

İmmünsüpresif Hastalarda Hepatit

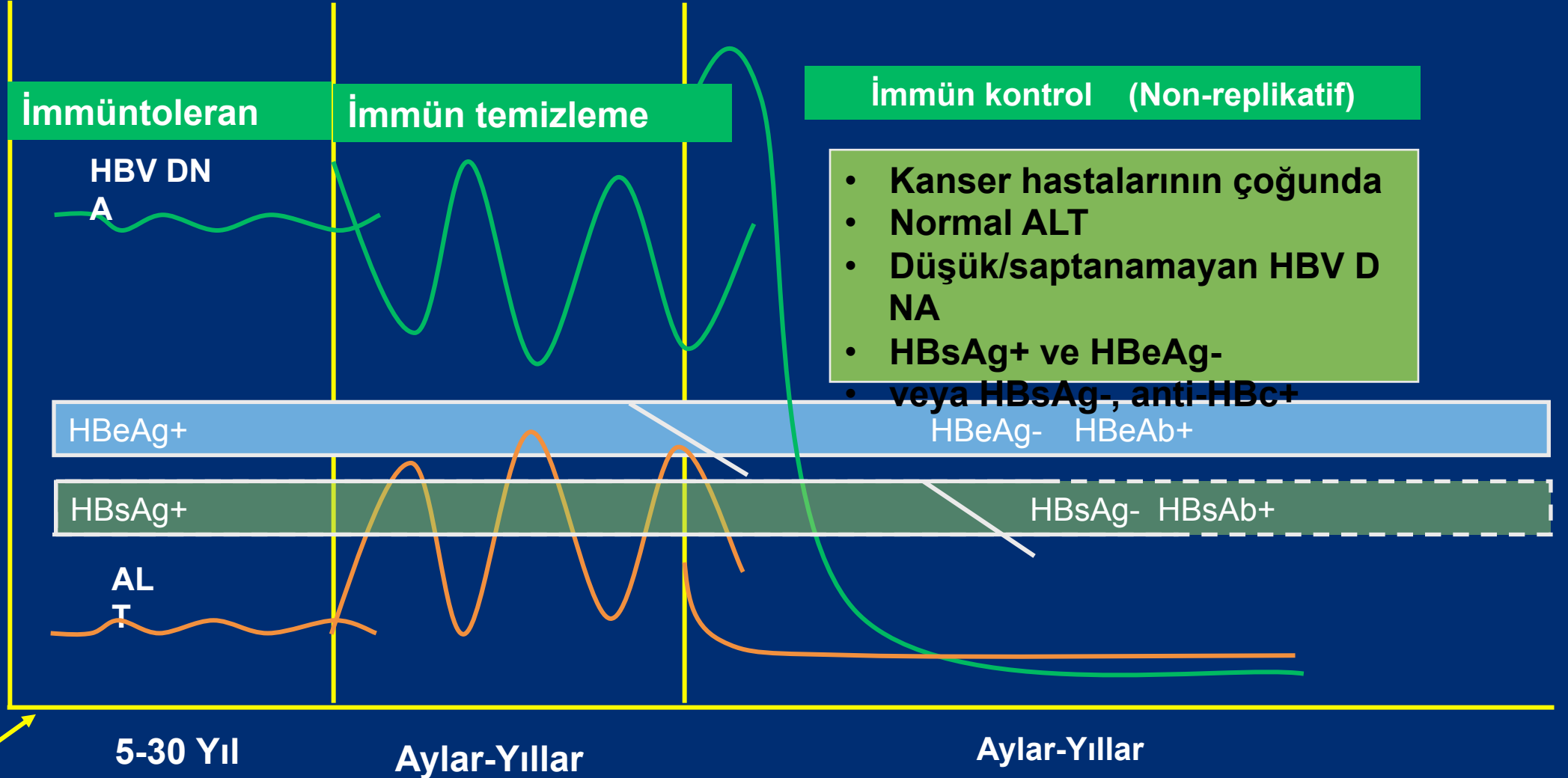
İlhami Çelik

Hepatit B ve immünsüpresyon

- Kronik hepatit B yüzey antijeni taşıyan kişiler (HBsAg+), immünsüpresif tedaviye maruz kaldıklarında yüksek oranda hepatit B virus re-aktivasyonu (HBVr) riski ile karşı karşıyadırlar.
- Bu hastalarda immün kontrolün kaybı **HBV replikasyonunda artışla** kendini gösterir.
- Çok sayıda ve daha güçlü immünsüpresif ilacın kullanıma girmesiyle HBVr insidansında artış gözlenmektedir.

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;148:221–244.e3

HBV İnfeksiyonunda Doğal Gidiş



- Kanser hastalarının çoğunda
- Normal ALT
- Düşük/saptanamayan HBV D NA
- HBsAg+ ve HBeAg-
- veya HBsAg-, anti-HBc+

İnfeksiyonun alınması

KONAK VE VİRAL ETKİLEŞİM: HBVr Klinik Görünümler

- HBV infeksiyonunda hepatosellüler inflamasyon ve hasarın, direkt olarak konak immün yanıtının şiddeti ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.
- İmmün toleran dönemin başında, yüksek düzeyde viral replikasyon saptanmasına rağmen bununla ilişkili karaciğer hasarı bulunmaz.
- İmmün sistem olgunlaştıkça, infekte kişi immün klirens dönemine girer.

Martin ST, Am J Transplant. 2014 Apr; 14(4):788-96

Lubel JS, Angus PW. Hepatitis B reactivation in patients receiving cytotoxic chemotherapy: diagnosis and management.. J Gastroenterol Hepatol. 2010 May; 25(5):864-71.

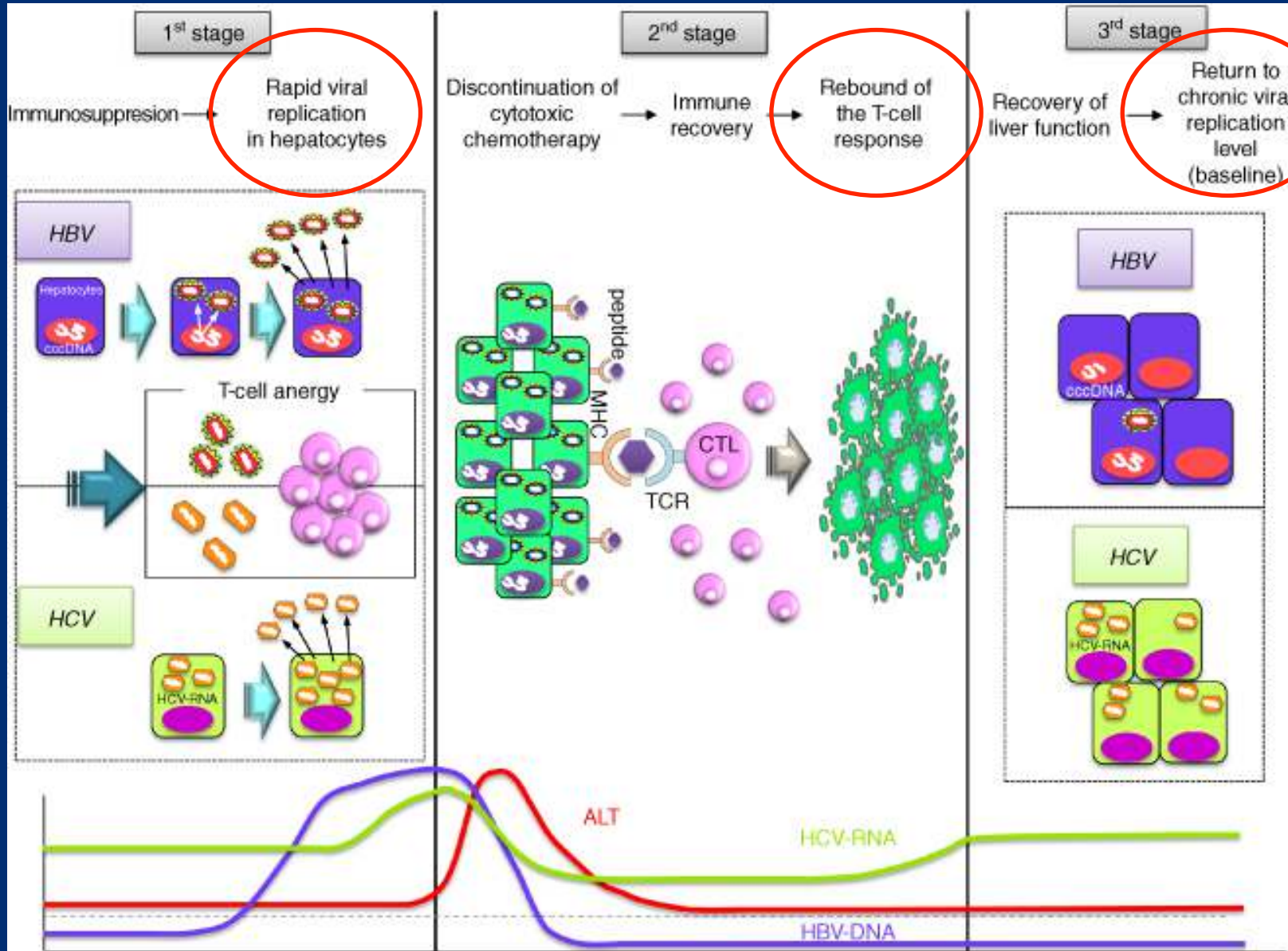
KONAK VE VİRAL ETKİLEŞİM: HBVr Klinik Görünümler

- Bu dönemde HBV infekte ile hepatositler bağışıklık sisteminin hedefi haline gelirler,
- Sitotoksik T lenfositlerce saldırıya uğrarlar;
 - ✓ hepatik alevlenme gelişir.
- Hastaların çoğunda immün sistem viremiyi kontrol altına alır;
 - HBe antijeni klirensi,
 - HBV DNA düzeylerinde baskılanma ve
 - Karaciğer enzimlerinde normale dönüş şeklinde gözlenir.

