

İMMUN SUPRESİF TEDAVİ VE HEPATİT B REAKTİVASYON RİSKİ

Prof. Dr. Oğuz KARABAY

AMAÇ

- **Immünosüpresif (IS) hastada;**
 - HBV reaktivasyon **farkındalığını arttırmak,**
 - **Reaktivasyon riskini** ortaya koymak,
 - Uygun yaklaşım hakkında bilgi sahibi olmak

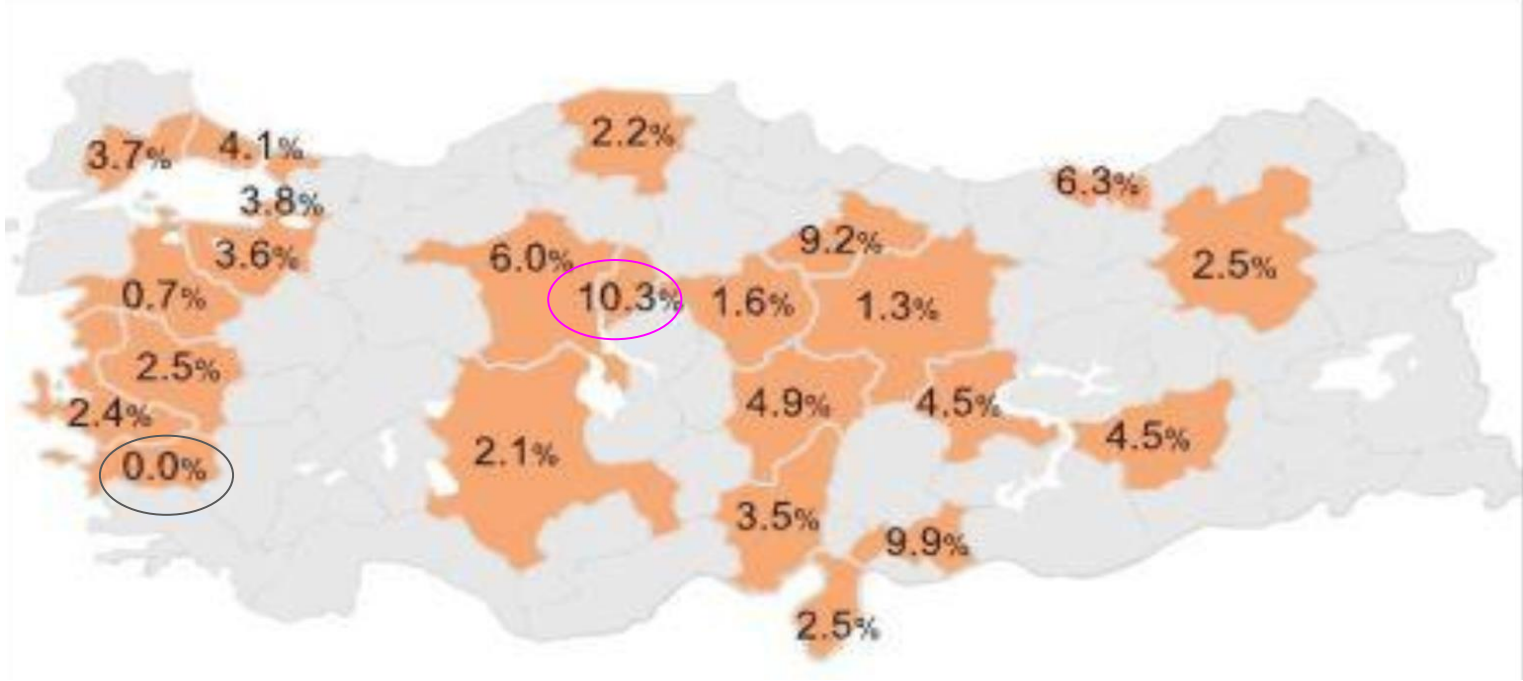
UZLAŐI RAPORUNDA NE VAR ?

- Hastaların **tedavi öncesi** hepatit B açısından **taranması**,
- Gerekiyorsa takip, profilaksi ve tedavisine dair uzman görüş ve önerileri sunuldu.

2. EPİDEMİYOLOJİK BİLGİLER

Türkiye'nin hepatit B prevalansı?

HBV SIKLIĞI BÖLGEDEN BÖLGEYE DEĞİŞKEN



Ülkemizde 5460 kişinin tarandığı çalışma;

Türkiye'de 2.060.000 HBsAg + var...

- | <u>TEST</u> | <u>(+)</u> |
|-------------|------------|
| ○ HBsAg | % 4 |
| ○ Anti-HBc | % 31 |
| ○ Anti-HBs | % 32 |

HBsAg pozitifliği hastalar tarafından biliniyor mu ?

- Hayır

- İnaktif HBV enfeksiyonlu hastalarda , HBSAG + olduđunu

bilenlerin oranı **%26**

- Bu nedenle risk grubundakilerini
taramak çok önemli !

**3. IS HASTADA HBV TARAMA HAKKINDA
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE
GASTROENTEROLOG HARİCİ UZMANLARDA
ALGI NASIL ?**

Gerçek yaşam verileri...

