

OLGU

8.FEN SİMPOZYUMU

Ankara

22 Şubat 2008

OLGU

- 35 yaşında erkek hasta
- 2002 yılında Non-Hodgkin Lenfoma (Diffüz büyük B hücreli)
- CHOP verilmiş (Adana dışında)
- 2006 tekrar KT için Ç.Ü.T.F. Onkoloji geliyor.

Epikriz

- **FM**
- KB: 120/70 mmHg,
Nb: 76/dk, 71 kg
- KC midklavikular
hatta 2 cm palpabl
- Yumuşak kenarlı,
hassas değil

Epikriz Bulguları

- BK: 5,600/mL
- Hb: 15 g/dL
- PLT: $7,2 \times 10^4$ /mm
- LDH: 167 IU/mL
- ALP: 390 IU/L
- PTZ: 11,6 sn

ALT: 32 IU/mL
AST: 24 IU/mL
T.bili: 1.0 mg/dL

- Anti HAV IgG(+)
- HbsAg (-)
- AntiHbc (-)
- **AntiHBs (+): 612 IU/ml**
- HBV ye karşı aşı öyküsü yok
- Anti HCV (-)
- CMC IgM (-)
- EBV IgM (-)
- Anti HIV (-)

Soru

Bu serolojik tablonun bu hasta için yorumu nedir?

- A. HBV risk yoktur.
- B. HCV için risk yoktur.
- C. HCV için risk vardır.
- D. HBV için risk vardır.

Mayıs 2006

KT öncesi

- ALT : 69 IU / mL
- AST: 45 IU /mL

- **HbsAg (+)**
- AntiHbc(-)
- **AntiHBs(+)** 142 IU/ml

(Micro particle enzyme immune assay, AxSym, Abbott, Germany)

Soru

Bu nedir?

- A. Test hatası (HBsAg veya AntiHBs için)
- B. Farklı subtip ile gelişen akut enfeksiyon
- C. HBsAg'nin "a" determinantını kodlayan gen bölgesindeki mutasyon

HBsAg ve anti-HBs'nin birlikte pozitifliği

- ❖ HBsAg'nin "a" determinantını kodlayan gen bölgesindeki mutasyonlar
- ❖ Farklı subtiplerle aynı anda infekte olanlarda
 - bağışık yanıtı bozulanlarda, özellikle KAH'lilerde
 - damar içi uyuřturucu kullananlarda
 - hemodiyaliz uygulananlarda
- ❖ Gerçekte kronik HBV infeksiyonlu olup, göstergeleri bilinmeden hepatit B aşısı yapılanlar
- ❖ Test hataları

SORU

- HbsAg iki kez tekrarlandı – NEGATİF
 - Tek başına Anti HBs (+)
 - Başa döndük. Bu nedir?
-
- A. Aşı olmuştur.
 - B. Gizli HBV enfeksiyonu
 - C. Kan ürünleri kullanımı
 - D. Test hatası

Tek başına anti-HBs pozitifliği

- Hepatit B aşısı veya hiperimmunglobulin uygulaması
- Kan ürünleri kullanımı
- Anneden bebeğe pasif geçen antikolar (birkaç ay içinde kaybolur)
- Test hataları
- Gizli HBV infeksiyonu

Soru

- Bundan sonra ne yapalım ?
 - A. HBV DNA bakalım.
 - B. KC biyopsisi yapalım.
 - C. AntiHBs (+) başka bir şeye gerek yok.

- HBVDNA 480 kopya / mL
– (Amplicor Monitor, Roche)

SORU

Tanı nedir?

A. Kr. HBV enfeksiyonu yok.

B. Gizli (occult) HBV enfeksiyonu

Gizli (OCCULT) HBV Enfeksiyonu

Torbenson M et al. Lancet Infect Dis 2003;2:479

- ❖ HBsAg (-)
- ❖ Serumda veya KC'de düşük miktarda HBV DNA (+) ($<10^4$ genom/ml)
- ❖ **Serolojik göstergeler deęişken:**
 - ❖ Anti-HBs + / -
 - ❖ Anti HBc total + / -
 - ❖ HBeAg + / -
 - ❖ Anti-HBe + / -

Gizli (Occult) HBV Enfeksiyonu

- ❖ S bölgesinde mutasyon
- ❖ HBV DNA'nın konak genomuna integrasyonu
- ❖ Periferik kandaki mononükleer hücrelerde HBV enfeksiyonu
- ❖ HBV içeren immun kompleksler
- ❖ Konak immun cevabı (azalması riski arttırır)
- ❖ Koinfeksiyon (interferansa yol açabilir).

Yeo W, Johnson P J. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. **Hepatology** 2006; 43: 209–20.

Keefe E B, et all. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: an update. **Clin Gastroenterol Hepatol** 2006, Vol:4 No:8: 936.

