

# **İmmünsüpresiflerde HBV Yönetimi**

Uzm. Dr. Aysun Yalçı

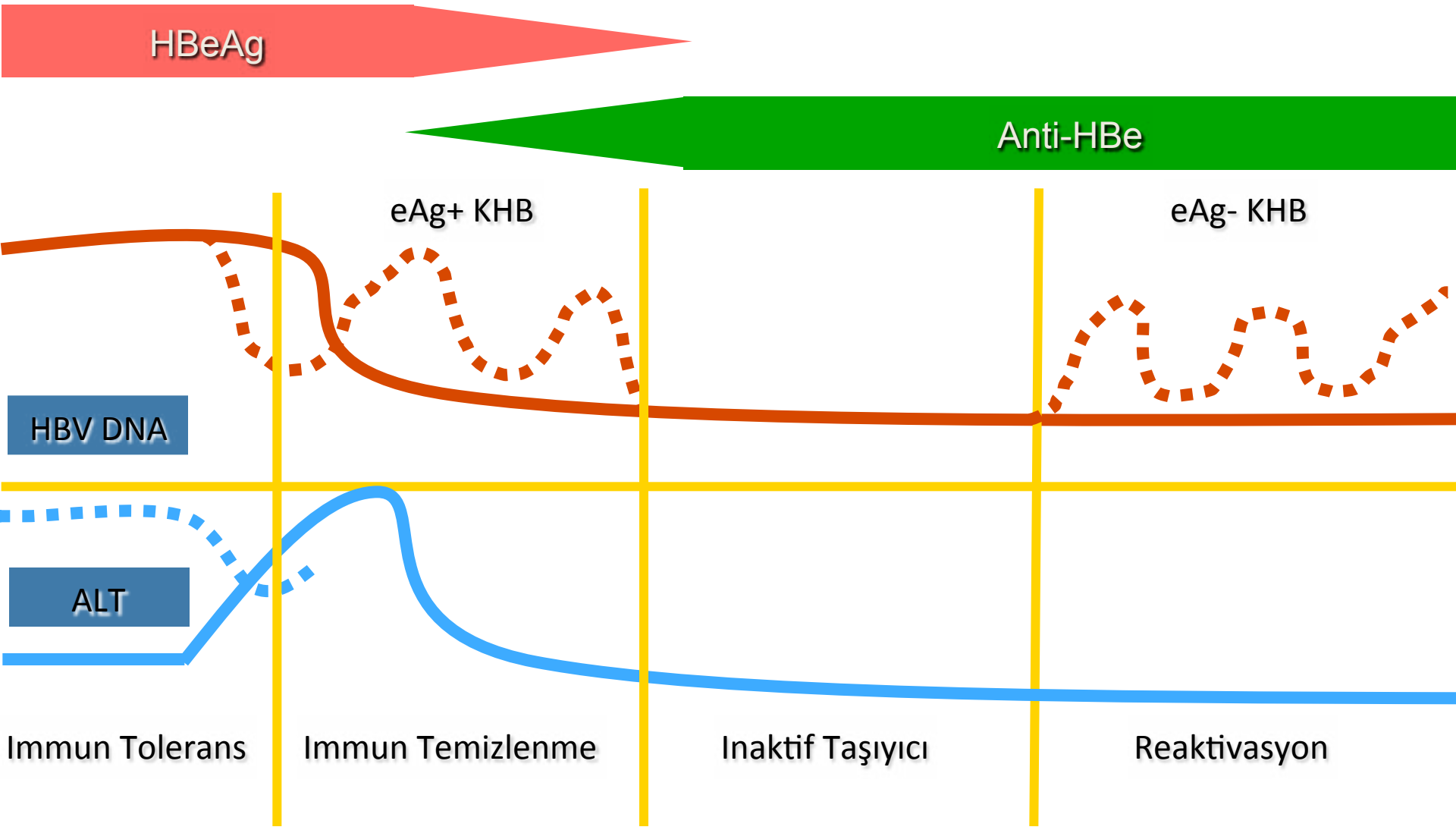
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon  
Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ABD

EKMUD Mart 2016

# Sunum Planı

- HBV doğal seyri
- Reaktivasyon nedir?
- Reaktivasyonun mekanizması
- Reaktivasyonun zamanı
- Reaktivasyon risk faktörleri
- Reaktivasyona sebep olan ajanlar
- Reaktivasyonun engellenmesi

# Kronik HBV enfeksiyonu doğal seyri



# Reaktivasyon Nedir?

- **Reaktivasyon**, daha önceden inaktif veya kaybolmuş HBV enfeksiyonu olan bir hastada HBV DNA'nın ani olarak yeniden ortaya çıkması veya yükselmesi ile karakterize bir sendromdur