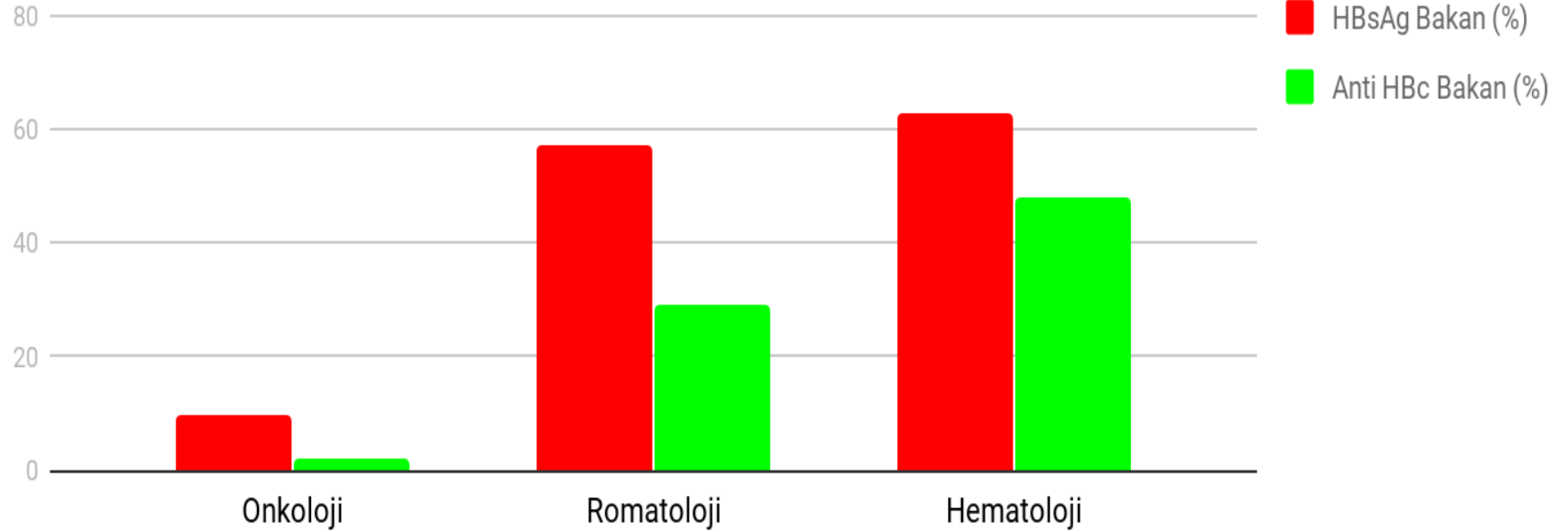
Yıl: 1999-2011,
Yer: Amerika
n=4008

Uzmanlık	Hasta grubu	n	Tarama %
Onkolog	Solid/hematolojik tm	2695	37,2
Hematolog	-	63	41,3
Romatolog	Romatolojik hst	267	53,6
Dermatolog	Psoriasis	73	61,6
Transplant	Nakil	678	85,2

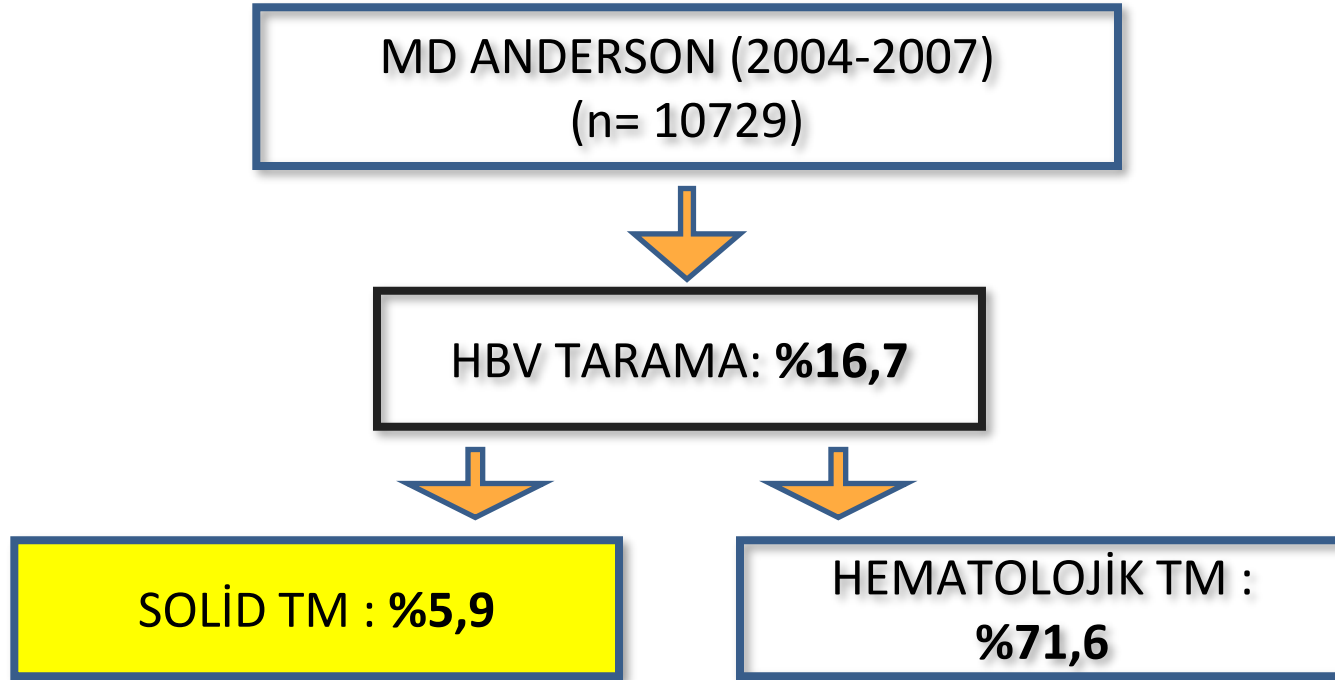
Gerçek yaşam verileri...

TARAMA ORANLARI

İspanya
700 Olgu



Onkoloji gerçek yaşam verileri...



Tarama oranı neden düşük ?

- Yetersiz farkındalık
- Yoğun iş yükü
- Ek konsültasyon gereksinimi
- Tedaviyi geciktirme endişesi
- Potansiyel yan etki endişesi
- Ek maliyet kaygısı

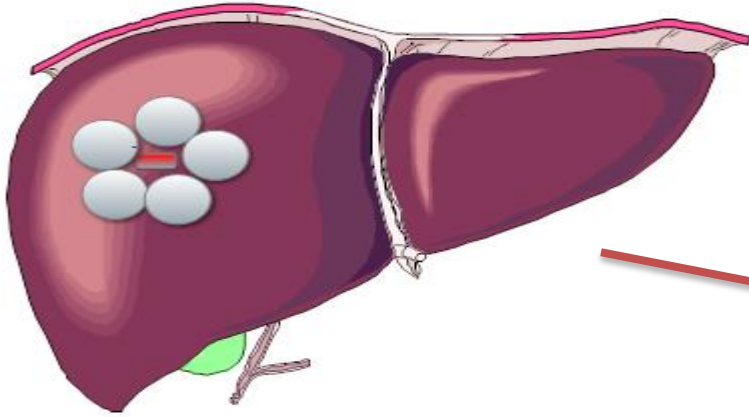
5. REAKTİVASYON NEDİR ?

