

İMMÜNSÜPRESİF HASTADA HBV REAKTİVASYONU YÖNETİMİ

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

HBV Reaktivasyonu

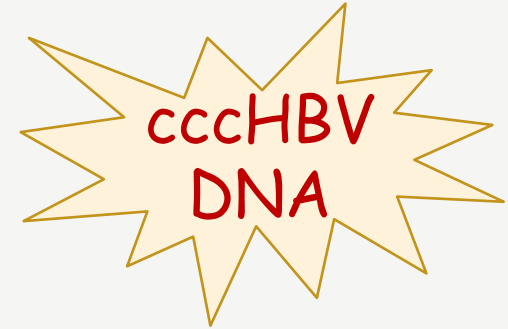
- İnaktif ya da "düzelmış" HBV enfeksiyonlu hastada, immün kontrolün kaybı
- İmmün rekonstitüsyon sırasında ve/veya sonrasında karaciğer hasarı ile birlikte VY saptanması ya da artışı
- Subklinik → Ciddi/Fatal hepatit
- HBV DNA artışı ve/veya HBeAg dönüşümü
- ALT artışı (hafif veya dramatik)
- Antiviral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

HBV Reaktivasyonu

❖ %14-67 sıklıkla

- ✓ Hemato-onkolojik malignite
 - Lenfoma; %44 HBV reaktivasyonu (Yeo et al)

- ✓ Kök hücre nakli olanlarda
 - Lau et al > %50
 - Ho et al %60



Hoofnagle J, et al. Ann Intern Med 1982
Steinberg J, et al. J Med Virol 2000
Lubel JS, et al. J Gastroenterol Hepatol 2010

Hbv reaktivasyonuna neden olduğu rapor edilen İlaç grupları

| Sınıf | İlaçlar |
|---------------------------|---|
| 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 |
| Diđerleri | kolaspaz, dosetaksel, etoposid, fludarabin, folinik asit, interferon, prokarbazin |

