

İMMUNSUPRESE HASTALARDA PROFİLAKSİ

DR GÜLE ÇINAR AYDIN
AFYONKARAHİSAR DEVLET HASTANESİ

Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections

Version 1.2013

NCCN.org

[Continue](#)

Özel Konaklarda ve Özel Durumlarda Kronik Hepatit Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşı Raporu

Management of Chronic Hepatitis in Special Hosts and Special Situations: A Consensus Report of the Study Group for Viral Hepatitis of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

NIH Public Access

Author Manuscript

Biol Blood Marrow Transplant. Author manuscript; available in PMC 2011 May 27.

Published in final edited form as:

Biol Blood Marrow Transplant. 2009 October ; 15(10): 1143–1238. doi:10.1016/j.bbmt.2009.06.019.

Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplant Recipients: A Global Perspective

Recommendations of the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR®), the National Marrow Donor Program (NMDP), the European Blood and Marrow Transplant Group (EBMT), the American Society of Blood and Marrow Transplantation (ASBMT), the Canadian Blood and Marrow Transplant Group (CBMTG), the Infectious Disease Society of America (IDSA), the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), the Association of Medical Microbiology and Infectious Diseases Canada (AMMI), and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Marcie Tomblyn, Tom Chiller, Hermann Einsele, Ronald Gress, Kent Sepkowitz, Jan Storek, John R Wingard, Jo-Anne H Young, and Michael A Boeckh

Ann Hematol. (2015) 94(1441)–1450

DOI:10.1007/s00277-015-2447-3



ORIGINAL ARTICLE

Antiviral prophylaxis in patients with solid tumours and haematological malignancies—update of the Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO)

Michael Sandherr¹ · Marcus Henrich² · Marie von Lilienfeld-Toal³ · Gero Maschinski⁴ · Silke Neumann⁵ · Olaf Pomet⁶ · Lutz Bahl^{7,8} · Oliver A. Cornely^{9,10}

Hematolojik malignitesi olan hastalarda KC disfonksiyonu kemoterapinin sık görülen ve önemli bir komplikasyonu!

Major etyoloji;

- Virüsler (özellikle HBV, HCV, CMV, HSV)

Allojeneik KİT alıcılarında posttransplant KC hastalığının sebepleri;

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

Original Article**Risk factors and outcomes of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B surface antigen negative patients with hematological malignancies**

Ji Won Han,¹ Hyun Yang,¹ Hae Lim Lee,¹ Si Hyun Bae,¹ Jong Young Choi,¹ Jong-Wook Lee,² Hee Je Kim,² Seok Lee,² Seok Goo Cho,² Chang Ki Min,² Dong Wook Kim² and Seung Kew Yoon¹

**Anti HBc (+) liği
Anti HBs kaybı
ALL, MM**

Kemoterapinin ilk yılında %0.3, 2.yılında %1.7, 3.yılında %10.5

	Antiviral profilaksi ✓(n=61) (%)	Antiviral profilaksi Ø (n=73) (%)	P
Hepatit reaktivasyonu	1.6	15.1	<0.01
Hepatik dekompanzasyon	0	5.5	0.13
Kemoterapide gecikme	1.6	15	<0.01
Hepatik yetmezlik ve ölüm	0	2.7	0.50

KİT adayı veya kemoterapi adayı olan bütün hastalar;

-HBV için taramalıdır (AI)

- HBsAg, AntiHBs, Anti HBc (AI)
- HBsAg-pozitif hastalarda HBeAg, anti-HBe, HBV DNA ve anti-HBc IgM'ye bakılmalıdır (AI).
- Bütün HBsAg ve/veya AntiHBc (+) KİT adayı veya vericisi hastalardan HBV DNA istenmelidir (AII).
- HBsAg pozitifse HDV (AI)

- **HBV naiv bütün KİT adayları aşılanmalıdır.
(AIII)**

Kemik İliği Transplantasyonu : Reaktivasyon!