HBV reaktivasyonu;

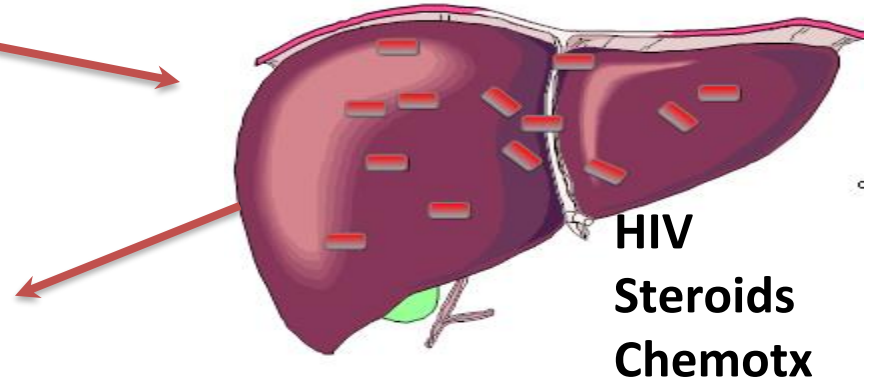
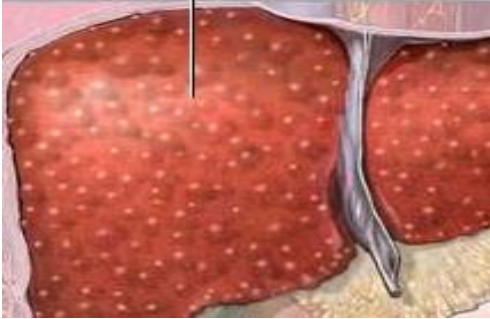
- HBV enfeksiyonu **inaktif veya iyileşmiş** bir hastada **veya E (-) KHB'de**
 - Viral replikasyonda artışı,
 - Nekro inflamatuvar bir KC hastalığının ortaya çıkması.

6. HBV reaktivasyonu nasıl gelişir ?

İmmünyüpresyünyönlä HBV reaktivasyonyu



KT ile kontrol altındaki virüs replike olmaya başlar.



HIV
Steroids
Chemotx

Virüsle enfekte hücre öldürülür.

Reaktivasyon Nasıl Seyreder ?

SESSİZ TİP

ALT seviyelerinde herhangi bir deęişiklik olmayabilir

HAFİF

Sarılık gelişmeksizin ALT seviyelerinde artış

ORTA

ALT artışı ile birlikte sarılık ortaya çıkabilir

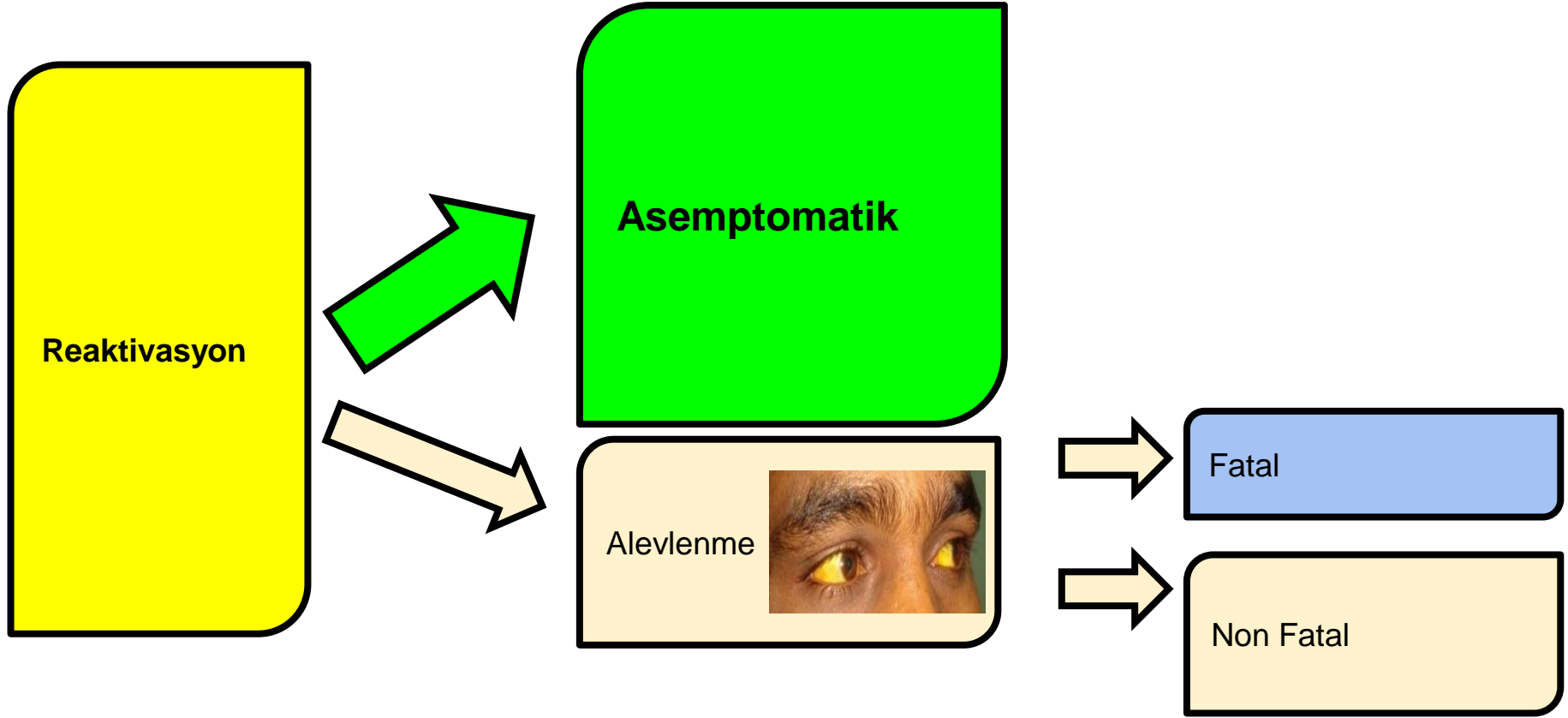
ŞİDDETLİ

Sarılık ile birlikte karaciğer yetmezliği bulguları görülebilir

FATAL

Fatal seyirli tip

Her zaman semptomatik mi ?: HAYIR



Sonuç olarak; **HBV reaktivasyonu;**

- **Asemptomatikten, şiddetli ve fatal kliniğe kadar farklı tablolarla müracaat edebilir.**
- **IS / kemoterapinin kesilmesine neden olabilir.**
 - **Tedavinin erken kesilmesi** (primer hastalık kaynaklı)
morbidite ve mortalite artışına neden olabilir...