# Reaktivasyon Nedir?

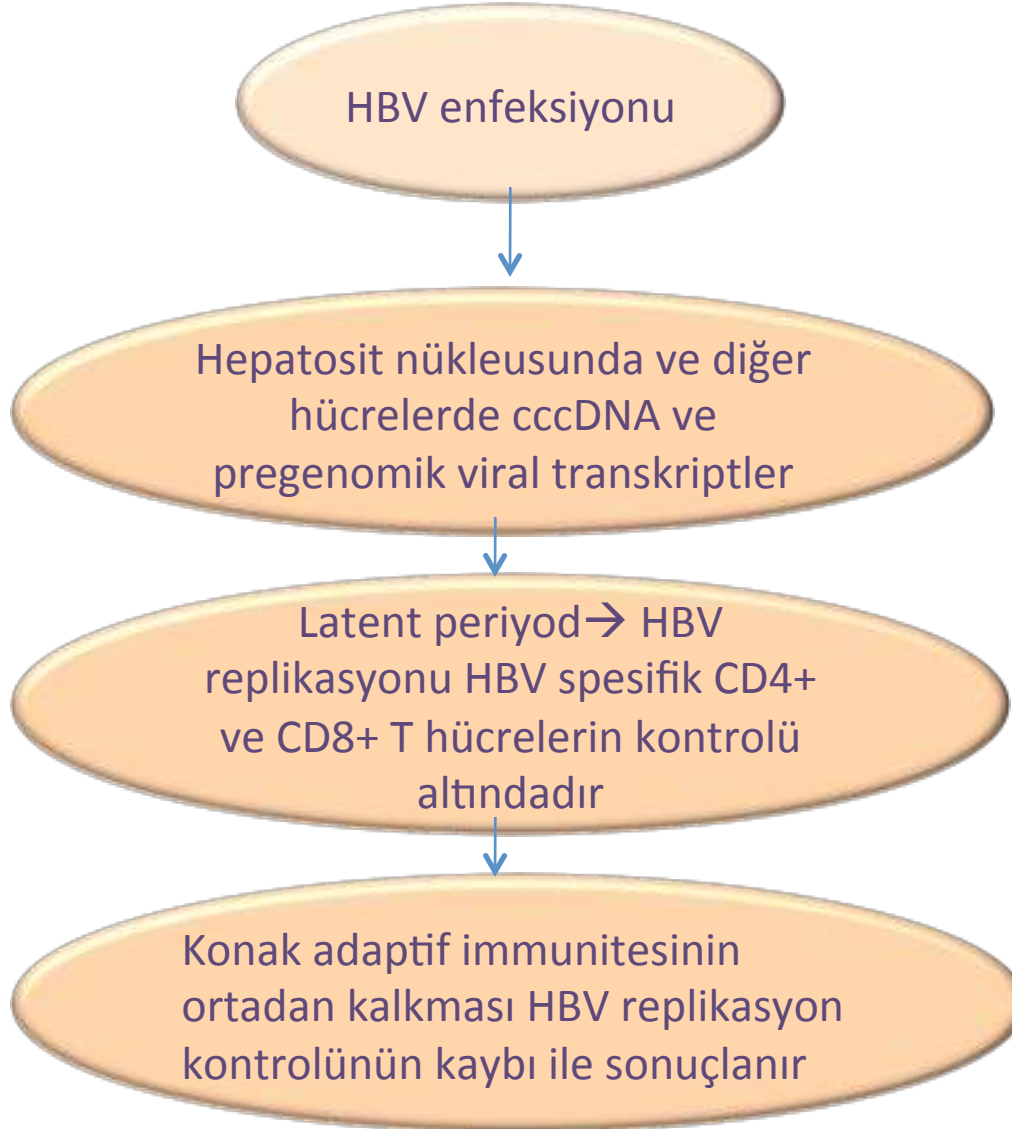
– HBs Ag (+) hastalarda →

- HBV DNA'da başlangıç düzeyine göre  $\geq 1 \log_{10}$  artış
- Başlangıçta HBV DNA negatif olup sonradan pozitifleşmesi
- ALT'de bazal değerinin  $\geq 3$  katı artış veya  $\geq 100$  IU/ml olması (HBV DNA'da artış ile birlikte)