Hbv reaktivasyonunun farkedilmesinde gecikme ve sonuçları

Hepatit

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

Kemoterapinin kesilmesi

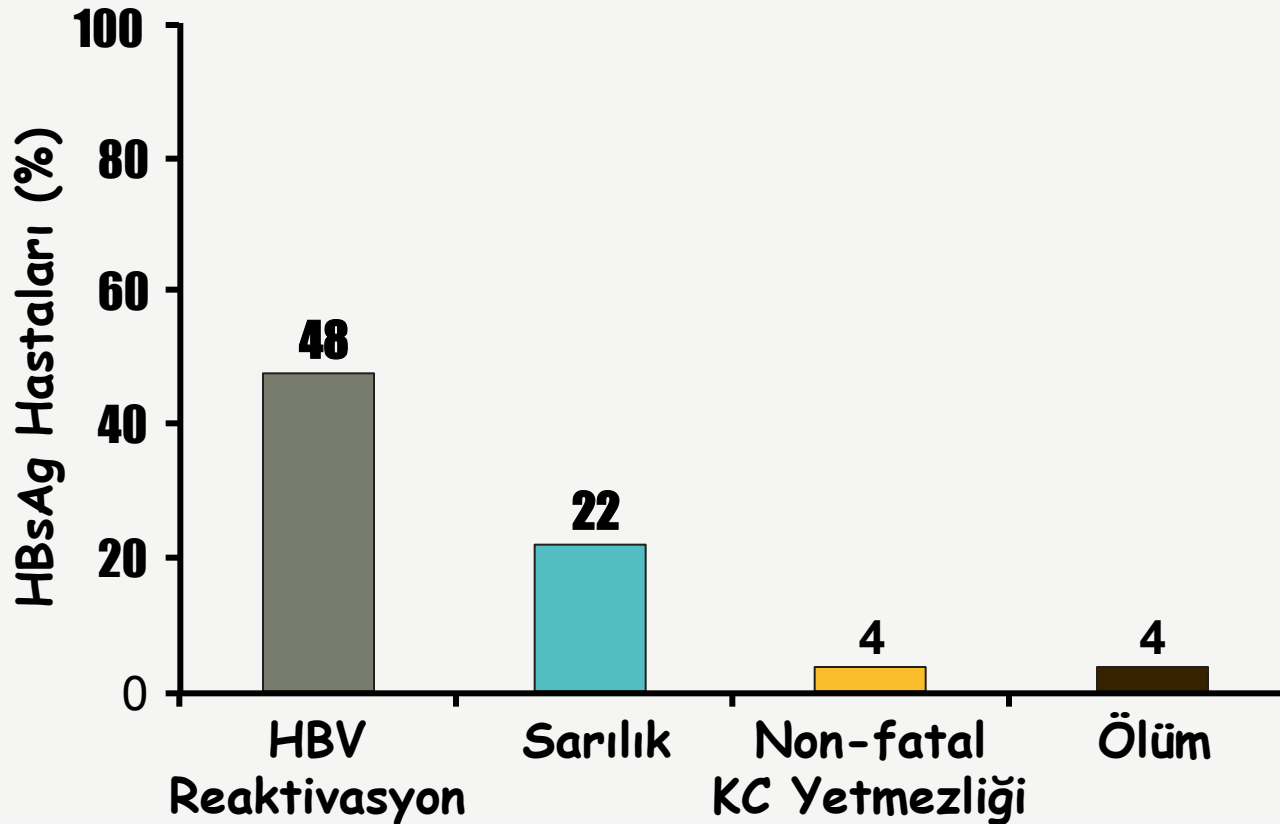
- Kanser seyriinin kötüleşmesi

solİd tümörlerde reaktİvasyon

- KT alan HBsAg (+) meme ca hastası;
- HBV ilişkili akut hepatit %21
- Dikkatli HBV DNA takibi ile %41 reaktivasyon
- ALT piki sırasında HBV DNA saptanmayabilir
- Diğer solid tm lerde kısıtlı veri
- %35 KT'ye ara verme
- %35 KT'nin erken kesilmesi