Raektivasyon nedir ? Neye sebep olur ?

- HBV reaktivasyonu asemptomatikten, şiddetli ve fatal seyirli kliniğe kadar farklı tablolarla gelebilir ve immünosüpresyon veya kemoterapinin kesilmesini gerektirebilir.

- HBV reaktivasyonu, HBV enfeksiyonu **inaktif** olan veya **iyileşmiş hastalarda**, viral replikasyonda artışla birlikte KC hastalığının ortaya çıkmasıdır.

- Tedavinin **erken kesilmesine, morbidite ve mortalite** artışıyla sonuçlanabilir.

- Hoofnagle JH. Hepatology. 2009;49:156-165.
- LokAS, et al. Hepatology.2009;50:661-662.
- Aygen B, Demir AM, Gümüş M, et al. Immunosuppressive therapy and the risk of hepatitis B reactivation: Consensus report. Turk J Gastroenterol 2018; 29: 259-69

7. Serolojik duruma göre reaktivasyon riski ne?

İMMUN SUPRESYONLA REAKTİVASYON RİSKİ

Uzlaşma Raporu	Düşük	Orta	Yüksek
Oran	<%1	%1-10	>%10

HASTA SEROLOJİSİ ve REAKTİVASYON RİSKİ

- IS tedaviye bağılı reaktivasyon riski, hastanın **hepatit B serolojisi ile yakından ilişkili.**



HBSAG + , E (+)

YÜKSEK



HBSAG (+),
E (-)
DNA >2000 IU/ML

ORTA



HBSAG -, Anti HBs (-),
AntiHBC Ig G +

DÜŞÜK



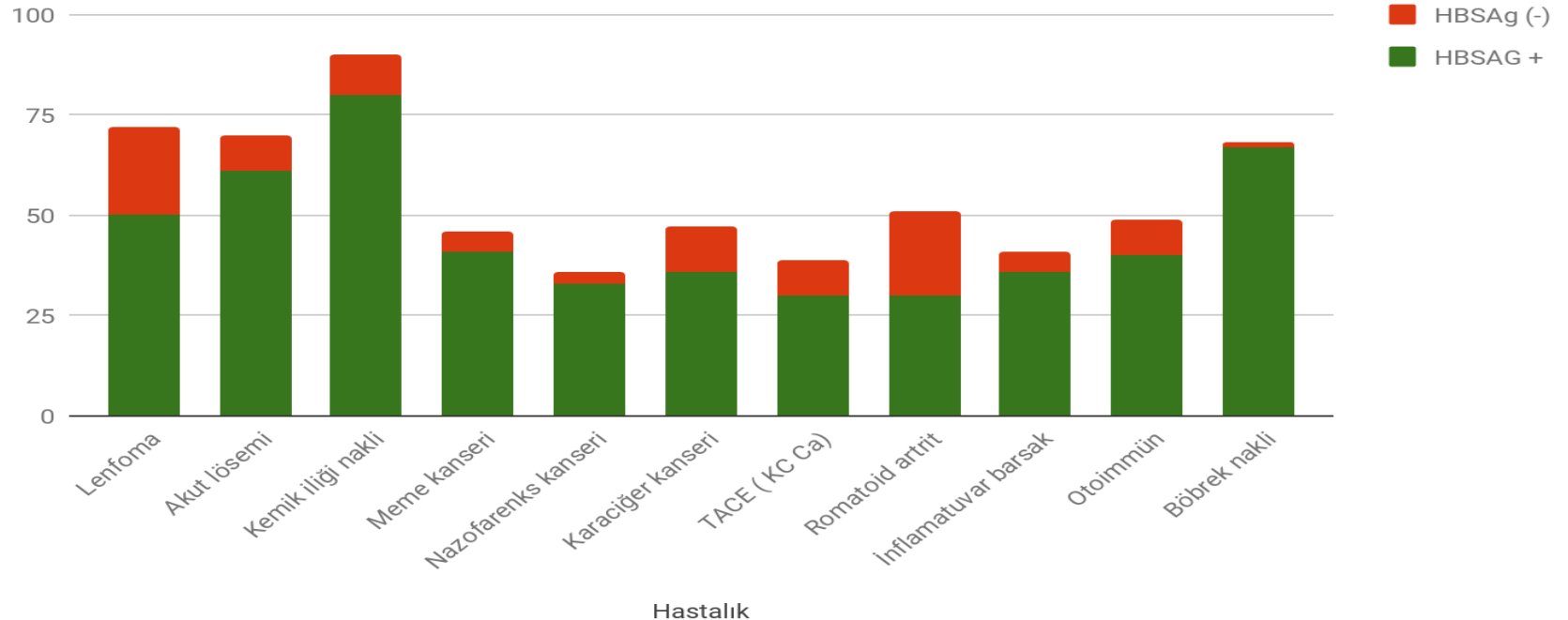
HBSAg (-), Anti HBS (+),
AntiHBc Ig G +



8. IS yapan hastalığa göre reaktivasyon riski nedir?

HASTALIĞA GÖRE REAKTİVASYON RİSKİ

HBSAG + ve HBSAG (-)



9. HANGİ İLAÇ, NE ORANDA RİSKLİ?

YÜKSEK RİSKLİ (>% 10)

B hücre baskılanması yapan ilaçlar

- Rituksimab
- Ofatumumab
- Ocrolizumap

Antrasiklin deriveleri

- Doksorubisin
- Epirubisin

Kortikosteroidler

- HBsAg + hasta ≥ 4 hafta, orta/yüksek doz ≥ 20 mg

Steroid ne zaman YÜKSEK riski

PREDNİZOLON ?