– HBs Ag (-) Anti HBc (+) hastalarda →

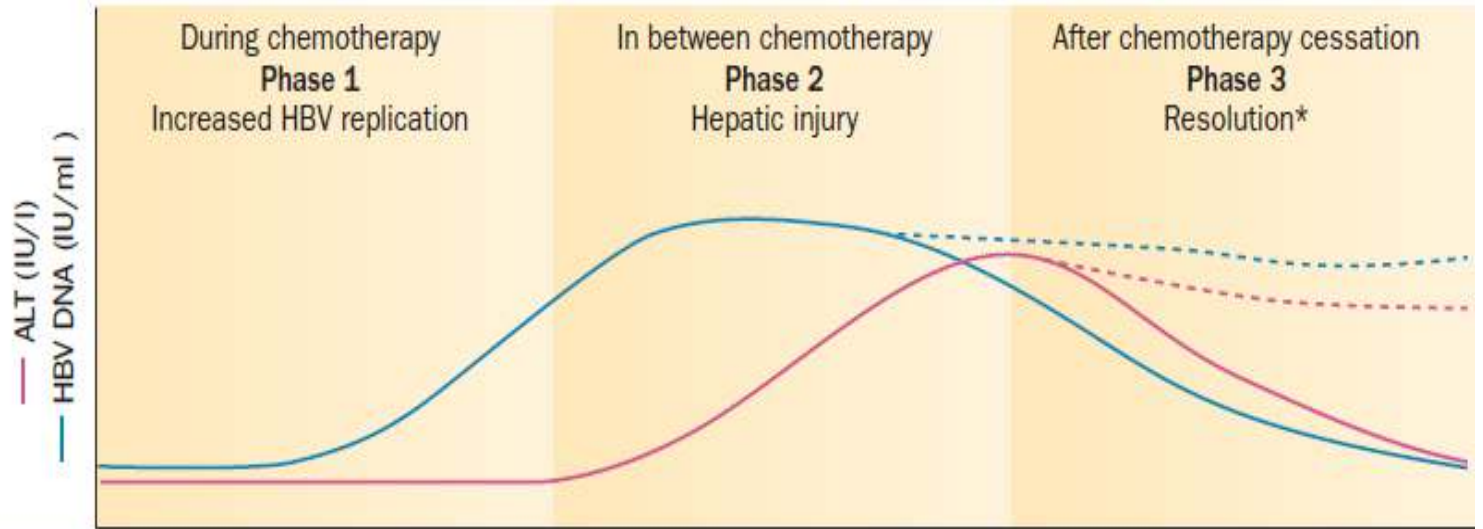
- Daha önce HBsAg negatif olup sonradan pozitifleşmesi (HBsAg seroreversiyonu)
- HBsAg negatif fakat serumda HBV DNA pozitif

# Reaktivasyon Mekanizması



# Reaktivasyonun 3 fazı vardır

- **Faz 1: HBV replikasyonunda artış**
  - Viral replikasyonda ani artış immünosupresyon başladıktan sonra en kısa zamanda oluşur
  - HBeAg-negatif hastaların serumunda HBeAg görülebilir
- **Faz 2: Karaciğer hasarı**
  - İmmünosupresyon kesildiğinde veya azaltıldığında karaciğer hücre hasarı ortaya çıkar
  - DNA düzeyleri azalmaya başlarken, artmış aminotransferaz düzeyleri gözlenir
  - Ölümcül olabilen belirtiler ve **hepatit** görülebilir
- **Faz 3: İyileşme**
  - Karaciğer hasarının kaybolması
  - HBV belirteçleri bazal düzeylere döner



HBV replication	Increased	Further increase	Return to baseline
ALT level	No or minimal increase	Further increase	Return to baseline
Bilirubin level	Normal	Increased in severe cases	Return to baseline
Symptoms of hepatitis	None	None to severe	None
Liver failure	—	In severe cases	—
Death	—	In severe cases	—

Tüm hastalarda 3 faz görülmeyebilir.



# Reaktivasyon Nedenleri

- Spontan
- Anti-viral ajanın kesilmesi
- İmmunosupresyon

# Reaktivasyon Ne Zaman Gelişir?

- Hastalığın doğal seyri sırasında
- Belirli hastalıklara eşlik eden bir durum olarak (örn. HIV)
- En sık neden → İmmünosupresif ajanların kullanımına bağlı

Keefe EB et al. Clinical Gastroenterology and Hepatology  
2008

Hoofnagle JH. Hepatology. 2009

EASL Clin Practice Guidelines; J Hepatology 2012

Lubel JS et al Int Med J 2007

# İmmunsupresif Tedavi Sırasında Ne Zaman?

- Tedavi alırken
  - Maksimum immunsupresif altında nadir olarak
- Tedavi sonrası
  - İmmunsupresif tedavi azalma ve kesilme sırasında

# Anti HBs Düzeyinin Rolü

- HBsAg negatif, anti-HBc pozitif hastalarda
  - anti-HBs düzeyi de bir risk faktörü olabilir.
- Anti-HBs düzeyinin <10 mIU/ml
  - HBsAg seroreversiyon prediktörü
- İmmünespresif tedavi başında anti-HBs negatif veya tedavi sırasında negatifleşen
  - artmış reaktivasyon riski
- AGA 2015: Anti-HBs titresinin önemi yok

# Reaktivasyon Risk Faktörleri

- Konakçı faktörü (Erkek cinsiyet, genç hasta)
- Viral faktörler (yüksek viral yük, HBeAg pozitifliği, genotip B ve C )
- Altta yatan hastalık (Hematolojik malignansiler, Meme ca)
- İmmünesupresif tedavi tipi (R-CHOP, steroidler, anti-metabolitler, TNF- $\alpha$  antagonistleri)
- İmmünesupresyonun yoğunluğu

# Hastalığa bağlı reaktivasyon riski

- Kemik iliği/kök hücre transplantasyonu
- Organ transplantasyonu
- Lösemi
- Lenfoma
- Myeloma
- Solid tümörler ve hemateme kanseri
- HIV
- Otoimmün hastalıklar
- İnflamatuvar barsak hastalığı

