

IX. ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

12-14 MAYIS 2017

ANEMON MALATYA HOTEL

AKUT HEPATİTİN TRANSPLANTASYONA



UVHS

ULUSAL VİRAL HEPATİT
SİMPOZYUMU



KLİMİK

TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ

Hbvizyon projesi ve HBV Reaktivasyonu Profilaksi

Prof. Dr. Mustafa Kemal ÇELEN
Dicle Üniversitesi

- Kemo-immunosupresif tedavi öncesi tarama yapıyor musunuz?
- Nasıl bir tarama yapıyorsunuz?

Onkolog-Hematolog Anketi

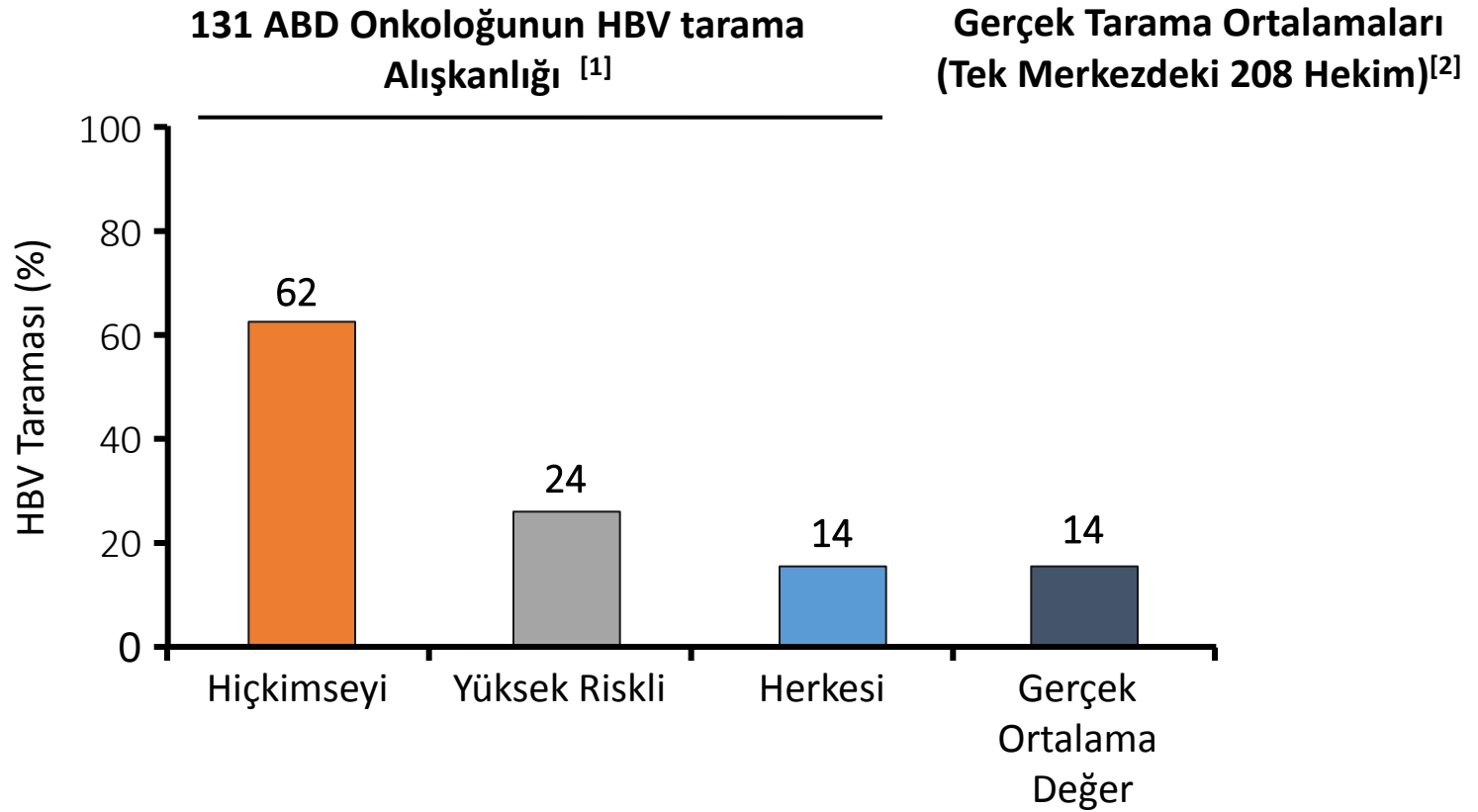
- ABD' de 5342 hematolog ve onkologa gönderilen 8 soruluk bir ankete yanıt veren 265 kişi arasında