20_{mg} ≥ 4_{hafta}

ORTA DERECELİ RİSK (%1-10)

TNF-α inhibitörleri	İnfliksimumab, Etanersept, Adalimumab, Sertolizimumab
Sitokin ve integrin inh	Abatasept, Ustekinumab, Natalizimumab, Vedolizimumab
Tirozin kinaz inh.	İmatinib, Nilotinib
Kortikosteroidler	düşük doz (10-20 mg) \geq 4 hafta, HBsAg pozitif / anti-HBc pozitif,
Kortikosteroidler	\geq 4 hafta, orta/yüksek doz ($>$ 20 mg) HBsAg (-) /anti-HBc pozitif,

DÜŞÜK RİSK (< % 1)

Geleneksel immünosüpresyon	Azotioprin , 6-merkaptopurin, Metotreksat
İntra-artiküler kortikosteroidler	
Kortikosteroidler	≤1 haftadan kısa kullanım.
Kortikosteroidler	≥4 hafta, HBsAg negatif / anti-HBc pozitif, düşük doz (<10 mg)

Sonuç olarak;

IS ilaca göre reaktivasyon riski değişir.

YÜKSEK RİSK (> %10)

1. B hücre baskılayan ilaçlar,
2. Antrasiklin türevi ve
3. Yüksek doz kortikosteroid

ORTA RİSK (%1- %10)

1. TNF- α ,
2. Sitokin,
3. İntegrin ve
4. Tirozin kinaz inh.
5. İlımlı doz steroid

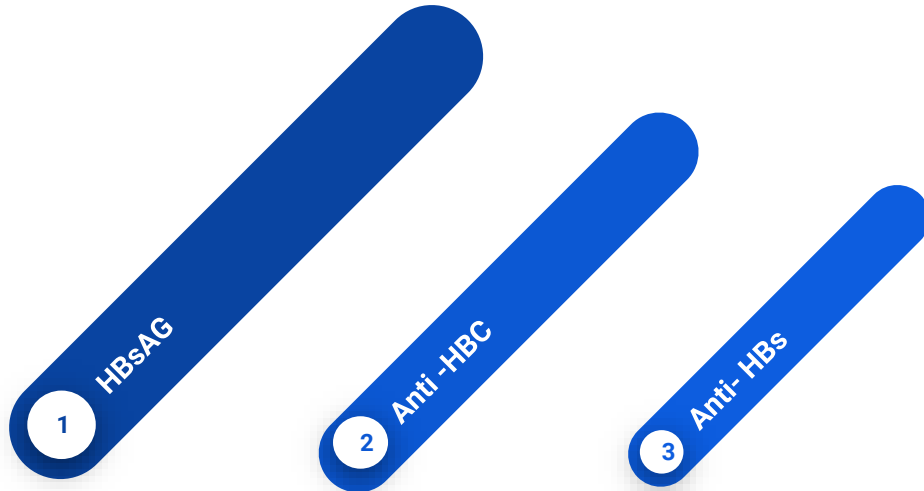
DÜŞÜK RİSK (< %1)

1. Düşük doz steroid
2. İntraartiküler kortikosteroid ve
3. Geleneksel IS ilaçlar
 - o Azatioprin,
 - o 6-merkaptopurin,
 - o Metotreksat

10. Reaktivasyon riskine yönelik tarama nasıl yapılmalı?

Türkiyede İS hastalar taranmalı mı ?

HBsAg prevalansı >% 2 olan ülkelerde IS tedavi öncesi hastalar taranmalı.



TEST	(+)
○ HBsAg	% 4
○ <u>Anti-HBc</u>	% 31
○ <u>Anti-HBs</u>	% 32

- EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2012 Jul;57(1):167-85.
- Sarin SK, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. Hepatol Int 2016;10(1):1-98.

KİM TARANSIN ?

HBV reaktivasyonundan korunmak için tedavi öncesinde;

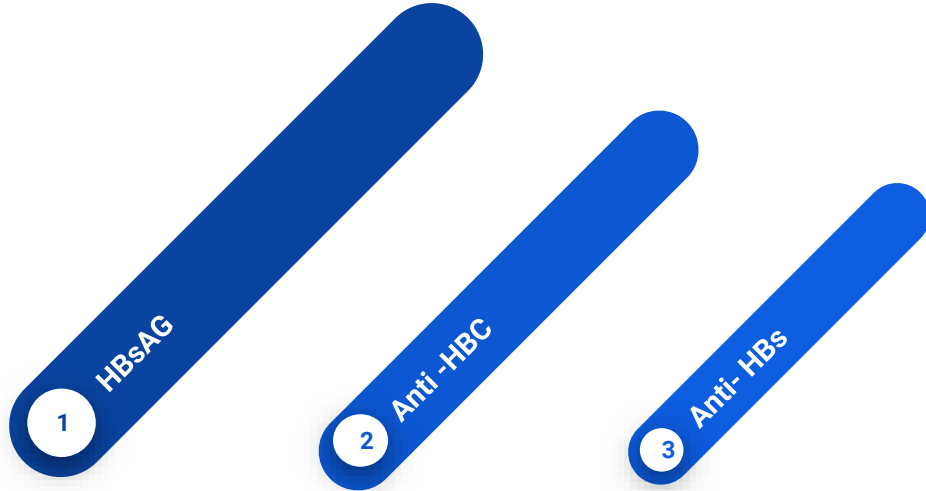
- **IS veya kemoterapi alacak**
tüm hastalar taranmalı.

Taramanın faydaları

Bu strateji aşağıdaki durumlarda fayda sağlar;

- *Antiviral profilaksi*
- *HBV serolojisi ve HBV monitörizasyonu (antiviral tedavi yapmaksızın)*
- *HBV'ye karşı immünizasyon*
- *HBV komplikasyonlarının değerlendirilmesi*
- *Kronik HBV için ailenin diğer üyeleri ile temas ve onların gerekli tedavilerinin planlanması*

Tarama kapsamında ne bakılmalı ?