HBV reaktivasyon sıklığı → 14-67



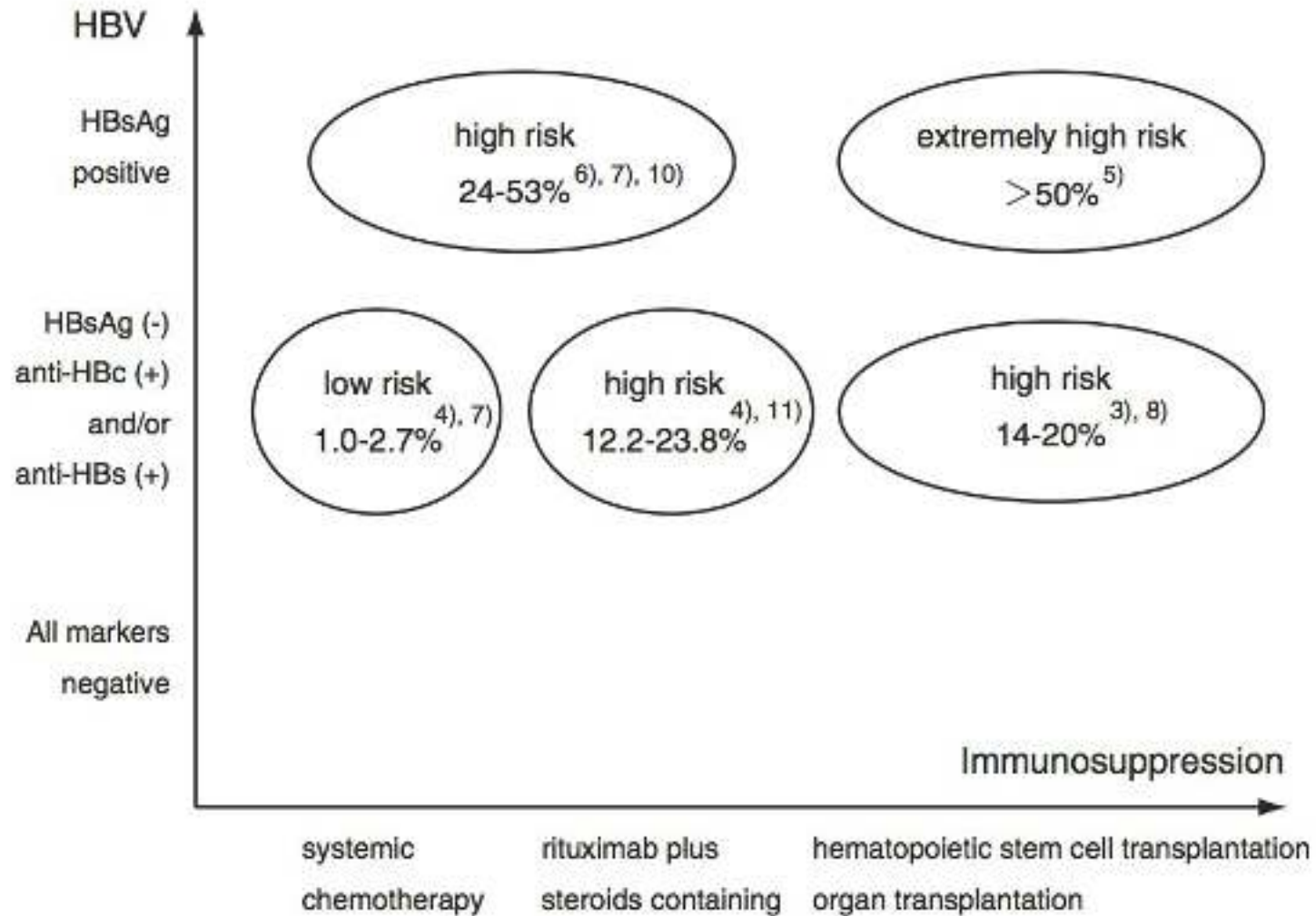
Azalan Risk

# HBV Reaktivasyonuna Sebep Olan Ajanlar

Sınıf	Ajanlar
Kortikosteroidler	Dekzametazon, metilprednizolon, prednizolon
Antitümör antibiyotikler	Aktinomisin D, bleomisin, daunorubisin, doksorubisin, epirubisin, mitomisin-C
Plant alkaloidler	Vinblastin, vinkristin
Alkilleyici ajanlar	Karboplatin, klorambusil, sisplatin, siklofosamid, ifosamid
Antimetabolitler	Azuridin, sitarabin, fluourasil, gempitabin, merkaptopurin, methotreksat, tioguanin
Monoklonal antikörler	Alemtuzumab, rituksimab
Diğer	Colaspase, docetaxel, etoposide, fludarabine, folinic acid, interferon, procarbazine

