

# Olgularla Özellikli Gruplarda Hasta Yönetimi: HBV İnfeksiyonunda Uzun Dönem Yan Etkilerin Yönetimi

Prof. Dr. Üner KAYABAŞ



# OLGU 1

- LÇ, 62 yaş, kadın , evli, ev hanımı, Kayseri
- Şikayeti/Hikayesi: Nöroloji kliniği tarafından multipl skleroza yönelik Ocrelizumab tedavisi başlanması planlanan hasta, biyolojik ajan onam formu ile Enfeksiyon hastalıkları polikliniğine 16.06.2022 tarihinde yönlendiriliyor.
- Özgeçmiş:
  - Post menopozal dönemde
  - Diabetes mellitus Tip 2
  - Multipl Skleroz
- Kullandığı ilaçlar: Delix, Glukofen, Lantus, Apidra, Ferro-Sanol, Ecopirin, Nimesulid, Panto, Lioresal, Magosit, D-Colefor, Cipralext, Thermo Sulidin

Hastanın adı, soyadı:					
Hastanın yaşı ve cinsiyeti:					
Hastane adı ve hastanın dosya numarası:					
Hastanın tanısı ve tanı tarihi:					
Bu tedavi öncesinde ilgili tanı ve endikasyon için kullanılan ilaçlar:					
Ocrevus tedavisini endike kılan durum:					
HBV, HCV veya VZV öyküsü:.....					
Malign veya pre-malign hastalık öyküsü:.....					
	Tarih	Verilen doz	Oluşan advers etkiler	Elde edilen olumlu etkiler	Birlikte kullanılan ilaçlar
1. uygulama					
6. aydaki cevap					
Kaçıncı uygulama olduğu.....					
Formun doldurulma tarihi: .....					
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hasta, enfeksiyon riski yönünden değerlendirilmiştir.</li> <li>• Hastada malignite bulunmamaktadır.</li> <li>• Hasta ilaca bağlı enfeksiyon, progresif multifokal lökoensefalopati (PML), kanser (meme kanseri gibi) riski konusunda uyarılmıştır.</li> <li>• Okrelizumab tedavisi almasında medikal sakınca yoktur.</li> </ul>					
..... İmza Adı Soyadı (Kaşe) Reçete Eden Hekim		..... İmza Adı Soyadı (Kaşe) İç Hastalıkları Uzmanı		..... İmza Adı Soyadı (Kaşe) Enfeksiyon Hast. Uzmanı	

\* Bu form okrelizumab tedavisi süresince altı ayda bir doldurulmalıdır.

\* Hasta başlangıçta ve ilaç kullanıldığı sürece enfeksiyon riski yönünden reçete eden hekim, iç hastalıkları uzmanı ve enfeksiyon hastalıkları uzmanınca yakından izlenmelidir.

\* Ciddi advers reaksiyon gelişmesi durumunda "TUFAM Bildirim Formu" doldurularak TUFAM'a 15 gün içinde bildirilmelidir. (Adres: S.B. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Söğütözü Mah.2176. Sok. No:5, Tel: (0312) 218 30 00, 0800 314 00 08; Faks: (0312) 218 35 99; e-posta: tufam@titck.gov.tr)

İlacın alındığı eczanenin adı ve adresi:.....

\* ▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık meseleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonlarını bildirmeleri beklenmektedir. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlamaktadır.

Bu hastada viral hepatit açısından hangi testleri istersiniz?

# Hasta Sonuçları

- HBsAg : Negatif
- Anti HBc : Pozitif
- HBeAg : Negatif
- Anti HBe : Pozitif
- Anti HBs : Pozitif (>1000 IU/ml)
- HBV-DNA : Negatif
- Anti HCV : Negatif

# Laboratuvar

- Beyaz Küre : 10,670/ml
- Hemoglobin : 14,5 g/dl
- Trombosit : 308.000/ml
- AST : 16 IU/ml
- ALT : 23 IU/ml
- BUN : 10,4 mg/dl
- Kreatinin : 0,46 mg/dl
- Total Bil. : 0,4 mg/dl
- D. Bilirubin : 0,16 mg/dl
- ALP : 67 IU/ml
- Total Protein : 6,92 mg/dl
- Albümin : 4,75 mg/dl

**Table 1.** Serological and virological results at various phases of HBV infection

	HBsAg	HBeAg	Anti-HBc IgM	Anti-HBc IgG	Anti-HBe	Anti-HBs	HBV DNA (IU/mL)
Acute viral hepatitis	Positive	Positive	Positive	Negative	Negative	Negative	Negative/Positive
Acute viral hepatitis-window period	Negative	Positive	Positive	Negative	Negative	Negative	Negative/Positive
Immune to HBV (past infection)	Negative	Negative	Negative	Positive	Positive	Positive	Negative
HBeAg-negative chronic HBV infection	Positive	Negative	Negative	Positive	Positive	Negative	<2000
HBeAg-positive chronic hepatitis B	Positive	Positive	Negative	Positive	Negative	Negative	>2000
HBeAg-negative chronic hepatitis B	Positive	Negative	Negative	Positive	Negative/Positive	Negative	>2000
Isolated anti-HBc positivity	Negative	Negative	Negative	Positive	Negative	Negative	Negative Positive (occult hepatitis)
Immune to HBV (vaccinated)	Negative	Negative	Negative	Negative	Negative	Positive	Negative

**Hepatit B için proflaksi önerir misiniz?**

# HBV Reaktivasyonu için Risk Faktörleri

- Virolojik faktörler;
  - Yüksek bazal HBV DNA seviyeleri,
  - Kronik hepatit B tanısı,
  - Pozitif HBeAg,
  - Diğer virüslerle eş zamanlı enfeksiyon
  - HBV genotipi.
- Konak faktörü;
  - Erkek cinsiyet,
  - İleri yaş,
  - Karaciğer sirozu varlığı,
  - İmmünosüpresyonu gerektiren altta yatan komorbiditeler



**Table 2.** Risk of reactivation by serological status

Risk status	Serology
High	HBsAg-positive, HBeAg-positive/negative, HBV DNA>2000 IU/mL
Medium	HBsAg-negative, Anti-HBc IgG-positive, Anti-HBs-negative
Low	HBsAg-negative, Anti-HBc IgG-positive, Anti-HBs-positive

**Table 3.** The incidence of HBV reactivation by immunosuppressive disease

Disease	Incidence of HBV reactivation in individuals not receiving prophylaxis	
	HBsAg positive	HBsAg-negative/ anti-HBc- positive (%)
Lymphoma	18-73	34-68
Acute leukemias	61	2.8-12.5
Chronic leukemias	ND*	ND*
Multiple myeloma	ND*	6.8-8
Bone marrow/hematopoietic stem cell transplantation	66-81	6-10
Breast cancer	21-41	ND*
Nasopharyngeal cancer	33	ND*
Hepatocellular cancer (systemic chemotherapy)	36	11
Hepatocellular cancer (transarterial chemoembolization)	21-30	9.3
Rheumatoid arthritis	12.3	3-5
Psoriasis/psoriatic arthritis	ND*	ND*
Inflammatory bowel diseases	36	0-7**
Autoimmune diseases	ND*	17**
Renal transplantation	45-70	0.9

\*No data; \*\*Case reports or small case series

HBV reaktivasyon risk oranı	İlaç grubu	İlaç tedavisi
Yüksek (>%10)	B-hücre baskılanmasına neden olan ilaçlar	Rituksimab Ofatumumab Ocrelizumab
	Antrasiklin türevleri	Doksorubisin Epirubisin (HBsAg-pozitif/anti-HBc-pozitif)
	Kortikosteroidler	≥4 hafta, HBsAg-pozitif/anti-HBc-pozitif, orta/yüksek doz (10–20 mg/>20 mg)
Orta (1%–10%)	TNF-α inhibitörleri	İnfliksımab Etanersept Adalimumab Sertolizumab
	Diğer sitokin inhibitörleri ve integrin inhibitörleri	Abatacept Natalizumab Vedolizumab Ustekinumab
	Tirozin kinaz inhibitörleri	İmatinib Nilotinib
	Antrasiklin türevleri	Doksorubisin Epirubisin (HBsAg-negatif/anti-HBc-pozitif)
	Kortikosteroidler	≥4 hafta, HBsAg-pozitif/anti-HBc-pozitif, düşük doz (<10 mg)
	Kortikosteroidler	≥4 hafta, HBsAg-negatif/anti-HBc-pozitif, orta/yüksek doz (10–20 mg/>20 mg)
Düşük (<1%)	Konvansiyonel immünosupresyon	Azatioprin 6-merkaptopurin Metotreksat
	Eklem içi kortikosteroidler	
	Kortikosteroidler	≤1 hafta
	Kortikosteroidler	≥4 hafta, HBsAg-negatif/anti-HBc-pozitif, düşük doz (<10 mg)



**Table 5** Overview of mechanisms and risk of HBV reactivation in common immunosuppressants

Drug class	Drug examples	Drug indication	Mechanism of action	Risk and prophylaxis in HBsAg + patients	Risk and prophylaxis in HBsAg-/anti-HBc + patients
B-cell-depleting agents Humanized antibodies	Rituximab, alemtuzumab, obinutuzumab, ocrelizumab, ofatumumab	Commonly prescribed for active RA and is a key component of B-cell non-Hodgkin lymphoma treatment regimens	Target CD20 sites on B lymphocyte cells, suppressing humoral immunity that controls HBV by generating neutralizing antibodies against circulating viruses	High risk; use prophylaxis	High risk; use prophylaxis
T-cell activation blocking agents Monoclonal antibody	Belatacept, abatacept, secukinumab, mogamulizumab	Belatacept is used in combination with other agents as prophylaxis for kidney transplant rejection. Abatacept is used for different autoimmune arthritic conditions, including RA, psoriatic arthritis, and juvenile idiopathic arthritis	These agents hinder CD2-mediated T-cell co-stimulation. Belatacept blocks T-cell activation by inhibiting the CD80/CD86 binding costimulatory signal. In contrast, alefacept disrupts CD2-mediated T cell co-stimulation, resulting in T cell depletion involving natural killer cells [17] Secukinumab impedes the IL-17 pathway of pro-inflammatory cytokines	Moderate risk; use prophylaxis	Moderate risk; use prophylaxis. In a recent study of patients with a kidney transplant receiving belatacept, 16.7% of 32 anti-HBc-positive patients encountered HBVr [18]

**Hepatit B proflaksisi için hangi antivirali/antiviralleri önerirsiniz?**

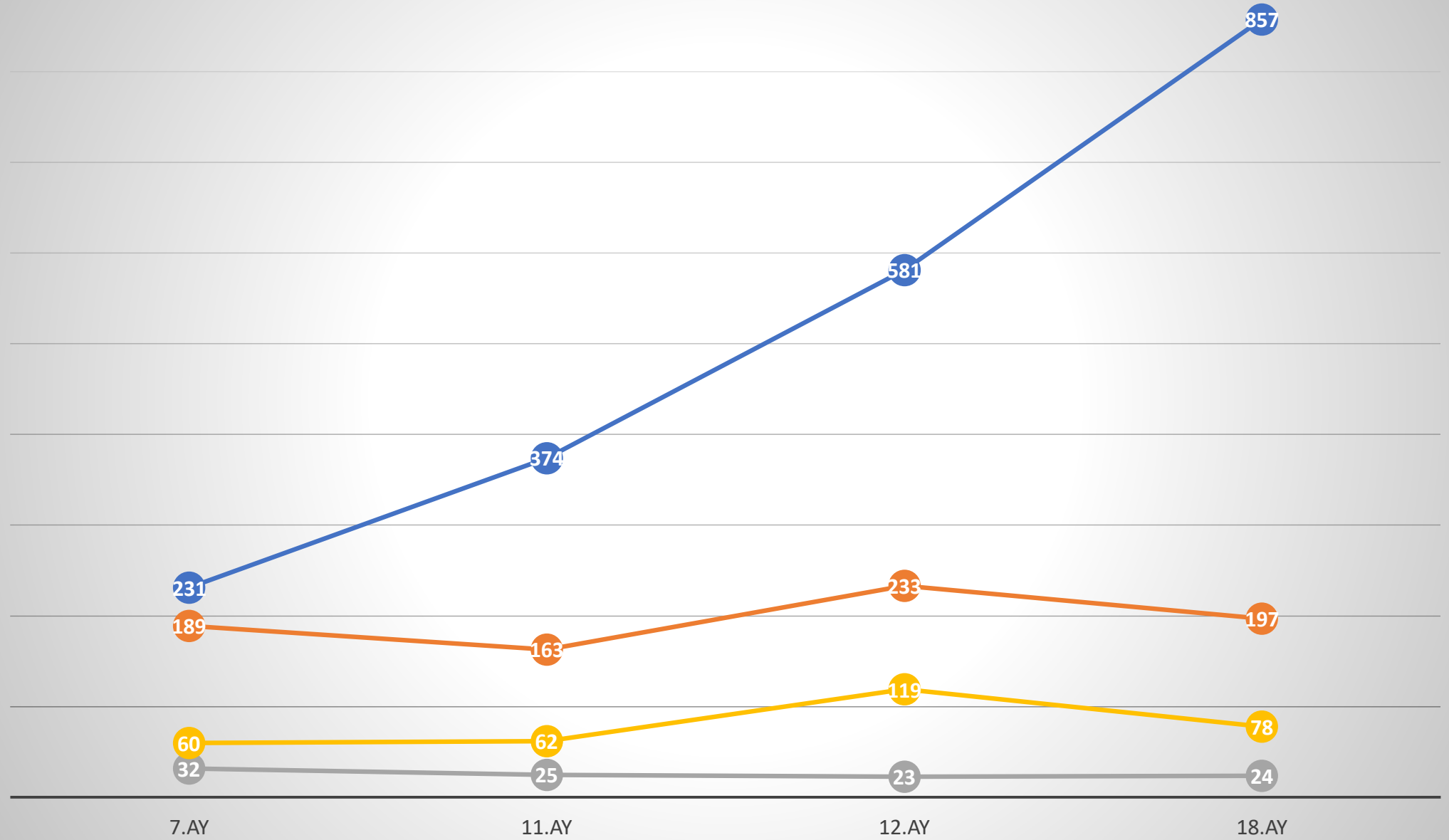
HBV serolojisi geçirilmiş hepatit B ile uyumlu olan hastaya postmenapozal dönemde ve > 60 yaş olması nedeni ile Tenofovir Alafenamid 25 mg/gün başlandı.

- Hastayı hangi aralıklarla kontrole çağırırsınız ve hangi tetkikleri istersiniz?

- AASLD: HBV DNA, HBsAg ve ALT düzeylerinin 1-3 ay ara ile izlem
- APASL: HBV DNA, HBsAg ve ALT düzeylerinin 1-3 ay ara ile izlem
- EASL: HBV DNA pozitifse veya ters serokonversiyon varsa HBsAg ve/veya HBV DNA'sının her 1-3 ayda bir izlenmesi



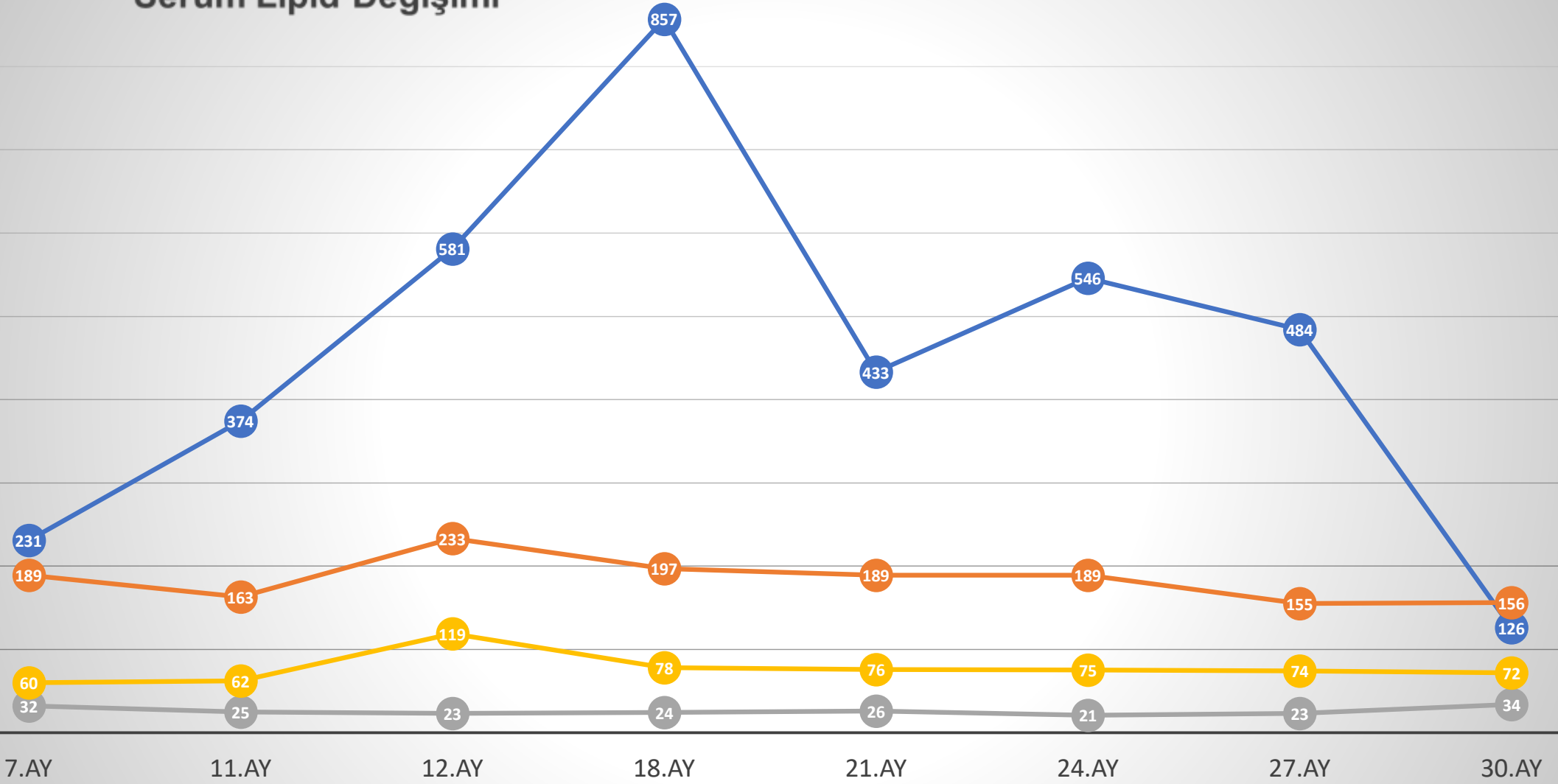
# Hastanın Serum Lipid Düzeyleri



● Trigliserit (mg/dL) - ● Total Kolesterol (mg/dL) - ● HDL Kolesterol (mg/dL) - ● LDL Kolesterol (mg/dL) -

Ne yapalım?

# Serum Lipid Değişimi



Trigliserit (mg/dL) -

Total Kolesterol (mg/dL) -

HDL Kolesterol (mg/dL) -

LDL Kolesterol (mg/dL) -

TAF

TAF

TAF

TAF

TAF

ETV

ETV

ETV

ETV

# Hepatit B Reaktivasyonunun Yönetimi

İmmünosüpresan alan hastalarda HBV reaktivasyonu profilaksisinde üçüncü nesil NA'lar;

- ETV, TDF, TAF

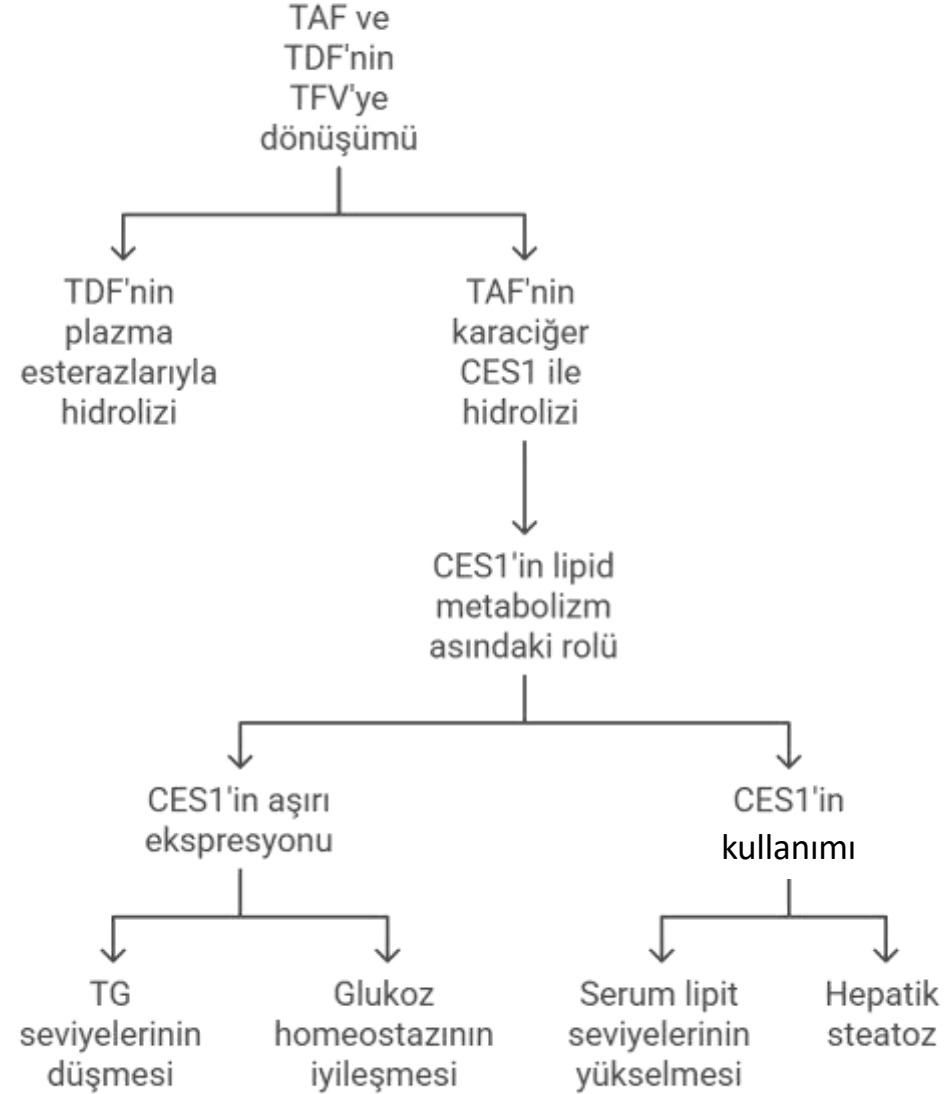
- TAF, ETV ve TDF gibi diğer NA'lara kıyasla trigliserit (TG), total kolestrol (TK) ve LDL dahil olmak üzere serum lipit düzeylerini artırabilir.
- TAF ile tedavi edilen hastalarda yüksek LDL insidansı;
  - 48. haftada % 4'ten; 96. haftada % 6'ya yükselmiştir.
- TDF'den TAF'a geçen hastalarda, 48 haftalık takip sonrasında TG, TK, LDL ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) seviyeleri yükselmiştir.
- Yakın zamanda yapılan ve 12 çalışmayı içeren bir meta-analiz, TAF'ın 6 aylık tedaviden sonra lipid profillerini kötüleştirdiğini göstermiştir.

- Hem TAF hem de TDF, TFV'nin ön ilaçlarıdır.
- TAF'ın serum lipid metabolizması üzerindeki etki mekanizması belirsizliğini korumaktadır.

- TDF'nin lipid düşürücü etkisi, potansiyel olarak serum TFV düzeyleriyle ilişkili olduğu ve peroksizom proliferatör-aktive reseptör alfa (PPAR- $\alpha$ ) aracılı karnitin palmitoiltransferaz 1 (CPT1) ve CD36 sinyalizasyonu ile ilişkilidir.
- Esas olarak plazma esterazları tarafından TFV'ye hidrolize edilen TDF'nin aksine, TAF esas olarak karaciğerdeki karboksilesteraz1 (CES1) tarafından TFV'ye hidrolize edilir.
- Kolesterol ester hidrolaz (CEH) olarak da bilinen CES1, karaciğerde yüksek oranda eksprese edilir ve karboksilesterazın hidrolizi gibi endojen maddelerin metabolizmasına aracılık eder. Kolesterol ve trigliseritler, lipid metabolizması dengesinde önemli bir rol oynar.
- CES1 ester metabolizması, obezite ve diyabet tedavisinin düzenlenmesinde önemli bir hedeftir. Bir fare modelinde, hepatik CES1'in aşırı ekspresyonu TG seviyelerini düşürüp glukoz homeostazını iyileştirirken, hepatik CES1'in kesilmesi serum lipid seviyelerini (TK ve LDL) yükseltmiş ve hepatik steatozu indüklemiştir.

- TAF'ın lipid disfonksiyonunun düşük serum TFV seviyesi ve hepatik CES1 tüketimi ile bağlantılı olabileceği düşünülmektedir.

# TAF ve TDF'nin Lipid Metabolizması Üzerindeki Etkileri



# OLGU 2

- GÇ, 67 yaş, kadın , evli, ev hanımı, Kayseri
- Şikayeti/Hikayesi: 2006 yılından beri asemptomatik HBsAg taşıyıcılığı tanısı ile izlenen hastanın, 2014 yılında 49 yaşında iken AST 61 IU/ml, ALT 71 IU/ml saptanması üzerine polikliniğe yönlendirilmiş.
- Özgeçmiş:
  - Hipertansiyon
  - Diabetes mellitus Tip 2
- Kullandığı ilaçlar: Valsartan, Metformin ve insülin



# Fizik Muayene

- Baş Boyun : Doğal
- Toraks : Doğal
- Kalp : Doğal
- Batın : Obez görünümde
- Ekstremiteler: Doğal

# Laboratuvar

<u>Tetkik Adı</u>		<u>Sonuç</u>	<u>Birim</u>	<u>Referans Aralığı/ Karar Sınırı</u>
Glukoz	Y	286	mg/dL	70 - 110
				111-126 mg/dL Bozulmuş >126 mg /dL Diyabetes Me
BUN	Y	35	mg/dL	7 - 20
Kreatinin		0,8	mg/dL	0,6 - 1,3
eGFR (MDRD)		>60	ml/dk/1.73 m <sup>2</sup>	N(>60
AST	Y	61	U/L	H(<35
ALT	Y	72	U/L	H(<35
ALP		117	U/L	30 - 120
Total Bilirubin		0,4	mg/dL	0 - 1,2
Direkt Bilirubin		0,1	mg/dL	0 - 0,5
Kalsiyum		9,4	mg/dL	8,4 - 10,8
Sodyum		137	mmol/L	135 - 148
Potasyum		4,6	mmol/L	3,5 - 5,1
Klor		101	mmol/L	101 - 109
Amilaz		79	U/L	25 - 125
GGT		54	U/L	0 - 64
CK-MB		17	U/L	0 - 25
LDH	Y	298	U/L	140 - 280
Troponin I		0.02	mIU/ml	0 - 0,1
Lipaz		52	u/L	N(<67
CK		78	U/L	29 - 200

- HBsAg : Pozitif
- Anti HBs : Negatif
- Anti HBc IgG : Pozitif
- Anti HBc IgM : Negatif
- HBeAg : Negatif
- Anti HBe : Pozitif
- HBV-DNA :  $2,4 \times 10^6$  IU/ml
- Anti HDV : Negatif
- Anti HCV : Negatif
- Anti HAV IgG : Pozitif

**TÜM BATIN ULTRASONOGRAFİ İNCELEMESİ** \*\*Karaciğer boyutları normal olup parankim ekosu diffüz grdae 1 ile uyumlu olarak artmıştır. İnce granüler tarzda minimal kabalaşmıştır. Portal sistem normal olarak değerlendirildi. Safra kesesi volümü ve duvar kalınlığı doğaldır. Koledok ve intrahepatik safra kanalları normal genişliktedir. Pankreas normal boyutta olup yaşla uyumlu ekojeniteye sahiptir. Her iki böbrek kontur, büyüklük, parankim ekojeniteleri ve kalınlıkları normaldir. Her iki böbrekte taş veya ektazi izlenmedi. Dalak boyutları normal olup parankimi homojen izlendi. Splenik ven normal izlendi. Batın içinde gross kitle, koleksiyon, asit sıvısı saptanmadı. Mesane konturları düzenli, duvar kalınlığı normaldir. Lümen içi patoloji izlenmedi. Pelvik belirgin patoloji izlenmedi.

# Karaciğer biyopsisi (27.04.2015)

- AKTİVİTE DERECE:8/18
- EVRE:4/6

**Table 1.** Serological and virological results at various phases of HBV infection

	HBsAg	HBeAg	Anti-HBc IgM	Anti-HBc IgG	Anti-HBe	Anti-HBs	HBV DNA (IU/mL)
Acute viral hepatitis	Positive	Positive	Positive	Negative	Negative	Negative	Negative/Positive
Acute viral hepatitis-window period	Negative	Positive	Positive	Negative	Negative	Negative	Negative/Positive
Immune to HBV (past infection)	Negative	Negative	Negative	Positive	Positive	Positive	Negative
HBeAg-negative chronic HBV infection	Positive	Negative	Negative	Positive	Positive	Negative	<2000
HBeAg-positive chronic hepatitis B	Positive	Positive	Negative	Positive	Negative	Negative	>2000
HBeAg-negative chronic hepatitis B	Positive	Negative	Negative	Positive	Negative/Positive	Negative	>2000
Isolated anti-HBc positivity	Negative	Negative	Negative	Positive	Negative	Negative	Negative Positive (occult hepatitis)
Immune to HBV (vaccinated)	Negative	Negative	Negative	Negative	Negative	Positive	Negative

## Kemik Dansitometri (DEXA) 05.Mayıs.2015

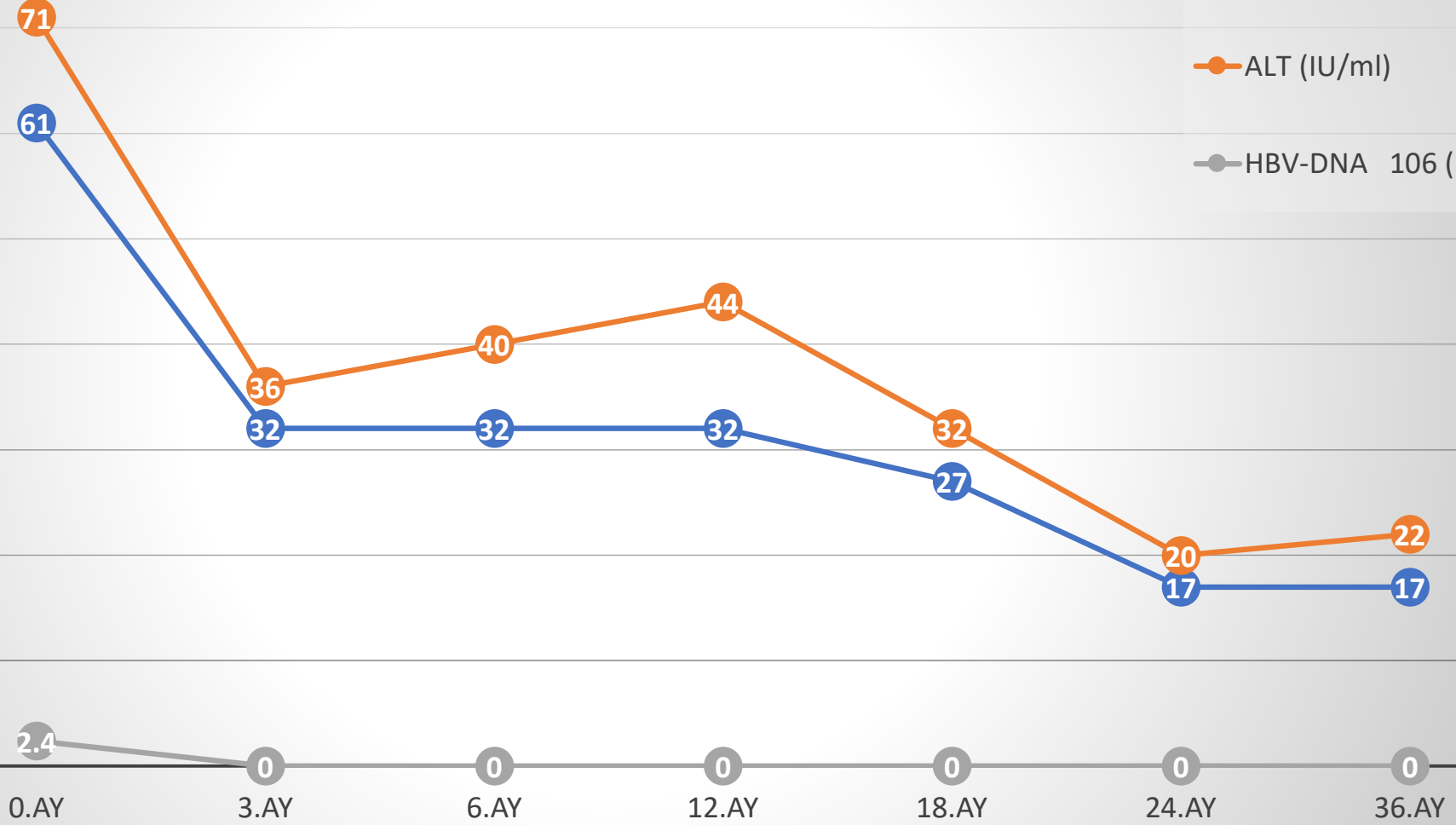
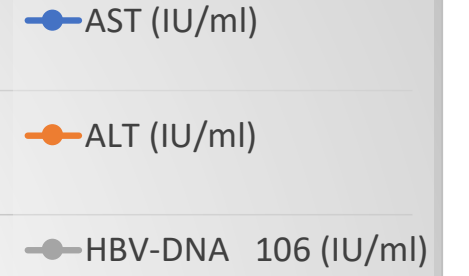
- Lumbal vertebralarda: Kemik mineral yoğunluğu ortalaması kendi yaş grubuna göre uyumludur.
- Femur boyunda : Kemik mineral yoğunluğu ortalaması kendi yaş grubuna göre uyumludur.

**Tedavi öneriniz ne olur?**



- Hastaya Mayıs 2015'de tenofovir disoproksil fumarat 245 mg / gün başlandı.

## TDF tedavisi ile bazı laboratuvar parametrelerindeki değişim



## Kemik Dansitometri (DEXA) Haziran 2019

- Lumbal vertebralarda: Kemik mineral yoğunluğu ortalaması kendi yaş grubuna göre AZALMIŐTIR.
- Femur boyunda : Kemik mineral yoğunluğu ortalaması kendi yaş grubuna göre AZALMIŐTIR.

**Tedavi planınız ne olur?**

- Hastaya Haziran 2019'da Tenofovir Alafenamid 25 mg/gün tedavisine geçildi.

- Kronik hepatit B tedavisinde kullanılan hem adefovir dipivoksil (ADV) hem de TDF, nefrotoksisite ve kemik mineral yoğunluğu (KMY) kaybı hatta kırık riskini artırır.
- Klinik çalışmalarda TDF'nin kemik mineral yoğunluğunda daha fazla azalma ve kemik metabolizmasının biyokimyasal belirteçlerinde artışla ilişkilidir ve bu da kemik döngüsünde artışa neden olmaktadır.
- Kırık riski 2 yıl veya daha uzun süre TDF alan hastalarda artarken, risk ilk 2 yıl içinde ETV alan hastalarla benzerdir.
- Kırık gelişmesi zaman alan KMY'deki düşüşe ikincildir.
- HIV'li hastalarda TDF içeren rejimlerle ilgili çalışmalar, TDF kullanımının antiretroviral tedavinin ilk yılında diğer TDF içermeyen rejimlere kıyasla KMY kaybında %1-3'lük bir artışa yol açtığını göstermiştir.

- Hayvan alışmalarında TDF maruziyetinden sonra mekanik olarak tübüler hücre çekirdeğinin genişlemesi ve tble ilişkili genlerin aşağı düzenlenmesiyle ilişkili olan alfa-2 mikroglobulinin hücre içi birikimi gösterilmiştir.
- İnsanlarda nefrotoksisitenin iyi bilinen risk faktörleri arasında önceden var olan böbrek yetmezliği veya eş zamanlı nefrotoksik ajanlar yer alır; bu nedenle TDF ile tedavi edilen hastalarda böbrek fonksiyonu, serum fosfat düzeyi ile birlikte değerlendirilmeli ve düzenli olarak izlenmelidir.
- TDF'nin böbrek tübülleri üzerindeki etkisi, fosfat kaybına ve potansiyel doğrudan kemik toksisitesine yol açarak kemik kaybının gelişiminde rol oynadığı ileri sürülmektedir.
- TAF, plazma stabilitesini artırarak aktif maddenin hepatositlere hedefli bir şekilde iletilmesini sağlarken, TDF ile karşılaştırıldığında sistemik tenofovir maruziyetini azaltır.

## HEPATOLOGY

### Treatment Algorithm for Managing Chronic Hepatitis B Virus Infection in the United States: 2021 Update



Paul Martin,<sup>\*,a</sup> Mindie H. Nguyen,<sup>‡,§,a</sup> Douglas T. Dieterich,<sup>||</sup> Daryl T.-Y. Lau,<sup>¶</sup>  
Harry L. A. Janssen,<sup>#</sup> Marion G. Peters,<sup>\*\*</sup> and Ira M. Jacobson<sup>‡‡</sup>

- KHB de dahil olmak üzere kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda osteopeni riski artmıştır ve genellikle yetersiz tanı konmaktadır.
- KHB popülasyonunun çoğunluğu erkek olduğundan ve patolojik kırığın erkekler arasında daha yüksek 1 yıllık mortalite ile ilişkili olduğu bildirildiğinden, kemik sağlığı konusu KHB yönetiminde özellikle önemlidir.
- HBeAg-pozitif hastalarda TDF ve TAF'ın 48 haftalık 2 pivotal çalışmasında, TDF kalça yoğunluğunda %1,7-2,16 ve omurga yoğunluğunda %2,29-%2,51 azalma ile ilişkilendirilirken, TAF ile kalça için %0,10 -0,29 ve omurga yoğunluğu %0,42-0,88 azalma görülmüştür.
- HBeAg-negatif hastalarda, 48. haftada kalça ve omurga yoğunluğunda %3'ün üzerinde azalma, TDF ile %33-39, TAF ile %10-22 arasında kaydedilmiştir.
- Panelin bazı üyeleri Oral antiviral tedaviye başlamadan önce, özellikle osteopeni veya osteoporoz riski taşıyan hastalarda kemik mineral yoğunluğu taraması yapılması, ayrıca, bazı üyeler tedavi sırasında 25-hidroksi D vitamini seviyelerini izler ve eksiklik için oral takviye sağlar.



- Dikkatiniz için teşekkür ederim...