- ✓% 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

Onkolog-Hematolog Anketi

- Washington, DC'deki onkologlar arasında bu 10 soruluk ankete yanıt veren 300 kişiden 131'i arasında
 - ✓% 78'i HBV reaktivasyonunun potansiyel risklerinin farkında
 - ✓% 30'u en az bir reaktivasyon vakası ile karşılaşmış
 - ✓% 38'i kemoterapi başlamadan önce HBV açısından taramış
 - ✓% 56'sı profilaktik antiviral tedavinin var olduğunun farkında

HBV Reaktivasyonu Açısından Hekimin Farkındalığı/ABD



Kemoterapi başlamadan önce az sayıda Onkolog rutin HBV taraması yapmaktadır

Ref 1: Khokhar OS, et al. *Chemotherapy*. 2009;55:69-75.

Ref 2: Lee R, et al. *Curr Oncol*. 2010;17:32-38.

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

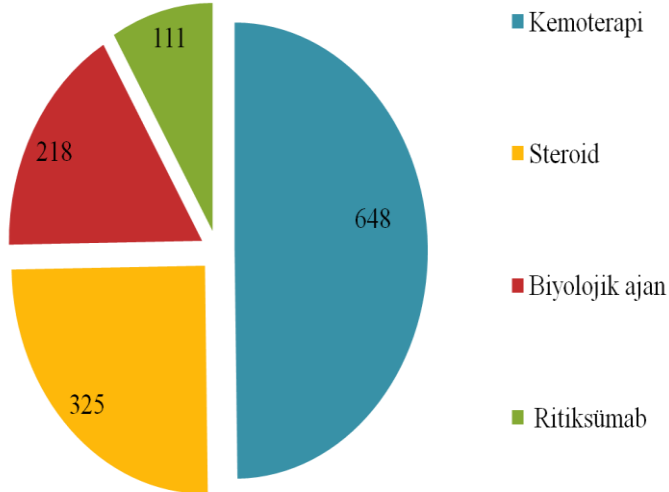
HBV Reaktivasyonu Açısından Hekimin Farkındalığı

İmmünsüpresif tedavi alan hastalarda hepatit B profilaksisi;
**günlük pratiğimizde ne kadar tarama yapıyoruz ve
ne kadar antiviral tedavi uyguluyoruz?**

Dr. Mehmet Demir, Dr Adnan Taş

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD, Hatay

N; 1302



İmmünsüpresif tedavi alanların **ancak üçte birinin ideal olarak tarandığı** ve riskli hastaların ise **ancak yarısının** anti viral tedavi aldığı tespit edildi.

HBView çalışması

Sanagawa et al. *Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences* (2015) 1:29
DOI 10.1186/s40780-015-0030-7



RESEARCH ARTICLE

Open Access



Outcomes of the implementation of the computer-assisted HBView system for the prevention of hepatitis B virus reactivation in chemotherapy patients: a retrospective analysis

Akimasa Sanagawa^{1,2}, Junko Kuroda^{1,3}, Arufumi Shiota^{1,3}, Noriko Kito¹, Masashi Takemoto¹, Yoshihiro Kawade^{1,2}, Tetsuo Esaki^{1,3} and Kazunori Kimura^{1,2,3*}

- HBView çalışmasında, Kemoterapi ilaçları yazıldığında **bilgisayar ekranında çıkan HBV tarama testini** içeren **uyarı sisteminin** uygulamaya girmesinden sonra,
- HBV **tarama prosedürleri** incelenmiş ve **tedavi rejimine dahil edilmesi** değerlendirilmiştir.
- **Alarm sistemi** kurulumu **öncesi ve sonrası HBV tarama oranları** incelenmiştir.