Hematolojik MalİgnİTe: daha büyük rİsk

CHOP alan NHL'li 100 hasta; 27 HBsAg pozitif

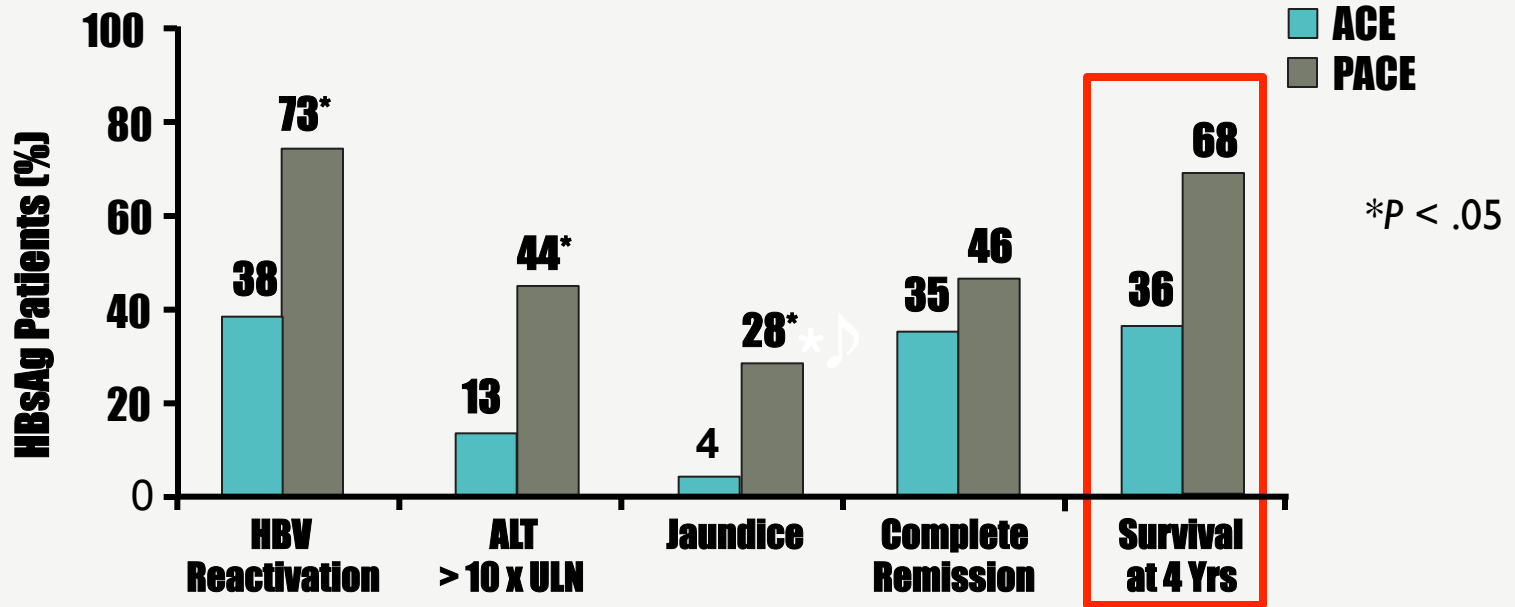


HBV reaktİvasyonu İÇİN Rİsk FaKtÖrlerİ

- Malignensi
 - NHL
 - Meme ca
 - Hematolojik maligniteler/KIT
- Kemoterapi
 - Prednizon, antrasiklinler, rituksimab
 - İmmünsüpresyon potansiyelleri
- Virüs özellikleri
 - HBV DNA > 3×10^5 kopya/mL
 - HBeAg pozitifliği
 - HBsAg pozitifliği
 - *Occult* HBV enfeksiyonu
- Demografik özellik
 - Erkek > kadın
 - Genç yaş
 - Yüksek ALT

Steroidler HBV Reaktivasyon riskini artırır

- NHL'li 50 hasta (HBsAg pozitif) randomize edilmiş; epirubisin, siklofosfamid ve etoposid (ACE) ± prednizolon (P)



Prednizolon HBV reaktivasyon risk ve şiddetini artırıyor ancak NHL sonlanımını iyileştiriyor




HBV taraması

Kİmler HBsAg açısından taranmalı?

- 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.



Hbv reaktivasyonunda özel durumlar

İzole Anti-HBc Pozitifliği



- Reaktivasyon riski
 - Solid tümör rejimlerinde çok düşük risk
 - Aşağıdaki tedavilerde preemtif tedavi düşünülmelidir:
 - Rituximab
 - Kİ veya Kök Hücre transplantasyonu

HBsAg negatif olduğu durumlarda HBV DNA pozitifliği ve/veya Anti HBc pozitifliği durumlarında İmmünsüpresif ilaç tedavisi veya sitotoksik kemoterapi veya monoklonal antikor tedavisi uygulanmakta olan hastalara ALT yüksekliği ve karaciğer biyopsisi koşulu aranmaksızın lamivudin kullanılabilir. Söz konusu tedavilerin bitiminden sonraki en fazla 12 ay boyunca da LAM kullanılabilir

Rituximab: Özel bir 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 immun kontrolün kaybına bağlı HBsAg nin yeniden görünümü

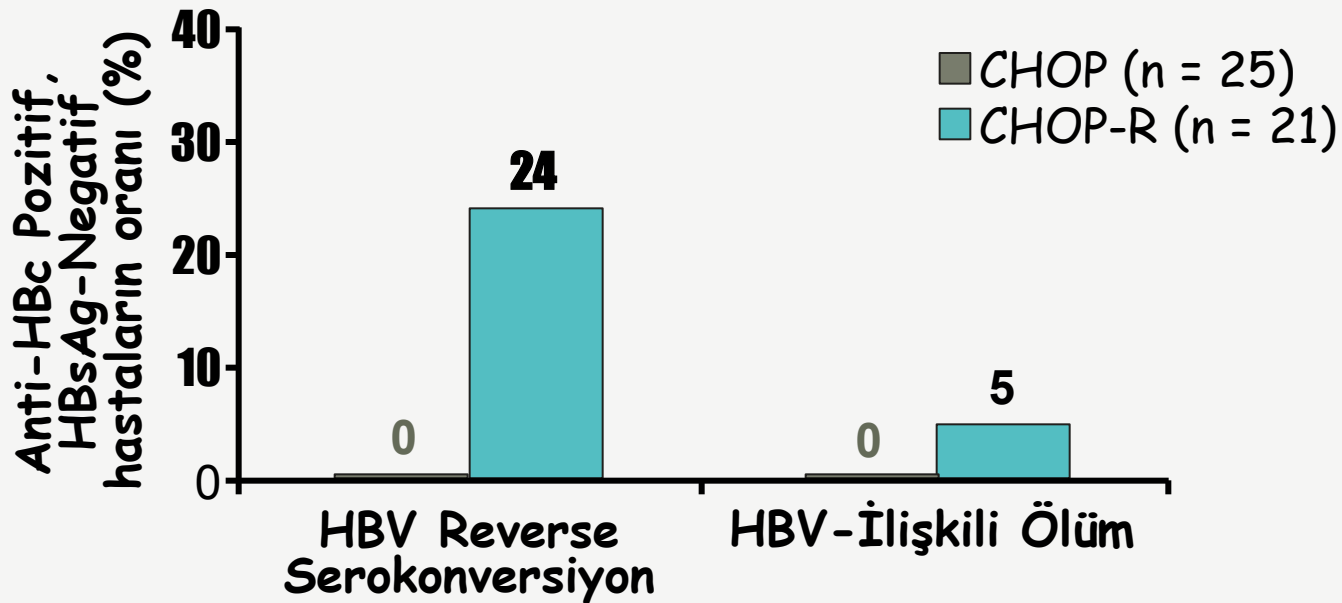
Yeo W, et al. Hepatology. 2006;43:209-220.

