

# BİYOLOJİK AJAN KULLANAN HASTALARDA ENFEKSİYON YÖNETİMİ

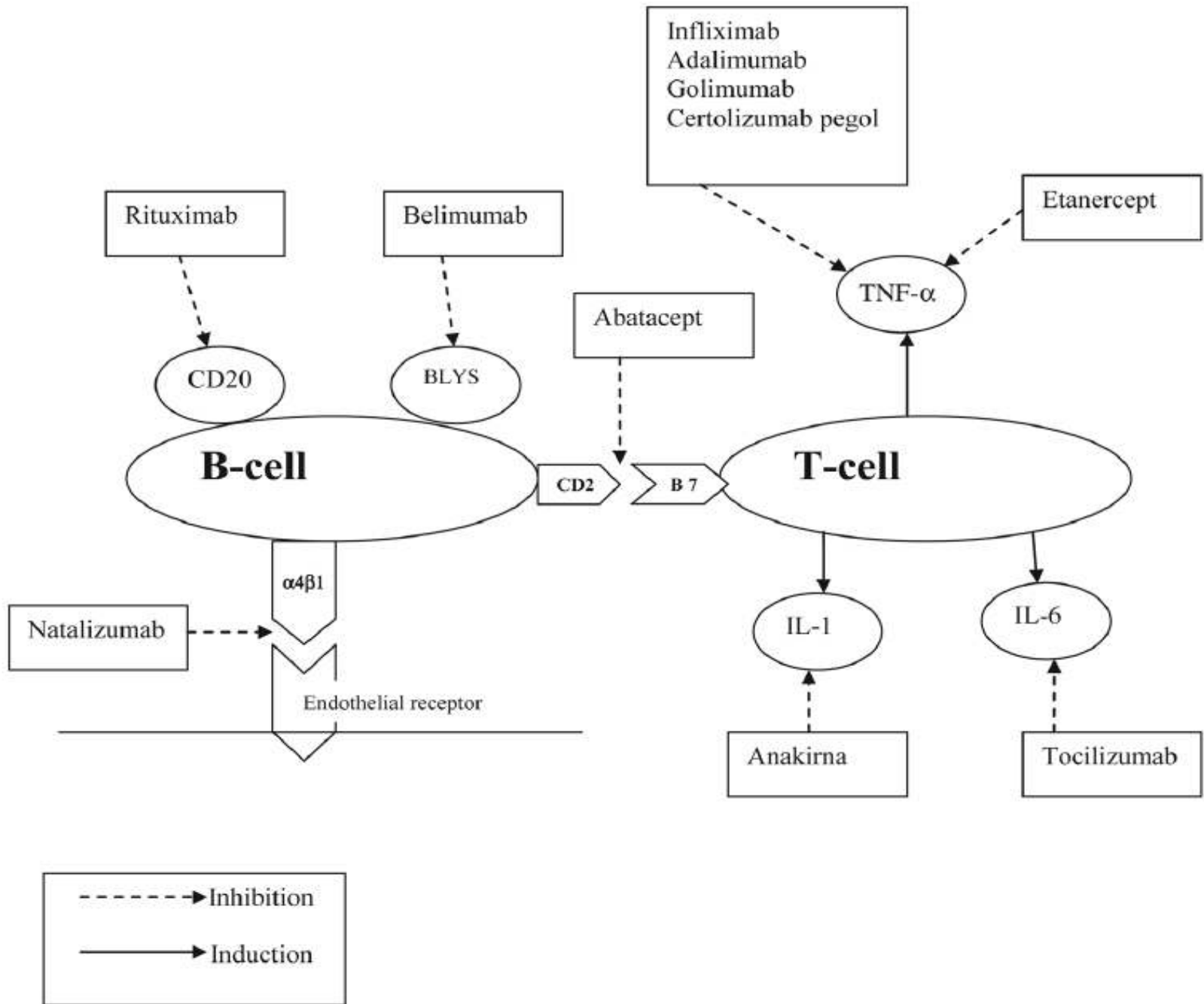
**Dr. Şaban Esen**

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ad.  
Samsun

[saban.esen@omu.edu.tr](mailto:saban.esen@omu.edu.tr)

# Biyolojik Ajan Kullanımı-İmmun Süpresyon

- İmmünsüpresyon
  - Organ nakli
    - Kemik iliği
    - Solid organ
  - Kanser tedavisi
  - Otoimmün hastalık tedavisi
    - Gastrointestinal
    - Dermatolojik
  - Kronik romatizmal hastalıkların tedavisi
  - Nörolojik



# Biologic Therapies in Rheumatoid Arthritis and the Risk of Opportunistic Infections: A Meta-analysis

Irene S. Kourbeti,<sup>1,2</sup> Panayiotis D. Ziakas,<sup>1,2</sup> and Eleftherios Mylonakis<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Infectious Diseases Division, Rhode Island Hospital, and <sup>2</sup>Warren Alpert Medical School of Brown University, Providence, Rhode Island

**Methods.** We searched PubMed and EMBASE through June 24, 2013, and complemented the search with the reference lists of eligible articles. The analysis included randomized trials on RA that compared any approved biologic agent with controls and reported the risk of OIs.


**Results.** A total of 70 trials that included 32 504 patients (21 916 patients receiving biologic agents and 10 588 receiving placebo) were deemed eligible. Biologic agents increased the risk of OIs (pooled Peto odds ratio [OR], 1.79; 95% confidence interval [CI], 1.17–2.74;  $I^2 = 3\%$ ), resulting in 1.7 excess infections per 1000 patients treated (number needed to harm, 582). A significant risk was noted for mycobacterial (OR, 3.73; 95% CI, 1.72–8.13;  $I^2 = 0$ ), and viral (OR, 1.91; 95% CI, 1.02–3.58;  $I^2 = 0$ ) infections. Interestingly, no significant differences were found for invasive and superficial fungal infections (1.31; 95% CI, .46–3.72), invasive fungal infections (2.85; .68–11.91), *P. jirovecii* pneumonia (1.77; .42–7.47), varicella-zoster virus (1.51; .71–3.22), as well as overall mortality attributed to OIs (1.91; .29–12.64).

# İmmun süpresyon

- Biyolojik terapiler klasik immunsüpresyon yapan ilaçlar (kortikosteroid, siklosporin, metotreksat, aztioprin) gibi immün sistemin tamamını baskılamazlar
- İmmün fonksiyonların bazı kısımlarını baskılayarak ciddi enfeksiyona neden olabilirler
- Ayrıca bu tedaviler otoimmün hastalıklara ve malignitelere de neden olabilirler

# Enfeksiyon riski

- Altta yatan hastalığın durumu, türü
  - Kök hücre nakli sonrası- romatolojik hastalık
- Hastanın durumu ve fonksiyonel kapasitesi
  - Komorbid hastalıkların ciddiyeti
  - Yaş
- Birlikte verilen diğer immunsupresif ilaçlar

- 
- B hücre fonksiyonlarını bozan ajanlar ile bakteriyel enfeksiyon riski
  - T hücre fonksiyonlarını bozan ajanlar ile hücre içi patojenler

<b>İlaç</b>	<b>Kullanım alanı</b>	<b>Toksisite</b>
Alemtuzumab	Transplant ilişkili immunsupresyon NHL KLL	Hücrel immün sistemde defekt, HSV, HZV, PCP, CMV
Bortezomib	Multiple miyelom NHL	HZV
Rituximab	B hücreli lenfoproliferatif hastalıklar Otoimmün hastalıklar	Hepatit B reaktivasyonu
TNF- $\alpha$ inhibitörleri	Otoimmün rahatsızlıklar (Romatolojik, Nörolojik, Gastrointestinal)	Tüberküloz reaktivasyonu Mycobacterial, Listeria, Nocardia, Salmonella, endemik fungal, Candida, Aspergillus, Pneumocystis, hepatitis B/C, herpesvirus enfeksiyonları, Progresif multifokal lökoensefalopati



# Antitmosit globulin

- Antitmosit globulin, poliklonal immunglobulin
- T hücre- antijen sunan hücre etkileşimini bozar
- Ayrıca B hücre fonksiyonlarını da bozar
- Aşı öncesi kullanılırsa aşı cevabını engeller
  - Aşı sonrası engellemez
- Daha önceden kazanılmış antikor seviyelerini de etkilemez
  