Gizli HBV Enfeksiyonu Kimler Riskli ?

- Kr. HCV enfeksiyonu tedavi sonrası
 - HCV RNA (-) Ancak transaminaz yüksekliği devam ederse ve diğer sebeplerle de açıklanamaması.
- **İmmünesupresif tedavi uygulanacak hastalar.**
- Etyolojisi bulunamayan transaminaz artışıları ve kriptojenik sirozlar.
- Tek başına anti-HBc pozitifliği olan organ donörleri.
- Hemodiyaliz hastaları
- HCC'li kronik HCV enfeksiyonu
- **anti HBc (+) hastalardan kan alanlar**
- anti HBc pozitif kronik HCV enfeksiyonu olanlar

Soru

**Gizli HBV Enfeksiyonu Kabul Edildi.
HBV Reaktivasyonunu Nasıl Önleyelim?**

- A. Antiviral profilaksi verelim.
- B. KT steroidsiz planlansın
- C. KT başlamayalım, ALT ve HBV DNA'yı izleyelim.

Kronik Hepatit B ve Kanser

- Kemoterapi alanlarda hepatit B reaktivasyonu sık
- Anikterik hepatit - fatal karaciğer yetmezliği
- Reaktivasyon kemoterapi sırasında / sonrasında olur.
 - KT bağlı immunsupresyon, HBV reolikasyonu artar.
 - KT kesilince immun fonksiyonlar düzelir ve enfekte hepatositlerde hızlı destrüksiyon
- Kemoterapide karaciğer disfonksiyonu sık

Kronik Hepatit B ve Kanser

- HBV reaktivasyonlarının
 - %84 'ü lenfoma
 - %11'i hematolojik malignansi
 - %5'i solid tümör hastalarında
 - %44'ü reaktivasyon nedeniyle ex

Cancer Investigation 2006; 24: 548-52

Hepatitis B virus reactivation in patients

receiving chemotherapy for cancer treatment: role of lamivudine prophylaxis

Kronik Hepatit B ve Kanser

- **İnaktif hepatit B taşıyıcılarında**

- Reaktivasyon sıklığı

%14-50, mortalite %60'a kadar çıkabilir.

Orlando R et al. Infection 2006; 34:282-4.

- **Laboratuvar Bulguları**

- Önce HBV DNA, 2-3 hafta sonra ALT artar.
- HBs Ag titresinde artış, anti HBc IgM pozitifliği olabilir, klinik çıktığında DNA düşmüş olabilir

- **Kolaylaştırıcı faktörler:**

- lenfoma,
- KT öncesi viral replikasyon varlığı
- steroid kullanımı

HbsAg (-) enfeksiyon ve KT

- HBsAg (-) enfeksiyon + lenfoma (n:244)
 - HBsAg ve HBVDNA 2-4 hf ara ile değerlendirilir.
 - KT sonrası 12 aya kadar.
- **Sonuçlar:**
 - %3,3 HBV ile ilişkili hepatit gelişti.
 - Tüm olgular gizli HBV reaktivasyonu idi.
 - Bunların üçünde fulminant hepatit gelişti.
 - 4'ünde tedavi öncesi AntiHBs (+).

Hui C K, Cheung W W, Au W Y, et al. Hepatitis B reactivation after withdrawal of pre-emptive lamivudine in patients with haematological malignancy on completion of cytotoxic chemotherapy. **Gut** 2005; 11: 1597–603.

HbsAg (-) enfeksiyon ve KT Klinik

- HBsAg serokonversiyonu öncesi HBV DNA 100 kat artar.
 - HBVDNA artışı ile HBsAg saptanması arasındaki süre ortalama 18,5 hf (12-18 hf)
- HBVDNA arttığında ALT normaldir.
 - ALT >4 kat artışı (hepatit) ortalama 18,5 hf sonra olur.
- Anti-HBs olması koruyucu değildir.

Hui C K, Cheung W W, Au W Y, et al. Hepatitis B reactivation after withdrawal of pre-emptive lamivudine in patients with haematological malignancy on completion of cytotoxic chemotherapy. **Gut** 2005; 11: 1597–603.

Steroidsiz KT

- HBV reaktivasyonu
 - St (+) % 73
 - St (-) % 38
- NHL tedavi başarısı-hayatta kalma (46 ay)
 - St (+) % 68
 - St (-) % 36

Cheng AI et al. Hepatology 2003;37:1320

Soru

Ne Verelim?

- A. İFN
- B. Lamivudin
- C. Entecavir
- D. Adefovir
- E. Famsiklovir
- F. Gansiklovir

Kronik Hepatit B ve Kanser

- **Profilaksi**

- LAM 100 mg/gün – KT'den 1-3 hf önce başlanır. LAM kesilirken **hepatitik alevlenme** gelişebilir

- LAM süresi uzadıkça direnç riski artar

- **Tedavi:**

- LAM- reaktivasyonu durdurmak zor, %23 ex. Kemoterapi kesilir, destekleyici tedavi, IFN ?