Eğer

- HBsAg (+)

veya

- anti-HBc + ise **HBV DNA** bak.

HBV reaktivasyon profilaksisi nasıl uygulanır?

Hangi ajanlar kullanılır?

- **Profilaktik antiviral tedavi> pre-emptif strateji**

Profilaksinin zamanlaması ve antiviral ajan seçimi neye bağlı ?

- Reaktivasyon riskine,
- Kemoterapi süresine,
- HBV DNA seviyesine bağlı...

HASTADA IS ÖNCESİ ALT ZATEN YÜKSEKSE !

- Akut hepatit tablosu varsa, transaminazlar

3 kat altına inene kadar IS tedavi verilmesi ertelenmeli...

Profilaksi ne zaman başlamalı ?

- HBV profilaksisine,
 - Mümkünse IS tedaviden (1-3 hafta) önce
 - veya
 - En azından **immünosüpresif tedaviyle eş zamanlı** başla



Antiviral tedavi erken kesilmemeli...

Kılavuz	Öneri
AASLD	HBV DNA<2000IU/ml ise İS'den sonra 6 ay devam edilmeli
EASL	İS'den sonra en az 12 ay daha devam edilmeli Rituximabdan, kök hücre naklinden sonra en az 18 ay devam et.
UpToDate	İS'den sonra en az 6 ay daha verilmeli Rituximabdan sonra en az 12 ay devam edilmeli
AGA	İS'den sonra en az 6 ay daha verilmeli Rituximabdan sonra en az 12 ay devam edilmeli
ASCO	İS'den sonra en az 6 ay daha verilmeli Rituximabdan sonra en az 12 ay devam edilmeli
APASL	İS'den sonra en az 12 ay daha verilmeli

İS tedavi kesildikten sonra ne kadar daha verilmeli ?

- Profilaksi, İS tedaviler kesildikten sonra 12 ay daha devam ettirilmeli.
- İmmün baskılanma uzun süre süreceksse profilaksi kesilmemeli...



Karaciğer naklinde durum farklı mı ?

- HBsAg ya da Anti HBc + hastada KC nakli sonrası
ömür boyu profilaksi verilmeli...

Lifelong

Profilakside hangi ilaç ?

- Tenofovir veya
- Entekavir

Neden ?

1. HBV DNA baskılama daha güçlü
2. Dirence karşı yüksek genetik bariyere sahip
3. Hızlı etkili

KARAR VERİRKEN !

- Tedavi kararı hastanın durumuna ve
- Hastanın **renal fonksiyonlara** göre belirlenir.
- Daha önce lamivudin kullanmış ise tenofovir tercih et

Profilaksi alırken ve bittikten sonra nasıl izleyelim ?

3 ayda bir

- KC fonk testleri
- HBV DNA ile izle.

Sonuç olarak;

- Profilaksi, pre-emptif stratejilerden **daha etkin.**
- Profilaksiye **IS verilmeden önce başla**
- HBV DNA'yı güçlü baskılayan, dirence karşı yüksek genetik bariyere sahip ve hızlı etkili olan **entekavir ve tenofovir** önerilir.

Reaktivasyon gelişirse tedavi nasıl yapılırsın?

Reaktivasyon gelişirse

- Sessiz tip ve hafif tipte transaminazların *< 3 kat olduğu* olgular hariç diğer formlarda **tedaviye ara ver.**
 - Tedaviye ara verme kararı klinik tablonun ciddiyetine bağlı,
 - Kemoterapinin kesilmesi, HBV replikasyon hızını azaltabilir veya durdurabilir.

SON YILLARDA DEĞİŞEN NE DEĞİŞTİ ?



Original Article

Long-term comparisons of the durability of 6 months versus 12 months antiviral therapy for hepatitis B after chemotherapy cessation[☆]

Shih-Yu Yang¹, Tsung-Hui Hu¹, Yeh-Pin Chou, Yuan-Hung Kuo, Ming-Chao Tsai, Kuo-Chin Chang, Yi-Hao Yen, Po-Lin Tseng^{*}

Division of Hepato-Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital and Chang Gung University College of Medicine, Kaohsiung, Taiwan

IS hastada HBV tedavisinde 6 ay vs 12 ay mı?

- Bu araştırma diyor ki KT kesildikten sonra 6 ay vs 12 ay arasında **fark yok**.
 - Bu çalışma, kemoterapinin kesilmesinden sonra 6 aylık veya 12 aylık konsolidasyon süresi alan hastalar arasında 1 yıllık verilerde veya uzun süreli takiplerde VR veya CR oranlarında herhangi bir fark olmadığını ortaya koydu.
 - Ancak HBV DNA'sı ≥ 2000 IU/ml olan hastalarda VR oranı, HBV DNA'sı < 2000 IU/ml olan hastalara göre daha yüksekti

IS HASTADA NÜKS (ENT vs TAF)

Hepatitis B relapse after entecavir or tenofovir alafenamide cessation under anti-viral prophylaxis for cancer chemotherapy

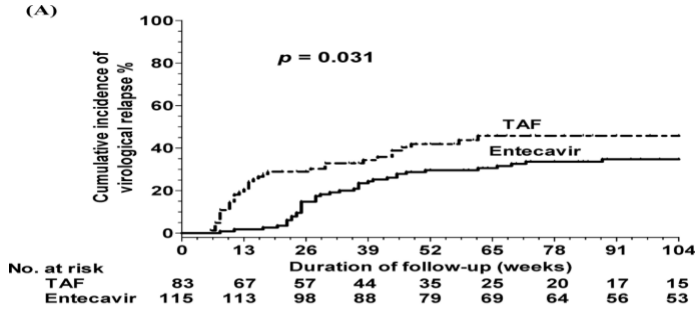
[Hsin-Wei Fang,](#)
[Po-Lin Tseng,](#)
[Tsung-Hui Hu,](#)
[Jing-Houng Wang,](#)
[Chao-Hung Hung,](#)
[Sheng-Nan Lu](#) &
[Chien-Hung Chen](#)

[Virology Journal](#) 21, Article number: 79 (2024)