- Herpes virüs enfeksiyonlarına yatkınlığı artırır
  - CMV dahil

# Rituximab

- CD20 spesifik monoklonal antikor
- Otoimmün rahatsızlıklarda, B hücreli lenfomada kullanılır
  - Romatoid artrit
  - Otoimmün sitopeniler
  - Otoimmün cilt hastalıkları (pemfigus, pemfigoid)
  - Sjögren sendromu, vaskülitler
- Preb B cell- B cell, pre plazma cell aşamasına etkili
- Baskılanan B hücre fonksiyonları 6-9 ayda normale döner
- Nötropeni
- Hipogamaglobulinemi yapar

# Rituximab

- Fatal progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)
  - Latent JC reaktivasyonu
- HBV reaktivasyonu
- Ciddi CMV enfeksiyonu
- Anektodal enfeksiyonlar
  - Serebral toksoplazmoz
  - Acanthamoeba ensefaliti
  - Babesiyoz reaktivasyonu

# Alemtuzumab

- Anti CD52
- T hücre baskılayıcı monoklonal antikor
- Aylarca süren T ve B hücre fonksiyonu baskısı yapar
- Bakteriyemi, sepsis, CMV, Pneumocystis ve EpsteinBarr virus (EBV) enfeksiyonlarına yatkınlık
- Alemtuzumab alan hasta tedavi kesildikten sonra en az iki ay kadar PCP için profilaksisi almalı (CD4 sayısı  $> 200 /\text{mm}^3$  olana kadar)

# Solunum yolu enfeksiyonları

- Pnömoni en ciddi enfeksiyon
- Grip ve grip sonrası pnömoni daha sık
- Legionella pnömonisi sıklığı da normal popülasyondan yüksek
- P.aeruginosa görülme sıklığı da artmış (2.en sık etken)
- Pnömoni tanısı koymak güç olabilir
- Mikobakteri, mantar enfeksiyonları

# Non- enfeksiyöz nedenler

- Organize pnömoni
- Non-spesifik interstisyel pnömoni
- İlaç ilişkili interstisyel akciğer hastalığı

Pneumonia diagnosis: If influenza rapid antigen test is positive in endemic season, add influenza drugs on the following antibiotics.

Severe enough to need intensive care or ventilator support

No

Yes

A: outpatient

AMPC/CVA or SBTPC  
+  
Macrolide  
(CAM or AZM)

or

GRNX, MFLX or  
LVFX

or

CTRX  
+  
Macrolide  
(CAM or AZM)

B: hospitalization  
Pseudomonas risk (-)

CTRX +  
Macrolide (CAM  
or AZM)

or

SBT/ABPC +  
Macrolide  
(CAM or AZM)

or

PAPM/BP +  
Macrolide  
(CAM or AZM)

or

Intravenous  
LVFX

C: hospitalization  
Pseudomonas risk (+)

TAZ/PIPC + Macrolide  
(CAM or AZM)

or

Antipseudomonal  
carbapenem  
(IPM/CS, MEPM or  
DRPM) + Macrolide  
(CAM or AZM)

or

Antipseudomonal cefem  
(CFPM or CPR) +  
Macrolide  
CAM or AZM

or

Quinolone  
(CPFX or PZFX)  
+  
SBT/ABPC

D: intensive care  
unit admission

TAZ/PIPC

or

Antipseudomonal  
carbapenem  
(IPM/CS, MEPM or  
DRPM)

or

Antipseudomonal cefem  
(CFPM or CPR)

+

Quinolone  
(CPFX or PZFX)  
or Intravenous AZM

+ Pseudomonal risk

● If patients did not receive antibiotic therapy within the past 90 days, or did not have underlying respiratory diseases, we decide that patients do not have risk factors for pseudomonas infection.

Japanese Respiratory Society recommendations for the treatment of pneumonia treated with biological agents.

# Solunum yolu enfeksiyonları korunma

- American College of Rheumatology biyolojik ajan kullanmadan önce grip ve pnömokok aşısını önerir
- Tedavi sırasında inaktif aşılar uygulanabilir



# Diğer solunum yolu enfeksiyonları

- RA hastalarının % 30'unda bronşiektazi vardır
- Bronşiektazinin akut alevlenmesi önemli sorun
- Akciğer apsesi
- Ampiyem

# Hipogamaglobulinemi

- IgG
  - IgM
  - IgA
- 
- Bazı vakalarda persistan hipogamaglobulinemi olabilir ve immunglobulin transfüzyonu gerekebilir
  - Tedavi öncesi gamaglobulin seviyelerinin bakılması faydalıdır

# Pneumocystis jirovecii

- Risk artışına ait çelişkili sonuçlar var
- Birlikte kullanılan diğer ajanlara bağlı risk artar
- Medyan süre 9-14 hafta
- Hastaların %80'inde 6 ay içinde gelişir
- Akut ve subakut tablo, günler içinde kötüye gidiş
  - Progresif dispne
  - Ateş
  - Non-produktif öksürük
  - Hipoksi
- Kolonizasyondan ayırmak için artmış plazam  $\beta$  - D-glucan seviyesi

# Has the Time Come for Routine Trimethoprim-Sulfamethoxazole Prophylaxis in Patients Taking Biologic Therapies?

Clinical Infectious Diseases 2013;56(11):1621–8

Marta Bodro<sup>1,2</sup> and David L. Paterson<sup>2</sup>

<sup>1</sup>IDIBELL, Institute of Biomedical Research of Bellvitge Hospital, Barcelona, Spain; and <sup>2</sup>University of Queensland Centre for Clinical Research, Royal Brisbane and Women's Hospital Campus, Herston, Australia

Patients with inflammatory diseases are treated with a variety of biologic agents. The association between use of biologics and tuberculosis is well known. Additionally, there are numerous case reports of infections in patients receiving biologics with organisms such as *Pneumocystis*, *Listeria*, *Legionella*, and *Salmonella*. Data from the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System suggest that infection with these organisms in patients receiving infliximab is at least 5 times as frequent as would be expected if there was no association between use of the drug and the infection. Each of these organisms is typically susceptible to trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMZ), and this therefore represents a potentially attractive prophylaxis to prevent these infections in patients receiving biologics. A randomized controlled trial of TMP-SMZ prophylaxis in patients receiving biologics is necessary to prove that its utility outweighs risk, but may be best preceded by a multisite case-control study to determine which patients receiving biologics are at greatest risk.

**Keywords.** trimethoprim-sulfamethoxazole; biologics; prophylaxis; infection.

# TNF alfa inhibitörleri

Infliximab

- Adalimumab
- Certolizumab pegol
- Golimumab
- Etanercept
  
- TNF alfa: makrofaj aktivasyonu,

ekspresyonu

# TNF alfa- Enfeksiyon

- Mycobacterium tuberculosis, M. avium, M. Bacillus CalmetteGuerin ,
- Aspergillus fumigatus (BCG)
- Histoplasma capsulatum
- Toxoplasma gondii
- Cryptococcus neoformans
- Candida albicans
  
- Konak savunma sistemleri + granülom oluşumu ile öldürülürler

- - Aktif bakteriyel enfeksiyon
  - Aktif Tbc veya tedavi edilmemiş latent Tbc
  - 
  - Aktif HZV
  - Ciddi bakteriyel enfeksiyon
  - Kapanmamış aktif enfekte ÜSYE
  - cilt ülseri
  - Akut hepatit B, C
  -
- Ciddi karaciğer hasarı yapmış kronik hepatit B, C

# reaktivasyonu

Mikobakteriler  
öldürülemez

- Granülom formasyonu gereklidir
- Granülom oluşumu için de TNF alfa gereklidir
- Latent Tbc reaktivasyonu riski infliksimab ( )  
ve adalimumab (Humira) tedavisinde en yüksek
- İnfliksimumab başladıktan sonra ortalama 12. haftada