KONAK VE VİRAL ETKİLEŞİM: HBVr Klinik Görünümler

- İmmun kontrol aşaması genellikle kalıcıdır;
 - Ancak iyatrojenik ya da doğal IS;
 - bağışıklık sisteminde kontrolün kaybolmasına neden olur ve
 - hepatositlerde HBV replikasyonuna yol açar.
- Bağışıklığın yeniden düzelmeye içerisinde girmesi, virusun temizlenmesi amacıyla hepatositlerin tekrar hedef haline gelmesi demektir

İmmünomodülatuar sistemik kemoterapi sonrası hepatit B ve C viruslarında reaktivasyon

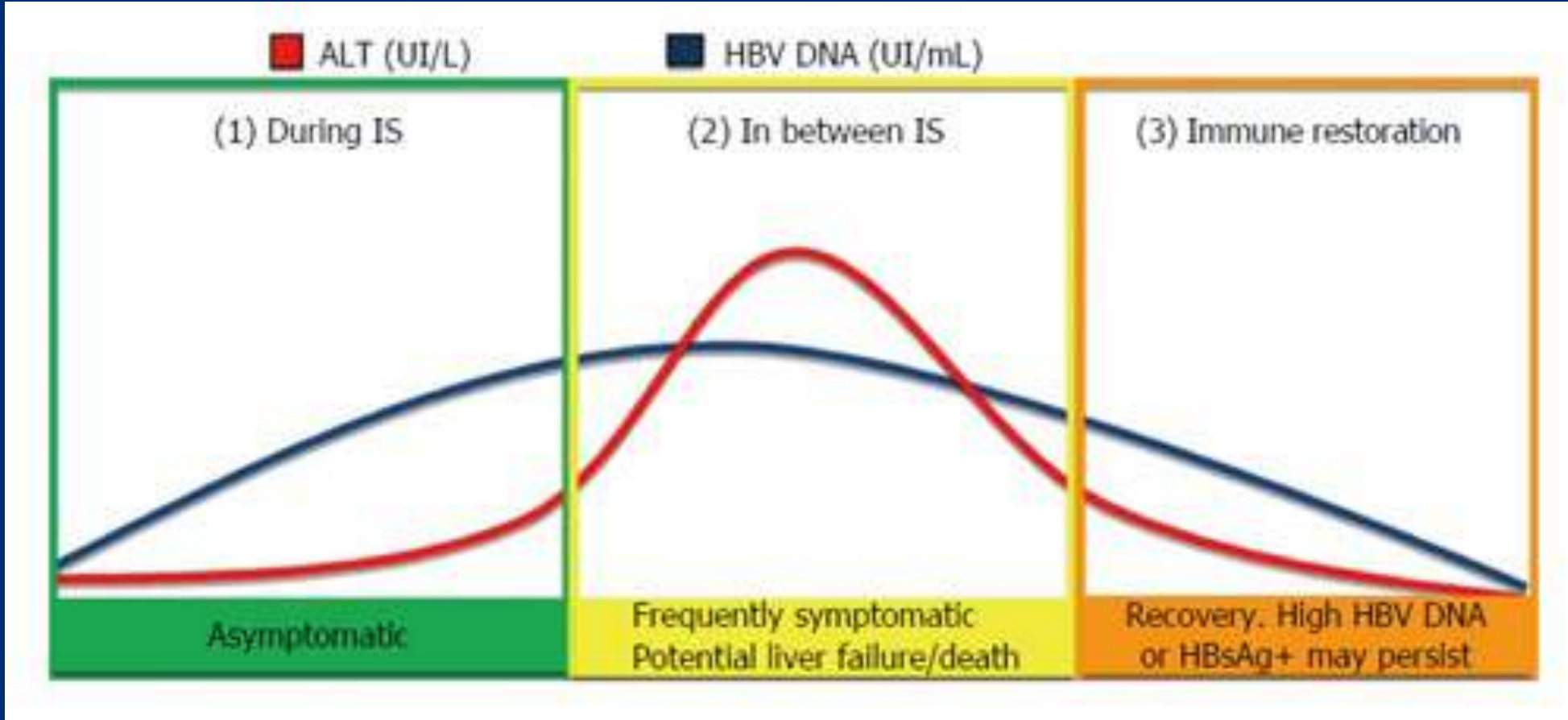


Hepatology Research

Volume 43, Issue 2, pages
113-121, 27 NOV 2012 DOI:
10.1111/hepr.12014

[http://onlinelibrary.wiley.com/
doi/10.1111/hepr.12014/
full#hepr12014-fig-0001](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hepr.12014/full#hepr12014-fig-0001)

HBVr 3 aşamada gerçekleşir.



Hepatit B reaktivasyon dönemleri.

1. Başlangıçta, HBV DNA düzeylerinde artış gözlenir, bu dönemde genellikle belirti gözlenmez.
2. İkinci dönemde hem ALT hem de HBV DNA artar; sıklıkla semptomatiktir ve belirtiler ciddi olabilir.
3. Üçüncü fazda iyileşme saptanır. HBsAg (tekrar ortaya çıkmırsa) HBV DNA artışı

KONAK VE VİRAL ETKİLEŞİM: HBVr Klinik görünümüleri

- Reaktivasyon riski IS'un süresi ve yoğunluk derecesi ile doğru orantılıdır.
- Reaktivasyon spesifik T-hücre kontrolünün ortadan kalkması nedeni ile indirekt;
- HBV genomundaki glukortikoid yanıtı genetik elemanların stimülasyonu sonucu HBV gen ekspresyonu artışına bağlı olarak direkt ortaya çıkabilir.

Hwang JP, Barbo AG, Perrillo RP. J Viral Hepat. 2015; 22(3):346-52.

Hwang JP, Lok AS. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2014; 11(4):209-19.

HBVr Tanımları: Heterojen Bir Grup

- EASL, APASL, AASLD gibi rehberler arasında ortak görüş yok; ancak AASLD 2013'te şu tanımlamalar yapılmıştır;
- HBV Replikasyonu;
- Daha önce stabil ya da saptanamayan HBV DNA düzeylerine sahip bir hastada;
 - HBV replikasyonunda kayda değer artış (bazal değerden ≥ 2 log daha fazla HBV DNA artışı)
 - ya da HBV DNA'nın saptanamayan düzeyde iken, ≥ 100 IU/mL üzerine çıkması)
- **Reaktivasyon tipi;**
 - HBsAg serokonversiyonu (HBsAg'nin yeniden ortaya çıkması),
 - veya HBsAg yokluğunda serumda HBV DNA'nın yeniden belirmesiolarak tanımlanmıştır.

Literatürde HBV Reaktivasyonu için Tanı Kriterleri

Tanım

İnaktif HBsAg taşıyıcısı olan ya da iyileşmiş hastalarda: ALT artışı ve HBV DNA > 2,000 IU/mL

anti-Hbe'nin, HBeAg pozitifliğine sero-konversiyonu veya anti-HBc Ig M antikörlerinin ortaya çıkması

HBsAg negatif bireyde tekrar HBsAg'nin ortaya çıkması ve serum HBV DNA'nın ortaya çıkışı

HBV DNA düzeyinin bazal değerden 10-kat ya da daha fazla artışı veya HBV DNA düzeyinin akut viral hepatit ya da sistemik bir infeksiyon olmaksızın $>10^8$ IU/mL'nin üzerine çıkması

HBV DNA düzeyinin bazal değerden 10 kat ya da daha fazla artması veya serumda HBV DNA'nın yeniden ortaya çıkması

HBV Reaktivasyonu için Önerilen Derecelendirme Sistemi

Virolojik		Hepatik		İmmünsüpresyon	
1. INR, international normalized ratio; ULN: normalin üst sınırı.					
V₁	HBV DNA artışı > 1 log IU/mL (ya da saptanamaz durumdan saptanabilir hale gelmesi)	H₀	Hepatit yok ALT < 2 ULN; bilirubin veya INR değişmemekte	I₀	Çalışma yok
V₂	Ters serokonversiyon HBsAg'nin HBV DNA artışı olsun ya da olmasın tekrar ortaya çıkışı	H₁	Hepatitis ALT 2 ila 10x ULN bilirubin ve INR değişimi yok	I₁	İlaca ara verilmez, sıkı HBV DNA ve ALT takibi

HBV Reaktivasyonu için Önerilen Derecelendirme Sistemi

Virolojik	Hepatik	İmmünsüpresyon
H ₂	Ciddi hepatit ALT > 10× ULN ve/veya bilirubin artışı (> 2 ULN) veya INR (> 1.3)	I ₂ İmmünsüpresif tedaviye ara verilmesi, hepatik alevlenme düzelince aynı ilaçla tedavinin devamı
H ₃	Fulminant Hepatit Ansefalopati ya da site ek olarak 2 kriterin karşılanması	I ₃ İmmünsüpresif tedaviye ara verilmesi, suboptimal olmakla birlikte ikinci sıra ilaçla tedavi
H ₄	Ölüm Karaciğer yetmezliğine bağlı	I ₄ İmmünsüpresyonun sonlandırılması

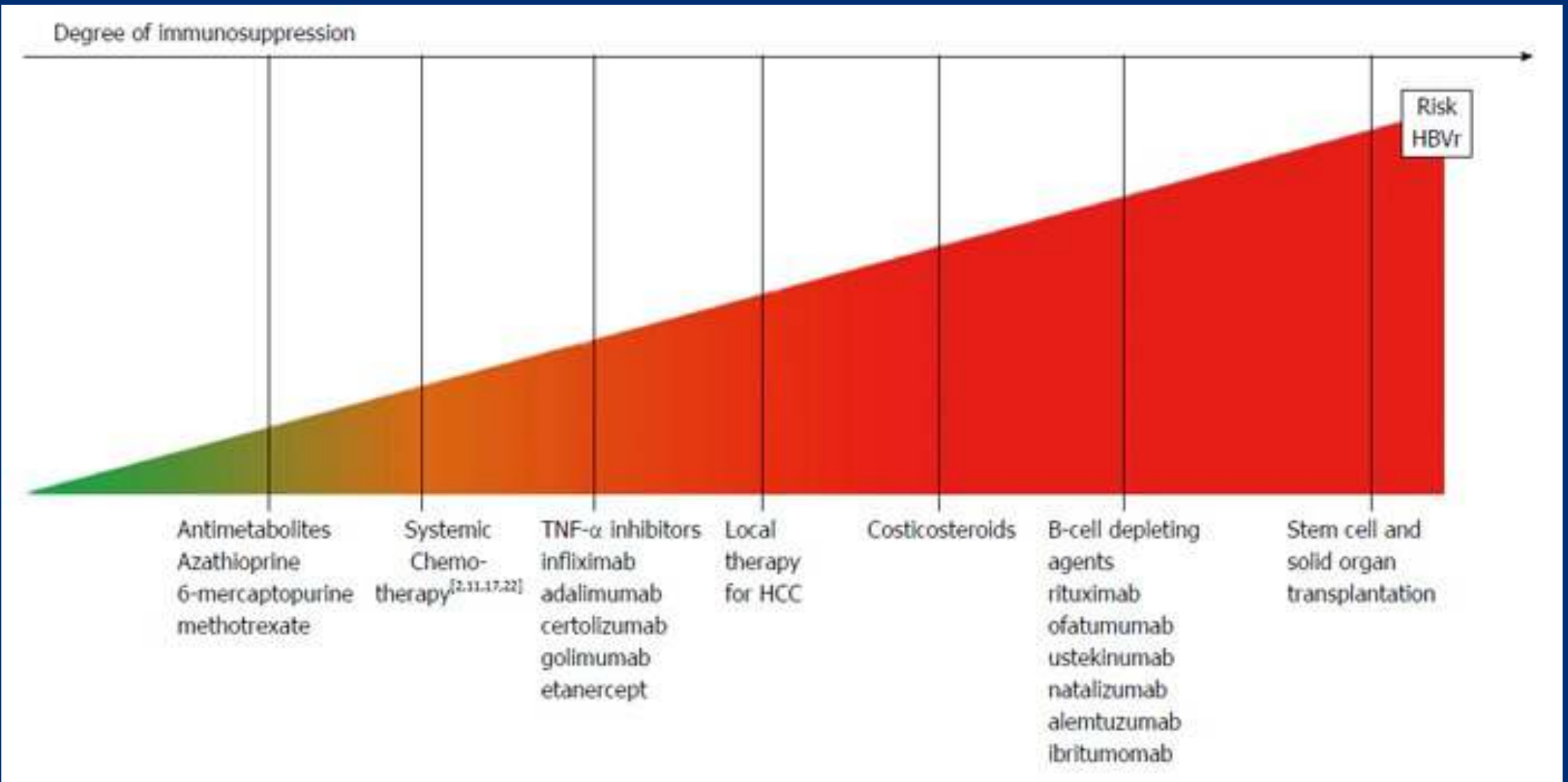
Clinical Liver Disease

Volume 5, Issue 2, pages 35-38, 27 MAR 2015 DOI:
10.1002/cld.426

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cld.426/full#cl426-fig-0001>