İlaç kesilmesi sonrası HBV nüks oranı sırasıyla

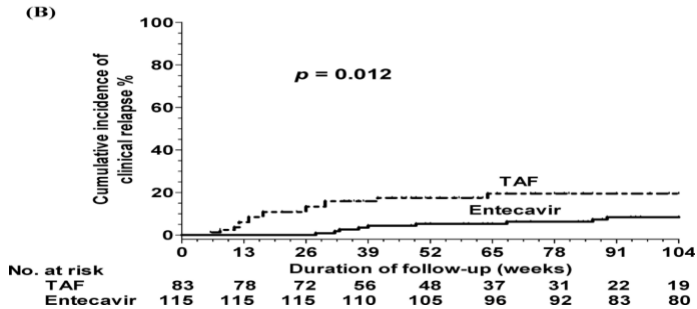
- TAF yaklaşık **%14,3** ve
- Entecavir için **%10,8**

IS hastada TAF vs ENT



virolojik relaps

TAF verilenlerde Tedaviyi bıraktıktan sonra anlamlı bir klinik&virolojik nüks oranı seraildi



Klinik relaps

- Entekavir tedavisinin kesilmesinden sonra virolojik nüks %37 ve Klinik nüks %10,4 (2 yıllık bir süre)
- Profilaktik TAF tedavisinden sonra virolojik %46,7 ve klinik nükslerin %19,5 (2 yıllık kümülatif insidans)

Neden TAF daha yüksek ?

1. TAF, TDF'den daha düşük bir tenofovir dozuna sahip,
2. TAF, **hepatositte** daha **düşük** tenofovir konsantrasyonuna sahip,

NA tedavisinin kesilmesinden sonra görülen bu HBV nüks oranı (entecavir vs TAF) bu önemli fark, **prospektif randomize çalışmalarla doğrulanmalıdır.**

SUT NE DİYOR ?

SUT İZİN VERİYOR MU?

• 4.2.13.C- İmmünsupresif, sitotoksik, monoklonal antikor tedavisi alanlarda tedavi

4.2.13.1.2 - İmmünsupresif ilaç tedavisi, sitotoksik kemoterapi, monoklonal antikor tedavisi uygulanmakta olan hastalarda tedavi (Değişik Başlık:RG-18/6/2016-29746)

(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 (Değişik ibare :RG-25/7/2014-29071)⁽¹⁶⁾ günde 100 mg lamivudin veya 600 mg telbivudin veya 245 mg tenofovir (Ek ibare:RG-28/12/2018-30639 Mükerrer)⁽¹¹⁰⁾ 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.

SUT ne diyor ?

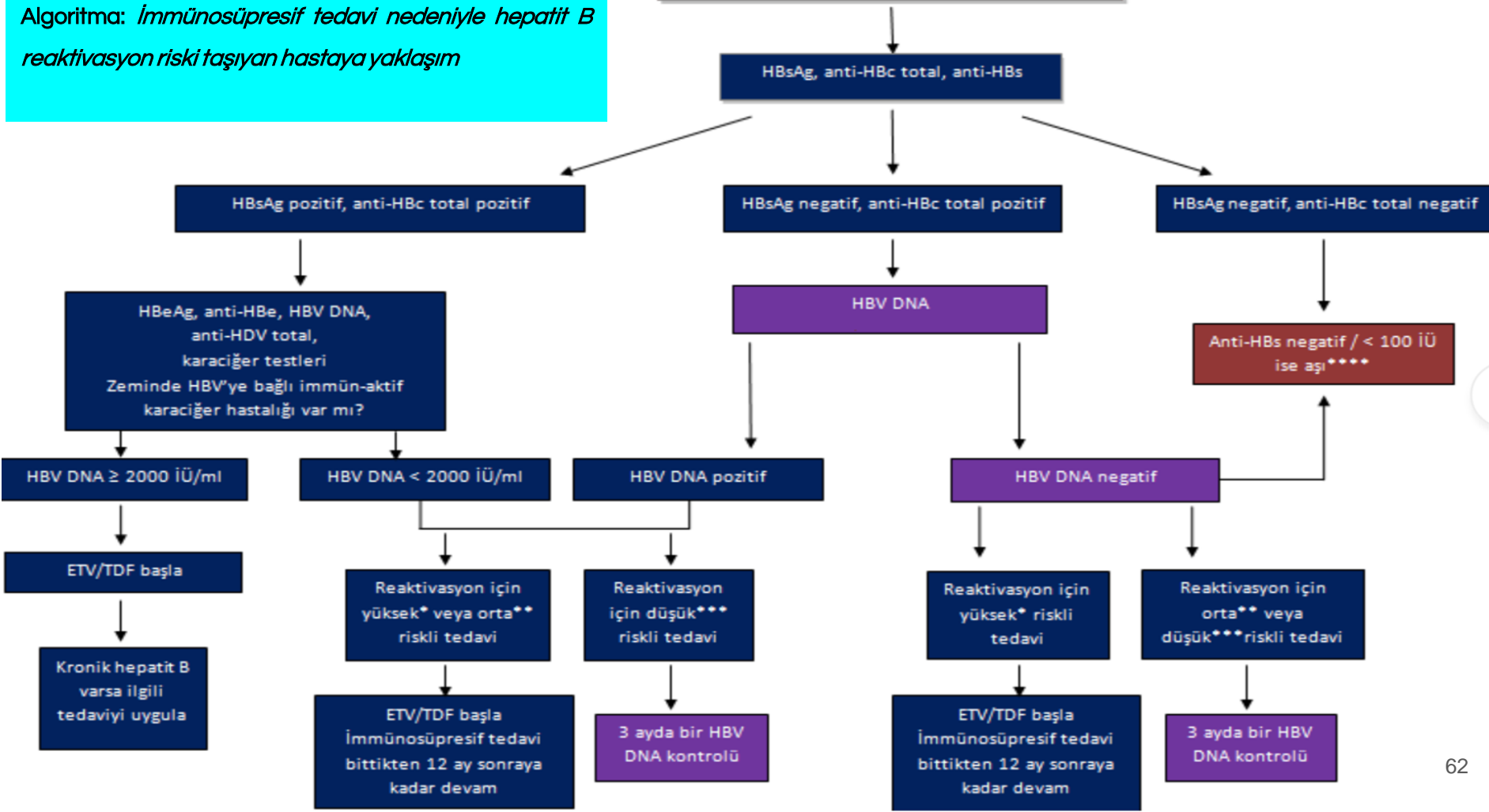
- (3) HBsAg negatif olduğu durumlarda **HBV DNA pozitifliği ve/veya Anti HBc pozitifliği durumlarında immünsupresif ilaç tedavisi veya sitotoksik kemoterapi veya monoklonal antikor tedavisi uygulanmakta olan hastalara ALT yüksekliği ve karaciğer biyopsisi koşulu aranmaksızın lamivudin (Ek ibare :RG-25/7/2014-29071)⁽¹⁶⁾ veya telbivudin veya tenofovir (Ek ibare:RG-28/12/2018-30639 Mükerrer)⁽¹¹⁰⁾ disoproksil fumarat veya tenofovir alafenamid fumarat veya entekavir kullanılabilir.** Söz konusu tedavilerin bitiminden sonraki en fazla 12 ay boyunca da **(Değişik ibare :RG-25/7/2014-29071)⁽¹⁶⁾ antiviral tedavi kullanılabilir.**