# Tbc insidansı

## ■ İspanya

- Biyolojik alan popülasyon **1893** / 100 000
- Genel popülasyon 21 / 100 000

## ■ İngiltere **319**/ 100 000

## ■ ABD

- Biyolojik alan popülasyon **49** / 100 000
- Genel popülasyon 2.8 / 100 000

- Atipik mikobakteri reaktivasyonu veya yeni enfeksiyon sık
- 74 /100,000

## Recent studies of tuberculosis and biological therapy

Reference, Year	Study Type	Location and Period	Person-Years	TB Rate (per 100,000 Person-Years)
Tubach et al, <sup>21</sup> 2009 RATIO	Prospective cohort	France, 2004–2006	57,711	116.7
Dixon et al, <sup>22</sup> 2010 BSRBR	Prospective cohort	Great Britain, 2001– 2008	28,447 (on drug) <sup>a</sup>	95
Kim et al, <sup>23</sup> 2011	Retrospective cohort	South Korea, 2002– 2009	1784	561
Lee et al, <sup>24</sup> 2013	Retrospective cohort	South Korea, 2002– 2011	1717	519
Winthrop et al, <sup>25</sup> 2013	Retrospective cohort	United States, 2000– 2008	20,330	49
Abreu et al, <sup>26</sup> 2013	Retrospective cohort	Portugal, 2001–2012	NR	1337 (INF), 792 (ADA), 405 (ETN)
Yoo et al, <sup>27</sup> 2014	Retrospective cohort	South Korea, 2005– 2011	231	1300
Baddley et al, <sup>9</sup> 2014 SABER	Retrospective cohort	United States, 1998– 2007	22,275	36
Arkema et al, <sup>28</sup> 2015	Prospective cohort	Sweden, 2002–2011	48,228	39.4

# Risk biyolojik ajan ilişkisi

- En yüksek risk infliximab (vakaların % 64'ü)
- Sonra adalimumab (vakaların % 24'ü)
- Daha sonra etanercept

# Tarama

- TNF alfa inhibitörü kullanacak tüm hastalar Tbc açısından taranmalıdır
- Latent Tbc bulgusu olan hastalara tedavi başlanmalıdır
- Taramada:
  - Tam bir tıbbi hikaye
  - Fizik muayene
  - Akciğer grafisi/ BT
  - PPD ve/veya IGRA testi