- HBsAg pozitif hastalarda belirgin oranda yüksek reaktivasyon riski
- %54'e varan oranda reaktivasyon bildirilmiş→ Preemptif antiviral tedavi önemli
- Uzun süreli komplikasyonlar : Siroz ~%10
- Anti HBc (+) olan vakalarda reverse serokonversiyon sık
- ~%50 vakada HBsAg seroreversiyonu
- Geç dönemde de gelişebilir

HBV Reaktivasyon Risk Faktörleri

- Erkek cinsiyet
- Genç yaş
- KT öncesi yüksek ALT
- KT öncesi 3×10^5 kopya/ml olması
- KT süresi
- Antrasiklinlerin ve kortikosteroidlerin kullanımı

- HBsAg-pozitif immunosupresif tedavi veya kemoterapi adaylarına tedavi başlangıcından bir hafta önce NA tedavisi başlanmalı ve tedavi sonlandıktan sonra 12 ay daha sürdürülmelidir.
- Serum HBV DNA düzeyi düşük, immunosupresif tedavisinin 12 aydan daha kısa sürmesi öngörülen bireylerde LAM ve LdT seçilebilirken; HBV DNA düzeyi yüksek, immunosupresyonu 12 aydan uzun sürebilecek hastalarda ETV ve TDF tercih edilmelidir.

- HBsAg, anti-HBs negatif ve anti-HBc pozitif hastalara tek doz aşı yapılmalı ve 2-4 hafta sonra anti-HBs oluşturmeyan hastalarda HBV DNA'ya bakılarak HBV DNA sonucu pozitif olanlara preemptif NA başlanmalıdır.

- Kemoterapi ve/veya immunosupresyon uygulanan ve anti-HBs sonucu ne olursa olsun HBsAg-negatif, anti-Hbc pozitif olan hastalardan HBV DNA negatif bulunanlar, 1-3 ayda bir yinelenen HBV DNA ve ALT testleriyle kemoterapi ya da immunosupresyon süresince ve sonraki 12 ay boyunca izlenmelidir.

- HBV DNA >2000 İU/ml olan immunosupresif tedavi veya kemoterapi altındaki hastaların NA tedavisi KHB sonlanıncaya değin sürmelidir.
- HBV DNA <2000 İU/ml olan hastalarda antiviral tedavi, kemoterapi veya immunosupresyon sonlandıktan sonra 6-12 ay daha sürdürülmelidir.

Olgu 1

ALICI

HBV Naiv hasta
HBsAg (-)
AntiHBs (-)
Anti HBcIgG (-)

- Alıcı, KİT öncesi, tercihen KT öncesinde aşılanmalı

(3-4 hafta ara ile 2 doz, 6 ay sonra 3.doz -BIII)

Bu şema uygulanabilir değilse 3.doz aşısı KT'nin tamamlanması sonrasında birkaç aya ertelenebilir.

Aşılamaya cevabın KT altında yetersiz olabileceği akılda tutulmalıdır!

-Aşılama sonrası antiHBs<10 IU/L veya KİT öncesi aşılama uygulanamayacak ise kök hücre infüzyonu öncesinde 0.06 ml/kg HBIG verilmelidir (AIII).

VERİCİ

HBV ile infekte

-Transplant öncesi yapılan aşılamamanın başarısız olduğu KİT alıcısı (HBsAg, antiHBc, antiHBs, HBV DNA negatif olan) posttransplant dönemde immun düzelme sonrası 1-3 doz hepatit B aşısı olmalıdır (BII)

ALICI

HBV Naiv hasta

HBsAg (-)

AntiHBs (-)

Anti HBcIgG (-)

**Vericiye en azından 4 hafta süre ile antiviral tedavi
verilmeli, süre açısından sorun yoksa HBV DNA
negatifleşmesi beklenmelidir (ETV?)**

**Planlanan CD34+ hücre miktarını riske atmayacak mümkün
olan en az hücre volümü toplanmalı ve hücre ürününde
HBV DNA bakılmalıdır**

VERİCİ

HBV DNA (+)

Olgu 2

ALICI

HBV Naiv Hasta

HBsAg (-)

AntiHBs (-)

AntiHBc Ig G (-)

HBV DNA bakılır

Negatifse vericiden hücrelerin toplanması sonrasında HBV DNA tekrar test edilir.