HBsAg taşıyıcısı olan ya da olmayan kişilerde bazı ajanlara bağlı Reaktivasyon **Riski** Sınıflaması

Risk	HBsAg+	HBsAg-, anti-HBc+
Çok Yüksek (> %20)	Rituximab; ofatumumab; hematopoietik kök hücre nakli	Veri Yok
Yüksek (%10 – 20)	Doxorubicin; epirubicin; yüksek doz prednizon (> 20 mg, > 4 hafta); Anti-CD52 (alemtuzumab)	Rituximab; ofatumumab
Orta (%1 – 10)	Infliximab; etanercept; adalimumab; ustekinumab; natalizumab; vedolizumab; imantinib; nilotinib; kombine sitotoksik kemoterapi (steroidsiz); solid organ alıcılarında rejeksiyon tedavisi; orta düzey prednizon tedavisi (> 20 mg, < 4 hafta)	Infliximab; etanercept; adalimumab; ustekinumab; natalizumab; vedolizumab; imantinib; nilotinib
Düşük (< %1)	Methotrexate; azathioprine; 6-mercaptopurine; düşük düzey prednizon tedavisi (< 20 mg, < 1 hafta)	Veri yok
Nadir (< %1)	Veri yok	Methotrexate; azathioprine



İmmünsüpresan ajanlar ve Hepatit B reaktivasyon riski

HCC: Hepatocellular carcinoma; TNF- α : Tumor necrosis factor- α ; HBVr: Hepatitis B virus reactivation.

HBV Reaktivasyonunda Tanıda Gecikmenin Sonuçları

Hepatit

- Ciddi ya da fulminant olabilir
- ALT yükselirken HBV DNA düşme eğiliminde olabileceği için HBV DNA piki gözden kaçabilir
 - Bu durum yanlış tanıya yol açar ve HBV’de alevlenme ile sonuçlanabilir
- ALT yükselmesi saptandığında ise artık hastalığı kontrol etmek güçlük arz edebilmektedir.

Kemoterapiye ara vermek/kesmek

- Kansere ile ilgili prognozda kötüleşme potansiyeli taşır

HBV Reaktivasyonu için Risk Faktörleri

- Malignite
 - NHL: HBsAg pozitif'lerin %40 ila %58'inde
 - Meme kanseri: HBsAg pozitif'lerin %41'ine kadar
- Kemoterapi
 - Prednizon, anthracycline'ler, rituximab kullanımında artmış risk söz konusu
 - “İmmünsüpresyonun Gücü”
- HBV DNA
 - HBV DNA $> 3 \times 10^5$ kopya/mL
 - HBeAg pozitif ise daha yüksek
- Demografik olarak
 - Erkek $>$ Kadın

HBV Reaktivasyonu Sıklığı: Solid Tümörler

- HBsAg-pozitif kemoterapi alan meme kanserli hastalar
 - HBV-ilişkili akut hepatit: %21^[1]
 - HBV DNA takibi dikkatlice yapılırsa;
 - %41'e varan oranda HBV reaktivasyonu gözlenebilir^[2]
 - ALT piki esnasında HBV DNA saptanamayabilir
 - Diğer solid tümörlerle ilgili bilgiler sınırlıdır.

Bu hastalardaki alevlenmelerin^[2]:

%35'i kemoterapiye ara verilmesi durumunda

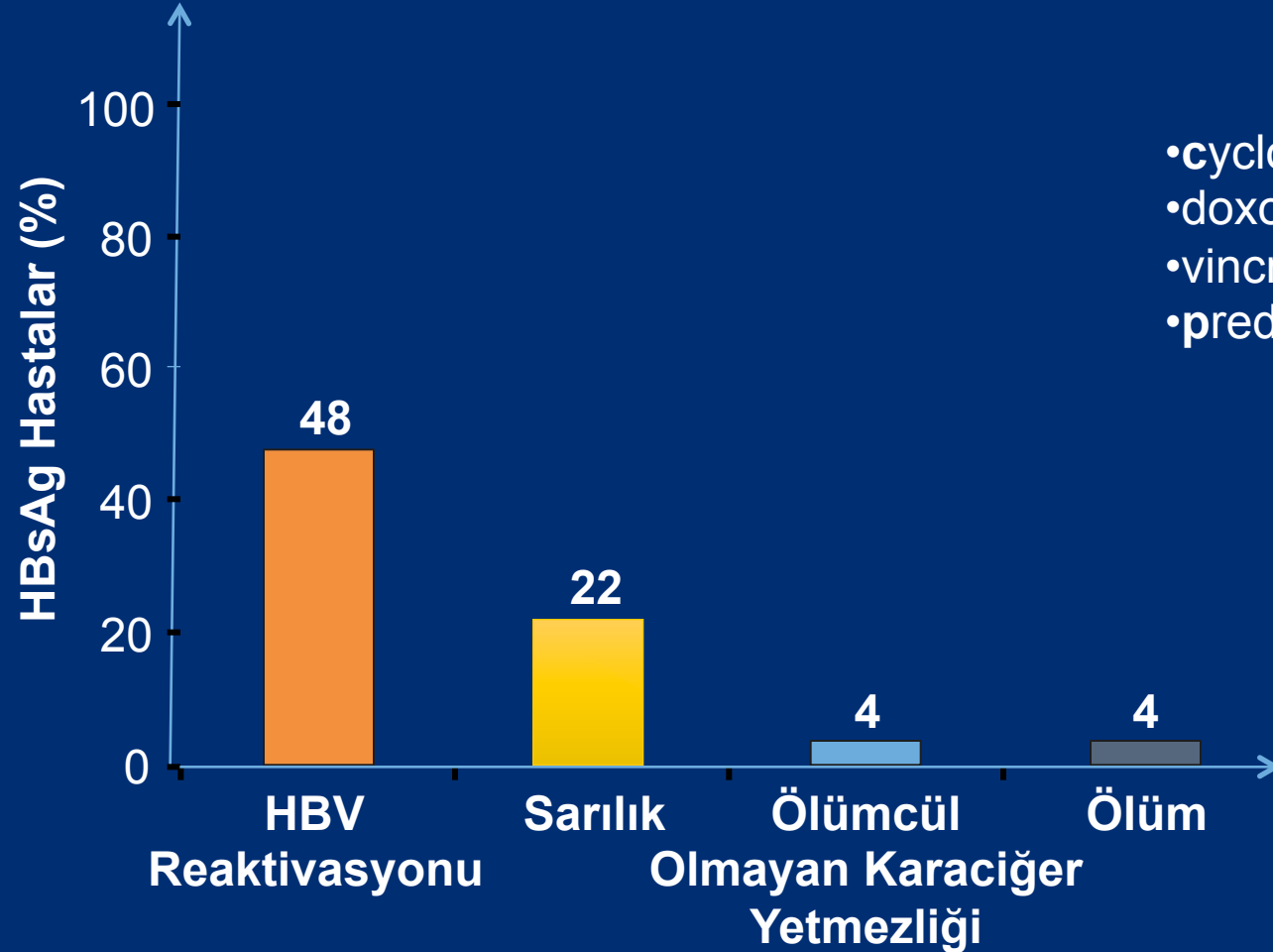
%35'i kemoterapinin erken kesilmesi durumunda ortaya çıkmaktadır.

1. Kim MK, et al. Korean J Intern Med. 2007;22:237-243.

2. Yeo W, et al. J Med Virol. 2003;70:553-561.

Hematolojik Maligniteler: Risk Daha Büyük

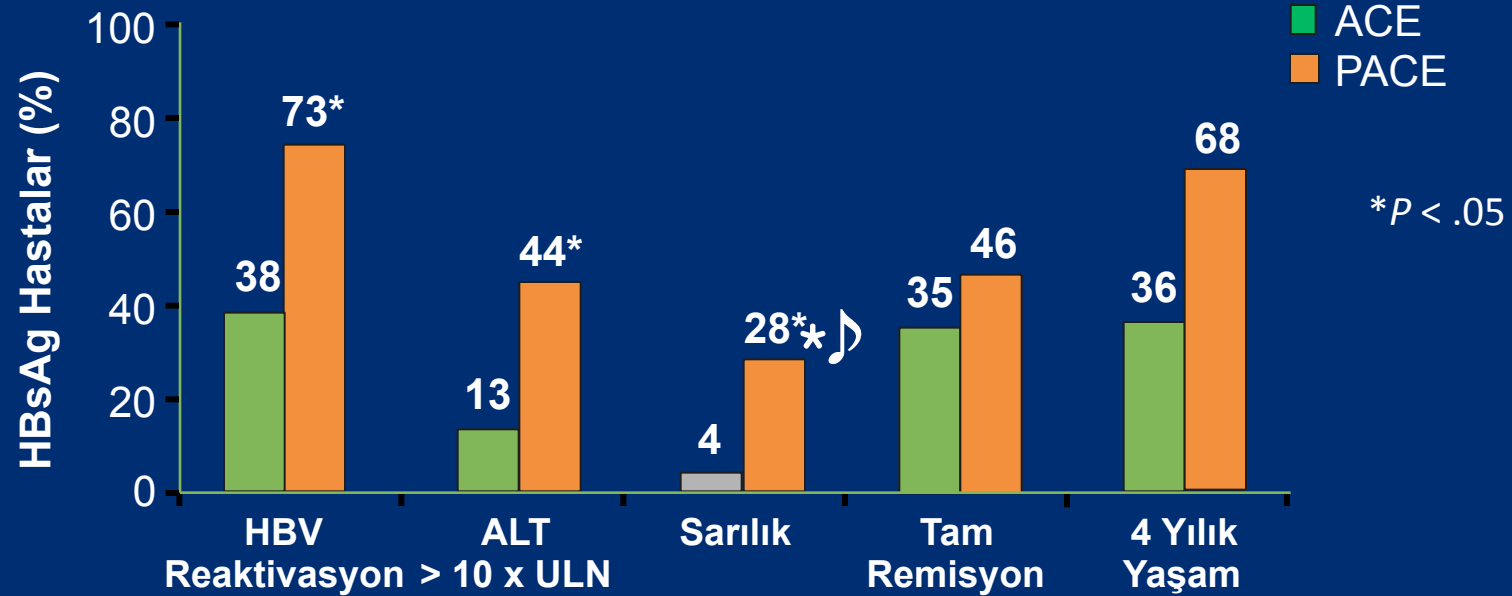
NHL'lı CHOP tedavisi alan 100 hasta; 27'si HBsAg pozitif



- cyclophosphamide
- doxorubicin (hydroxydaunomycin)
- vincristine (Oncovin®)
- prednisolone (steroid)

Steroidler HBV Reaktivasyon Riskini Artırır!

