyum bulunmamakta

	AASLD	EASL	Kemik iliği Transplantasyonu	ASCO Koşullu Klinik Seçenek
Yıl	2009	2012	2009	2010
HBsAg Taraması	Riskli hastalar	Tüm hastalar	Tüm vericiler& tüm alıcılar	Riskli hastalar Eğer oldukça güçlü immünosupresif bir tedavi planlandıysa
Anti-HBc Taraması	Riskli hastalar	Tüm hastalar	Tüm vericiler& tüm alıcılar	Riskli hastalar
HBsAg+	OAV profilaksisi	OAV profilaksisi	HCTden 3-6 ay önce OAV başla (eğer HCT acil değilse)	OAV profilaksisi
HBsAg- /anti-HBc+	Yakın takip (karaciğer hastalığı belirtileri)	Reaktivasyonda NUC (ALT artışından önce)	Eğer saptanabilir DNA varsa OAV	Yakın takip (karaciğer hastalığı belirtileri)
İmmünosupresif rejimin tamamlanmasından sonra OAV tedavi süresi	6 ay Eğer DNA >2000 IU/mL ise tedavi sonlanım noktasına ulaşana kadar devam edilir	12 ay	Otolog HCT için en az 6 ay, allojenik HCT için 6 ay (Kronik GVHD olan hasta varsa daha uzun)	“Tedavi boyunca”
İlaçlar	TDF, ETV >12 m LAM, LdT <12 m	Düşük DNA olan hastalar için ETV, TDF, LAM	LAM	<i>Kılavuz yok</i>
Özel	Kemik iliği supresyonuna bağlı IFNα ‘dan kaçın	Bağışık olmayan vericiden (NUC ) BMT Anti-HBc+ karaciğer grafi (NUC + HBİg)		

- HBsAg pozitif yada antiHBc pozitif, antiHBs pozitif hastalarda profilaksi ?

# EASL Kılavuzları: Entekavir ve tenofovir, HBV Reaktivasyon Profilaksisi İçin Önerilen Bir Ajanlardır

- EASL Kılavuzları, özellikle yüksek HBV DNA düzeyleri olan hastaların yüksek antiviral güce sahip ve dirence karşı yüksek bariyerleri olan tenofovir veya entekavir gibi ajanlarla korunmasını önermektedir<sup>1</sup>
- Bu ajanlar tedavi süresinin uzun, örn. >1 yıl, olacağı vakaların tedavisi için de önerilmektedir<sup>2</sup>

1. EASL Clinical Practice Guidelines. *J Hepatol* 2009;50:227-242

2. Lok ASF & McMahon BJ. *Hepatology* 2012;57:167-185

# HBV Reaktivasyon – Profilaksi veya Tedavi?

- Birkaç çalışmada antiviral profilaksinin kanser kemoterapisi alan hastalarda HBV reaktivasyon insidansını, klinik hepatit ve HBV ilişkili karaciğer hasarından ölümlerin sıklığını azalttığı gösterilmiştir
- HBV reaktivasyonundan sonra OAV tedavisi başlatmak etkisiz gibi görünmektedir

# HBV REAKTİVASYON ÖZETİ

- HBV reaktivasyonu giderek artan sıklıkta görülmektedir
- İatrojenik immünosupresyon dahil bir çok nedene bağlı olabilir
- Daha güçlü immünosupresyon kullanılmasıyla sadece anti-HBc pozitif olan hastalarda da görülebilir
- İmmünosupresyonun olacağı durumlarda HBV için tarama rutin olarak yapılmamaktadır
- HBV reaktivasyonu profilaktik olarak uygulanan antiviral ajanlarla önlenabilir

TEŐEKKÜRLER