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

HBsAg negatif hastalarda Rituksimab ile HBV Reaktivasyonu

Diffüz Büyük B-Hücreli lenfomalı hastalar

- CHOP veya CHOP-R ile tedavi edilen HBsAg-negatif, anti-HBc-
pozitif hastalar



Rİtuksİmab alan Antİ-HBc Pozİtİf hastaların yönetİmİ

- Konsensus yok, sınırlı bilgi var
- Seçenekler
 - KT den önce antiviral başla
 - KT sırasında sıkı HBV DNA izlemi yap... HBV DNA pozitifleşirse tedaviye başla
 - KT sırasında sıkı HBsAg izlemi yap... Pozitifleşirse tedaviye başla
 - HBsAg ve HBV DNA'yı birlikte izle

Kemik İliği Transplantasyonu

- Yüksek oranda reaktivasyon (HBsAg pozitif)
 - %30-50'e kadar^[1] → Preemptif tedavi gerekir
 - Uzun süreli komplikasyon: %10'unda siroz^[2]
- Anti-HBc pozitif ise reverse serokonversiyon sık^[3]
 - %3-70'e kadar HBsAg pozitifleşebilir → Preemptif antiviral kullan
 - Çok geç meydana gelebilir
- Vericinin HBV durumu önemlidir^[1,4]
 - Doğal immuniteye sahip ise (anti-HBs, anti-HBc): HBsAg yi temizleyebilir
 - Aşılanmış ise (anti-HBs): Muhtemelen kısmi koruma

1. Lau GK, et al. Bone Marrow Transplant. 1997;19:795-799. 2. Hui CK, et al. Blood. 2005;106:464-469.

3. Onozawa M, et al. Transplantation. 2005;79:616-619. 4. Lau GK, et al. J Infect Dis. 1998;178:1585-1591.

AllojeneİK KİT alıcılarında posttransplant KC hastalığının sebepleri;

- GVHD %33-40
- İlaç hepatotoksisitesi %19-30
- Viral hepatit %7-15

Karaciğer Nakli Öncesi Dönemde Profilaktik Yaklaşım

- Karaciğer nakli yapılacak tüm HBsAg pozitif hastalara, nakil öncesi dönemde nukleoz(t)id analoglarıyla tedavi önerilmekte
- İlk seçenek olarak da dirence karşı genetik bariyeri yüksek olan entekavir veya tenofovir

Nakil Sonrası Dönemde Profilaktik Yaklaşım

- HBV enfeksiyonu nüksü, en az 6 ay boyunca serum anti-HBs düzeylerinin 100 IU/ml üzerinde tutulmasıyla önlenebilmekte
- Profilakside HBIG ile bir NA'nun birlikte kullanılması önerilmekte
- HBIG ve entekavir ya da tenofovir kombinasyonlarıyla nüks oranlarının daha düşük olduğu bilinmekte
- Profilaksinin ömür boyu verilmesi ise standard bir yaklaşım