- HBsAg pozitif ve NHL'lı 50 hasta epirubicin, cyclophosphamide ve etoposide (ACE) ± prednizolon (P) olarak randomize ediliyor



Prednizolon HBV reaktivasyonu riskini ve ciddiyetini arttırmakla birlikte NHL'da yaşam süresini arttırıyor.

Rituximab: Önemli bir Problem

- CD20 (B-hücre markeri)'ye karşı monoklonal antikor
- B-hücre sayısı ve antikor düzeylerini azaltır
- CHOP-R, EPOCH-R tedavisinin bir parçası olarak artan oranda kullanılmaya başlandı
- HBsAg-negatif hastalar da dahil HBV reaktivasyon riskini arttırır.
- Reverse serokonversiyon: HBsAg-negatif hastada immün kontrol kaybına bağlı olarak HBsAg'nin tekrar ortaya çıkması

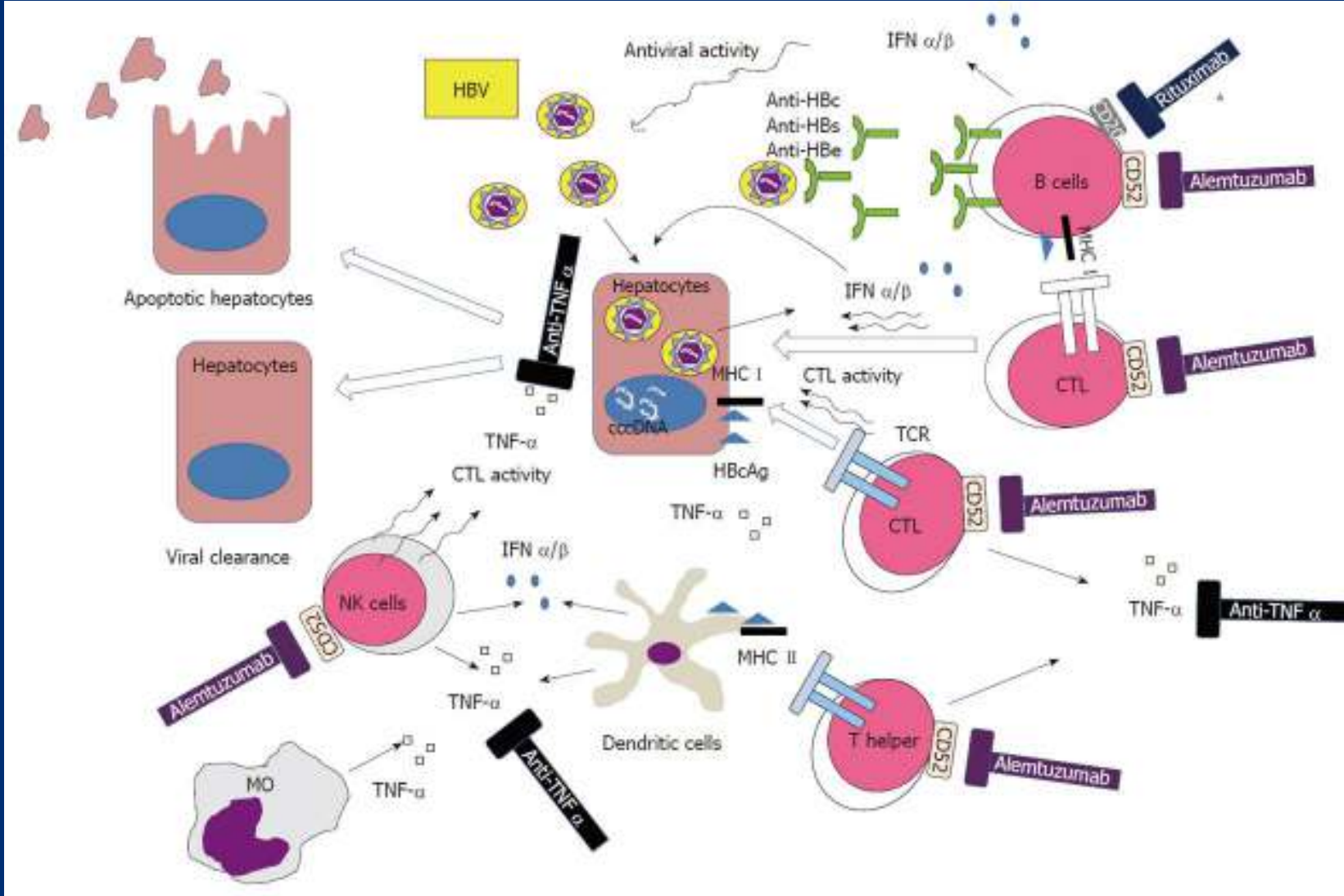


(CHOP-R = rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone)

EPOCH-R = etoposide, doxorubicin, vincristine (by 96-h infusion) plus cyclophosphamide, prednisone, rituximab)

Current trends in management of hepatitis B virus reactivation in the biologic therapy era

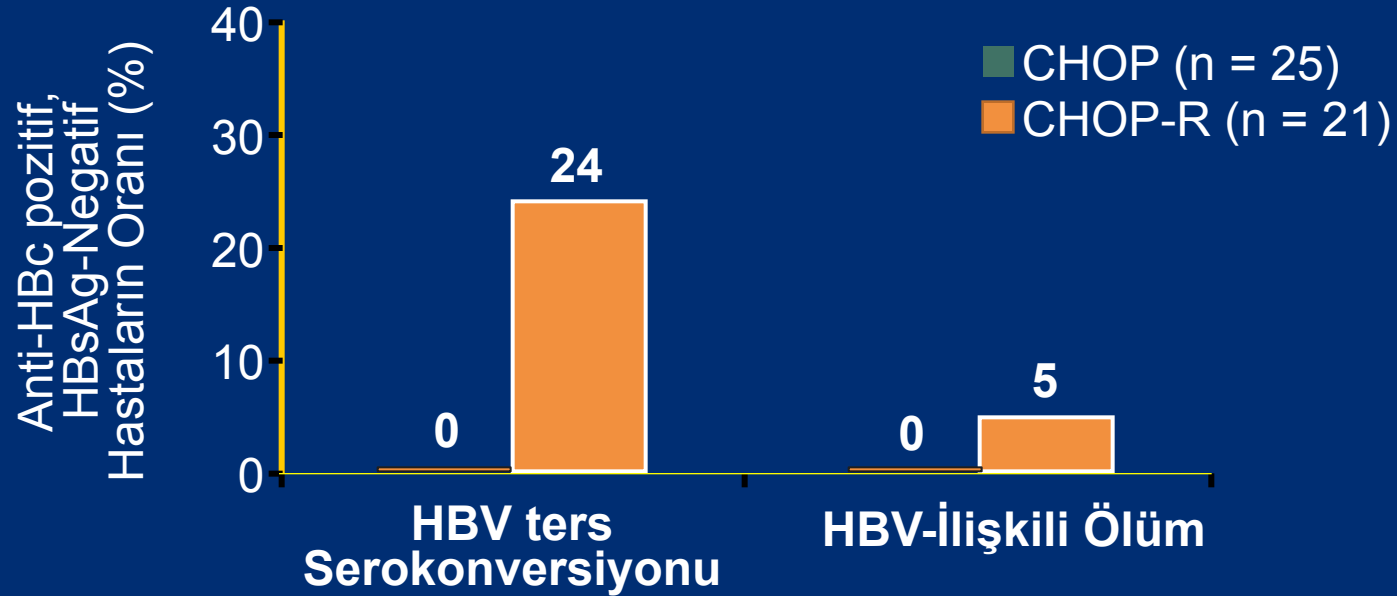
World J Gastroenterol 2011; 17(34): 3881-3887



- HBV infeksiyonunun kontrolü başlıca HBV spesifik sitotoksik T hücreleri tarafından sağlanır.
- Ancak antijen sunumu için B lenfositler gereklidir.
- Rituximab tarafından B hücrelerin uzun süre baskılanması antijen sunumunda bozulma HBV'nin sitotoksik T lenfositlerin kontrolünün kaybına yol açar.
- Ardından reaktivasyon gerçekleşir.

HBsAg-Negatif Bireylerde Rituximab ile Reaktivasyon

- Diffüz büyük B hücreli lenfoma
 - CHOP veya CHOP-R ile tedavi edilen HBsAg-negatif, anti-HBc–pozitif hastalar



anti-HBc pozitif hastalarda Rituximab tedavisi ile kayda değer oranda artış

Rituximab ile ilişkili HBV Reaktivasyonu : Tipik olarak geç ortaya çıkar ve ciddidir

- Revers HBV serokonversiyonu^[1]
 - Reaktif olan 5 hastadan; 1'inde kemoterapinin 5. siklusunda;
 - 3'ünde son rituximab siklusundan ortalama 98 gün sonra revers serokonversiyon gözlenmiş;
 - ancak erken de ortaya çıkabilmekte
 - Ortalama ALT piki: 809 U/L (362-3499)
 - Ortalama bilirubin piki: 65 µmol/L (19-249)

Reaktivasyon için risk faktörleri

1. Erkek >> bayan (hemen hemen tüm vakalarda)
2. Anti-HBs negatif (veya düşük titrede)
3. ? İleri yaş(> 50 Yıl)

- Literatürde başka vakalar da mevcut
 - Karaciğer yetmezliği ve ölüm bildirilmiş

Kemik İliği Nakli: Reaktivasyon riskinde artış

- HBsAg pozitif hastalarda yüksek reaktivasyon riski
 - %54'e kadar^[1] → preempitif antiviral gerekmede!
 - Uzun dönem komplikasyonlar: siroz yakl. %10^[2]
- anti-HBc pozitifliđi durumlarında ters serokonversiyon riski yüksek^[3]
 - %50'ye yakın HBsAg pozitifliđi geliřmekte → preempitif antiviral gerekmede
 - Geç dönemde de oluşabilmekte
- Vericinin HBV durumu önemli^[1,4]
 - Doğal immünite varsa (anti-HBs, anti-HBc): HBsAg klirensi olabilir
 - Aşılı ise (anti-HBs): kısmen koruyucu olabilir