Risk derecesi	HBsAg + Anti-HBc+	HBsAg – Anti-HBc+	Tedavi
Yüksek Risk >%10	B hücre deplesyonu yapan ajanlar ( <b>rituximab, ofatumumab</b> ) Antrasiklin deriveleri (doxorubicin, epirubicin) Orta (10–20 mg/gün) veya yüksek doz (>20 mg/gün) prednizon 4 hafta	B hücre deplesyonu yapan ajanlar (rituximab, ofatumumab)	Profilaksi
Orta Risk %1-10	TNF-alfa tedavisi (etanercept, adalimumab, certolizumab, infliximab) Sitokin veya integrin inhibitörleri (abatacept, ustekinumab, natalizumab, vedolizumab) Tirozin kinaz inhibitörleri (imatinib, nilotinib) Düşük doz steroid (<10 mg/gün prednisone), 4 haftalık tedavi	TNF-alfa tedavisi (etanercept, adalimumab, certolizumab, infliximab) Sitokin veya integrin inhibitörleri (abatacept, ustekinumab, natalizumab, vedolizumab) Tirozin kinaz inhibitörleri (imatinib, nilotinib) Orta doz (10–20 mg/gün) veya yüksek doz (>20 mg/gün) prednizon 4 hafta antrasiklin deriveleri (doxorubicin, epirubicin)	Profilaksi veya Pre-emptif
Düşük Risk <%1	İmmünesupresif ajanlar (azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexate) İntra-artiküler kortikosteroidler 1 hafta süreli herhangi bir dozda oral steroid tedavisi	İmmünesupresif ajanlar (azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexate) İntra-artiküler kortikosteroidler 1 hafta süreli herhangi bir dozda oral steroid tedavisi Düşük doz 4 haftalık steroid (<10 mg prednison)	Profilaksiye gerek yok





# HBV Reaktivasyonunun Gecikmiş Tanınmasının Sonuçları

## Hepatit

- Ciddi / fulminan
- Bazen HBV DNA piki gözden kaçırılabilir, ALT yükselirken HBV DNA düşebilir
- ALT yükselirken ..... kontrol altına almak için çok geç olabilir

## Kemoterapinin Kesilmesi (%35)

- Altta yatan malign hastalık kontrolünün olumsuz seyri

# HBV Reaktivasyonuna Yaklaşım

- Kemo-immunosüpresif tedaviyi sonlandır
- Semptomatik tedavi
- Spontan düzelme
- Antiviral tedavi

# **HBV Reaktivasyonunun Engellenmesi**

- Tarama açısından uygun belirteçler ve izlem konusunda fikir birliği yok
- Antiviral profilaksi →
  - Reaktivasyonda: % 87 rölatif risk azalımı

	HBV Taraması ?	Hangi markerlar ?
AASLD 2009	İmmunsupresif tedavi gereken kişilere	HBsAg ve Anti HBc
APASL 2012		HBsAg; rituksimab veya antiTNF- $\alpha$ ted gereken durumlarda AntiHBc
EASL 2012	İmmunsupresif tedavi gereken kişilere	HBsAg ve AntiHBc (HBsAg+ ise HBV DNA)
CDC	İmmunsupresif tedavi gereken kişilere	HBsAg ve Anti HBc
ASCO		HBsAg ?

# ASCO Kemoterapi öncesi HBV Taraması

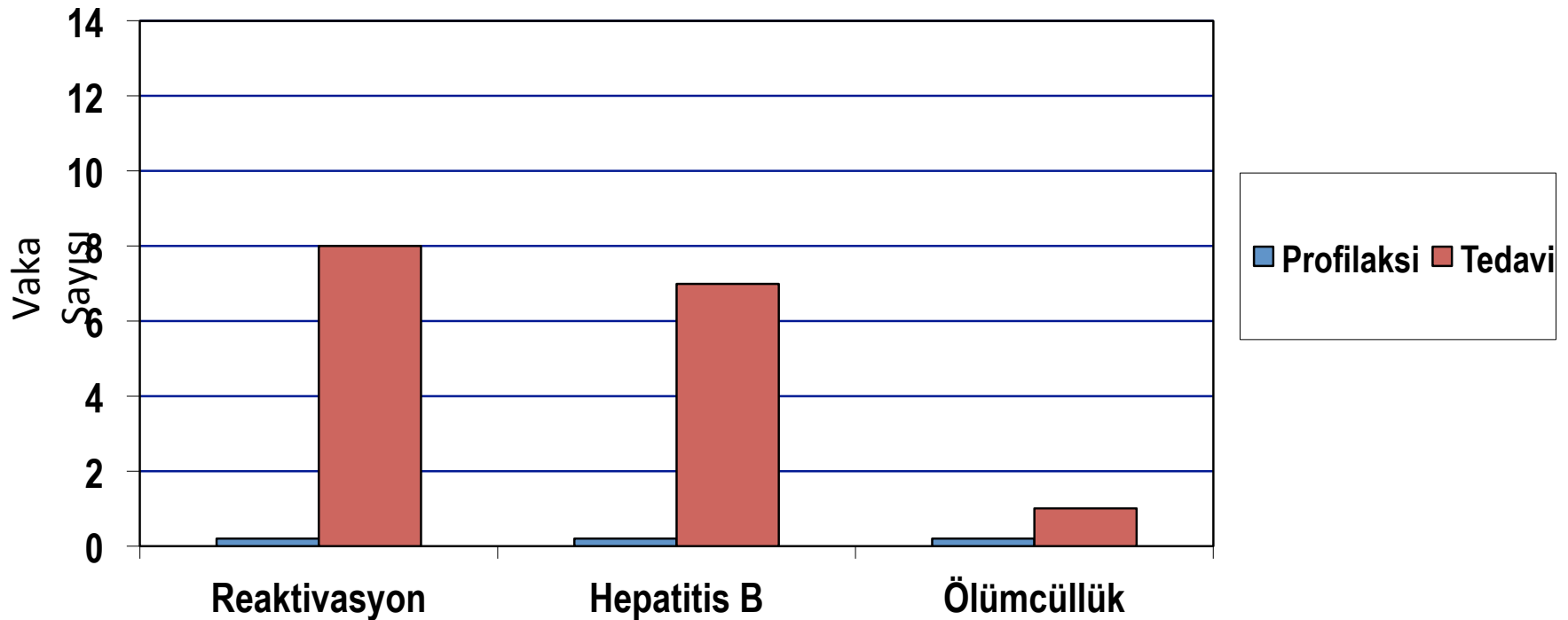
- “Kronik HBV enfeksiyonu için rutin taramanın net yararı noktasında karar vermek için kanıtlar yetersiz. .”
- “Kronik HBV enfeksiyonu için yüksek risk grubundaki veya yüksek düzeyde immunsupresif tedavi planlanan hastalarda HBV için tarama gündeme getirilebilir . .”
- Bu durumda antiviral tedavi kemoterapi öncesinde başlanıp, kemoterapi süresince devam etmek üzere başlanılabilir . .”