HBView çalışması

First alert message

Need to check HBsAb and HBcAb if HBsAg is negative.
Please consult with hepatologist if HBsAg is positive.
Do you check HBsAb and HBcAb?

→Yes : Automated screening test (HBsAb and HBcAb)

Screening test for HBsAg
prior to prescribing regiments of chemotherapy

HBsAg-positive

HBsAg-negative

Screening test for HBsAb and HBcAb

HBsAb and/or
HBcAb-positive

HBsAb and HBcAb-
negative

Screening test for HBV-DNA

HBV-DNA-positive

HBV-DNA-negative

Consultation with hepatologist

Second alert message

Need to check HBV-DNA if HBsAb and/or HBcAb positive.
Please consult with hepatologist if HBsAg or HBV-DNA is positive.
Do you check HBV-DNA?

→Yes : Automated screening test (HBV-DNA)

İlk mesaj:

- HBsAg + ise hepatoloji kons.
- HBsAg – ise **HBsAb/HBcAb** iste

İkinci mesaj:

- HBsAb/HBcAb + ise **HBV-DNA** iste.

Alarm sistemi kurulması sonrası taranan hasta oranı **anlamli olarak** artmiştir.

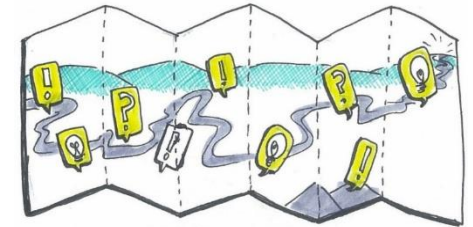
- HBsAb/HBcAb
% 71,6'tan ➡ % 84,9'a
- HBV-DNA
% 44,5'ten ➡ % 69.7'ye yükseldi.

HBVizyon Projesi

HBVizyon projesi

HBV reaktivasyon risk yönetimi için;

- Farkındalık yaratmak
- İmmünsupresif hastalarda HBV tarama oranlarını artırılabilmek
- Profilaksinin gecikmeksizin uygulanabilmesini sağlamak amaçlarıyla
- Farklı uzmanlık alanlarının birlikte çalışmasını organize eden bir sistem olarak tasarlamıştır!



Yol haritası

**Multi-disipliner
toplantılar
düzenlemek**

**Hastane
otomasyon
sistemine entegre
uyarı sistemi
oluşturmak**

UzlaşI raporu oluşturmak

HBV reaktivasyonuna yol açan ajanlar yazıldığında...

Risk derecesi	Etken madde
YÜKSEK RİSK (HBVR > % 10)	Rituximab, Ofatumumab (B hücre deplasyonu yapan ajanlar)
	Doxorubicin, Epirubicin (Antrasiklin deriveleri)
	Ortalama doz (10-20 mg/gün) veya ≥ 4 hafta kortikosteroid tedavi; (20 mg/gün üzeri) prednizon
ORTA DERECELİ RİSK (HBVR %1-%10)	Etanercept, Adalimumab, Certolizumab, İnfliximab (TNF-alfa tedavisi)
	Abatacept, Ustekinumab, Natalizumab, Vedolizumab (Sitokin ve integrin inhibitörleri)
	İmatinib, Nilotinib (Tirozin kinaz inhibitörleri)
	Ortalama doz (10-20 mg/gün) Veya ≥ 4 hafta kortikosteroid Tedavi (<20 mg/gün) prednizon
	Doxorubicin, Epirubicin (Antrasiklin deriveleri)
DÜŞÜK DERECELİ RİSK (HBVR < %1)	Azathioprine, 6-mercaptopurine, Methotrexate (Immunsupresif ajanlar)
	Intra-artiküler kortikosteroidler , ≤ 1 hafta herhangi bir dozda oral steroid tedavisi, ≥ 4 hafta herhangi bir dozda kortikosteroid tedavisi

HBV reaktivasyonuna yol açan ajanların kullanıldığı hastalıklar ile ilgili tanı girildiğinde...