Negatifse herhangi bir önlem almadan KİT yapılır.

VERİCİ

HBsAg (-)

AntiHBc Ig G (+)

Pozitifse bir önceki öneriler uygulanır.

Olgu 3

ALICI

Geçirilmiş Hepatit B

- **KT sırasında; reaktivasyon riski düşüktür.**
- **Ancak GVHD için prednisolon içeren rejim kullanılacaksa risk daha yüksektir.**
- **ALT izlenir, yükselirse HBV DNA test edilir.**
- **HBV DNA pozitif olan hastalara preemptif tedavi verilmelidir.**

- KİT öncesinde profilaktik antiviral tedavi başlanır, KİT sonrası 1-6 ay devam edilir.
- AntiHBs düzeyleri 3 ay ara ile izlenmeli, düşüş saptanırsa HBV DNA test edilmelidir.
- AntiHBs yanıtı azalan/kaybolan ve;
 - HBV DNA (-) olan hastalara KİT öncesi aşı uygulanmalıdır.
 - HBV DNA (+) ise antiviral tedavi verilmelidir.
- İmmunsupresif tedavilerin kesilmesi sonrası en az 6 ay!
- Kesildikten sonra da takip!

Olgu 4

ALICI
Aktif HBV Replikasyonu (+)

- **KİT öncesi karaciğer biyopsisi yapılmalıdır! Siroz? Hepatik fibrozis evresi ?**
- **Preemptif/ Tedavi antiviral başlanmalı**
- **KİT aciliyetine göre mümkünse antiviral tedavinin 3-6.ayı sonrasına ertelenmeli**
- **LAM alan hastalarda HBV DNA pozitifliği devam ediyorsa tedavi modifiye edilmeli**
- **Preemptif başlanan antiviral tedavinin kesilmesi sonrasında reaktivasyon açısından hasta izlem altında tutulmalıdır.**

Toplama sırasında vericide ve toplanan hücrelerde HBV DNA;

Negatif ise;

- İlk altı ay süre ile aylık ALT izlemi yapılır
- ALT artıyor ise alıcıda serum HBV DNA bakılır
- HBV DNA bakılamıyor ise HBsAg bakılabilir
- HBV DNA saptanabilir düzeyde veya HBsAg pozitif ise antiviraledavi endikedir (AIII)

Pozitif ise;

Antiviral profilaksi başlanır.

0.günden başlanır, İS tedavinin kesilmesi sonrası en az 6 ay daha devam edilir.

Tranplantasyon sonrası 4.haftada HBIG'nin ikinci doz verilmesi gündeme getirilebilir (AIII).

ALT ve HBV DNA aylık olarak izleme alınır.

- TNF-alfa antagonisti ile tedavi edilmesi planlanan HBsAg negatif kişilere , ilaca başlanmadan önce mutlaka Hepatit B aşısı yapılması önerilmektedir.

Karaciğer Nakli Yapılacak / Yapılan Hastalarda HBV İnfeksiyonu Profilaksisi

- Karaciğer nakli sonrasında HBV infeksiyonu nüksü genellikle profilaksi yetersizliği sonucu gelişir.
- Uygun profilaksi uygulandığında nakil sonrası 5 yıllık yaşam oranı %90'ın üstüne çıkmakta, nüks oranı ise %10'un altına inmektedir.