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;178:15

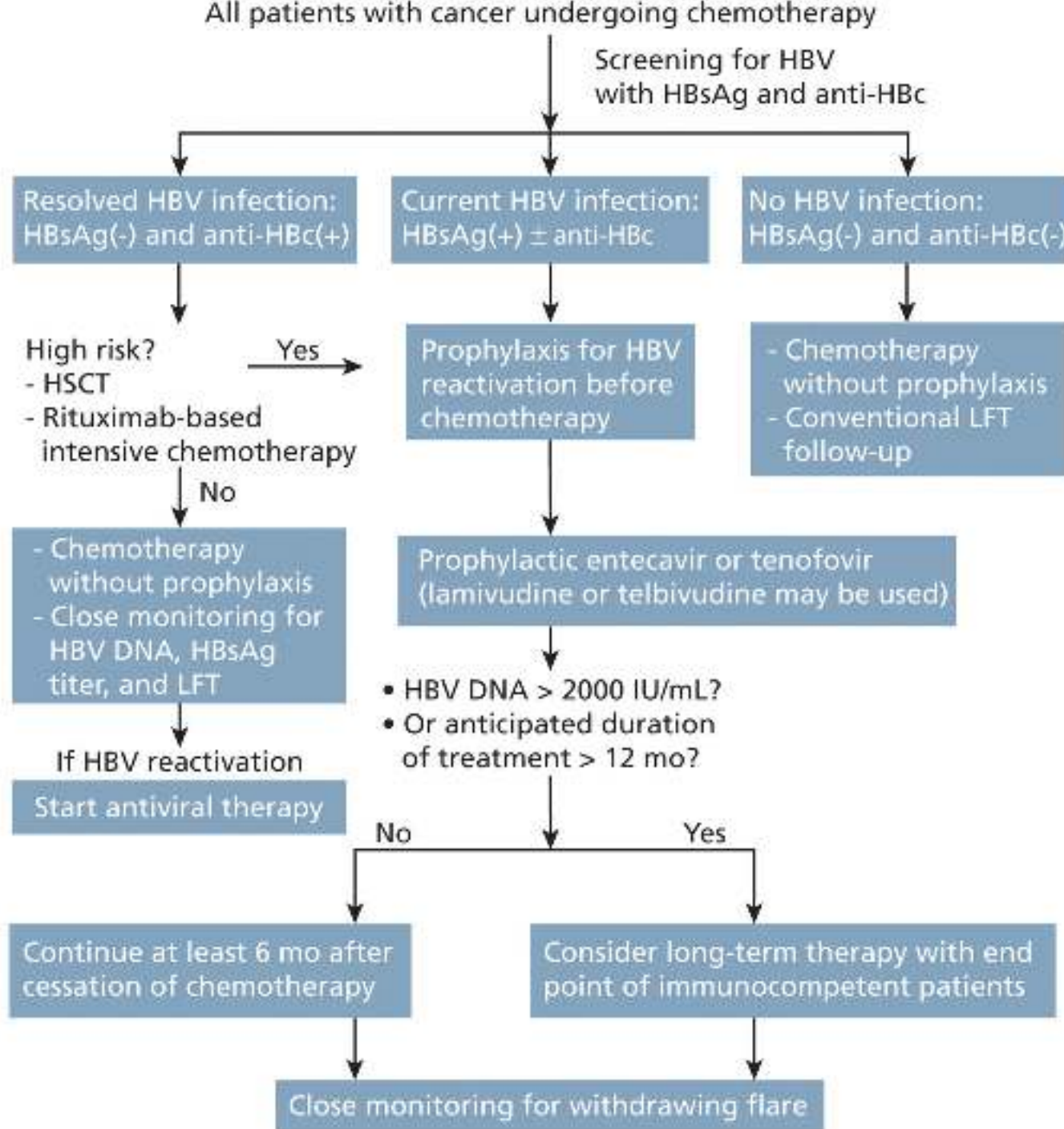
Drug class	Drug	Risk estimate of HBVr for HBsAg positive	Risk estimate of HBVr for HBsAg negative/anti-HBc positive
B-cell depleting agents	Rituximab (anti-CD20)	High (30%-60%)	High (> 10%)
	Ofatumumab (anti-CD20)		
Anthracycline derivatives	Doxorubicin	High (15%-30%)	High (> 10%)
	Epirubicin		
TNF- α inhibitors	Infliximab	Moderate (1%-10%)	Moderate (1%)
	Etanercept		
	Adalimumab		
Cytokine inhibitors and integrin inhibitors	Abatacept (anti-CD80, -86)	Moderate (1%-10%)	Moderate (1%)
	Ustekinumab (anti-IL-12, -23)		
	Natalizumab (binds α 4-integrin)		
	Vedolizumab [binds integrin α 4 β 7 (LPAM-1)]		
Tyrosine kinase inhibitors	Imatinib	Moderate (1%-10%)	Moderate (1%)
	Nilotinib		
Corticosteroids	High dose, e.g., prednisone \geq 20 mg for \geq 4 wk	High (> 10%)	NA
	Moderate dose, e.g., prednisone < 20 mg for \geq 4 wk	Moderate (1%-10%)	Moderate (1%-10%)
	Low dose, e.g., prednisone for < 1 wk	Low (< 1%)	Low (<< 1%)
	Intra-articular corticosteroids	Low (< 1%)	Low (<< 1%)
Traditional immunosuppression	Azathioprine	Low (< 1%)	Low (<< 1%)
	6-mercaptopurine		
	Methotrexate		

Hangi Hastalar Takip Edilmeli?

Majör Rehberlere Göre İmmünsüpresyon Öncesi Hepatit B Taraması Önerileri

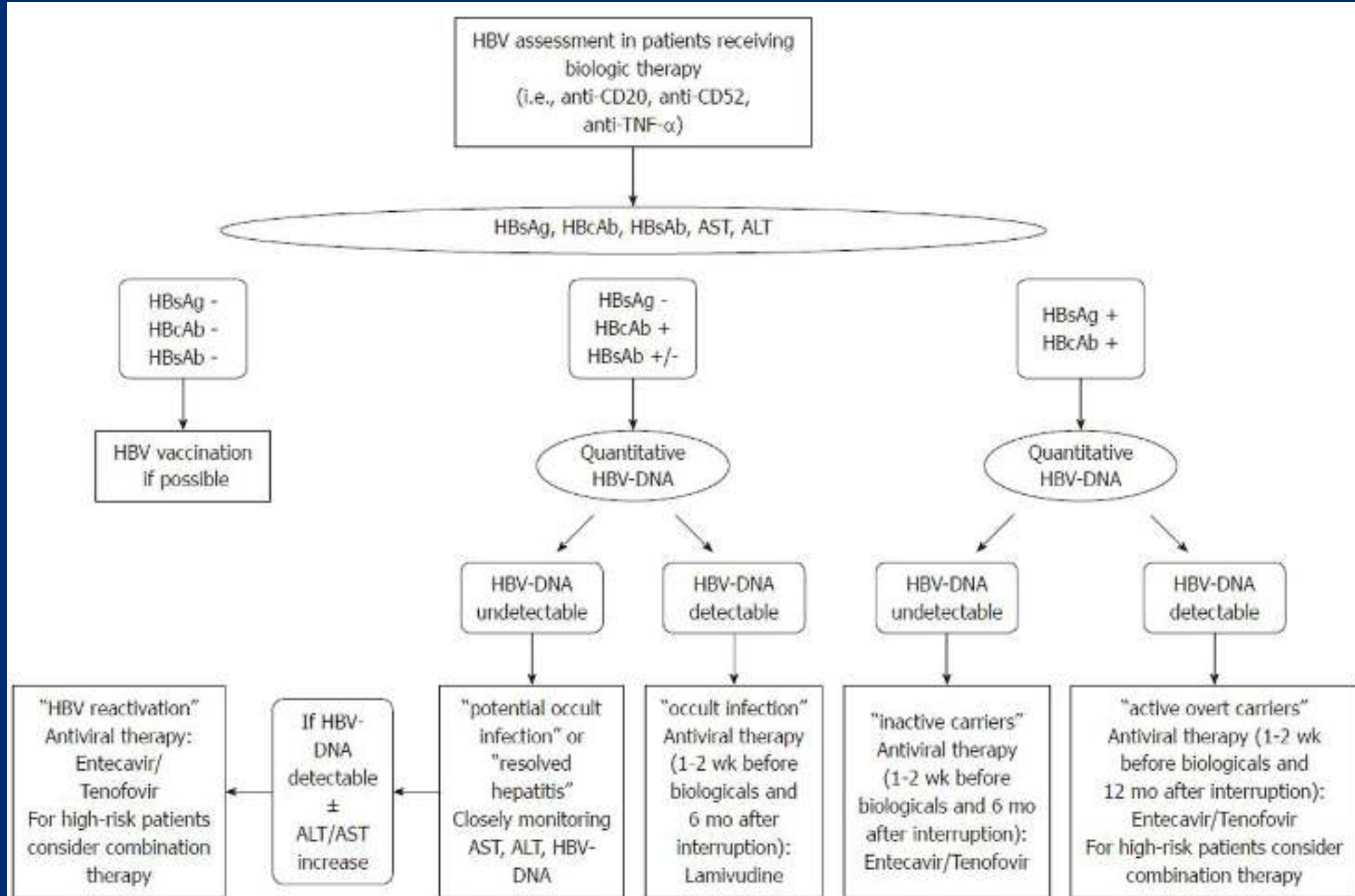
Öneriler	İmmünsüpresyon için Hepatit B tarama testleri			
	HBsAg	AntiHBc	HBV DNA	AntiHBs
CDC	Evet	Evet	Hayır	Evet
AASLD	Hayır	Yüksek Risk	Hayır	Hayır
EASL	Evet	Evet	Hayır	Hayır
APASL	Evet	Hayır	Hayır	Hayır
ASCO	Yüksek Risk	Yüksek Risk	Hayır	Evet ¹

¹Sadece antiHBc-pozitif hastalar



Kanser Kemoterapisi alacak hastalarda HBV Reaktivasyonu Açısından Önerilen Algoritma

Biyolojik Tedavi Alacak Hastalarda Hepatit B Tedavisi İçin Önerilen Algoritma



HBVr İÇİN TEDAVİLER: Ne Zaman Tedavi Edelim

- 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.

Farklı Klinik Senaryolara Göre Öneriler (AASLD, EASL; APASL)

	HBsAg (+) HBV DNA \geq 2000 U/mL	HBsAg (+) HBV DNA < 2000 U/mL	HBsAg (-) antiHBc (+)	HBsAg (-) antiHBc (-) antiHBs (-)	HBV-HCC TACE
Öneri	Tedavi et	Tedavi et	Yakın takip/HBV DNA (+) ise tedavi veya rituximab/kök hücre nakli ¹	Aşılama	Tedavi et ³
Ne zaman	IS'dan önce	IS'dan önce	IS'dan önce	-	IS'dan önce
Süre	6-12 ay (klinik endikasyon hariç)	6-12 ay (klinik endikasyon hariç)	6-12 ay	-	-
İlaç	Kısa IS: LAM (LdT) tercih edilir ETV/TDF	Kısa IS: LAM (LdT) (ETV/TDF)	Kısa IS: LAM (LdT) (ETV/TDF)	-	LAM (ETV/TDF)
Takip	-	-	Her 1-3 ay/tedavi et eğer HBV DNA (+) ²	-	-

HBsAg-pozitif hastalarda, süre klinik endikasyona göre immün yeterli bireylerdeki gibi olmalıdır. Yalnızca EASL 12 aylık tedavi önermektedir. İlaç seçimi tedavi süresi ve kliniğe bağlı olmalıdır. İzole antiHBc-pozitif hastalar biyolojik ajanlarla tedavi edilecekse, yakın takip edilmeli, gerekirse tedavi verilmeli (AASLD/APASL); EASL izole antiHBc-pozitifliğinde, eğer HBV DNA-pozitif, antiHBs-negatif veya rituximab/stem cell transplantation alacaksa, HBsAg pozitif hastalar gibi tedavi edilmeli;

²Takip esnasında, HBV DNA pozitifleşirse ALT yükselmeden önce tedavi başlanmalı (EASL);

³HBV ilişkili tüm HCC hastaları transarteriyel kemoembolizasyon yapılacaksa tedavi edilmeli (APASL)

Management strategies for hepatitis B–infected patients undergoing immunomodulatory therapy: Is lamivudine enough?