TANILAR	
Lenfoma	Artrit
Lösemi	Multipl myeloma
Meme, over, rahim ve akciğer kanseri, kolorektal karsinomalar,	Kriyoglobülin
Transarteriyel kemoembolizasyon	İdiyopatik Trombositopenik purpura,
Otoimmün hastalıklar; Romatoid artrit, plak sedef hastalığı, ankilozan spondilit, psoriatik artrit, inflamatuvar barsak hastalığı	Vaskülit, sarkoidoz
gastrointestinal stromal tümör	Astım, kontakt dermatit

Endikasyon	ICD-10
Lenfoma, Lösemi, Romatoid artrit, idiyopatik Trombositopenik purpura, kriyoglobülin	C82-85, C91.1,
Kronik lenfositik lösemi	C91.1
Meme, over, rahim ve akciğer kanseri, lenfoma, lösemi, transarteriyel kemoembolizasyon	C40-41, C49, C53, C54.1, C64, C67, C73, C74.9, C81, C85, C91.0, C92.0
Meme, over, mide, akciğeri kolorektal karsinomalar, malign lenfoma, lösemi, multipl myeloma	C16, C18, C19, C20, C56, C67,, C81, C82, C84, C85, C90
Romatoid artrit, plak sedef hastalığı, ankilozan spondilit, psoriatik artrit, inflamatuvar barsak hastalığı	K50-52, M06, M07.2*
Kronik Myeloid Lösemi, gastrointestinal stromal tümör	C92.1, C96.2, C26.9

- Hastane **otomasyon sistemine** aşağıdaki örnek gibi bir uyarı konulması planlanmaktadır...

Hastanız immünsupresif tedavi alacaktır.
Hepatit göstergelerinin araştırılması
gerekmektedir.
Bu nedenle hastanızın
enfeksiyon hastalıkları ya da gastroenteroloji
polikliniklerinde değeriendirilmesi önerilir.
Lütfen hastayı konsülte ediniz.