Nakil Öncesi Dönemde Profilaktik Yaklaşım

- Karaciğer nakli yapılacak tüm HBsAg pozitif hastalara, nakil öncesi dönemde nukleoz(t)id analogları (NA) ile tedavi önerilmektedir.
- İlk seçenek olarak da dirence karşı genetik bariyeri yüksek olan entekavir veya tenofovir gibi bir NA önerilmektedir.

Nakil Sonrası Dönemde Profilaktik Yaklaşım

- Karaciğer nakli yapıldıktan sonra HBV enfeksiyonu nüksü, en az 6 ay boyunca serum anti-HBs düzeylerinin 100 IU/LT üzerinde tutulmasıyla önlenebilmektedir.
- Profilakside Hepatit B immün globülini (HBIG) ile bir NA'nın birlikte kullanılması önerilmektedir. HBIG ve entekavir ya da tenofovir kombinasyonlarıyla nüks oranlarının daha düşük olduğu bilinmektedir.
- Profilaksinin ömür boyu verilmesi ise standart bir yaklaşımdır.

HBIG üç aşamada uygulanmaktadır:

- Karaciğer nakli suresince, anhepatik fazda, intravenoz (IV) olarak 4000-10000 IU;
- Nakil sonrası 3-7 gün süresince, intramuskuler (IM) veya IV 2000-10000 IU/gün;
- Nakli izleyerek anti-HBs düzeyi 100 IU/lt üzerinde tutulacak şekilde yüksek doz (10000 IU/ay) ya da düşük doz (400-2000 IU/14 gün veya 3000-6000 IU/ay veya 10000 IU/2-3 ay).
- İdame dozu sabit bir miktarda uygulanır ya da alıcının anti-HBs düzeyi takip edilerek verilecek doz belirlenir.

Anti-HBc Pozitif Vericiden Karaciğer Naklinde Profilaktik Yaklaşım

- Organ bulunmasında yaşanan sıkıntılar nedeniyle anti-HBc pozitif vericilerden nakil yapılabilmektedir.
- Bu durumda tercih edilecek alıcılar HBsAg-pozitif hastalar olmalıdır.
- HBsAg-negatif hastalara da nakil yapılabilmektedir.
- Alıcılara profilaktik olarak HBIG ve NA kombinasyonu uygulanması HBV enfeksiyonu gelişimini önlemede oldukça etkin olmaktadır.

Karaciğer Dışı Solid Organ Nakli Alıcılarında Profilaksi

- HBsAg-pozitif hastalarda, nakil öncesi dönemde antiviral tedavi başlanmalı ve immunosupresyon süresi boyunca uygulanmalıdır.
- HBV'ye karşı immunitesi olmayan hastalar nakil öncesi dönemde mutlaka üç doz tamamlanacak şekilde aşılanmalıdır.
- HBsAg negatif, anti-HBc ve anti-HBs pozitif alıcılarda rutin olarak antiviral tedavi önerilmez. HBV DNA düzeylerinde artış varsa tedavi önerilmelidir.

HBsAg-pozitif verici:

- Bağışık olmayan HBsAg-negatif alıcılara mutlaka HBIG ve antiviral tedavi uygulanmalıdır.
- Tedavinin süresi net değildir.
- Antiviraller, ömür boyu; HBIG ise 6-12 ay süresince verilmelidir.
- Alıcı anti-HBs-pozitif ise profilaksi önerilmemektedir.

HBeAg-pozitif verici:

- Alıcının bağışık olmadığı ve HBsAg negatif olduğu durumlarda vericinin HBV DNA düzeyine bakılır.
- Negatif ise antiviral profilaksi önerilmez.
- Pozitif ise ya da bilinmiyorsa en az 6-12 ay süreyle HBIG ya da antiviral tedavi verilir.
- Alıcıda, üçer aylık aralarla en az 12 ay süreyle karaciğer enzimleri ve HBV DNA düzeylerine bakılmalıdır.

TEŞEKKÜR EDERİM...