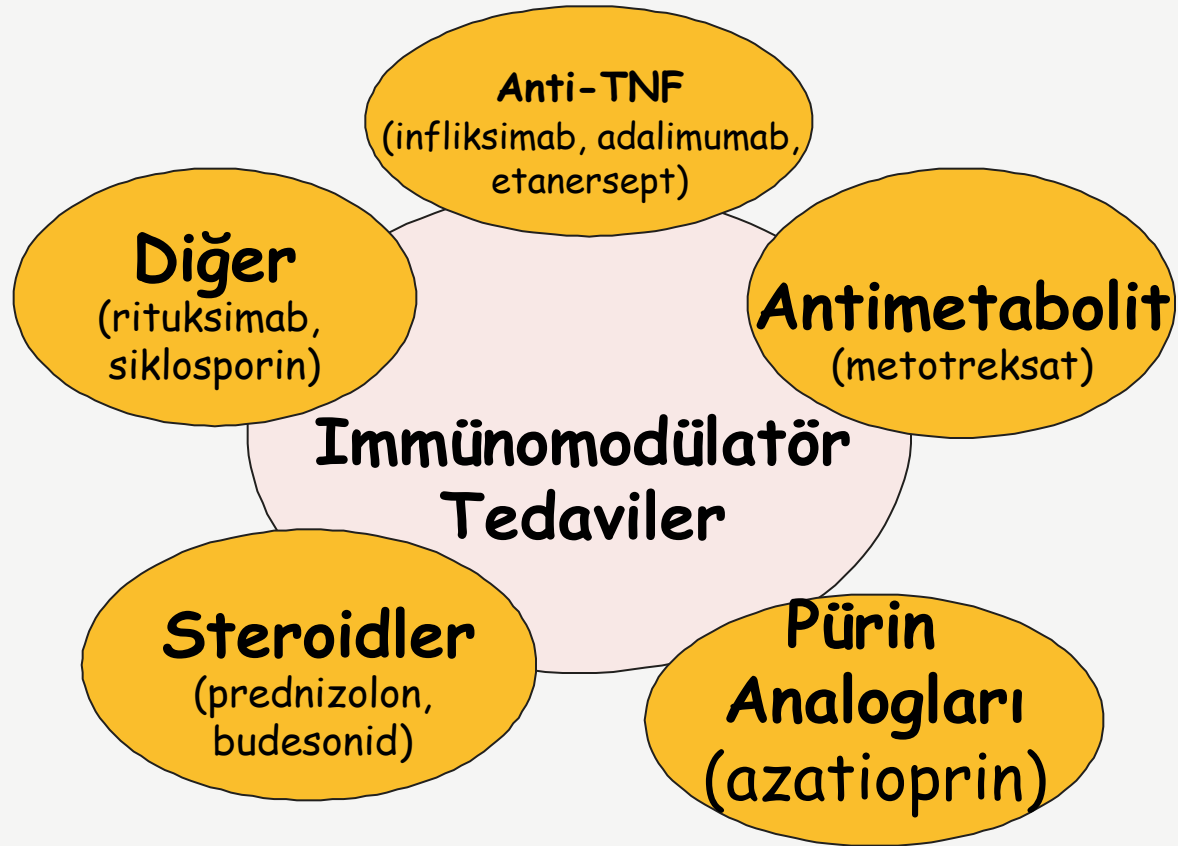
Karaciğer Dışı Solİd Organ Nakİlİ Alıcılarında Profİlaksi

- HBsAg (+) hastalarda, nakil öncesi dönemde antiviral tedavi başlanmalı ve immünsüpresyon süresi boyunca uygulanmalı
- HBV'ye karşı immünitesi olmayan hastalar nakil öncesi dönemde mutlaka üç doz tamamlanacak şekilde aşılanmalı
- HBsAg negatif, anti-HBc ve anti-HBs (+) alıcılarda rutin olarak antiviral tedavi önerilmez
HBV DNA düzeylerinde artış varsa tedavi önerilmeli