- **Sonuç olarak;**

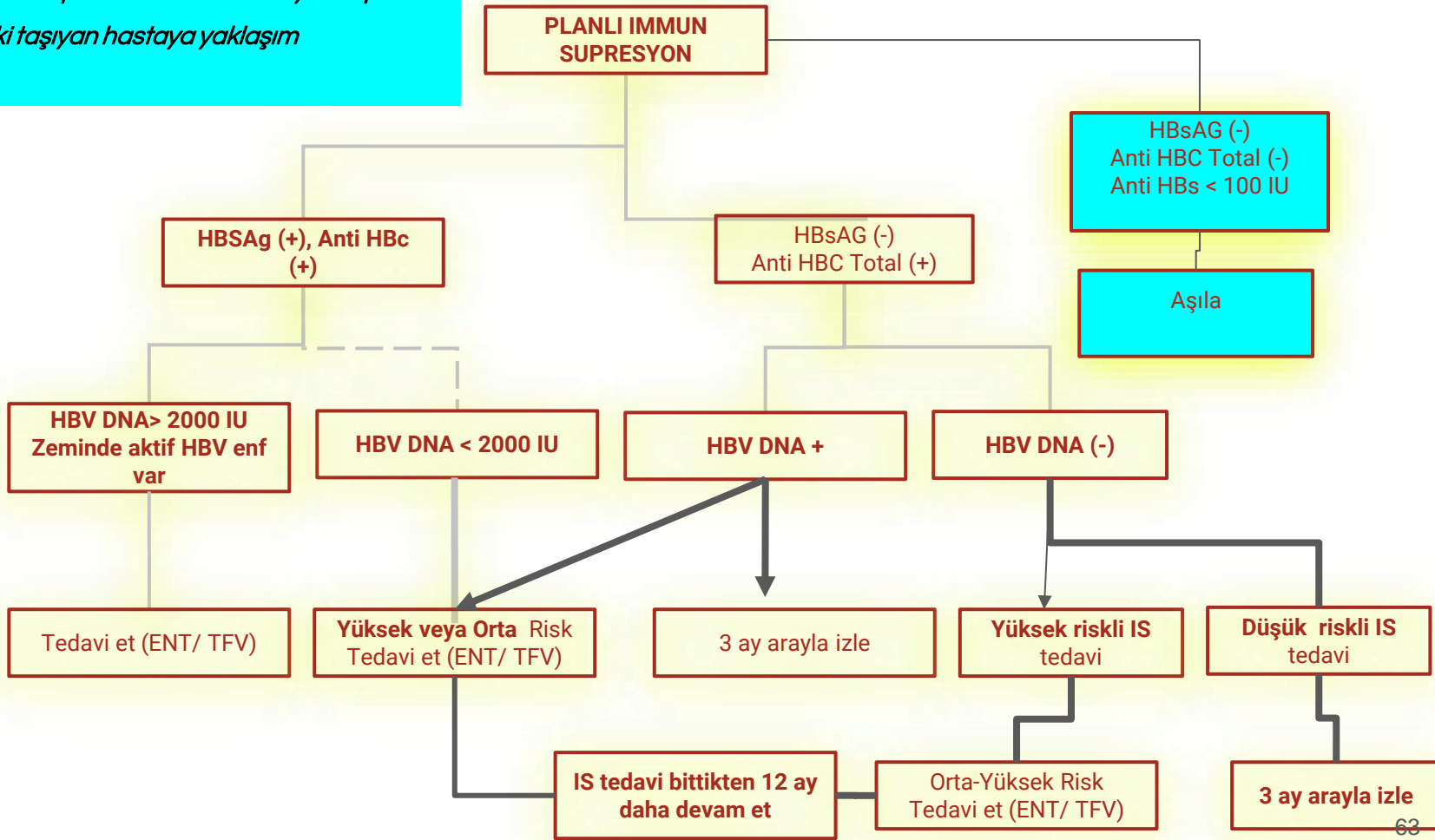
- Reaktivasyon ciddi ve **fatal bir durum.**
- Reaktivasyondan sonra verilecek antivirale **yanıt iyi değil.**
- Reaktivasyona neden olan IS, ilacın kesilmesi primer hastalığın ilerlemesine yol açabilir.
- Bu nedenle **immünosüpresif tedavi veya kemoterapi öncesi antiviral profilaksi başlanması hayat kurtarıcı olacaktır.**

Planlı İmmünoşüpresyon ve Kemoterapi

Algoritma: *İmmünoşüpresif tedavi nedeniyle hepatit B reaktivasyon riski taşıyan hastaya yaklaşım*



Algoritma: *İmmünosüpresif tedavi nedeniyle hepatit B reaktivasyon riski taşıyan hastaya yaklaşım*



Özetin de özeti

- IS tedavi planlanan hastada, tedavi öncesi mutlaka HBsAg, anti-HBc IgG ve anti-HBs tara..
- Profilakside tenfovir ya da entekavir tercih edilir.
- Profilaksiyi IS'den önce başla , IS'den 12 ay sonrasına kadar sürdür.
- Uygun hastada profilaktik antiviral tedavinin hayat kurtarıcı olacaktır.