Yeo W, Johnson P J. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. **Hepatology** 2006; 43: 209–20.

İdilman R. Lamivudine prophylaxis in HBV carriers with haematooncological malignancies who receive chemotherapy, JAC (2005) 55, 828–831

Kronik Hepatit B ve Kanser

- Kanser tanısı alan tüm hastalara HBV göstergeleri bakılmalı
- HBV ile karşılaşmamışsa KT öncesi aşılama
- HBV ile karşılaşmışsa LAM profilaksisi
- LAM Kemoterapi etkinliğini azaltmaz

HBV ve KT

- HBV taşıyıcısı 40 lenfomalı hasta
 - Antiviral profilaksisi KT öncesi- KT bitiminden 8 hafta sonraya kadar
- Kontrol grubu 16 lenfomalı hasta
 - Profilaksi almamış HBV taşıyıcısı lenfomalı hasta
- Yaş, cins, tümör tipi, tedavi, HBe Ag durumu benzer gruplar

*Cancer 2006; 106: 1320-5,
LAM prophylaxis reduces the incidence and
severity of hepatitis B in HBV carriers who receive chemotherapy for lymphoma*

Kronik Hepatit B ve Kanser

	LAM +	LAM –
Hepatit insidansı	%17.5	%51.7
Hepatit şiddeti	hafif	ağır
KT kesilme/ara verme	%10	%37.1
Hepatit ilişkili ölüm	0	%5.2

LAM 'e karşın reaktivasyon- 1 hasta, 9 aydan sonra YMDD mut.

*Cancer 2006; 106: 1320-5,
LAM prophylaxis reduces the incidence and
severity of hepatitis B in HBV carriers
who receive chemotherapy for lymphoma*

Olgu

- LAM 100mg/g verdik.
- ALT tedavinin 3. hf normal sınırlara geldi ve stabil seyretti.

SORU

Lamivudin Profilaksisi Ne Kadar Sürmelidir ?

- A. Kemoterapi bitince keselim.
- B. Kemoterapi ve sonrası toplam 3 ay verelim
- C. Kemoterapiden sonra 1 ay verip keselim.
- D. Kemoterapiden sonra ≥ 6 ay verelim.
- E. Kemoterapiden sonra $>12-24$ ay verelim.

Olgu

- Profilaksinin KT sonlandıktan sonra 6 ay daha devam etmesine karar verildi.
- LAM kesildi.
 - En az 6 ay izlenmesi planlandı.

Profilaksi Süresi

- KT bitiminden en az 6-12 ay sonraya kadar devam etmelidir.
 - Hem reaktivasyonu, hem buna bağlı ölüm riskini azaltır.
- LAM kesildikten sonra da en az 6 ay izlenmelidir

Yeo W, Johnson P J. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. **Hepatology** 2006; 43: 209–20.

İdilman R. Lamivudine prophylaxis in HBV carriers with haematooncological malignancies who receive chemotherapy, JAC (2005) 55, 828–831

Lamivudine prophylaxis in HBV carriers with haemato-oncological malignancies who receive chemotherapy

Depart

Turkey

Table 2. Characteristics

Author

Rossi *et al.*¹⁵ 2001

Lim *et al.*¹⁶ 2002

Shibolet *et al.*¹⁷ 2002

Idilman *et al.*¹⁸ 2004

Lamivudin

- Güvenli
- İlaç etkileşimi çok az.
- Hepatik alevlenme
- YMDD mutasyonu en önemli sorundur.
 - Hematolojik maliniteli hastalarda %3,1
 - Direnç gelişiminde süre önemlidir.
Tedavi bir yıl %23, beş yıl %65

-related mortality

sus 26% (5/19)

^aHBV reactivation was observed after lamivudine therapy was discontinued.

İdilman R. Lamivudine prophylaxis in HBV carriers with haematooncological malignancies who receive chemotherapy, JAC (2005) 55, 828–831

Yeo W, Johnson P J. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. **Hepatology** 2006; 43: 209–20.

Yu-Hong Li, et al. LAM prophylaxis reduces the incidence and severity of hepatitis B in HBV carriers who receive chemotherapy for lymphoma, Cancer 2006; 106: 1320-5,

İmmun supresif hastada HBV için :

- HbsAg,
- AntiHBc testlerinin yanı sıra
- AntiHbs ve **HBVDNA** tetkikleri yapılmalı

- Hepatit B aşısı ve HBV Ig bu mutantlara karşı koruyucu olmayabilir.

- **Doç. Dr. Özlem Kandemir'e Olgu Paylaşımı için Teşekkür Ederim.**

**– Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı**