

BIYOLOJİK AJAN KULLANIMI VE HBV REAKTİVASYONU

**Dr. Behice Kurtaran
Ç.Ü.T.F. Enfeksiyon Hastalıkları
ve Klinik Mikrobiyoloji AD**

BIYOLOJİK AJANLAR

- 1990 \approx RA, MS, lenfoma gibi inflamatuvar ve malign durumlarda kullanımı
- Sitokin fonksiyonları
- T lenfosit aktivasyonu
- B lenfosit proliferasyonu \rightarrow progresif RA, B lenfosit kökenli maligniteler

T LENFOSİTLER

Th1 → INF- γ , IL-2,
TNF- α

RA, psöriazis,
psöriatik artrit,
akut allograft
rejeksiyon, GVHD

Th2 → IL-4, IL-5,
IL-10, IL-13

GVHD, SLE,
skleroderma

Treg → çoğunlukla
diğer T lenfositleri
regüle eder.
IL-10, TGF- β

RA, SLE,
spondiloartrit,
sjögren sendromu

1-GATA-3 promotes Th2 responses through three different mechanisms: induction of Th2 cytokine production, selective growth of Th2 cells and inhibition of Th1 cell-specific factors. Zhu J, Yamane H, Cote-Sierra J, Guo L, Paul WE. Cell Res. 2006 Jan;16(1):3-10.

IL-17	T cells Innate lymphoid cells	<ul style="list-style-type: none"> Activates neutrophils and a variety of stromal cells to regulate host defense and also matrix disruption 	None reported	Ixekizumab (SC) Secukinumab (SC) Anti-IL-17 receptor alpha: <ul style="list-style-type: none"> Brodalumab (SC) 	Plaque psoriasis Psoriatic arthritis Ankylosing spondylitis
IL-23	Dendritic cells Macrophages	<ul style="list-style-type: none"> Promotes T cell differentiation, particularly of the Th17 type 	None reported	Tildrakizumab (SC) Guselkumab (SC) Anti-IL-12/IL-23: <ul style="list-style-type: none"> Ustekinumab (IV/SC) 	Crohn disease Plaque psoriasis Psoriatic arthritis
TNF-alpha	T cells Macrophages	<ul style="list-style-type: none"> Cachexia, induces other cytokines, T cell stimulation Induces metalloproteinases and prostaglandins Increases adhesion molecule expression 	None reported	Infliximab (IV) Etanercept (SC) Certolizumab (SC) Golimumab (SC) Adalimumab (SC)	Crohn disease Plaque psoriasis Psoriatic arthritis Rheumatoid arthritis Ulcerative colitis Ankylosing spondylitis Polyarticular juvenile idiopathic arthritis (pJIA) Hidradenitis suppurativa Uveitis

ANTI-SİTOKİN TEDAVİLER

-SOLUBLE RESEPTÖR ANTOGONİSTİ
-SİTOKİNLERE ÖZEL MAB
-HÜCRE YÜZEYİ RESEPTÖR ANTOGONİSTLERİ

"-cept" bir reseptörün IgG1' in Fc parçasına füzyonu

"-mab" monoklonal antikor (mAb)

"-ximab" kimerik mAb

"-zumab" insanlaştırılmış mAb

"-umab" insan mAb

A host of novel agents for treating psoriasis, psoriatic arthritis stir interest. Lamberg L. JAMA. 2003;289(21):2779.

BIYOLOJİK AJANLAR

Anti-timosit globülin

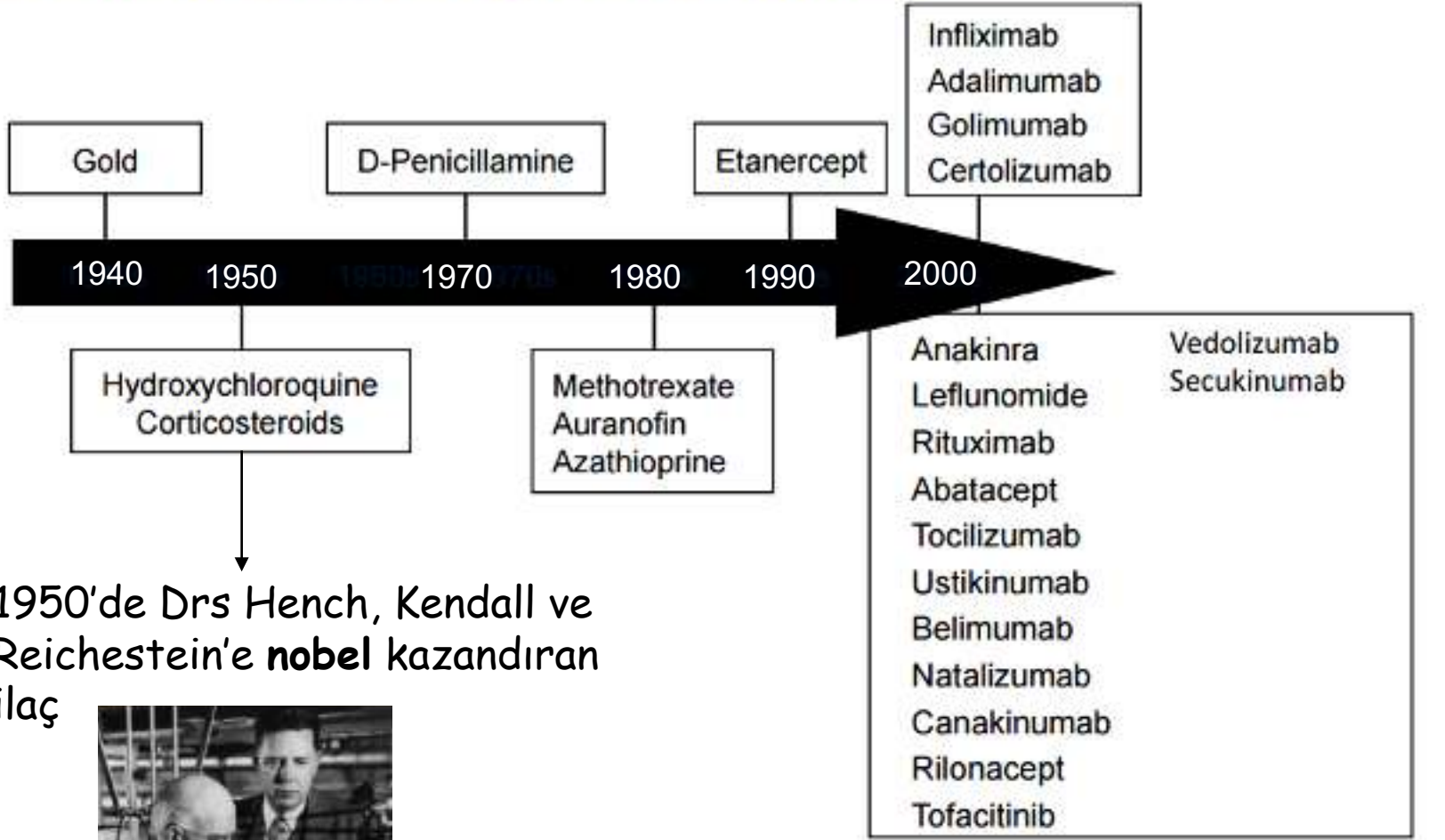
mAb B lenfosit → Ritüksimab,
ocrelizumab, ofatumumab

mAb T lenfosit → Alemtuzumab (anti-
CD52), basiliximab, daklizumab

Lökosit göçünü inhibe eden ajanlar →
Natalizumab, fingolimod

mAb kompleman proteinleri → Eculizimab

ROMATOLOJİK HASTALIKLARDA KULLANILAN İLAÇLAR



BIYOLOJİK AJANLARLA RİSK



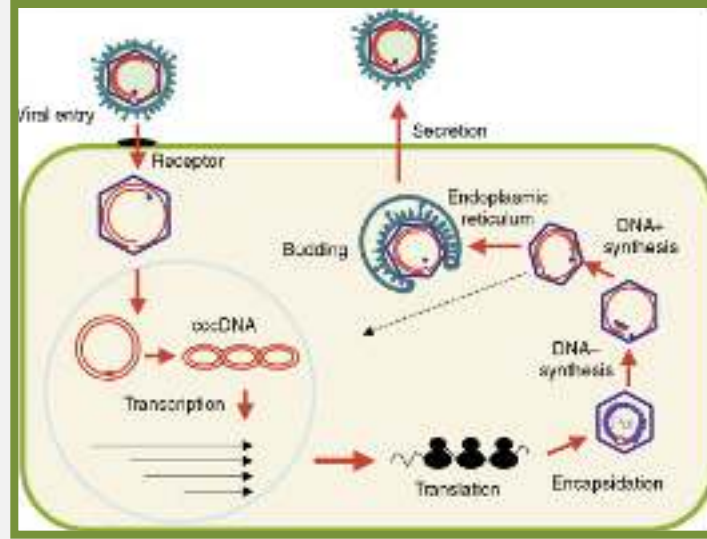
- Biyolojik ajanlar; prednol, metotreksat, siklosporin gibi klasik immünsüpresif ilaçlar gibi global bir immünsüpresyon yaratmaz
- Etki ettiği reseptör/ sitokin üzerinden immün sistem üzerinde olumsuz etki
- Altta yatan hastalık
- Komorbid durumlar
- Sinerjik advers immünolojik yanıtı neden olan ilaçların birlikte kullanımı

The influence of systemic glucocorticoid therapy upon the risk of non-serious infection in older patients with rheumatoid arthritis: a nested case-control study. Dixon WG, Kezouh A, Bernatsky S, Suissa S. Ann Rheum Dis. 2011 Jun;70(6):956-60.

HBV REAKTİVASYONU

- İnaktif ya da "düzelmiş" HBV enfeksiyonlu hastada, immün kontrolün kaybı
- İmmün rekonstitüsyon sırasında ve/veya sonrasında karaciğer hasarı ile birlikte VY saptanması ya da artışı
- Subklinik → Ciddi/Fatal hepatit
- HBV DNA artışı ve/veya HBeAg dönüşümü
- ALT artışı (hafif veya dramatik)
- Antiviral tedaviye rağmen hepatik yetmezlik veya ölüme ilerleyebilme

HBV REAKTİVASYONU



cccHBV
DNA

- HBV enfeksiyonu iyileşse bile
 - Hepatosit nükleusunda ve diğer hücrelerde cccDNA devam eder
- HBV replikasyonu, T hücre kontrolü altında
- Konak immunitesi ↓ → HBV replikasyon kontrolü ↓ ↓ ↓

REAKTİVASYON KİMLERDE OLUŞUR?

- inaktif taşıyıcılar
- Kronik HBV enfeksiyonu
- Doğal immünitesi olanlar
- izole anti-HBc IgG + (< %5)
- Okült HBV enfeksiyonu

HBsAg +
DNA < 2000 IU/ml

HBsAg +
DNA > 2000 IU/ml

HBsAg -
Anti HBc IgG +
Anti HBs +

Anti HBc IgG +
HBsAg -
Anti HBs -
DNA -

Anti HBc IgG +
HBsAg -
Anti HBs -
DNA: 0-200 IU/ml

HBV REAKTIVASYONU: KLİNİK

- Asemptomatik anikterik hepatit
- Akut hepatit
- Kronik hepatit
- Fibrozan kolestatik hepatit
- Hepatik dekompanseasyon
- Fulminan hepatit

Mortalite ↑ (%3.7-%60)

HBV REAKTİVASYONU

- Giderek artan biyolojik ve immünmodülatuvar tedaviler
 - Romatoloji (sistemik lupus eritematoz, romatoid artrit, vaskülit gibi)
 - Dermatoloji (psoriasis, pemfigus)
 - Gastroenteroloji (irritabl barsak sendromu, otoimmün hepatit)
- İnsidans ve yönetimlerine dair veriler sınırlı
- Sadece olgu raporları
- Mutlaka tarama yapılmalı



REAKTİVASYON RİSK FAKTÖRLERİ

RİSK DEĞERLENDİRİLMELİ



**Risk
Sınıflandırılmalı**

HBV REAKTİVASYON RİSK FAKTÖRLERİ

Konak faktörleri

- Erkek
- Genç
- Yüksek bazal ALT

Viral faktörler

- Yüksek viral yük
- HBeAg+
- Prekor mutant
- Anti HBs negatif/ düşük

Tümör veya tedavi ilişkili faktörler

- Lenfoma, hematolojik maligniteler
- Steroid
- Rituksimab
- Antrasiklin
- KİT

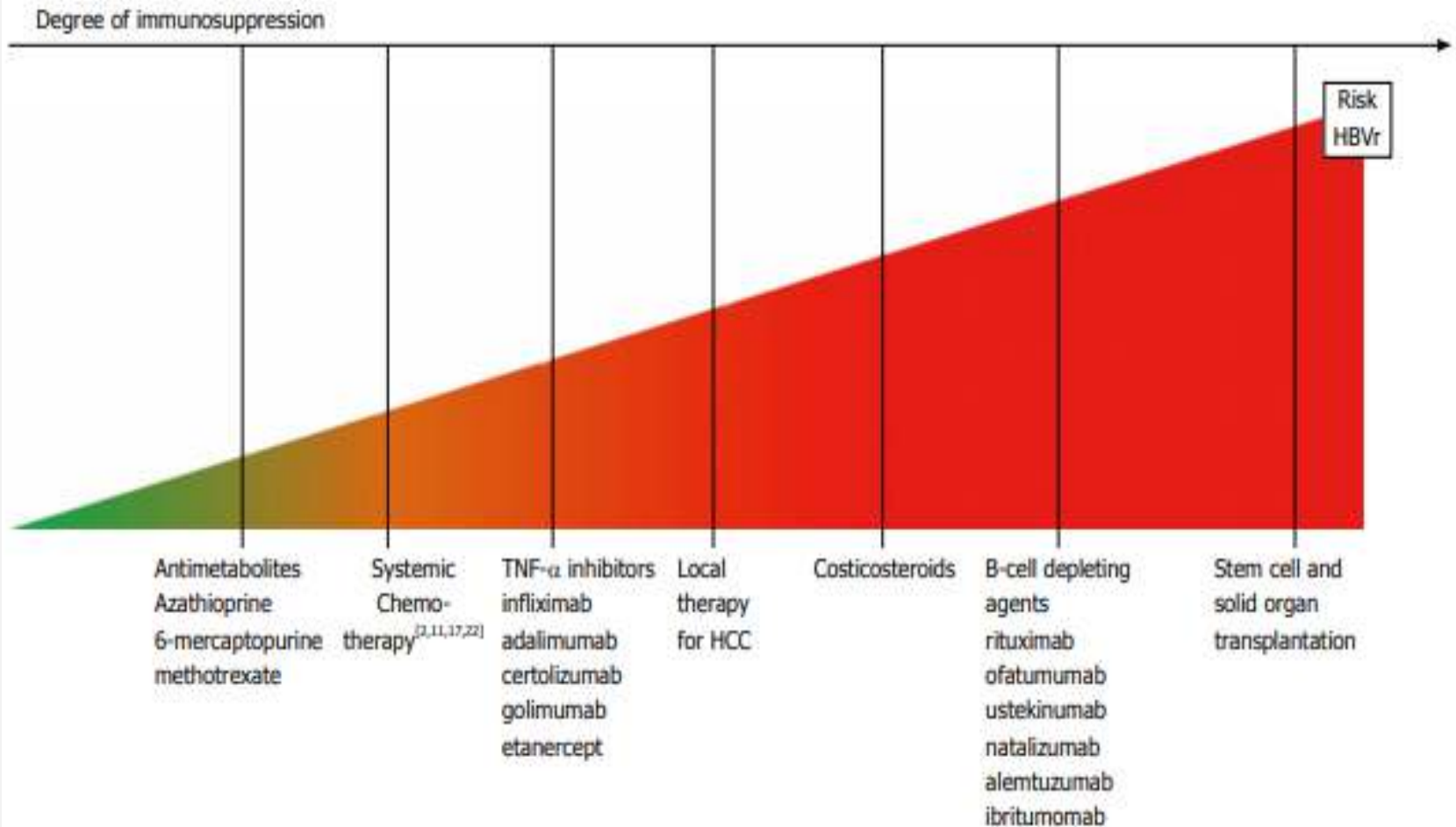
HANGİ HASTALAR İMMÜNOSUPRESİF?

- Prednizon (yüksek doz)
 - >20mg/gün, 4 hf

ve / veya

- DMARDs, biyolojikler veya sitotoksik kombinasyonları

Bessone F *et al.* Hepatitis B reactivation in immunosuppressed patients



Fernando Bessone, Melisa Dirchwolf. Management of hepatitis B reactivation in immunosuppressed patients: An update on current recommendations. *World J Hepatol* 2016 March 18; 8(8): 385-394

RISK FAKTÖRLERİ

HBsAg (+) > HBsAg (-)

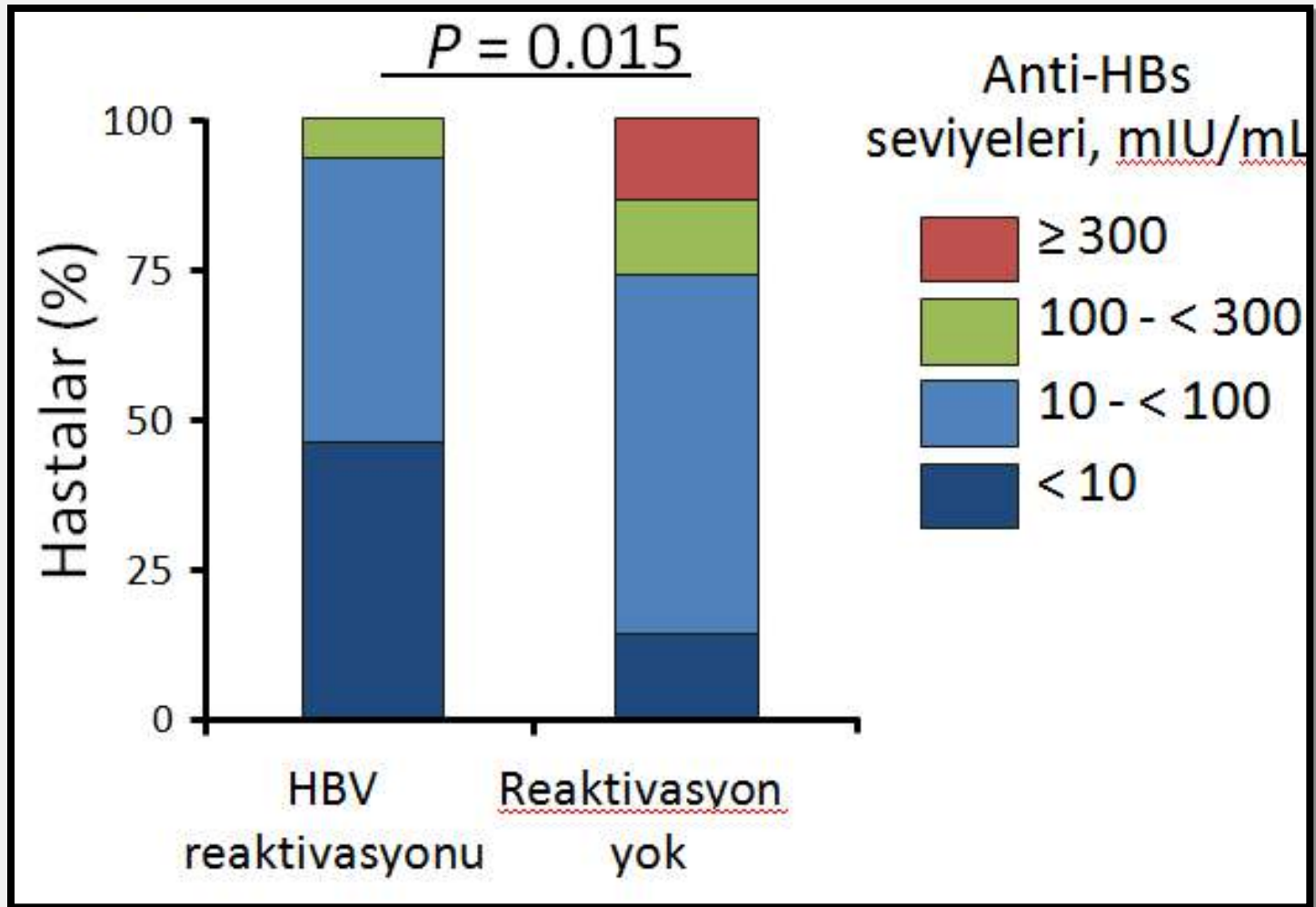
HBeAg (+) > HBeAg (-)

HBV DNA ↑ > HBV DNA ↓

Lau GK, et al. High hepatitis B virus (HBV) DNA viral load as the most important risk factor for HBV reactivation in patients positive for HBV surface antigen undergoing autologous hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2002 Apr 1;99(7):2324-30.

Dhédin N, et al. Reverse seroconversion of hepatitis B after allogeneic bone marrow transplantation: a retrospective study of 37 patients with pretransplant anti-HBs and anti-HBc. *Transplantation*. 1998 Sep 15;66(5):616-9.

RISK FAKTÖRLERİ



HBV REAKTİVASYONUNA NEDEN OLDUĞU RAPOR EDİLEN İLAÇ GRUPLARI

Sınıf	ilaçlar
Kortikosteroidler	deksametazon, metilprednizolon, prednizolon
Anti-tümör antibiyotikler	aktinomisin D, bleomisin, daunorubisin, doksorubisin, epirubisin, mitomisin-C
Plant alkaloidler	vinblastin, vinkristin
Alkilleyici ajanlar	karboplatin, klorambusil, sisplatin, siklofosfamid, ifosfamid
Antimetabolitler	azauridin, sitarabin, flourasil, gempitabin, merkaptopürin, metotreksat, tiyoguanin
Monoklonal antikolarlar	alemtuzumab, rituksimab
Diğerleri	kolaspaz, dosetaksel, etoposid, fludarabin, folinik asit, interferon, prokarbazin

RISK FAKTÖRLERİ

En yüksek risk:

- Anti-CD20 monoklonal Ab
- KİT
- Glukokortikoit

Man Fai Law et al. Prevention and management of hepatitis B virus reactivation in patients with hematological malignancies treated with anticancer therapy *World J Gastroenterol.* 2016 Jul 28; 22(28): 6484-6500.

Seto WK, et al. Hepatitis B reactivation in occult viral carriers undergoing hematopoietic stem cell transplantation: A prospective study. *Hepatology.* 2017 May;65(5):1451-1461

Seto WK, et al. Hepatitis B reactivation in patients with previous hepatitis B virus exposure undergoing rituximab-containing chemotherapy for lymphoma: a prospective study. *J Clin Oncol.* 2014 Nov 20;32(33):3736-43.

RISK FAKTÖRLERİ

Anti-CD20... FDA... WARNING BOX

- Rituximab
- Ofatumumab

RİTUKSİMAB: ÖZEL BİR PROBLEM

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

Yeo W, et al. Hepatology. 2006;43:209-220.

Papamichalis P, et al. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2012;36:84-93.

RISK FAKTÖRLERİ

- Rituximab alan 150 Lenfoma:
- HBsAg (-), Anti HBcIgG (+)
↓
- Reaktivasyon riski:
 - Anti HBs (+)....%8
 - Anti HBs (-)....%23

RISK FAKTÖRLERİ: GLUKOKORTİKÖİT

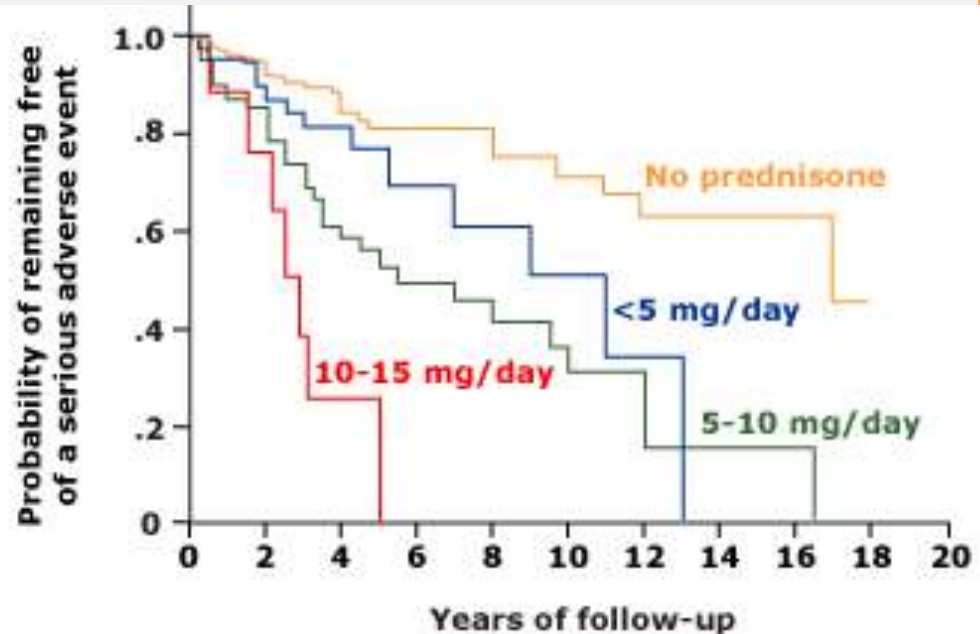
Enfeksiyon riskini arttıran faktörler:

- Doz
- Altta yatan hastalıklar
- Aldığı ek immünsüpresif ilaçlar
- Hastanede yatma
- Lenfopeni
- DM
- İleri yaş

RISK FAKTÖRLERİ: GLUKOKORTİKÖİD

- Glukokortikoid toksisitesi ~ ortalama doz ve kullanım süresi
- RA'li hastalarda ciddi YE'e en çok katkısı olan durum: günlük prednizolon dozu

- 5-10 mg → OR: 4,5
- 10-15 mg → OR: 32



RISK FAKTÖRLERİ

- Anti TNF
 - HBsAg (+).... Reaktivasyon % 0-40
 - HBsAg (-).... Risk ???

Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology*. 2015 Jan;148(1):221-244.

RISK FAKTÖRLERİ

- Anti TNF tedavi alan romatolojik hastalar
 - 146 HBsAg (-), Anti HBcIgG (+)
 - 56 ay takip
- ↓
- Hiçbirinde HBV DNA saptanmamış

Barone M, et al. Safety of long-term biologic therapy in rheumatologic patients with a previously resolved hepatitis B viral infection. *Hepatology*. 2015 Jul;62(1):40-6.

HBV REAKTİVASYONUNUN FARKEDİLMESİNDE GECİKME VE SONUÇLARI

Hepatit

- Muhtemelen daha ciddi ve fatal
- Nadiren DNA piki gözden kaçır; ALT yükselince DNA düşebilir
- ALT yükseldikten sonra ise geç kalınmış olabilir!!!

Kemoterapinin kesilmesi

- Kanser seyriinin kötüleşmesi



HBV TARAMASI

	HBV Taraması Kimlere?	Hangi Tetkikler
CDC	İmmünsüpresif tedavi gerekenlere	HBsAg, Anti HBc, AntiHBs
ASCO	Yüksek risk gruplarına ve yoğun immünsüpresif tedavi alanlara	HBsAg, AntiHBc, AntiHBs
EASL	İmmünsüpresif tedavi gerekenlere	HBsAg, Anti HBc
AGA	İmmünsüpresif tedavi gerekenlere	HBsAg, Anti HBc
AASLD	İmmünsüpresif tedavi gerekenlere	HBsAg, Anti HBc

KİMLER HBSAG AÇISINDAN TARANMALI?

- CDC ve EASL KT başlamadan önce tüm hastaların taranmasını önerir
- AASLD yüksek risk bireylerin taranmasını önerir^[1]
 - Göçmenler
 - Asya, Afrika, Orta Doğu, Doğu Avrupa, Güney Amerika
 - MSM
 - HIV/HCV pozitifliği
 - IVDU
 - Hemodiyaliz hastaları

- HBsAg
- Anti HBc IgG
- Anti HBs (Titrasyonlu)

1. Lok AS, et al. Hepatology. 2009;50:661-662. 2. Weinbaum CM, et al. MMWR Recomm Rep. 2008;57 (RR-8):1-20. 3. Weinbaum CM, et al. Hepatology. 2009;49(suppl 5):S35-S44. 4. EASL. J Hepatol. 2009;50:227-242.

HANGI TETKİKLER?

- HBsAg, Anti HBcIgG



- HBV DNA

– HBsAg (+) ve orta riskli tedavi alacak AntiHBc IgG (+)'lere

- HBsAg (+) ise:
 - HBeAg, Anti Hbe
 - HDV Ag, Anti HDV
- Anti HCV
- Anti HIV



HBV REAKTİVASYONU VE İLAÇLAR

Anti - CD22 (epratuzumab, inotuzumab
ozogamicin, moksetumomab) → HBV için tarama
yap

- HBsAg pozitif ise profilaksi
- izole anti-HBc IgG pozitif ise HBV DNA takibi
- CMV için preemtif yaklaşım

Anti - CD30 (brentuksimab vedotin)

- PML riski yüksek
- Retina tutulumlu ciddi CMV enfeksiyonu
- CMV DNA takibi, sekonder profilaksi
- HBV için veri yok/ öneri yok

Cytomegalovirus infection with retinitis after brentuximab vedotin treatment for CD30+ lymphoma J.J. Tudesq et al. Open Forum Infect Dis, 4 (2017)

risk of infection (particularly due to VZV). This should be distinguished from the effect of underlying disease. and screening for chronic hepatitis B virus (HBV).

CH) Consensus Document on
ases perspective (Argente
D:

Anti - CD33
(gemtuzumab ozogamicin)
→ Veri - öneri yok.

Anti - CD38 (daratumumab, isatuksimab)

- VZV enfeksiyonu % 2 - 5¹
- Valasiklovir profilaksisi
- HBV için veri - öneri yok
- İnfluenza aşısını öneriyor²

1-Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. A. Palumbo et al. N Engl J Med, 375 (2016), pp. 754-766

2-C. McEllistrim, J. Krawczyk, M.E. O'Dwyer New developments in the treatment of multiple myeloma—clinical utility of daratumumab Biologics, 11 (2017), pp. 31-43

Anti - CCR4 (mogamulizumab)

- Kemokin reseptör Th2, Treg hücrelerinde azalma
- 4 faz 2 çalışmaları
- Çok merkezli çalışmaları değerlendirilmemiş. Enfeksiyonları bildirilmiştir. Enfe
- Aynı çalışmada HSV özefajit bildirilmiştir.
- Mogamulizumab pnömonisi, enfeksiyonları bildirilmiştir.

1-T. Ishida, *et al.* Defucosylated anti-CCR4 antibody for relapsed adult T-cell leukemia. *J Clin Oncol*, 30 (2012), pp. 250-257
2-M. Ogura, *et al.* Multicenter phase II study of defucosylated anti-CCR4 antibody in relapsed peripheral T-cell lymphoma. *J Clin Oncol*, 32 (2014), pp. 100-107
3-T. Ishida *et al.* Dose-intensified mogamulizumab in newly diagnosed peripheral T-cell lymphoma: a randomized phase II study. *Br J Haematol*, 169 (2015), pp. 672-682

Öneriler;

- 1- HSV için profilaksi
- 2- PCP profilaksisi
- 3- CMV için preemtif/ profilaktif yaklaşım
- 4- HBV açısından mutlaka taraması (Treg lenfosit düşüşü nedeniyle ciddi hepatit kliniği gelişme riski yüksek)
- 4-HBsAg + ise entekavir ile profilaksi
- 5-izole anti-HBc IgG pozitif ise profilaksi önerilebilir diyor fakat net bir öneri yok

Çalışmalarda HBV, HCV, HIV saptanan hastalar dışlanmış. İlaç piyasaya çıktıktan sonra HBV enfeksiyonları bildirilmiştir.

anti-HBc pozitif, anti-HBc negatif (2/11 hasta) ¹

2 hasta entekavir ile tedavi edilmiş bir hasta yetmezlik bildirilmiştir.²

of hepatitis B virus (HBV) in peripheral T-cell lymphoma patients with systemic chemotherapy. *Int J Hematol*, 94 (2014), pp. 104-107

of hepatitis B virus in a patient with peripheral T-cell lymphoma receiving the anti-CCR4 antibody mogamulizumab. *Hepatology*, 59 (2014), pp. 354-357

BCR-ABL tirozin kinaz inh (imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib, ponatinib);

- CD4, CD8 T lenfosit proliferasyonunda azalma
- HBV reaktivasyonu riski yüksek, fulminan yetmezlik ile prezente olan vakalar mevcut
- HBsAg pozitif ise entekavir ile profilaksi
- İzole anti-HBc IgG pozitifliğinde HBV DNA takip
- Sporadik olarak PCP, HHV-6, CMV, Parvo virüs enfeksiyonları bildirilmiş olsa da profilaksi önerilmiyor.

mTOR inhibitörleri (sirolimus, temsirolimus, everolimus);

- CD8 ve Treg üzerine olumsuz etki
- CMV riski mikofenolat ve kalsinörin inhibitörleri ile beraber kullanıldığında artmakla birlikte profilaksi önerilmiyor.
- CMV DNA takibi
- HBV reaktivasyon riski çok net değil. Tarama öneriyor; profilaksi ???

Anti-TNF-a (infliksimab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol, etanercept):

- TNF- a' nın direk eksikliği / indirek etki olarak → T lenfosit aktivasyonu ve IFN- γ üretimi üzerine olumsuz etkileri viral enfeksiyonlar için risk
- EBV - CMV reaktivasyonu açısından literatürde bilgi kısıtlı, kombine edildiği immunsupresif ajan önemli¹
- 3 yıllık bir çalışmada; 55.000 hasta yılında sadece 4 epizod dissemine CMV hastalığı görülmüş.²
- Profilaksi/ CMV DNA takip önerilmiyor.

→HBsAg pozitif → profilaksi, izole anti-HBc IgG pozitif → HBV DNA takip

1-K.L. Winthrop, *et al.* Opportunistic infections and biologic therapies in immune-mediated inflammatory diseases: consensus recommendations for infection reporting during clinical trials and postmarketing surveillance Ann Rheum Dis, 74 (2015), pp. 2107-2116

2-D. Salmon-Ceron, *et al.* Drug-specific risk of non-tuberculosis opportunistic infections in patients receiving anti-TNF therapy reported to the 3-year prospective French RATIO registr Ann Rheum Dis, 70 (2011), pp. 616-623

ANTI -IL-6:

TOCILIZUMAB

VE

SILTUKSIMAB

HSV, CMV, EBV, VZV açısından risk yok

HBV ve HCV risk durumu net değil

RKT' in çoğunda bu hasta grubu dışlama kriteri

Japonya'dan 7901 hastanın retrospektif değerlendirildiği çalışmada;

- 52 hasta geçirilmiş HBV/ taşıyıcılık, 76 hastada HCV öyküsü
- Reaktivasyon olmadığı belirtilmiş fakat çalışma içinde bu hastaların serolojik durumları ile ilgili bilgi yok ??

HBV taranması → HBsAg pozitif ise profilaksi

İzole anti-HBc IgG pozitif ise HBV DNA takibi

1-T. Koike,et al. Effectiveness and safety of tocilizumab: postmarketing surveillance of 7901 patients with rheumatoid arthritis in Japan. J Rheumatol, 41 (2014), pp. 15-23 2-ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [II]: agents targeting interleukins, immunoglobulins and complement factors). Winthrop KL et al. Clin Microbiol Infect. 2018 Jun;24 Suppl 2:S21-S40.



HBV REAKTİVASYONUNUN TEDAVİSİ VE ÖNLENMESİ

REAKTİVASYON RİSKİNİ BELİRLE

HBsAg, Anti HBc, Anti HBs

HBsAg (+)

HBsAg (-)
Anti HBc (+)

HBV DNA \geq 2000

HBV DNA <2000

Yüksek risk

Orta risk

Düşük risk

Yüksek risk

Orta risk

Düşük risk

Tedavi

Profilaksi

Either
option
may be
considered

3 ayda bir DNA;
HBsAg, ALT
takip

Risk Derecesi	HBsAg (+)	HBsAg (-), Anti Hbc (+)	Öneri
Çok yüksek risk (>%20)	Anti CD20 (rituximab, ofatumumab)		Profilaksi
Yüksek risk (%11-20)	<p>≥20mg/gün, ≥4hf prednizon</p> <p>Anti CD52 (Alemtuzumab)</p> <p>Antrasiklin deriveleri (doksorubisin, epirubisin)</p>	KiT	Profilaksi
Orta risk (%1-10)	<p>Anti TNF</p> <p>Diğer sitokin ve integrin inh (abatacept, ustekinumab, natalizumab, vedolizumab)</p> <p>Tirozin kinaz inh (imatinib, nilotinib)</p> <p>Düşük doz steroid (<10mg/gün, ≥4hf)</p>	<p>Anti TNF</p> <p>Diğer sitokin ve integrin inh (abatacept, ustekinumab, natalizumab, vedolizumab)</p> <p>Tirozin kinaz inh (imatinib, nilotinib)</p> <p>Antrasiklin deriveleri (doksorubisin, epirubisin)</p> <p>Orta doz steroid (10-20mg/gün, ≥4hf)</p> <p>Yüksek doz steroid (≥20mg/gün, ≥4hf)</p>	Profilaksi / Preemptif
Düşük risk (<%1)	<p>Konvansiyonel imm sup ajanlar (azotiopürin, 6-merkaptopürin, MTX)</p> <p>intraartiküler steroidler</p> <p><1 hf, herhangi bir doz oral steroid</p>	<p>Düşük doz steroid (<10mg/gün, ≥4hf)</p> <p><i>David A. Johnson. New Guidelines for Managing Hepatitis B Reactivation During Immunosuppressive Therapy - Medscape - Apr 24, 2015.</i></p>	Profilaksi YOK

ANTİVİRAL PROFİLAKSİ

- **Ne zaman başlayalım?**

- İdeal olarak immünsüpresiften önce veya birlikte
- Kemoterapi ertelenmemeli

- **Ne zaman keselim?**

- Bazal HBV DNA > 2000 IU/mL: Çekilme hepatiti riski ↑
 - Tedavi bitiminden sonra en az 12 ay daha
- Bazal HBV DNA < 2000 IU/mL
 - Tedavi bitiminden sonra 6-12 ay daha
 - Rituksimab: En az 12 ay tedavi
- Kesilme sonrası alevlenmeler açısından aylık HBV DNA ve ALT kontrolü (6 ay)

HANGI İLAÇ İLE PROFLAKSİ?

- Tecrübeler lamivudin ile ancak direnç riski var
- ETV ve TDF gibi genetik bariyeri yüksek ilaçlar tercih edilmeli
- LAM & ETV (RKÇ); KT'ye ara verme ve reaktivasyon ETV grubunda daha az

ORAL ANTİVİRAL TERCİHİ

ENTEKAVİR

- Artmış renal yetersizlik riski bulunan kimseler
 - Dekompanse siroz
 - Yaşlı hastalar
 - Hipertansiyon veya diyabeti olanlar

TENOFOVİR

- Tedavi sırasında gebe kalma olasılığı olan genç kadınlarda

HBV REAKTİVASYONUNA YAKLAŞIM

- İmmünsüpresif ajan kesilir/ara.... klinik duruma göre
 - Şiddetli aktivasyon
 - Semptom YOK...KCFT>5 kat
 - Semptom VAR...KCFT>3 kat
- Antiviral tedavi... en kısa sürede
 - Asemptomatik
 - %25-50... şiddetli hepatit/ hepatik yetmezlik
- Semptomatik tedavi

REAKTİVASYON TEDAVİSİ

- Reaktif olan TÜM hastalar... tedavi edilmeli
- Tedavi: Entekavir, TDF, TAF

Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance



28.12.2018 TARİHLİ SUT DEĞİŞİKLİĞİ

İMMÜNSUPRESİF İLAÇ TEDAVİSİ, SİTOTOKSİK KEMOTERAPİ, MONOKLONAL ANTİKOR TEDAVİSİ UYGULANMAKTA OLAN HASTALARDA TEDAVİ

05.07.2018 TARİHLİ SUT	28.12.2018 DEĞİŞİKLİĞİ
<p>4.2.13.1.2 - İmmünsupresif ilaç tedavisi, sitotoksik kemoterapi, monoklonal antikor tedavisi uygulanmakta olan hastalarda tedavi</p> <p>(1) İmmünsupresif 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 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.</p> <p>(3) HBsAg negatif olduğu durumlarda HBV DNA pozitifliği ve/veya Anti HBc pozitifliği durumlarında immünsupresif ilaç tedavisi veya sitotoksik kemoterapi veya monoklonal antikor tedavisi uygulanmakta olan hastalara ALT</p>	<p>4.2.13.1.2 - İmmünsupresif ilaç tedavisi, sitotoksik kemoterapi, monoklonal antikor tedavisi uygulanmakta olan hastalarda tedavi</p> <p>(1) İmmünsupresif 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 tedavisinden sonraki en fazla 12 ay boyunca günde 100 mg lamivudin veya 600 mg telbivudin veya 245 mg tenofovir disoproksil fumarat veya 25 mg tenofovir alafenamid fumarat veya 0,5 mg entekavir kullanılabilir. İmmünsupresif, sitotoksik kemoterapi ve monoklonal antikor tedavisine ilişkin ilaç raporunun tarih ve sayısı reçetede belirtilir.</p> <p>(3) HBsAg negatif olduğu durumlarda HBV DNA pozitifliği ve/veya Anti HBc pozitifliği durumlarında immünsupresif ilaç tedavisi veya sitotoksik kemoterapi veya monoklonal antikor tedavisi uygulanmakta olan hastalara ALT</p>
<p>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.</p>	<p>yüksekliği ve karaciğer biyopsisi koşulu aranmaksızın lamivudin veya telbivudin veya tenofovir disoproksil fumarat veya tenofovir alafenamid fumarat veya entekavir kullanılabilir. Söz konusu tedavilerin bitiminden sonraki en fazla 12 ay boyunca da antiviral tedavi kullanılabilir.</p>

SUT- 4.2.13.1.2
-
İMMÜNSUPRESİF
İLAÇ TEDAVİSİ,
SİTOTOKSİK
KEMOTERAPİ,
MONOKLONAL
ANTİKOR
TEDAVİSİ
UYGULANMAKTA
OLAN
HASTALARDA
TEDAVİ

immünsupresif 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 tedavisinden sonraki en fazla 12 ay boyunca günde 100 mg lamivudin veya 600 mg telbivudin veya 245 mg tenofovir disoproksil fumarat veya 25 mg tenofovir alafenamid fumarat veya 0,5 mg entekavir kullanılabilir. immünsupresif, sitotoksik kemoterapi ve monoklonal antikor tedavisine ilişkin ilaç raporunun tarih ve sayısı reçetede belirtilir.

HBsAg negatif olduğu durumlarda HBV DNA pozitifliği ve/veya anti HBc pozitifliği durumlarında immünsupresif ilaç tedavisi veya sitotoksik kemoterapi veya monoklonal antikor tedavisi uygulanmakta olan hastalara ALT yüksekliği ve karaciğer biyopsisi koşulu aranmaksızın lamivudin veya telbivudin veya tenofovir disoproksil fumarat veya tenofovir alafenamid fumarat veya entekavir kullanılabilir. Söz konusu tedavilerin bitiminden sonraki en fazla 12 ay boyunca da antiviral tedavi kullanılabilir.

HEPATİT C

HCV taraması yapılacak hastalar:

- Rituksimab alacak hastalar
- Riskli davranışta bulunanlar
 - Madde bağımlıları
- Riske maruz kalanlar
 - Hemodiyaliz
 - Dövme/ tatuaj
 - HCV ile temas riski yüksek olan sağlık personeli
 - HCV (+) anneden doğanlar
 - 1994'ten önce kan-kan ürünü transfüzyonu yapılanlar, cerrahi girişim geçirenler
- Diğer
 - HIV (+)
 - ALT yüksekliği ve kronik KC hastalığı nedeni ile takip edilenler

Ülkemizde Anti HCV %0.9 (+)

HEPATIT C

- Anti-TNF- α
 - HCV enfeksiyonunu kötüleştirdiğine dair net bilgi yok

Ooka K, Lim JK. Treatment of Hepatitis C in Patients Undergoing Immunosuppressive Drug Therapy. *J Clin Transl Hepatol*. 2016 Sep 28;4(3):206-227.

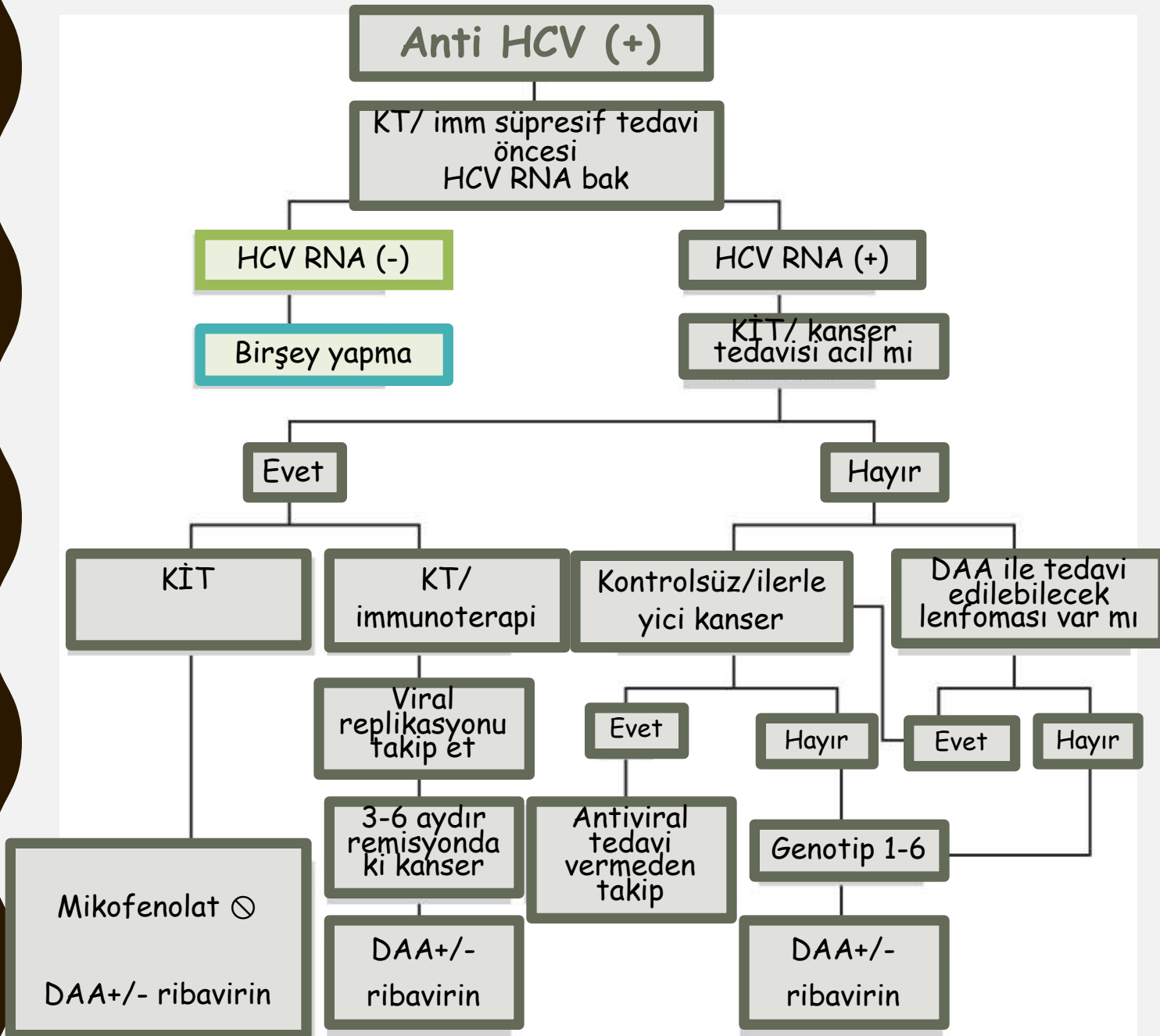
- 216 anti-TNF- α ile tedavi edilen hasta
 - 3 hastada anti-TNF- α kesilmek zorunda kalınmış

Pompili M, Biolato M, Miele L, Grieco A. Tumor necrosis factor- α inhibitors and chronic hepatitis C: a comprehensive literature review. *World J Gastro- enterol* 2013;19:7867-7873.

TABLE 2. Incidence of HCVr and Median Change in HCV-RNA Level Between Baseline and Peak According to Cancer Type and Cancer Treatment Regimen

Cancer Type or Drugs Received	HCVr Incidence Rate, n (%)	95% CI for Estimated HCVr Incidence Rate	Median Change in HCV-RNA Level, log ₁₀ IU/mL (IQR)
All patients	23/100 (23)	15%-31%	0.2 (-0.1-0.82)
Cancer type			
Hematologic	18/50 (36)	22%-50%	0.44 (-0.14-1.10)
Solid	5/50 (10)	1%-19%	0.04 (-0.32-0.39)
Drugs received			
Rituximab	10/17 (59)	33%-85%	1.05 (0.47-1.22)
High-dose steroid	13/29 (45)	26%-64%	0.54 (-0.12-1.43)
Alkylating agent*			
Cyclophosphamide or ifosfamide	3/17 (18)	13%-48%	0.35 (-0.07-1.06)
Melphalan	3/12 (25)		0.35 (-0.16-0.75)
Bendamustine	5/5 (100)		0.1 (-0.24-0.25)
Platinum [†]	3/32 (9)	0%-20%	1.23 (1.13-2.0)
Antimetabolite			
Pyrimidine compound [‡]	3/32 (28)	13%-42%	-0.09 (-0.37-0.33)
Purine analog [§]	9/32 (28)		0.25 (-0.38-1.05)
Folate antagonist	5/9 (56)		0.33 (-0.35-1.05)
	2/7 (29)		0.96 (0.11-1.36)
			0.39 (-0.14-0.39)
Anthracycline [¶]	4/13 (31)	2%-60%	0.35 (-0.04-0.75)
Topoisomerase [#]	2/8 (25)	0%-63%	-0.01 (-0.37-0.71)
Mitotic inhibitor ^{**}	3/20 (15)	0%-32%	0.27 (-0.34-0.75)
Monoclonal antibody ^{††}	7/22 (32)	11%-53%	0.37 (-0.04-1.10)

Torres HA, et al. Hepatitis C virus reactivation in patients receiving cancer treatment: A prospective observational study. *Hepatology*. 2018 Jan;67(1):36-47.



**RTX alacak ve risk altındaki hastalara
anti HCV bak**

anti HCV (-)

3 ay sonra
tekrar anti
HCV bak

anti HCV (+)

HCV RNA
iste

HCV RNA (+)
ise

Anti TNF kullanılabilir ancak takip edilmeli
RTX: HCV reaktivasyonu açısından yakın takip edilmeli
aylık ALT, 3 ayda bir HCV RNA

HCV reaktivasyonu gelişirse ($ALT \geq 3$ kat, $RNA \geq 1$ log)

İmmünesupresif tedavi sonlandırılır



28.12.2018 TARİHLİ SUT DEĞİŞİKLİĞİ

05.07.2018 TARİHLİ SUT	28.12.2018 DEĞİŞİKLİĞİ
<p>4.2.13.3.2.C- Karaciğer nakli olan hastalarda tedavi</p> <p>(1) Karaciğer nakli olan HCV RNA pozitif olan hastalarda;</p> <p>a) Sofosbuvir+Ledipasvir ile tedavi; genotip 1 ve 4 non-sirotik hastalar için tedavi süresi ribavirin ile birlikte veya ribavirinsiz toplam 12 haftadır. Kompanse sirotik ve dekompanse sirotik hastalarda tedavi süresi ribavirin ile birlikte toplam 12 hafta veya ribavirinsiz toplam 24 haftadır.</p> <p>b) (Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir)+Dasabuvir +Ribavirin ile tedavi; genotip 1 hastalarda tedavi süresi toplam 24 haftadır.</p> <p>c) (Ombitasvir + Paritaprevir + Ritonavir) + Ribavirin ile tedavi; genotip 4 hastalarda tedavi süresi toplam 24 haftadır.</p>	<p>4.2.13.3.2.C- Organ nakli olan hastalarda tedavi</p> <p>(1) Organ nakli olmuş HCV RNA pozitif olan hastalarda;</p> <p>a) (Sofosbuvir+Ledipasvir) + Ribavirin ile tedavi süresi toplam 12 hafta veya</p> <p>b) (Ombitasvir + Paritaprevir + Ritonavir) + Dasabuvir +Ribavirin ile tedavi süresi toplam 24 hafta veya,</p> <p>c) (Glekaprevir + Pibrentasvir) ile tedavi süresi toplam 12 haftadır.</p> <p>(2) düzenlenecek uzman hekim raporlarında hangi organ naklinin yapılmış olduğu belirtilecektir.</p>



HEPATİT AŞILAMA

HEPATİT A



immunojenitesi oldukça yüksek bir aşı



Normal popülasyonda tek doz aşıyla bile bir ay sonra seroproteksiyon oranı \geq % 95



RA, malignite, otoimmün hastalıklarda çok çalışması yok, literatürde %10 - %68



Seroproteksiyon sınırını anti-HAV IgG \geq 10 mIU/mL TNF- α blokeri kullananlarda % 73 koruma



MTX ile birlikte kullanıldığında oran % 15



6. ay dozundan sonra koruyuculuk oranları artsa bile koruyucu düzey oluşmayabiliyor



Bu hastalara riskli bölgeye seyahatte pasif immunizasyon

Efficacy, immunogenicity and safety of vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: a systematic literature review for the 2019 update of EULAR recommendations. Rondaan C et al. RMD Open. 2019 Sep 9;5(2):e001035.

TABLE 3. Demographic and Clinical Characteristics of Responders and Nonresponders in the RA Group

	Responders (Anti-HBs level ≥ 10 mIU/mL) (n = 29)	Nonresponders (Anti-HBs level < 10 mIU/mL) (n = 16)	P
Age, mean (SD), y	57.4 (8.9)	64.9 (10.9)	0.04*
Female, n (%)	29/29 (100%)	16/16 (100%)	NA
Duration of disease, median (interquartile range), y	10 (6,16)	10 (8,13.5)	0.99
BMI, mean (SD), kg/m ²	22.6 (2.9)	23.0 (3.4)	0.16
Diabetes mellitus, n (%)	2/29 (6.9%)	2/16 (12.5%)	0.61
GFR, mean (SD), mL/min per 1.73 m ²	82.2 (17.5)	76.9 (28.8)	0.64
Rheumatoid nodule, n (%)	8/29 (27.6%)	5/16 (31.3%)	1.0
Rheumatoid factor, n (%)	18/29 (62.1%)	12/16 (75%)	0.38
Anti-cyclic citrullinated peptide antibody, n (%)	22/29 (75.9%)	12/16 (75%)	1
DAS28, mean (SD)	3.9 (1.2)	4.2 (1.0)	0.11
Prednisolone used, n (%)	14/29 (48.3%)	8/16 (50%)	0.91
Methotrexate used, n (%)	23/29 (79.3%)	13/16 (81.3%)	1.0

RESULTS: Seroprotection was lower in the RA patients than in the control subjects (64% vs. 100%, $P = 0.045$). Patients receiving biological DMARDs and conventional DMARDs had a lower proportion of seroprotection compared with the control group (50% vs. 100% [$P = 0.02$] and 69.7% vs. 100% [$P = 0.09$], respectively). Among RA patients, responders were younger than nonresponders with a mean age of 57.5 (SD, 9.0) years and 64.9 (SD, 10.9) years ($P = 0.04$) and less likely to be treated with rituximab (6.9% vs. 37.5%, $P = 0.01$). Overall, hepatitis B vaccination was well tolerated. The rate of RA flare was not increased after hepatitis B vaccination.

HEPATİT B

- TNF- α blokerleri ile ilgili çelişkili sonuçlar var
 - infliksimab ve adalimumab ile çalışmalarda %14 - %46
- B lenfosit fonksiyonlarını etkileyen biyolojik ajanlarda (ritüksimab, ocrelizumab vs)
- Tedaviden 4 hafta önce, 6 ay sonrasında kadar ki sürele uyulmadığında serokonversiyon oranı düşük

1-Efficacy and Safety of Hepatitis B Vaccination in Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Disease-Modifying Antirheumatic Drugs and/or Biologics Therapy. Intongkam S et al. J Clin Rheumatol. 2018 Jul 27. 2-Efficacy, immunogenicity and safety of vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: a systematic literature review for the 2019 update of EULAR recommendations. Rondaan C et al. RMD Open. 2019 Sep 9;5(2):e001035.

TEŐEKKÜRLER