<i>Lamivudin Proflaksisi için İdeal Adaylar</i>	<i>Lamivudin Proflaksisi için Makul Adaylar</i>	<i>Entecavir veya Tenofovir için En İyi Adaylar</i>
<ul style="list-style-type: none">• HBV DNA saptanamaz*• Daha önceden Lamivudin ya da Telbivudin tedavisi öyküsü olmayan• Proflaksi süresi kısa (<12 ay) <p>*HBsAg + ve HBsAg- (anti-HBc-pozitif) hastalar dahil.</p>	<ul style="list-style-type: none">• Düşük düzey HBV DNA < 2000 IU/mL• Daha önceden Lamivudin ya da Telbivudin tedavisi öyküsü olmayan• Proflaksi süresi kısa (<12 ay)	<ul style="list-style-type: none">• Yüksek HBV DNA düzeyleri• RTX gereksinimi olan• Daha önceden lamivudin ya da Telbivudin tedavisi öyküsü varsa Tenofovir• Daha önceden Lamivudin ya da Telbivudin tedavisi öyküsü yoksa Entecavir• Uzun süreli proflaksi verilmesi beklenir

Kim Tedavi edilmeli? Hangi antiviral seçilmeli?

- Tedavi süresi konusunda rehberler arasında görüş birliği yok
- AASLD ve APASL, IS tedavi kesildikten sonra 6 ay daha tedaviye devam etmeyi önermekte
- EASL, bu sürenin 12 aya uzatılmasını önermektedir.
- Hem AASLD hem de APASL rehberleri, HBsAg-negatif fakat antiHBc-ve antiHBs-pozitif hastalarda, izole antiHBc pozitif hastalarda reaktivasyonun sık olmadığını;
- Bu nedenle , bu hastaların yakın takibini ve eğer HBVr oluşursa antiviral tedavi başlanmasını önermektedirler.

Kim Tedavi edilmeli? Hangi antiviral seçilmeli?

- Ancak, EASL, bu alt gruplarda HBV DNA'ya bakılmasını, eğer pozitifse aynen HBsAg pozitif hastalarda olduğu gibi tedavi edilmelerini önermekte.
- Ayrıca, antiHBs negatif hastalarda ve HBV DNA'nın sıkı takibinin yapılamayacağı durumlarda;
- Eğer hasta; hematolojik maligniteli ve rituximab, kemik iliği ya da kök hücre nakli ya da bunların kombinasyonu şeklinde tedavi alacaksa bu hastalarda da profilaksi önermektedir.
- Bu endikasyonlarda tedavinin optimal süresi bilinmemektedir.

İmmün süpresif konakta Hepatit C İnfeksiyonu

İmmün süpresif konakta Hepatit C İnfeksiyonu

- Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu ile karşılaştırıldığında Hepatit C Virüsü (HCV) enfeksiyonu ve immünsüpresyon ile ilişkisi, oldukça farklı seyir göstermektedir.
- Bu farklılık muhtemelen virusların yapıları arasındaki farklılıktan kaynaklanan çoğalma mekanizmalarının yanı sıra enfeksiyonun doğal seyrinden de etkilenmektedir.
- HCV-ilişkili hepatositoliz; klasik olarak infekte hücrelere karşı sitotoksik T lenfositlerinin ikincil bir atağı olarak yorumlanır.

İmmün süpresif konakta Hepatit C İnfeksiyonu

- HCV'li hastalarda HBV'ye göre ciddi karaciğer hasarı sıklığı daha azdır.
- Bunun nedeni tam olarak bilinmemektedir;
- Ancak, viral reaktivasyona bağlı ciddi hepatit gelişirse mortalite B'deki ile benzer oranlardadır.
- İmmünsüpresif durumda son dönem karaciğer hastalığı daha hızlı gelişmektedir;
 - transplante hasta,
 - HIV-koinfekte bireyler,
 - hipogammaglobulinemili hastalar

Kemoterapi Sonrası HCV Reaktivasyonu ile HBV Reaktivasyonun Kıyaslanması

Ciddiyet veya prognoz	Yıl	Çalışma zamanı	Hasta Sayısı	Ülke	% HBV	% HCV	P	Yorum
Karaciğer Hasarı	2005	1996–2002	601	Japonya	36% (9/25)	10.8% (4/37)	0.026	Hematolojik maligniteli hastalar
Ciddi Hepatit	1996	1987–1991	250 hastanede yapılan sürveyans	Japonya	51.8% (44/85)	12.9% (11/85)	Fark yok	Hematolojik malignitesi olan 85 ciddi hepatiti gelişen hasta
Karaciğer yetmezliğine bağlı ölüm	2003	1996–2000	90	İtalya	3% (1/33)	8% (3/38)	0.6	HSCT yapılan HBV veya HCV pozitif hasta (24 aylık süre)
Karaciğer Yetmezliği	2002	1986–1998	135	Japonya	10% (8/77)	12% (7/58)	Fark yok	

İmmün yeterli ve yetmezlikli bireylerde HCV'ye bağlı karaciğer sirozu gelişme zamanları :

Hasta Kategorisi	Ortanca/aralık (yıl)
İmmün yeterli	30/13-42
Hipogamaglobulinemi	8.8/4.5-15
HIV-HCV ko-infeksiyonu	10/6-30
Kemik iliği nakli	10.1/1.2-24.9
Karaciğer nakli	2/1-4

HCV İnfeksiyonunda Re-aktivasyon

- İmmünsüpresif ilaç kullanımında HCV reaktivasyonu nadiren gözlenir.
- Ancak kemoterapi verilen kronik HCV hastalarında ilaca bağlı hepatotoksisite sıklığı HCV ile infekte olmayanlara göre daha fazla gözlenmektedir.
- Bu durum HCV reaktivasyonu oluştuğunu ve klinik olarak anlamlı komplikasyonlara neden olabildiğini düşündürmektedir.
- Hepatitis C virus-ilişkili karaciğer fonksiyon bozukluğu genellikle kemoterapi kesilmesini takiben 2-4 hafta içerisinde ortaya çıkmaktadır.

HCV infeksiyonunda Re-aktivasyon

- Patogenez için geniş kabul gören hipoteze göre;
- İmmünsüpresif tedavi kesildikten sonra viral replikasyon artışı ile doğru orantılı olarak infekte hepatositlerin sayısında artış oluşmaktadır.
- İmmünsüpresif tedavinin kalkmasıyla konak immün sistemi normale dönmekte;
- Neticede infekte hücrelerin hızla yıkımı gerçekleşmekte ve karaciğer harabiyeti oluşmaktadır.

Nosotti L, D'Andrea M, Pitidis A *et al.* *Scand J Infect Dis* 2012; 44:70-73.

Takai S, Tsurumi H, Ando K *et al.* *Eur J Haematol* 2005; 74: 158-165.

HCV Reaktivasyonu Tanısı

- Kronik HCV'li hastalarda HCV RNA düzeyleri stabil seyirli olup yaklaşık 0.5 log₁₀ IU/mL civarında seyreder.
- Bu nedenle, HCV viral yükünde 1 log₁₀ IU/mL'dan daha fazla artış HCV reaktivasyonunun işareti olabilir.
- Ayrıca;
 - karaciğer tümörü olmayan,
 - hepatotoksik ilaç almayan,
 - yakın zamanda kan nakli öyküsü bulunmayan ya da
 - HCV dışında başka sistemik infeksiyon hastalığı öyküsü olmayan hastalarda
- ALT düzeyinde **en az 3 kat artış** alevlenme olarak nitelendirilir.
- Karaciğer enzim değişikliklerine HCV RNA'nın yeniden ortaya çıkması yada mevcut HCV RNA düzeyinde ani artış eşlik edebilir.

Spesifik Tedavi Sonrası HCV Reaktivasyonu

- HSCT yapılan ya da kortikosteroidlerin de dahil olduğu sistemik kemoterapi alan hastalarda ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu ya da fulminan karaciğer yetmezliği gelişebilir.
- Klasik olarak kortikosteroidlerin HCV reaktivasyonuna yol açtığı bilinir.
- HCV reaktivasyonuna yol açan bir çok kemoterapötik ve immünsüpresif ilaç mevcuttur,
- Ancak bu ilaçların çoğu kortikosteroidlerle beraber kullanılmaktadır.

Hepatitis C virus Reaktivasyonuna Yol açan İlaçlar

Yazici O, Şendur MAN, Aksoy S. World J Gastroenterol 2014; 20(22): 6716-6724

Kullanılan ilaç	HCV viral yükünde artış	HCV ilişkili akut alevlenme	Karaciğer fonksiyonu takibi	HCV RNA takibi
Anti-CD antikorları				
• Rituximab	Evet, vaka serileri	olabilir, ileri çalışmalara gereksinim var	Evet	Evet, özellikle yüksek riskli hastalarda
• Alemtuzumab	Evet, yalnızca 1 olgu sunumu	Evet, yalnızca 1 olgu sunumu	Evet	Evet
• Brentuximab	Literatürde bilgi yok	Literatürde bilgi yok	Hayır	Hayır
Tirozin kinaz inhibitörleri:				
• Imatinib	Yeterli veri yok (HB'de var)	Hayır	Evet (DIH)	Hayır
• Sorafenib	Hayır, on the contrary in some cases sorafenib may have a suppressive effect on HCV viral load	Hayır	Hayır (DIH)	Hayır
• Crizotinib	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Evet, doza bağlı hepatit olabilir	Hayır
• Pazopanib	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Evet (DIH)	Hayır
• Lapatinib	Hayır	Hayır	Evet (DIH)	Hayır

Association of targeted therapies and hepatitis C virus reactivation

Kullanılan ilaç	HCV viral yükünde artış	HCV ilişkili akut alevlenme	Karaciğer fonksiyonu takibi	HCV RNA takibi
-----------------	-------------------------	-----------------------------	-----------------------------	----------------

mTOR inhibitörleri: (mammalian target of rapamycin)

• Everolimus	Belki (literatürde 2 HBV olgusu)	Evet (faz 3 çalışmada yan etki)	Evet	Hayır
--------------	----------------------------------	---------------------------------	------	-------

Anti-Her2 Ab: (human epidermal growth factor receptor)

• Trastuzumab	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır
• Pertuzumab	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır

Anti-EGFR (epidermal growth factor receptor) tedavileri:

• Cetuximab	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Hayır	Hayır
• Panitumumab	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Hayır	Hayır
• Immunomodulating Ab:				
• Ipilimumab	Hayır (2 HCV hastası başarılı şekilde tedavi edilmiştir)	Hayır	Evet (ilaca bağlı hepatit)	Hayır

Spesifik Tedavi Sonrası HCV Reaktivasyonu

- Tüm immünsüpresif hastalar göz önüne alındığında (örn. HIV, transplant) , HCV'li hastalara uygulanan antiviral tedavi yanıt oranları kötüdür (pegile interferon- α ve ribavirin).
- Direk etkili antiviral ilaçlarla ([NS3/4A] proteaz inhibitörleri [boseprevir veya telaprevir], ya da NS5B polimeraz inhibitörleri) ile ilgili henüz deneyimler mevcut değildir.
- Ancak, özellikle boseprevir veya telaprevirin sitokrom oksidaz inhibisyonundan dolayı ilaç etkileşimleri sık olacağı açık.
- NS5A/B inhibitörleri ile ilgili çalışmalara ihtiyaç var.