# Profilaksi / Tedavi

## Early Is Superior to Deferred Preemptive Lamivudine Therapy for Hepatitis B Patients Undergoing Chemotherapy

GEORGE K. K. LAU,\* HARRY H. Y. YIU,† DANIEL Y. T. FONG,§ HOI-CHING CHENG,†  
WING-YAN AU,|| LYDIA S. F. LAI,\* MICHEAL CHEUNG,† HAI-YING ZHANG,\* ALBERT LIE,||  
ROGER NGAN,† and RAYMOND LIANG||

\*Division of Gastroenterology and Hepatology; †Department of Clinical Oncology; and §Clinical Trials Centre and ||Division of Hematology, University Department of Medicine, Queen Mary Hospital, Hong Kong Special Administrative Region, China





# Neden Profilaksi?

- Yüksek morbidite ve mortalite
- Kemo-immünosüpresif tedavinin sonlanması
  - Meme Kanseri
    - %71 vs %33
- Anti-viral tedavinin etkinliği
  - Mortalite >%50
- “Cost effective”

# Antiviral profilaksi seçimi ve izlem: EASL önerileri, 2009

- **HBV DNA düzeyi** tedavi seçeneğini etkiler
  - HBV DNA < 2000 IU/mL: Herhangi bir OAV kullanılabilir (Telbivudin/Lamivudine)
  - HBV DNA > 2000 IU/mL: Entekavir veya Tenofovir
- **Tedavi süresi** tedavi seçeneğini etkiler
  - < 12 ay: Herhangi bir OAV kullanılabilir (Telbivudin/Lamivudine)
  - > 12 ay: Entekavir veya Tenofovir
- HBV DNA ve ALT 3 ayda bir takip edilmelidir

# Antiviral tedavi seçimi ve izlem: AASLD önerileri, 2009

- Myelosupresif etkilerinden dolayı interferondan sakının
- Lamivudin veya Telbivudin
  - 12 aydan kısa HBV profilaksisine gereksinim durumunda
  - Baseline HBV DNA'nın negatif olması halinde
- Tüm diğer durumlarda: Entekavir veya Tenofovir

# Antiviral tedavi seçimi ve izlem: AGA önerileri, 2015

- Direnç karşı yüksek bariyeri olan antiviral ajanlar lamivudine tercih edilmelidir
  - Coğrafik farklılığa bağlı olarak: LAM, Telbivudin
    - ilaç edinme zorluğu
    - Maliyet
    - düşük direnç gelişme riski olan hastalar
    - HBV DNA negatifliği
    - 6 aydan kısa süreli antiviral profilaksinin gerektiği durumlar

# ETV / LAM Profilaksilerinin Etkinliklerinin R-CHOP Tedavisi Alan Lenfomalı Hastalarda Karşılaştırılması

	ETV (%)	LAM (%)	P
Hepatit	0	13.3	.003
HBV Reaktivasyonu	6.6	30	.001
KT kesilmesi	1.6	18.3	.002
Tedavi ilişkili yan etki	24.6	30	.50

# Antiviral Profilaksi Zamanlaması

- Ne zaman başlayalım?
  - Ideal olarak kemoterapiden önce veya birlikte
  - Kemoterapiyi ertelemeyin
- Ne zaman keselim?
  - Bazal HBV DNA > 2000 IU/mL: Çekilme hepatiti yönünden yüksek risk
    - En az 12 ay veya kronik HBV enfeksiyonunda olduğu gibi tedaviyi devam ettir
  - Bazal HBV DNA < 2000 IU/mL
    - Kemoterapi bitiminden sonra 6-12 ay daha tedavi ver
    - Rituximab: En az 12 ay tedavi, immunsupresif ilaç tedavisi: 6 ay
- Çekilme hepatiti yönünden aylık HBV DNA ve ALT takibi

# SUT

Kronik Hepatit B Tedavisi  
(Değişik: RG- 25/07/2014)

## 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 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 ilaç tedavisi veya sitotoksik kemoterapi veya monoklonal antikor tedavisi uygulanmakta olan kronik hepatit B hastalarında ise tedavi süreleri ve ilaç seçimi kronik hepatit tedavi prensiplerinde belirlendiği şekildedir.
- **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 veya entekavir** kullanılabilir. Söz konusu tedavilerin bitiminden sonraki en fazla **12 ay** boyunca da antiviral tedavi kullanılabilir.