# Tarama şeması

## Klinik ve AC grafisi

## Aktif Tbc kuşkusu

Araştır

Tedavi et

Tedavi tamamlandıktan  
Sonra Biyolojik Ted Başla

Aktif Tbc Bulgusu Yok

Aktif Tbc veya Lantent Tbc  
Tedavi Öyküsü

EVET

Yeterli tedavi Aldı  
Yeni Temas yok

EVET

Gözlem

HAYIR

Latent Tbc tedavisi  
değerlendirir

HAYIR

AC grf/CT skar

EVET

Latent Tbc  
tedavisi

HAYIR

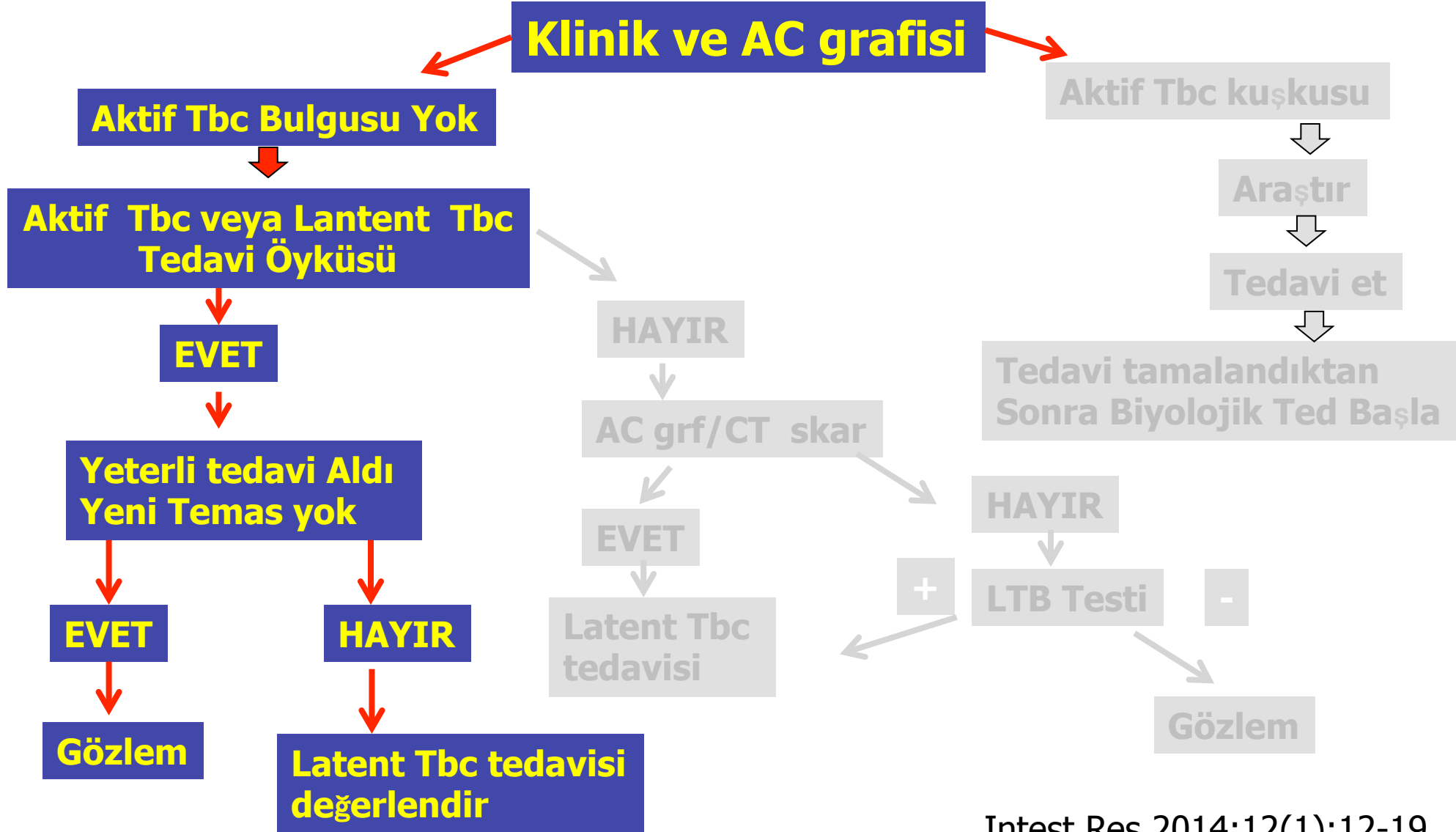
LTB Testi

+

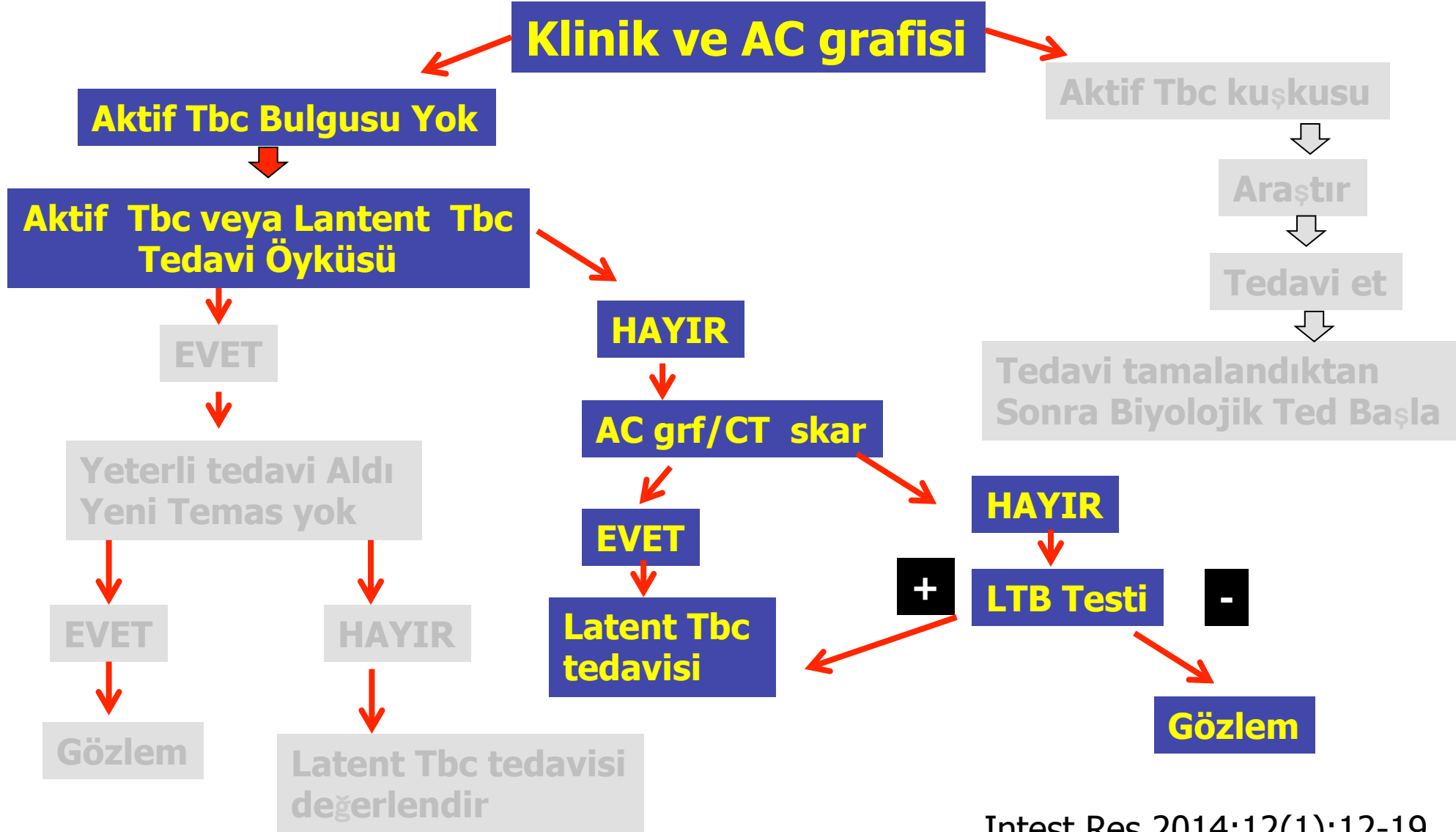
-

Gözlem

# Tarama şeması



# Tarama şeması



# LTB Testi

**Klinik ve AC grafisi**

**Normal**

**PPD**

**IGRA**

**≥ 5 mm**  
**≥ 15 mm**  
**≥ 10 mm**

**< 5 mm**  
**6-9 test tekrar**  
**< 5 mm**

**Negatif**

**Pozitif**

**Gözlem**

**Latent Tbc**

**Latent Tbc**

**Kuşkulu Tbc**  
**Anormal Graf**

**Aktif Tbc**  
**Araştır**

\* CDC birlikte kullanımını önermez



# Tedavi

- LTB için eşik düşük tutulmalı
- PPD veya IGRA testlerinden biri pozitifse tedavi başlanmalı
- En az 9 ay INH tedavisi
  - En az bir ay INH aldıktan sonra biyolojik ajan başlanabilir
- INH alırken Tbc temasından kaçınmalı
- Tedavi altında aktif Tbc gelişirse anti TNF tedavi kesilmeli
- Anti Tbc tedavisi altında anti TNF tedavi ne zaman başlanacak net değil
  - En azından duyarlılık sonuçları bilinip klinik iyileşme olana kadar

# Herpes Zoster reaktivasyonu

- Geniş vaka serilerinde biyolojik ajan kullananlarda risk yaklaşık 2 kat fazla
- Etanerceptte risk daha fazla
- Enfeksiyon tablosu daha ciddi
  - 10 kat fazla hastaneye yatış
- Tedavi öncesi aşı
  - En az 4 hafta önce
  - Biyolojik tedavi kesildikten sonra

# Hepatit B reaktivasyonu

# Tanım

- Reaktivasyon;
  - HBV DNA'nın ani olarak yeniden ortaya çıkması veya artması
  - ALT/AST yükselmesi
  - ± Sarılık ile karakterize bir sendromdur
- Geniş klinik spektrum
  - Silik tablodan hepatik yetmezliğe
- İmmun supresif bir çok tedavi esnasında
  - Tedaviden 12 ay sonra bile gelişebilir

# HBV-İmmunopatogenez- I

- Virusle temastan sonra hepatositte salınan IFN alfa ve gama, major histokompatibilite kompleksi (MHC) klas I ve II'yi uyarır
- MHC klas I, HBV'nin hücre içindeki antijenik yapılarını hepatosit yüzeyindeki CD8+ T hücrelerine tanıtır
- Daha sonra Fas ligand, sitokinler ve perforinler aracılığı ile enfekte hepatosit apoptoza uğratılır ve yok edilir

# HBV-İmmunopatogenez II

- HBV enfeksiyonunun kontrolünde humoral immün yanıt önemli rol oynar
- Serbest partiküllerin nötralizasyonu ve virüsün konak hücrelerine girişinin engellenebilmesi için antikor üretimi gerekir
- Konak hücresinin enfekte olmasından önce bu koruma önemlidir
- Enfekte olduktan sonra ise ortadan kaldırılması artık hücresel immün yanıtla mümkün olur
- HBV'nin kontrolünde de hücresel ve humoral immünitinin dayanışması gerekir
- CD4 T hücreleri yoksa CD8 T hücre aktivitesi ve antikor yanıtı bozulur, virüse özgü CD8 T hücrelerinin yokluğunda da viremi devam eder ve sadece antikor yanıtı ile kontrol edilemez



# Reaktivasyonun mekanizması

- Çok net bilinmiyor
- Viral replikasyon üzerindeki immün kontrolün kalkması
- Kanser kemoterapisinde en iyi anlaşılmıştır
- İlaçlar verilince virüs üzerine baskı yapan sitokinlerin yapımı baskılanır
  - İnterferon gama
  - TNF vb.
- Hücre yüzeyinde viral proteinler fazla miktarda eksprese edilir



# Reaktivasyonun mekanizması

- Kemoterapiye ara verilmesi ve sonlandırılması
- T lenfosit fonksiyonları normale döner
- Sitotoksik T lenfositler viral peptit eksprese eden enfekte hepatositlere saldırır
- Farklı derecede karaciğer hücre hasarı veya nekroz
- Bazı immünsüpresif ajanlar direkt olarak B hücre fonksiyonlarını bloke eder
  - Ofatumumab, rituximab B hücre yüzeyindeki hücre yüzey markeri CD20'yi dolayısı ile humoral immuniteyi bloke eder