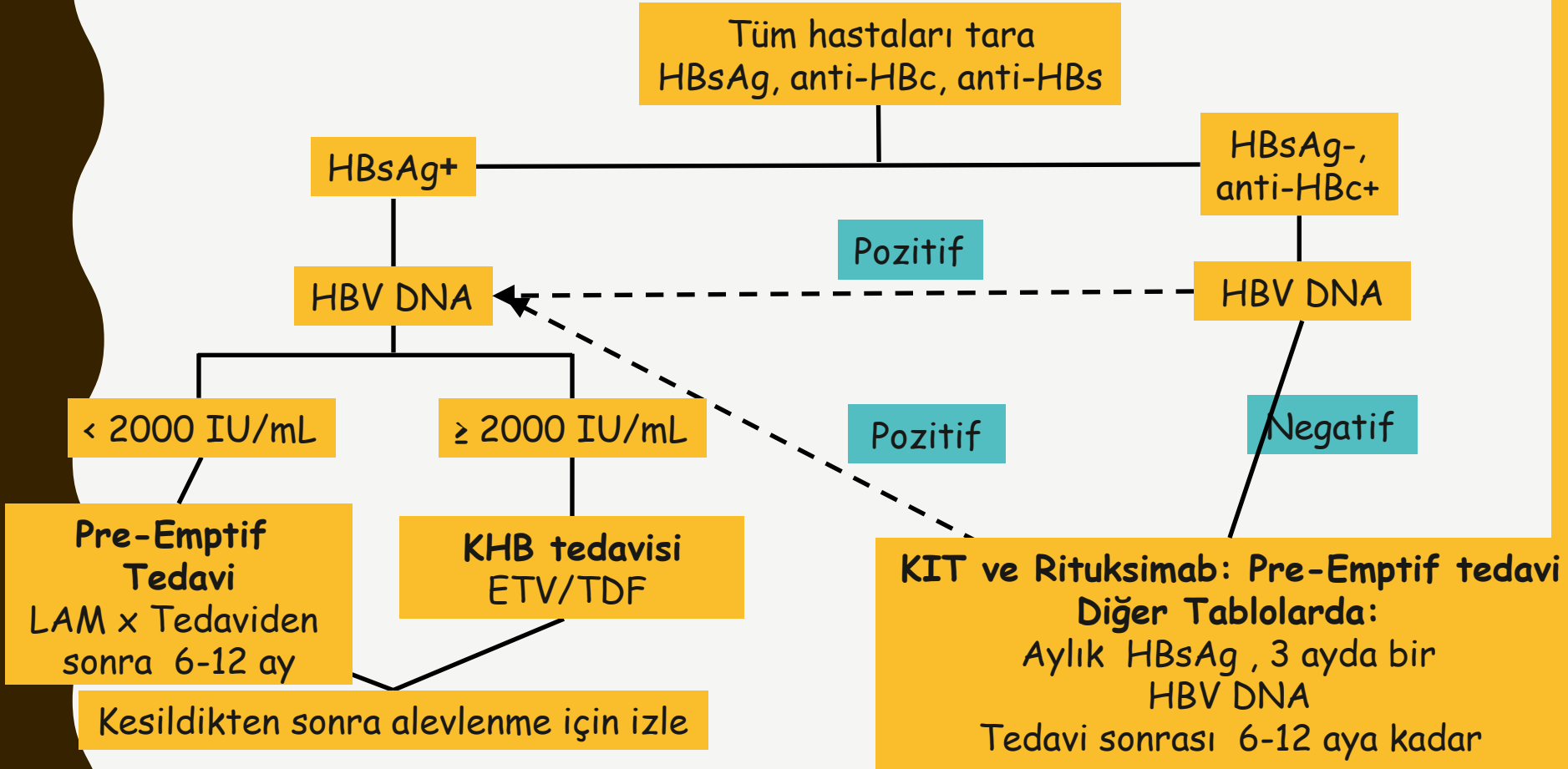
Dİğer alanlarda HBV Reaktİvasyonu


- 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
- HBsAg-pozitif hastalara antiviral tedavi verilmeli
- Sadece anti-HBc pozitif hastaların yönetimi net değil

İmmünomodülatör İlaçlar ve HBV reaktİvasyonu



Algorİtma

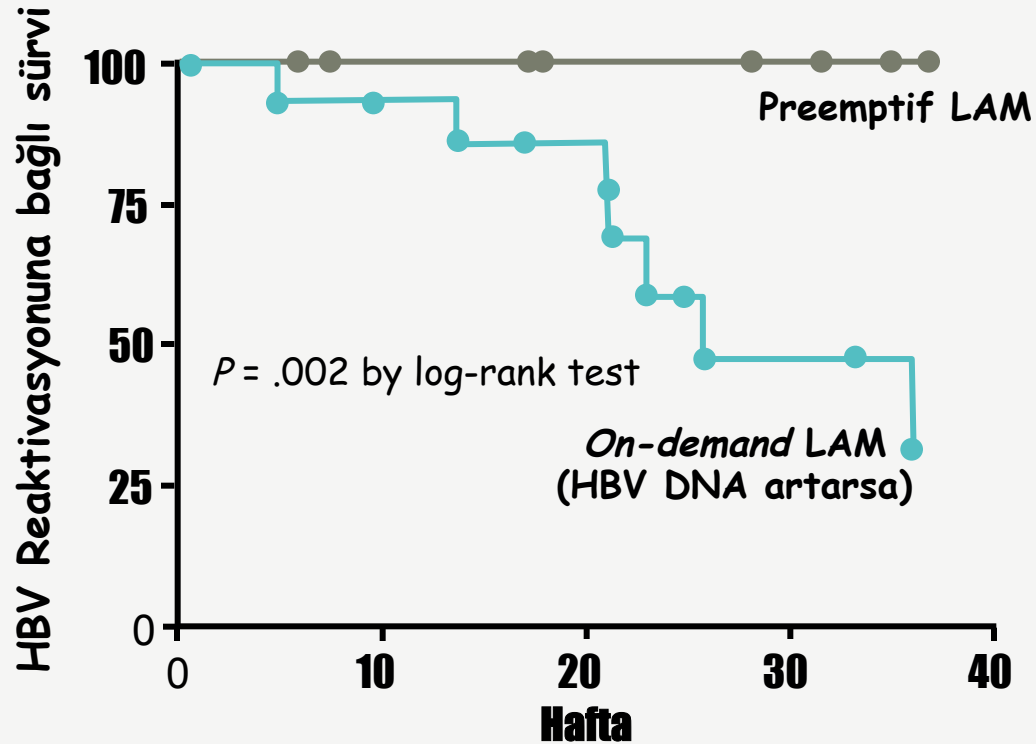




Hbv reaktivasyonunun tedavisi ve önlenmesi

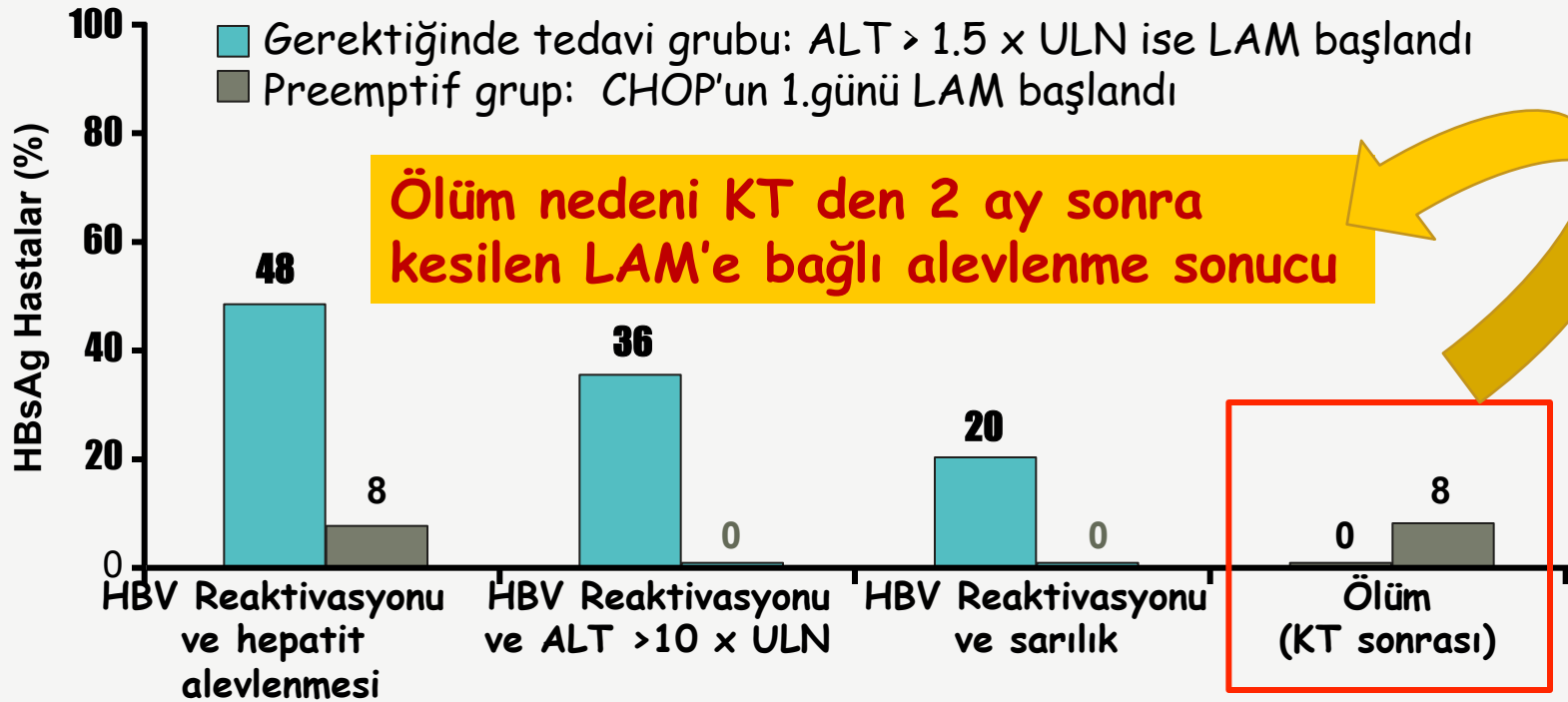
Preemptif Lamivudin kullanımı

- Yüksek-Doz KT alan lenfomalı HBsAg-pozitif hastalara
- Randomizasyon: "preemptive" vs "HBV DNA artışı takiben" lamivudin



Preemptif antivirallerin değeri

- CHOP ile tedavi edilen HBsAg-pozitif NHL hastaları
- Randomizasyon: "preemptif" vs "gerektiğinde" lamivudin



Preemptif antiviraller HBV reaktivasyonunu azaltır

Antiviral tedavinin seçimi ve izlemi

- HBV DNA düzeyine göre seçim
 - HBV DNA < 2000 IU/mL: Lamivudin veya Telbivudin
 - HBV DNA > 2000 IU/mL: Entekavir veya Tenofovir
- Tedavi süresine göre seçim
 - > 12 ay: Entekavir veya Tenofovir
- HBV DNA ve ALT 3 ayda bir izlenir

Antiviral tedavinin zamanlaması

- Ne zaman başlayalım?
 - KT den önce veya birlikte
- Ne zaman durduralım?
 - Başlangıç HBV DNA > 2000 IU/mL: Kronik Hepatit B tedavisi gibidir. Alevlenme riski yüksektir.
 - Başlangıç HBV DNA < 2000 IU/mL
 - KT sonrası 6-12.aylarda kesilebilir
- Kesilme sonrası alevlenmeler açısından aylık HBV DNA ve ALT kontrolü (6 ay)

Hangi İlaç İle Proflaksi?

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

ETV / LAM Proflaksilerinin Etkinliklerinin R-CHOP Tedavisİ 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 |

Oral Antiviral Tercihİ

Entekavir

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

Tenofovir

- Tedavi sırasında gebe kalma olasılığı olan genç kadınlarda



SUT

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

İmmünsÜpresif İlaç 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.

Özet

- HBV reaktivasyonu HBsAg (+) olanlarda sık, ancak izole anti HBc (+) olanlarda da görülmekte
- HBsAg ve/veya antiHBc (+) hastalar sıklıkla asemptomatik
- Hepatit serolojik testleri ucuz ve ulaşılabilir
- HBV reaktivasyonunun önlenmesi için etkili tedavi var **ANCAK tedaviye erken** başlanması şart

TEŞEKKÜRLER