# RTX Tedavisi Planlanan Hastalarda HBV Profilaksisi

- RTX öncesi tüm hastalar HBV enfeksiyonu açısından taramalı
- HBsAg pozitif aktif taşıyıcılara uzun süreli antiviral tedavi ETV, TDF ile planlanmalı
- İnaktif taşıyıcılara ise LAM profilaksisi başlanmalı,
  - bu grup hastada ETV ve TDF, LAM altında reaktivasyon görülen vakalarla sınırlandırılmalı
- HBsAg (-), AntiHBc (+) onko-hematolojik hastalığı olan vakalara LAM ile profilaksi başlanabilir,
- Diğer durumlarda yakın monitorizasyon (HBsAg ve HBV DNA düzeyleri ile) yapılmalıdır



# Hematopoietik Kök Hücre Transplantasyonunda HBV Profilaksisi

- HBV reaktivasyonu kök hücre transplantasyonunda standart kanser kemoterapisine göre daha sık
- HBs Ag (-) Anti-HBc (+) hastaların %50'sinde kemik iliği transplantasyonunda reaktivasyon
- Anti-HBs varlığı koruyucu olmayabilir (transplantasyon sonrası 1-3 yılda anti HBs negatifleşir)
- Antiviral tedavi süresi belli değildir

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

# Solid Organ Transplantasyonunda HBV Profilaksisi

- Karaciğer transplantasyonu
  - Organ vericisinin HBsAg-pozitif veya anti-HBc pozitif olması durumunda ortaya çıkar
  - Ters serokonversiyon için en dramatik örnekler anti-HBc (+)/ HBsAg (-) verici organlarının HBsAg (-) alıcılara verilmesi sonucu görülür
  - HBV reaktivasyon oranı: %70

**Böbrek ve kalp transplantasyonu alıcılarında  
HBV reaktivasyonu  
İnsidansı antiviral profilaksi yapılmadığı durumlarda  
%50-94 arasında değişmektedir**

# **İnflamatuvar Barsak hastalıklarında HBV Profilaksisi**

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

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

# Dermatolojik ve Romatolojik Durumlarda HBV Profilaksisi

- **Dermatolojik Durumlar**
  - Kortikosteroid
  - Biyolojik ajanlar
  - Monoklonal antikorlar
- **Romatolojik Durumlar**
  - Biyolojik ajanlar
  - Kortikosteroid
  - Antimetabolitler
  - Monoklonal antikorlar

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

# **Romatolojik hastalarda biyolojik ilaç kullanımı öncesi (viral) hepatit tarama kılavuzu**

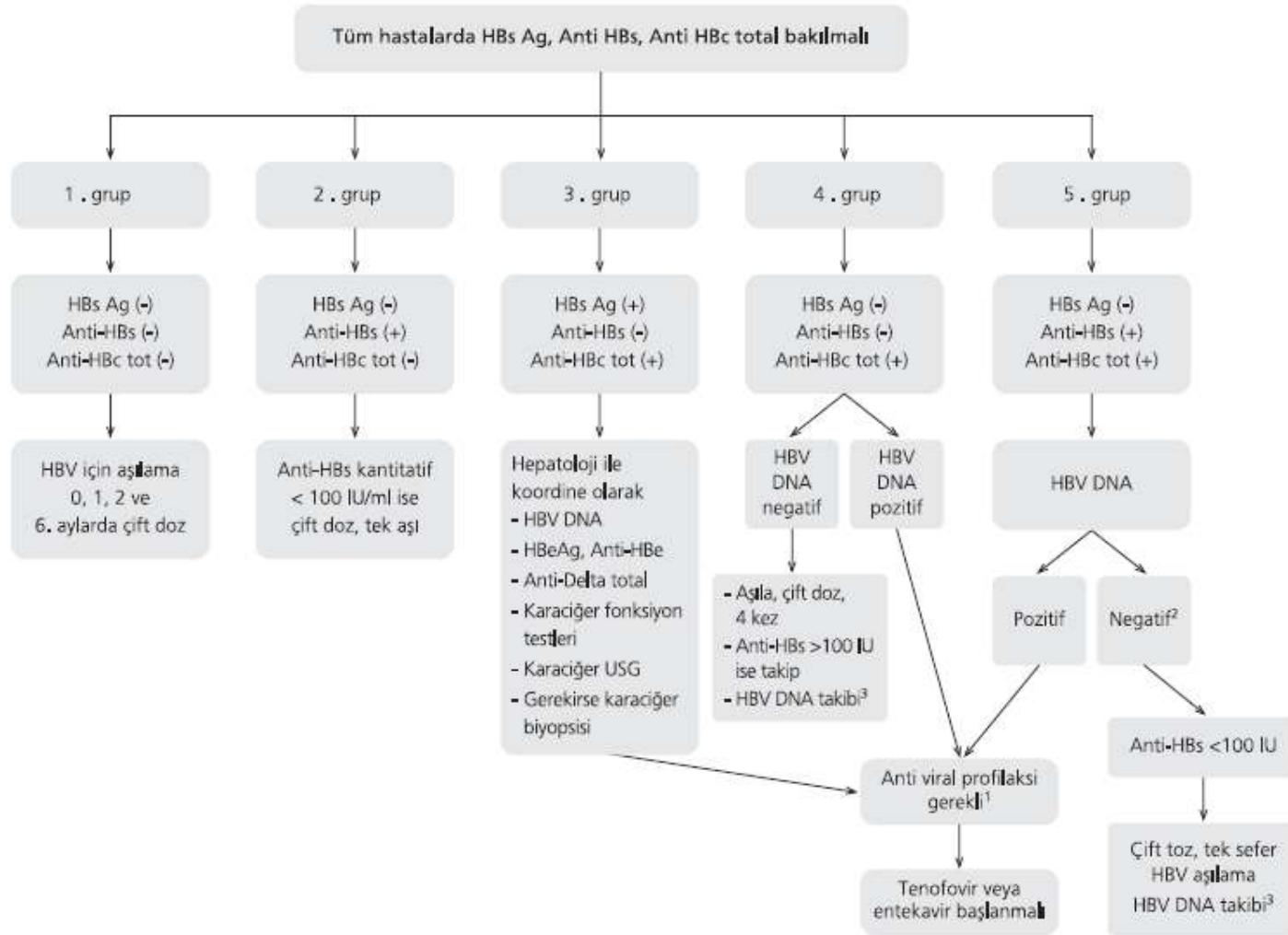
Guideline of the viral hepatitis screening before biologic agents use in patients with rheumatic diseases