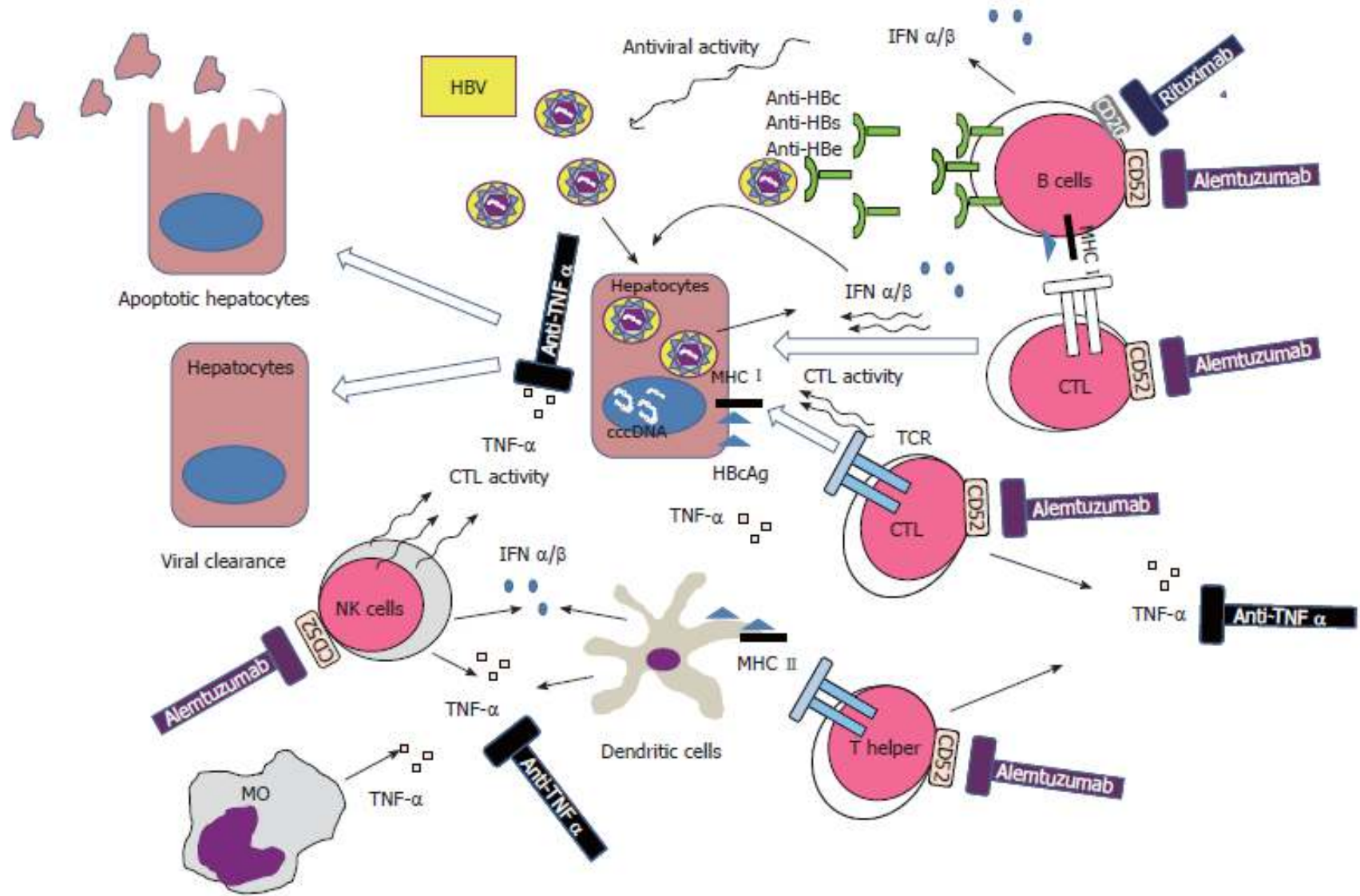


Figure 1 Pathogenetic hypothesis of hepatitis B virus reactivation following monoclonal antibody treatment. IFN: Interferon; TNF: Tumor necrosis factor; MHC: Major histocompatibility complex; NK: Natural killer; MO: Monocytes; TCR: T-cell receptor; CTL: Cytotoxic T lymphocyte; HBV: Hepatitis B virus; HBcAg: HBV core antigen.

# Reaktivasyonu nasıl tanımlayalım

- 2 Komponent
  - **Virolojik**: viral replikasyonda artış
  - **Biyokimyasal**: ALT ve/veya AST artışı

Komponent	Kriter
Virologic	<ul style="list-style-type: none"><li>■ HBV DNA'da en az 10-kat (<math>&gt; 1 \log_{10}</math> IU/mL)</li><li>■ HBV DNA veya HBeAg'nin yeniden saptanması</li><li>■ Biyokimyasal kötüleşmeyle birlikte cutoff'un üzerinde HBV DNA</li><li>■ Reverse HBsAg serokonversiyonu</li></ul>
Biyokimyasal	<ul style="list-style-type: none"><li>■ ALT'nin bazal değerin 3-5 katı artması<ul style="list-style-type: none"><li>■ Bazı çalışmalar ilave olarak <math>&gt; 100</math> U/L kullanıyor</li></ul></li></ul>

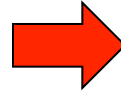
Hoofnagle JH. Hepatology. 2009;49:S156-S165.

Terrault NA, et al. Hepatology. 2016;63:261-283.

Visram A, et al. Clin Liver Dis. 2015;5: 35-38.

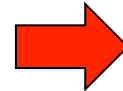
Hwang JP, et al. Support Care Cancer. 2012;20:2999-3008.

HBsAg +/-anti-HBc +/-HBV DNA +



**$\geq 1 \log_{10}$**  artışı

HBsAg +/-anti-HBc +/-HBV DNA -



HBV DNA +

HBsAg -/anti-HBc +

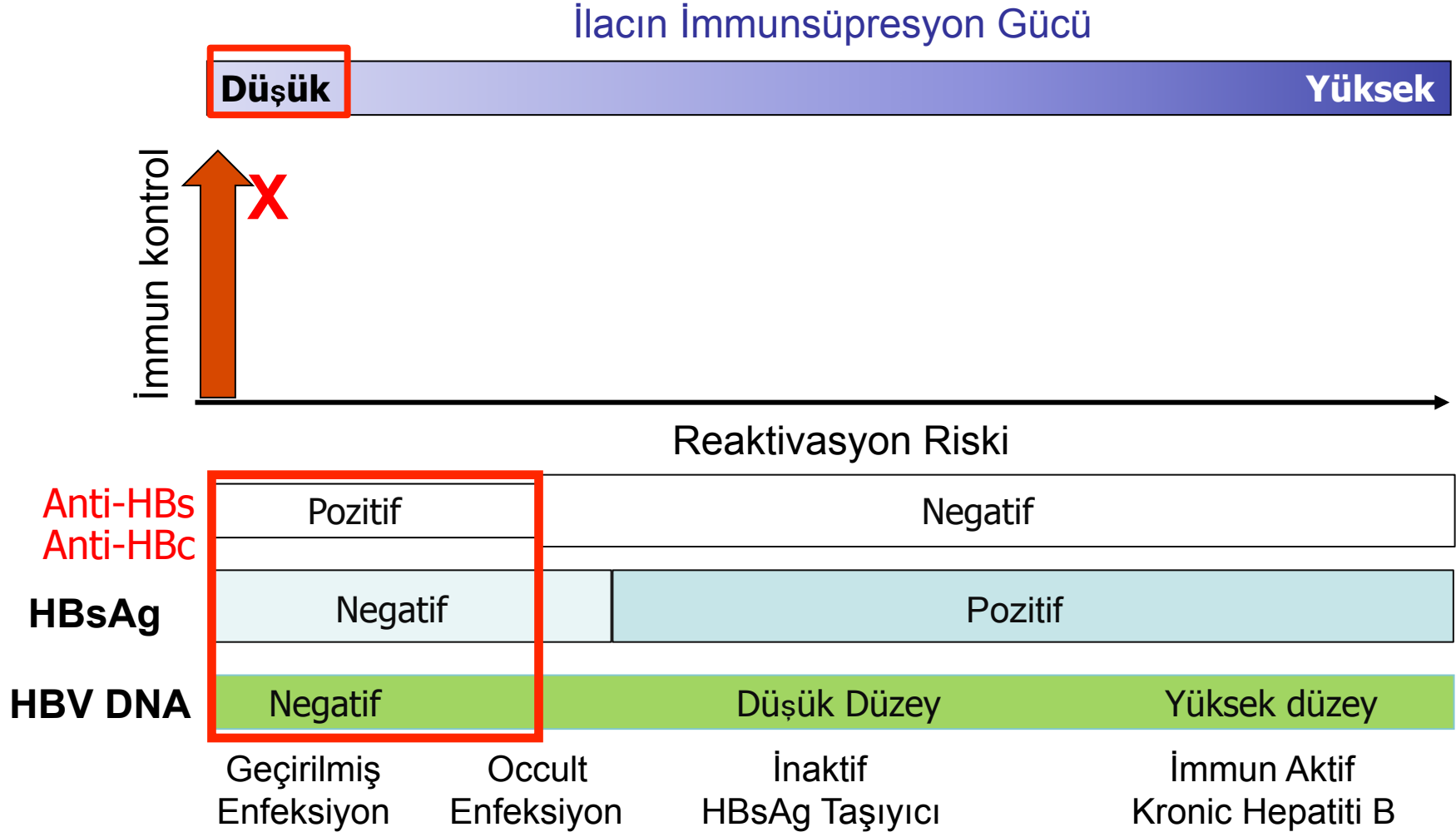


**Seroreversyon**      **HBsAg +**



HBV DNA + fakat HBsAg -

# HBV Reaktivasyon Riski Değerlendirmesi



Perrillo RP, et al. Gastroenterology. 2015;148:221-244.

Bessone F, et al. World J Hepatol. 2016;8:385-394.

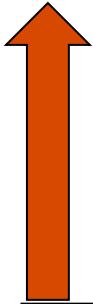
# HBV Reaktivasyon Riski Değerlendirmesi

İlacın İmmünsüpresyon Gücü

Düşük

Yüksek

İmmun kontrol



X

Reaktivasyon Riski

Anti-HBs  
Anti-HBc

Pozitif

Negatif

HBsAg

Negatif

Pozitif

HBV DNA

Negatif

Düşük Düzey

Yüksek düzey

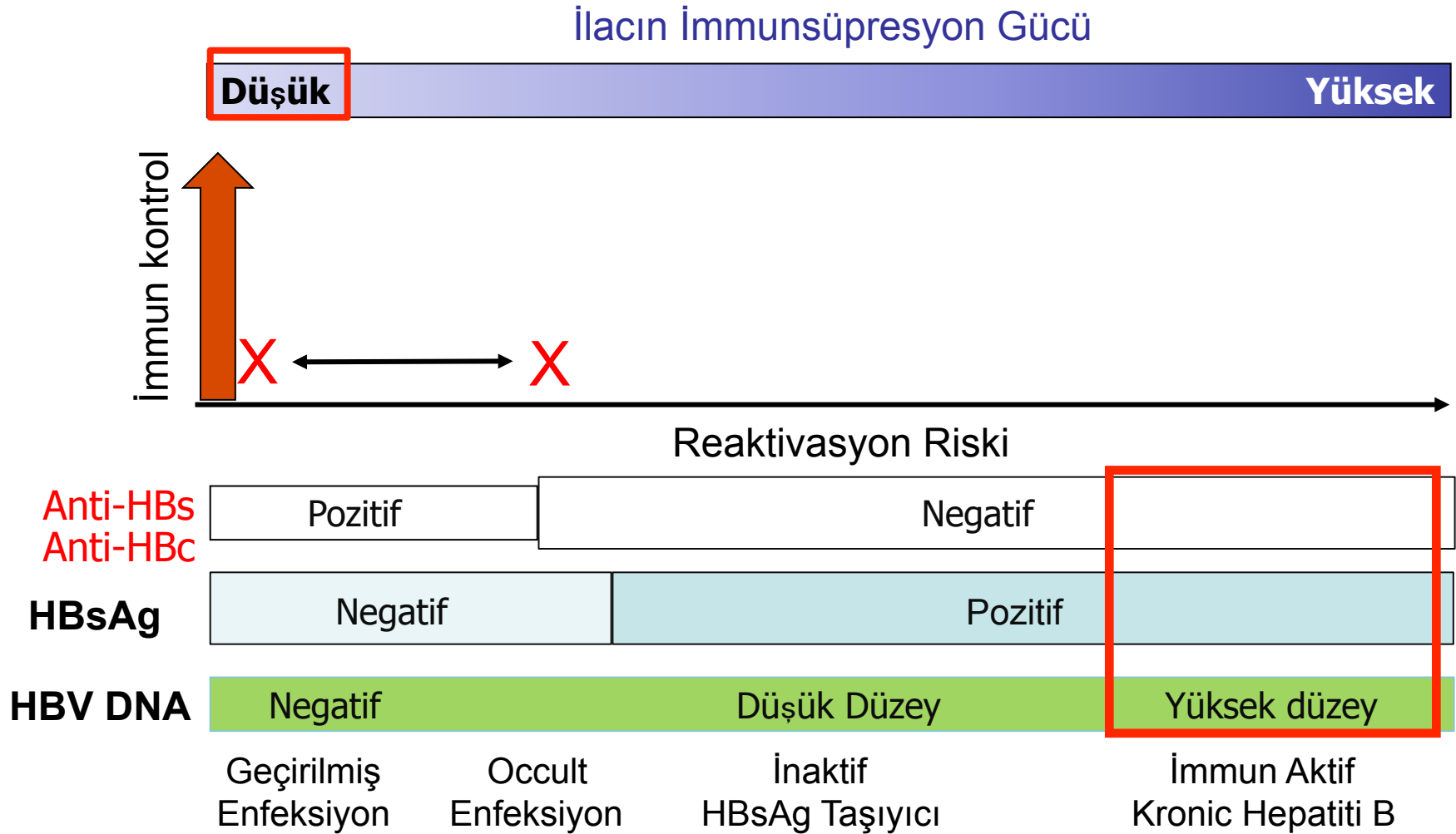
Geçirilmiş  
Enfeksiyon

Occult  
Enfeksiyon

İnaktif  
HBsAg Taşıyıcı

İmmun Aktif  
Kronik Hepatiti B

# HBV Reaktivasyon Riski Değerlendirmesi



Perrillo RP, et al. Gastroenterology. 2015;148:221-244.

Bessone F, et al. World J Hepatol. 2016;8:385-394.

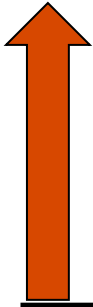
# HBV Reaktivasyon Riski Değerlendirmesi

İlacın İmmünsüpresyon Gücü

Düşük

Yüksek

İmmun kontrol



X

Reaktivasyon Riski

Anti-HBs  
Anti-HBc

Pozitif

Negatif

HBsAg

Negatif

Pozitif

HBV DNA

Negatif

Düşük Düzey

Yüksek düzey

Geçirilmiş  
Enfeksiyon

Occult  
Enfeksiyon

İnaktif  
HBsAg Taşıyıcı

İmmun Aktif  
Kronik Hepatiti B

Perrillo RP, et al. Gastroenterology. 2015;148:221-244.

Bessone F, et al. World J Hepatol. 2016;8:385-394.



# HBV Reaktivasyonuna Yol Açan Ajanlar

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	İmmüsupresif ajanlar (azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexate) İntra-artiküler kortikosteroidler 1 hafta süreli herhangi bir dozda oral steroid tedavisi	İmmüsupresif 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

# American Gastroenterological Association Institute Technical Review on Prevention and Treatment of Hepatitis B Virus Reactivation During Immunosuppressive Drug Therapy

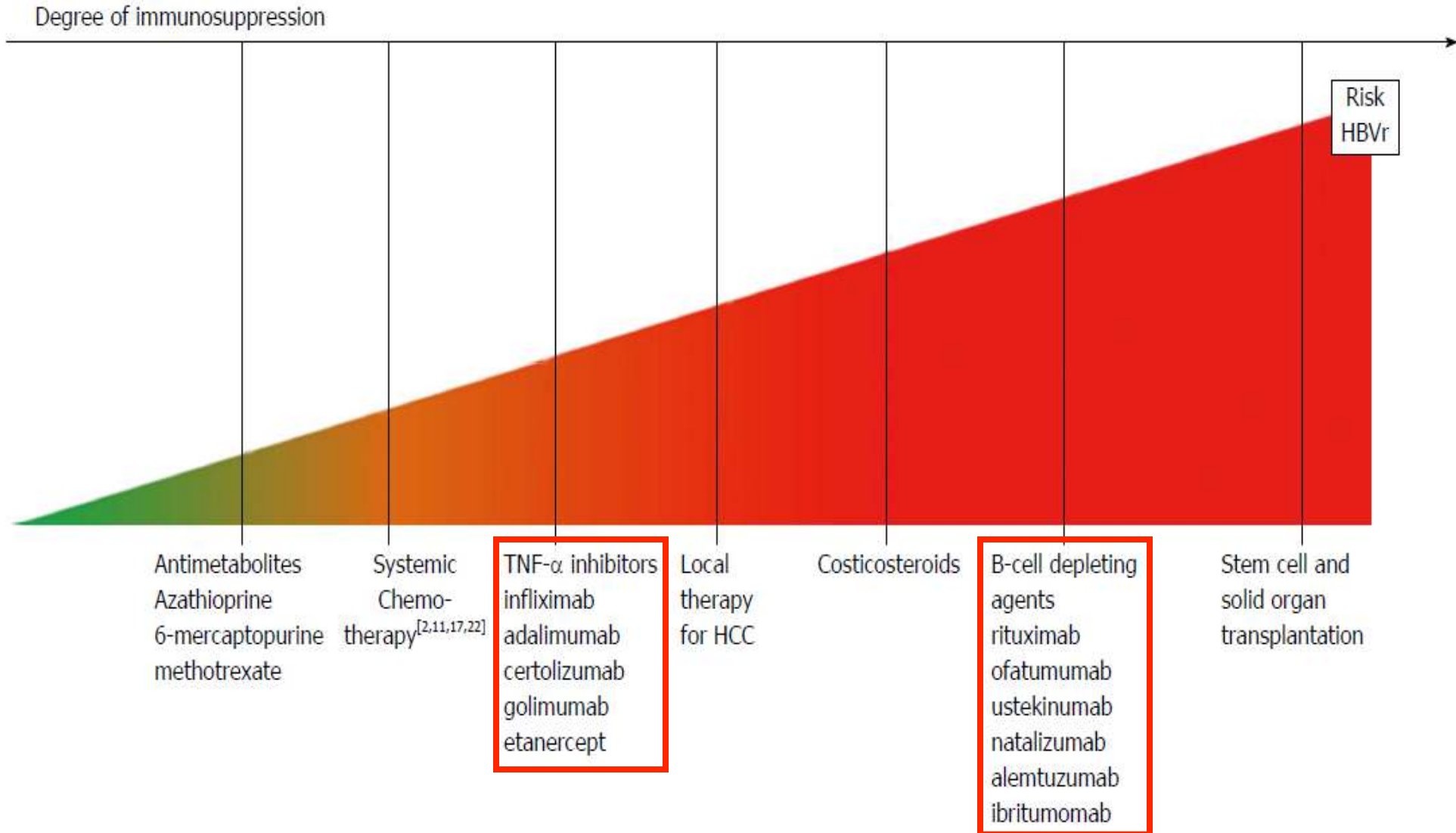


Robert P. Perrillo,<sup>1</sup> Robert Gish,<sup>2,3</sup> and Yngve T. Falck-Ytter<sup>4</sup>

*<sup>1</sup>Hepatology Division, Baylor University Medical Center, Department of Medicine, University of Texas Southwestern, Dallas, Texas; <sup>2</sup>Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, Stanford University, Palo Alto, California; <sup>3</sup>Hepatitis B Foundation, Doylestown, Pennsylvania; and <sup>4</sup>Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, Case and VA Medical Center, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio*

---

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



# İmmünsüpresif Tedavi Öncesi Kimler Taranmalı

- Tüm hastalar taranmalı
  - CDC, EASL ve APASL rehberleri
  - Bazı rehberler arasında farklılık var: AASLD, AGA, ve ASCO HBV reaktivasyon riskine göre taramayı önerir
- Tarama testleri
  - HBsAg
  - Anti-HBc
  - İlave olarak HBV DNA'yı kapsamalı
  - Anti HBs rutinde önerilmiyor- reaktivasyondaki rolü ??

Weinbaum CM, et al. MMWR Recomm Rep. 2008;57:1-20.  
EASL. J Hepatol. 2012;57:167-185. 3. Sarin SK, et al. Hepatol Int. 2016;10:1-98.  
Lok AS, et al. Hepatology. 2009;50:1-36.  
Reddy KR, et al. Gastroenterology. 2015;148:215-219.  
Hwang JP, et al. J Clin Oncol. 2015;33:2212-2220.

# Onkolog-Hematolog Anketi

- ABD' de 5342 hematolog ve onkologa gönderilen 8 soruluk bir ankete yanıt veren 265 kişi arasında
  - ✓ % 20 hiç tarama yapmamış
  - ✓ % 11 ara sıra ve rastgele tarama yapmış
  - ✓ % 38 risk faktörü veya hepatit öyküsü olanlara
  - ✓ % 30 eğer karaciğer fonksiyonları değişmişse
  - ✓ % 13 her hastada tarama yapmış

# Kanser Hastalarında Kemoterapi Öncesi HBV Açısından Yetersiz Tarama

- MD Anderson Kanser merkezinde 2004-2007 arasında KT alan yeni tanı almış kanser hastalarında (n:10729)
  - ✓ % 17 (n:1787) KT öncesi HBV açısından taranmıştır
  - ✓ % 8 (n:151) HBsAg (+) ve/veya anti HBc (+) idi
  - ✓ HBV risk faktörü olan hastaların % 20'sinden azında tarama yapılmıştır

# HBV Reaktivasyonu Açısından Hekimin Farkındalığı

- KT reçete eden hekimlere uygulanan bir anket çalışması
- KT/HBV Reaktivasyonu arasındaki ilişkinin farkında olma?  
% 80.7 vs % 19.3
- ✓ KT öncesi tarama?  
% 59 Mutlaka / % 18.1 Arasına / % 22.9 Hiçbir zaman
- ✓ Rutin taramalarda hangi testleri kullanırsınız?  
% 45.8 HBsAg  
% 31.3 HBsAg ve anti-HBs  
% 22.9 HBsAg, anti-HBc IgG ve anti-HBs



# Sub optimal tarama tedavi

- AASLD üyelerinin katıldığı, kanser kemoterapisi sırasında HBV rekativasyon çalışması (N = 188 hasta)
- Kemoterapi öncesi HBV taraması %53 (100/188)
  - Hematolojik malignitelerde-solid tm göre daha sık (%63 vs %29;  $P \leq .001$ )
  - **Rituximab** alanlarda daha sık (73% vs 56%;  $P = .06$ )

Karakteristik %	Vaka (N = 188)
Tarama türü	
■ HBsAg ve anti-HBc	39.9
■ Yalnız HBsAg	12.8
■ Yalnız Anti-HBc	0.5
■ Hiçbiri	31.9
■ Bilinmeyen	14.9
Antiviral tedavi	
■ Kemoterapi sonrası	72.9
■ Kemoterapi öncesi	9.6
■ Bilinmeyen	3.2



# HBVr İÇİN TEDAVİLER: Başlama Zamanı

**HBsAg-pozitif hastalarda, Rehberlerin çoğu profilaksi önermektedir.**

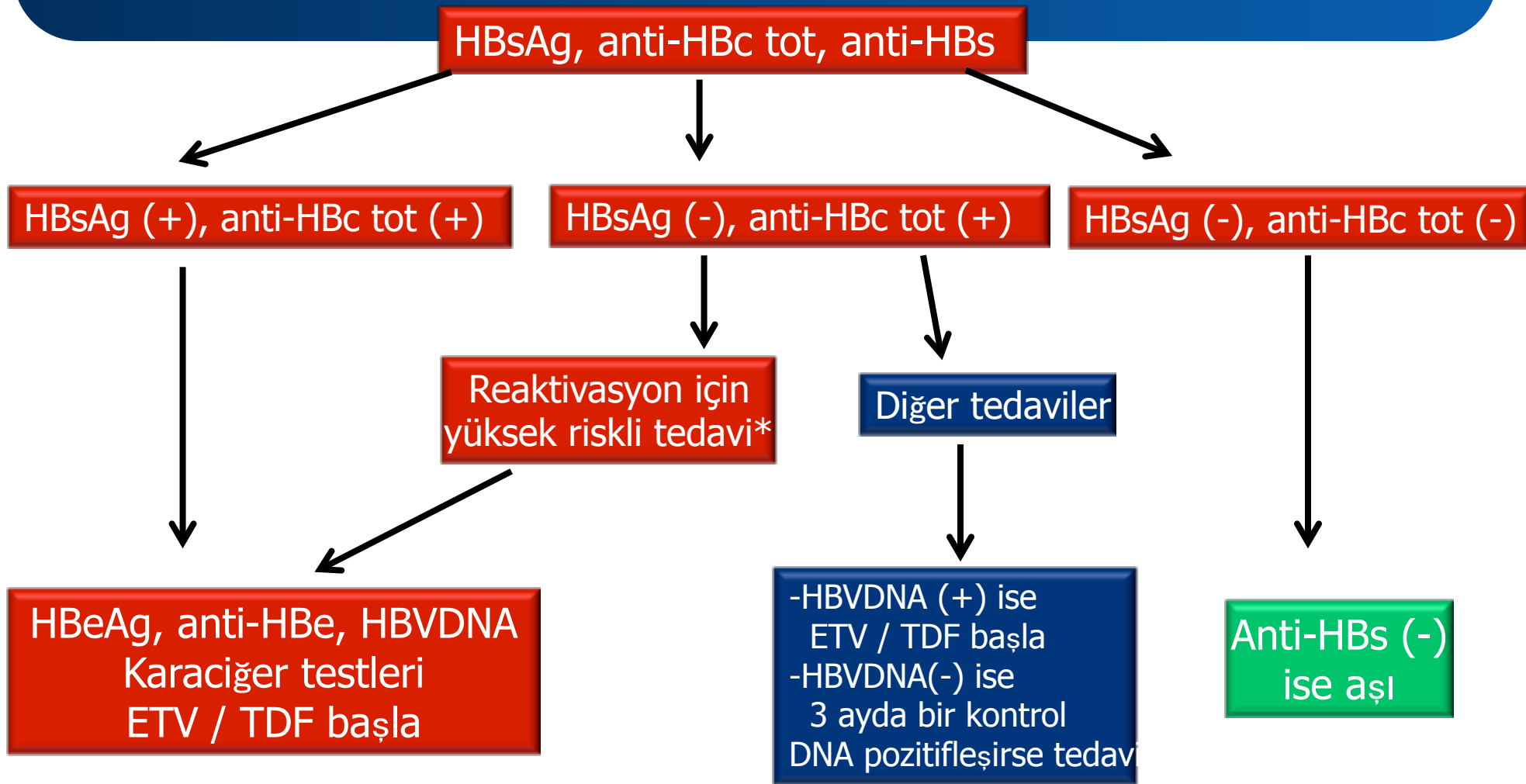
- **AASLD:** immünsüpresif tedavi ile birlikte
- **APASL:** kemoterapi başlamadan 1 hafta önce
- **EASL;** pre-emptif tedavi stratejisinden bahsetmekte olup HBV DNA düzeyinden bağımsız olarak diğer rehberlerdeki gibi IS tedavi esnasında antiviral verilmesini önermektedir.

KT den önce veya birlikte

# HBV Profilaksisi İçin İlaç Seçimi

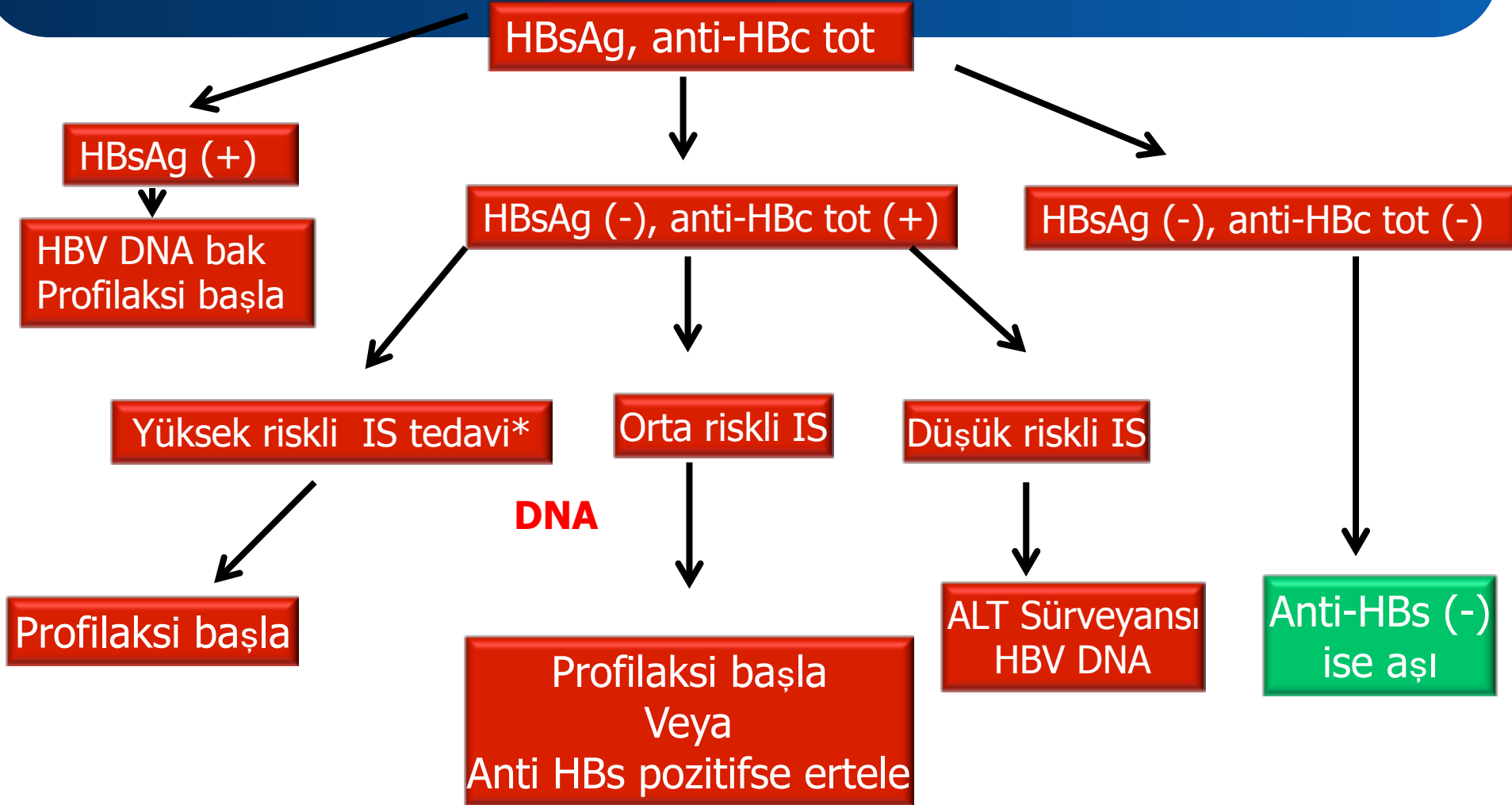
- Dirence karşı yüksek genetik bariyerli ilaç (**tenofovir, entekavir**) tercih edilir<sup>[1]</sup>
- Lamivudin dirençle ilişkilidir<sup>[1]</sup>
  - Entekavir profilaksisi randomize kontrollü çalışmada anlamlı derecede düşük rekativasyon insidansı ile ilişkili vs lamivudin <sup>[2]</sup>
- HBV tedavisinde Adefovir tenovire göre daha düşük potensli <sup>[3]</sup>
- Lamivudin +adefovir bir seçenek olabilir<sup>[4]</sup>

# Planlı İS ve KT



\*rituximab, ofatumumab, anti-TNF ajanlar (etanercept, adalimumab, certolizumab, infliximab), sitokin ve integrin inhibitörleri (abatacept, ustekinumab, natalizumab, vedolizumab), tirozin kinaz inhibitörleri (imatinib, nilotinib), antrasiklin deriveleri (doksorubisin, epirubisin) ve >10 mg prednisolon ≥4 hafta kullananlar, Hemopoetik stem cell nakli olanlar

# Planlı İS ve KT



# IS tedavi altında reaktivasyon

- Reaktivasyon saptanır saptanmaz antiviral tedavi başlanmalı
- Amaç karaciğer yetmezliğine gidişi önlemek
- Ciddi vakalarda transplant merkezi ile irtibat
- ALT ve PT normale dönene kadar en az aylık takip edilmeli
- Sonra her 3 ayda bir kontrol

# Düşük riskli-tedavi başlanmamış

- HBV DNA pozitifse aylık kontrol
- HBV DNA negatifse 3 ay arayla kontrol
- Reaktivasyon bulgusu olursa tedavi başlanmalı

# İmmunsupresif tedavi alanlarda tedavi süresi

## ■ Süre

- Rehberler arası farklılıklar var
- HBV DNA < 2000 IU IS tedaviden 6 ay sonra, > 2000 IU tedavi hedeflerine ulaşıldı ise (AASLD)  
[1]
- IS tedaviden 6 ay sonra, 12+ ay B-hücre–baskılayan ajanlar kullanıldı ise (AGA, ASCO)<sup>[2,3]</sup>
- IS tedaviden 12 ay sonra (EASL, APASL)<sup>[4,5]</sup>

# Sonuçlar I

- Biyolojik ajanların farklı endikasyonlar ile kullanımına bağlı gelişen enfeksiyonlar sıklıdır
- Biyolojik ajan tedavisi başlanmadan önce hastalar enfeksiyon hastalıklarına konsülte edilmelidir
- Enfeksiyon hastalıkları uzmanları bu konuda yeterli bilgi ve donanıma sahip olmalıdır
- Aşılanabilecek hastalar aşı uygulaması yapılmalıdır
  - Hepatit B
  - HZV
  - Pnömonokok
  - Grip



# Sonuçlar II

- En ciddi seyredenler tüberküloz ve hepatit B reaktivasyonudur
- Bu hastalıklara yönelik gerekli taramalar ve profilaksi (gerekli ise) yapıldıktan sonra biyolojik ajanla tedaviye başlanmalıdır
- Tedavi altında gelişen ciddi enfeksiyonlarda biyolojik ajan tedavisine ara verilmelidir
- Hastalara eğitim verilmelidir
- Hastalar multidisipliner takip edilmelidir

**TEŞEKKÜR EDERİM**