Spesifik Tedavi Sonrası HCV Reaktivasyonu

- Kanserli hastalarda sitotoksik kemoterapi ve antiviral tedavinin birlikte kullanımı konusunda geniş ve iyi dizayn edilmiş çalışmalara gereksinim var.
- Pegile interferon- α ve ribavirin allojeneik HSCT hastalarda özellikle erken dönemde (transplant sonrası <2 yıl) **kullanılmamalıdır**.
- Bu dönemde interferon- α , GVHD tetikleyebilir veya ortaya çıkarabilir.

HCV infeksiyonu ve Transplantasyon

- HCV'ye bağlı olarak yapılan karaciğer transplant hastalarında nakledilen karaciğerin re-infeksiyonu, hemen ve sıklıkla meydana gelir.
- Bu hastalarda karaciğer hasarının hızı nakil yapılmayanlara göre 5-10 kat daha hızlıdır.
- Nakil yapılanların yaklaşık %40'ına yakınında 5 yıl sonra rekürrent hepatit ve siroz gelişimi gerçekleşir.
- Hızlı gelişen post-transplant hepatit C çok yüksek oranda nakledilen organın kaybına yol açar.
- Ayrıca post-transplant HCV, lenfoproliferatif bozukluklarla da ilişkilendirilmiştir.

Transplantasyon Sonrası HCV Tedavisinde ana amaçlar :

1. Transplante edilen allograft karaciğerde kronik HCV için kür sağlanması
2. Allograftta fibrotizan kolestatik hepatit ve allograft yetmezliği gibi HCV ile ilişkili komplikasyonları minimuma indirilmesi
3. Karaciğer fibrozisi gelişmesini ve dolayısıyla nakil edilen karaciğerin fonksiyonlarının korunmasının sağlanması

Post-transplant HCV Tedavisinin Zamanlaması

- Aslında en iyisi nakil öncesi tedavi gibi gözükmetedir.
- Transplantasyon sonrası HCV infeksiyonu tekrar gelişenlerde ideal tedavi zamanı tam olarak belirlenmemiştir
- Klinik çalışmaların çoğunda transplant sonrası 3 aydan sonraki hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.
- Bunun nedeni de ilk 3 ayda immünsüpresif ilaçların dozunda oldukça fazla değişiklik yapılması gerekliliği.
- Bu durumda ombitasvir-paritaprevir-ritonavir + dasabuvir ve ribavirinin calcineurin inhibitörleri ile birlikte uygulanması veya simeprevirin siklosporin ile verilmesi çok fazla ilaç-ilaç etkileşimi olması anlamını taşır.

Saab S, Greenberg A, Li E, et al. Sofosbuvir and simeprevir is effective for recurrent hepatitis C in liver transplant recipients. Liver Int. 2015 Apr 24. [Epub ahead of print]

Treatment with Sofosbuvir + Simeprevir Post Liver Transplant

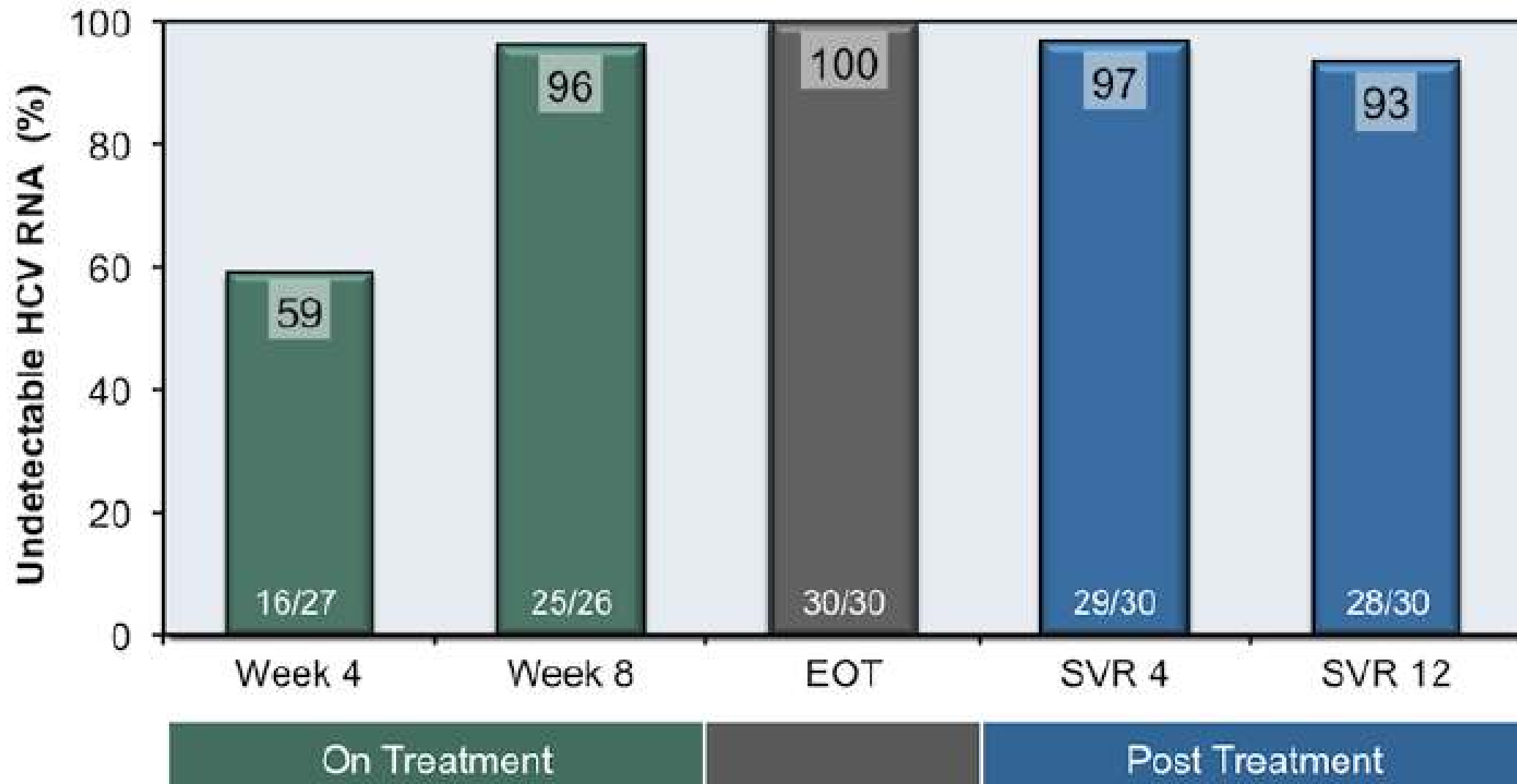
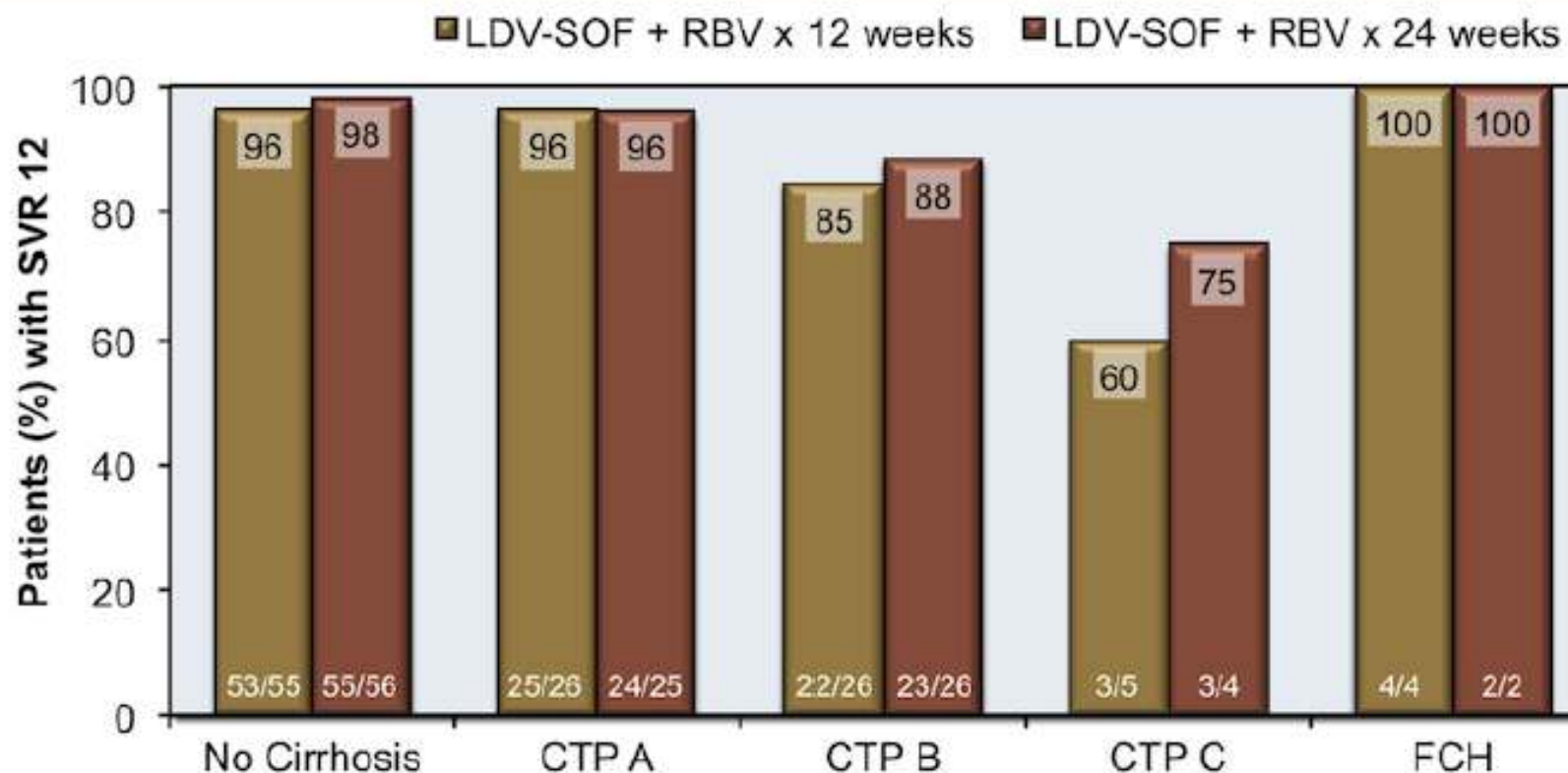


Figure 3 (Image Series) - Ledipasvir-Sofosbuvir plus Ribavirin Treatment of HCV following Liver Transplantation
Image 3B: SVR12 Response Rates