Ömer Karadağ<sup>1</sup>, Timuçin Kaşifoğlu<sup>1</sup>, Birol Özer<sup>2</sup>, Sabahattin Kaymakoğlu<sup>3</sup>, Yeşim Kuş<sup>4</sup>, Murat İnanç<sup>1</sup>, Gökhan Keser<sup>1</sup>, Sedat Kiraz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Türkiye Romatoloji Derneği; <sup>2</sup>Türk Gastroenteroloji Derneği; <sup>3</sup>Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği; <sup>4</sup>Bristol Myers Squibb İlaçları, Kıdemli Medikal Müdür, İstanbul

**Tablo 1.** Viral hepatit taramasına göre hasta grupları.

		HBsAg	Anti-HBs	Anti-HBc total
Grup 1.	HBV seronegatifler	-	-	-
Grup 2.	Aşı ile bağışıklananlar	-	+	-
Grup 3.	Geçirilmiş HBV infeksiyonlular	-	-	+
Grup 4.	Kronik HBV infeksiyonlular	+	-	+
Grup 5.	İyileşmiş HBV infeksiyonlu-Doğal bağışıklar	-	+	+



<sup>1</sup> Tedavi süresi kronik B hepatiti (karaciğer hastalığı) olanlarda HBs Ag negatifleşinceye kadardır, karaciğer hastalığı olmayanlarda anti viral tedaviye immünsupresif ve/veya biyolojik tedavi sonlandıktan sonra 6-12 ay devam edilmelidir (rituksimab, ofatumumab tedavilerinde mutlak 12 ay sonrası kadar).

<sup>2</sup> RTX verilcekse HBV DNA (-) olsa bile antiviral profilaksi verilmelidir.

<sup>3</sup> HBV DNA 1-6 ayda bir, ortalama 3 ayda bir tekrarlanır.

**Şekil 1.** TNF inhibitörü, rituksimab, tosilizumab, abatacept gibi biyolojik DMARD veya hedefe yönelik DMARD veya >7.5 mg/gün prednizolon başlanacak hastalarda HBV için öneriler.

# Özet-1



- İmmunsupresyon ile HBs Ag (+) ve HBs Ag (-)/Anti HBc (+) hastalarda reaktivasyon görülebilir.
- Reaktivasyon riskinin anti HBs titresi ile ilişkisi yoktur.
- Reaktivasyon immunsupresyonun düzeyine ve altta yatan hastalığa bağlıdır.
- Risk **rituximab** gibi B hücre depleksyonu yapan ajanlarla, **yüksek doz steroid** ile, **infiximab** gibi anti TNF  $\alpha$  antagonistleri ile daha fazladır.



# Özet-2

- SOT ve KİT hastalarında risk fazladır.
- Bu hastalarda HBs Ag ve Anti HBc taraması tedavi öncesi yapılmalıdır.
- Profilaksi tedaviden daha iyidir.
- HBV DNA  $\leq 2000$  IU/ml ve immunsup. süresi  $< 12$  ay ise herhangi bir antiviral seçilebilir.
- İmmunsup. ortadan kalktıktan sonra 6-12 ay daha antiviral profilaksiye devam etmek gerekir.