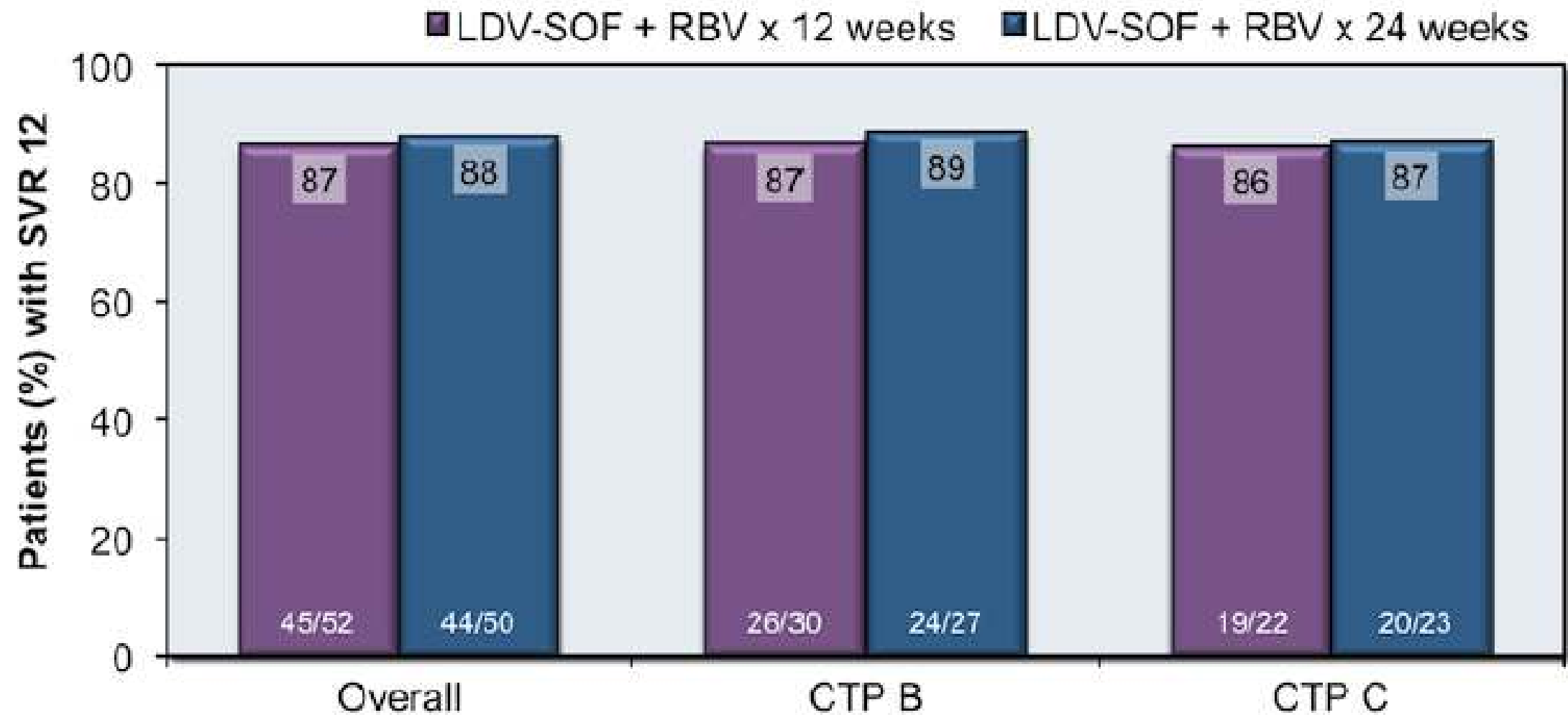
Source: Charlton M, Everson GT, Flamm SL, et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin for treatment of HCV infection in patients with advanced liver disease. *Gastroenterology*. 2015 May 15. [Epub ahead of print]

SOLAR-1 (Cohort B): SVR 12 Responses



CTP = Child-Turcotte-Pugh; FCH = fibrosing cholestatic hepatitis; 8 subjects CPT B 24 weeks

SOLAR-1 Cohort A (Pre-Transplantation): SVR12 Results



Abbreviations: CTP=Child-Turcotte-Pugh

6 subjects excluded because received transplant while on study: (2 CTP B/24 week; 1 CTP 2/12 week; 3 CTP C/24 week)

Post-transplant HCV Tedavisi

- Bu durumda ombitasvir-paritaprevir-ritonavir + dasabuvir ve ribavirinin, calcineurin inhibitörleri ile birlikte uygulanması veya simeprevirin siklosporin ile verilmesi çok fazla ilaç-ilaç etkileşimi olması anlamını taşır.
- Bugüne kadar ledipasvir-sofosbuvir ve immünsüpresif ilaçlarla kayda değer ilaç etkileşimi bildirilmemiştir.

Calcineurin inhibitors are drugs which inhibit the action of calcineurin, a protein phosphatase involved in activating the T-cells of the immune system

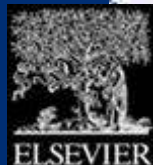
EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015

Journal of Hepatology

Volume 63, Issue 1, Pages 199-236 (July 2015)

DOI: 10.1016/j.jhep.2015.03.025

- All patients with post-transplant recurrence of HCV infection should be considered for therapy **(A1)**
- Acute cholestatic hepatitis or the presence of moderate to extensive fibrosis or portal hypertension one year after transplantation predict rapid disease progression and graft loss and indicate more urgent antiviral treatment **(A1)**
- Patients with post-transplant recurrence of HCV should be treated with an IFN-free regimen, for 12 or 24 weeks with ribavirin **(A1)**
- Patients without cirrhosis or with compensated (Child-Pugh A) cirrhosis post-transplant can be treated with the combination of sofosbuvir and ribavirin for 12 weeks (genotype 2), with the fixed-dose combination of sofosbuvir and ledipasvir with ribavirin for 12 weeks (genotypes 1, 4, 5 or 6), or with the combination of sofosbuvir and daclatasvir with ribavirin for 12 weeks (all genotypes), without the need for immunosuppressant drug dose adjustments **(A1)**
- Patients without cirrhosis or with compensated (Child-Pugh A) cirrhosis post-transplant can be treated with the combination of ritonavir-boosted paritaprevir, ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for 12 weeks (genotype 1b) or 24 weeks (genotype 1a with cirrhosis), with the combination of ritonavir-boosted paritaprevir and ombitasvir for 12 or 24 weeks with ribavirin (genotype 4 without or with cirrhosis, respectively), or with the combination of sofosbuvir and simeprevir with ribavirin for 12 weeks (genotypes 1 and 4), with the need for immunosuppressant drug dose adjustments or, in the case of the sofosbuvir-simeprevir combination, the need to avoid cyclosporine A **(B1)**
- Patients with decompensated (Child-Pugh B or C) cirrhosis can be treated with the combination of sofosbuvir and ribavirin for 12 weeks (genotype 2), with the fixed-dose combination of sofosbuvir and ledipasvir with ribavirin for 12 weeks (genotypes 1, 4, 5 or 6), or with the combination of sofosbuvir and daclatasvir with ribavirin for 12 weeks (all genotypes). In these patients, ribavirin can be started at the dose of 600 mg daily and the dose subsequently adjusted depending on tolerance **(B1)**
- No dose adjustment is required for tacrolimus or cyclosporine with sofosbuvir-ribavirin, sofosbuvir-ledipasvir or sofosbuvir-daclatasvir **(A2)**
- Because of significantly increased plasma concentrations of simeprevir, the concomitant use of simeprevir and cyclosporine A is not recommended in liver transplant recipients. No simeprevir dose changes are required with tacrolimus and sirolimus, but regular monitoring of their blood concentrations should be performed **(A2)**
- When using the combination of ritonavir-boosted paritaprevir, ombitasvir and dasabuvir, the tacrolimus dose must be adjusted to 0.5 mg once weekly or 0.2 mg every 3 days, while cyclosporine A dose must be adjusted to one-fifth of the daily dose given prior to HCV treatment once daily; prednisone use at doses ≤ 5 mg/day is permitted, but the use of mTOR inhibitors is not recommended **(A2)**



Hepatit E Virusu

- Özellikle HEV genotip 3 tarafından immünsüpresif ve solid organ alıcılarında kronik HEV enfeksiyonu gelişmektedir.
- Bu olgularda akut hepatit semptomları ya çok azdır ya da yoktur.
- Güneybatı Fransa'da solid organ nakli yapılan hastalarda genotip 3'e bağlı enfeksiyon insidansı 3.2/1000 kişi/yıl

Hepatit E Virusu

- Akut hepatit geçiren olguların tedavisiz %60'ında kronik HEV infeksiyonu geliştiği, siroza ilerlemenin de hızlı olduğu bildirilmiştir.
- Karaciğer transplantasyonu yapılanlarda re-infeksiyon bildirilmiştir.
- Ayrıca; ,
 - hematolojik maligniteli hastalarda,
 - CD4+ T hücre sayısı 250/mm³'ün altında olan HIV infeksiyonu bulunanlarda,
 - başta anti-TNF alanlar olmak üzere immünsüpresif tedavi alan romatoloji hastalarında da kronik HEV infeksiyonu gelişmektedir

Author, [Ref.]	Treated individuals	Antiviral drug/intervention	Outcome/Hallmarks
Kamar <i>et al.</i> , 2010; Clinical Infectious Disease [92]	3 liver transplanted	PegIFN α -2a	2 patients cleared infection, 1 individual relapsed
Haagsma <i>et al.</i> , 2010; Liver Transplantation [135]	2 liver transplanted	PegIFN α -2a	One patient cleared under treatment; the other patient was treated for 16 weeks, but still displayed detectable HEV-RNA. This person resolved 4 weeks after discontinuation, during which period levels of tacrolimus were rather low
Pischke <i>et al.</i> , 2013; Liver International [84]	5 kidney-, 4 heart-, 4 lung-, 2 liver transplanted	Ribavirin or reduction of immunosuppression	Overall, reduction of immunosuppression led to HEV-clearance in three patients. 11 patients received ribavirin, 9 of these cleared the virus, one patient died due to treatment- and HEV-unrelated disease, one patient remained HEV-RNA positive and died later due to liver related disorders. Both liver transplanted individuals resolved by reduction of immunosuppression
Junge <i>et al.</i> , 2013; Pediatric Transplantation [141]	1 liver transplanted	Ribavirin	The patient cleared infection under treatment
Kamar <i>et al.</i> , 2014; New England Journal of Medicine [138]	37 kidney-, 5 heart-, 5 kidney & pancreas-, 2 lung-, 10 liver transplanted	Ribavirin	Overall, HEV clearance under therapy was achieved in 95% of the patients, recurrence of HEV-RNA was detected in 10 patients after the end of treatment, 7 of these patients underwent re-treatment which led to sustained virological response in 4 individuals, 2 were HEV-RNA negative and still received therapy and 1 patient was HEV-RNA negative 3 month after the end of re-treatment; in liver transplanted individuals 8 had sustained virological response, while 2 had no sustained virological response after initial treatment; a higher lymphocyte count at the initiation of ribavirin was significantly associated with a sustained virologic response; a positive test for HEV RNA at month 1 of treatment increased the likelihood for failure to achieve a sustained virological response
Klein <i>et al.</i> , 2014; Experimental and Clinical Transplantation [142]	1 liver transplanted	Ribavirin	The patient cleared infection under treatment
Galante <i>et al.</i> , 2014; oral presentation ILTS London[140]	4 liver transplanted	Ribavirin	3 patients resolved, 1 patient relapsed after therapy and is still receiving retreatment

TEŞEKKÜRLER