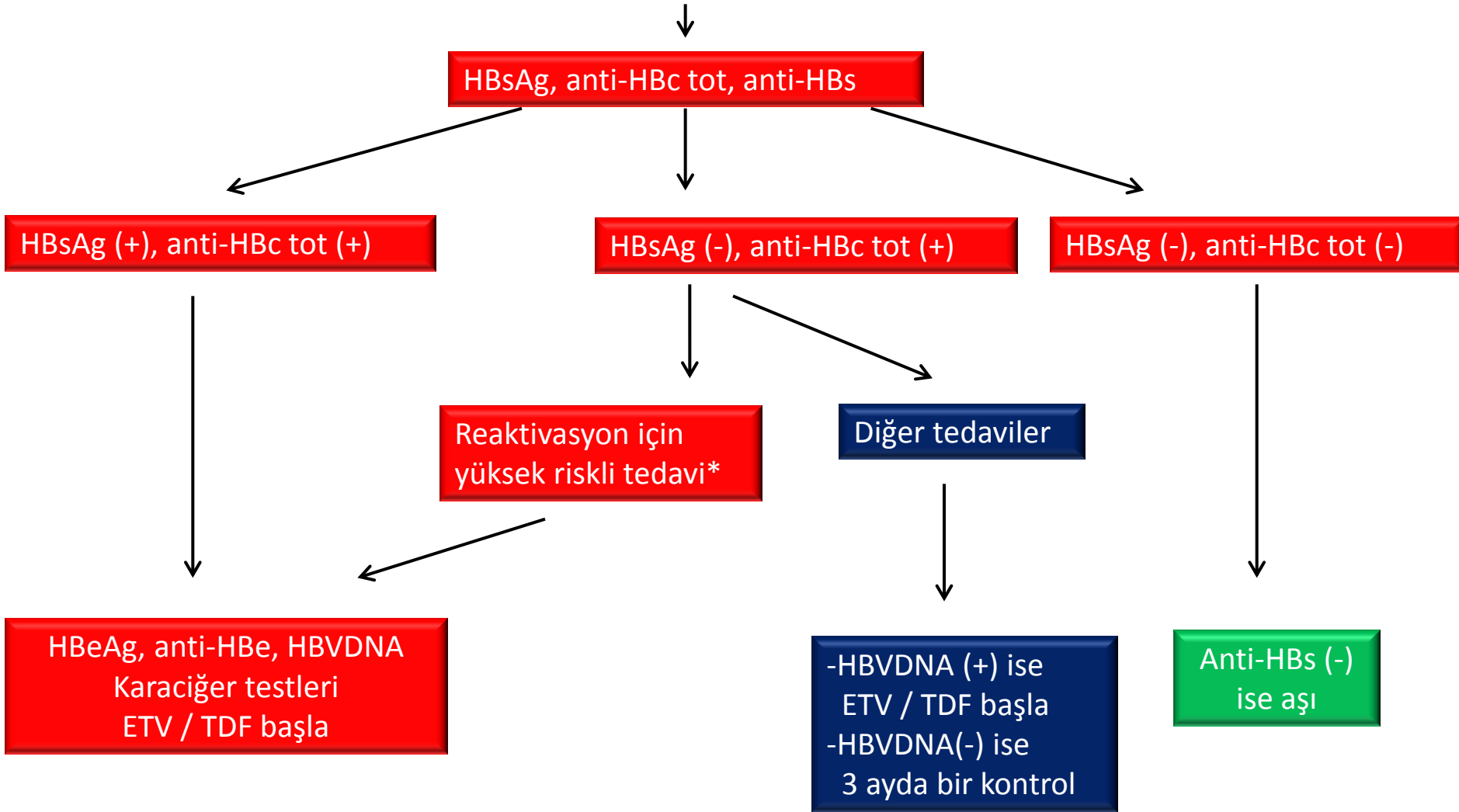
 Tamam

Sistem üzerinde var olan
tüm hastalara da
hepatit sonuç sorgulaması
yapılmalı ve ilgili branşlarla
konsültasyonu sağlanmalıdır!

HBVr İÇİN TEDAVİLER: Kimi Tedavi Edelim

- IS tedavi alacak hastalar taranmalı,
 - HbsAg (+) hastalar HBV-DNA düzeyine bakılmaksızın antiviral tedavi almalı
- HBsAg (-) fakat anti-HBc (+), izole antiHBc pozitif hastalarda kılavuzlar farklı yorumluyor
 - Yakın takibini ve eğer HBVr oluşursa antiviral tedavi başlanması
 - HBV DNA'ya bakılması, eğer pozitifse aynen HBsAg pozitif hastalarda olduğu gibi tedavi edilmeleri
 - HBV DNA (-) hematolojik kanseri olan, KİT hastalarına ve/veya rituksimab alan hastalara anti-HBs düzeyine bakılmaksızın profilaksi verilmeli

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 (doksorubusin, epirubisin) ve >10 mg prednisolon $\geq$ 4 hafta kullananlar, Hemopoetik stem cell nakli olanlar*

EASL 2017 Öneriler

İMMUNSUPRESİF TEDAVİ VEYA KEMOTERAPİ ALACAK HASTA:

- ❑ Tüm HBsAg (+) pozitif hastalar, profilaksi ya da tedavi için **ETV ya da TDF** ya da TAF almalıdır. *(Kanıt düzeyi II-2, öneri derecesi 1).*
- ❑ HBsAg (-) negatif, anti HBC (+) pozitif hastalar; HBV reaktivasyonu açısından yüksek risk grubunda ise anti-HBV profilaksisi almalıdır. *(Kanıt düzeyi II-2, öneri derecesi 1).*

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.

KT den önce veya birlikte

SUT

• 4.2.13.C- İmmünsupresif ilaç tedavisi, sitotoksik kemoterapi, monoklonal antikor tedavisi uygulanmakta olan hastalarda tedavi

(1) İmmünosüpresif 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, sitotoksik kemoterapi ve monoklonal antikor tedavisine ilişkin ilaç raporunun tarih ve sayısı reçetede belirtilir.

(2) 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.

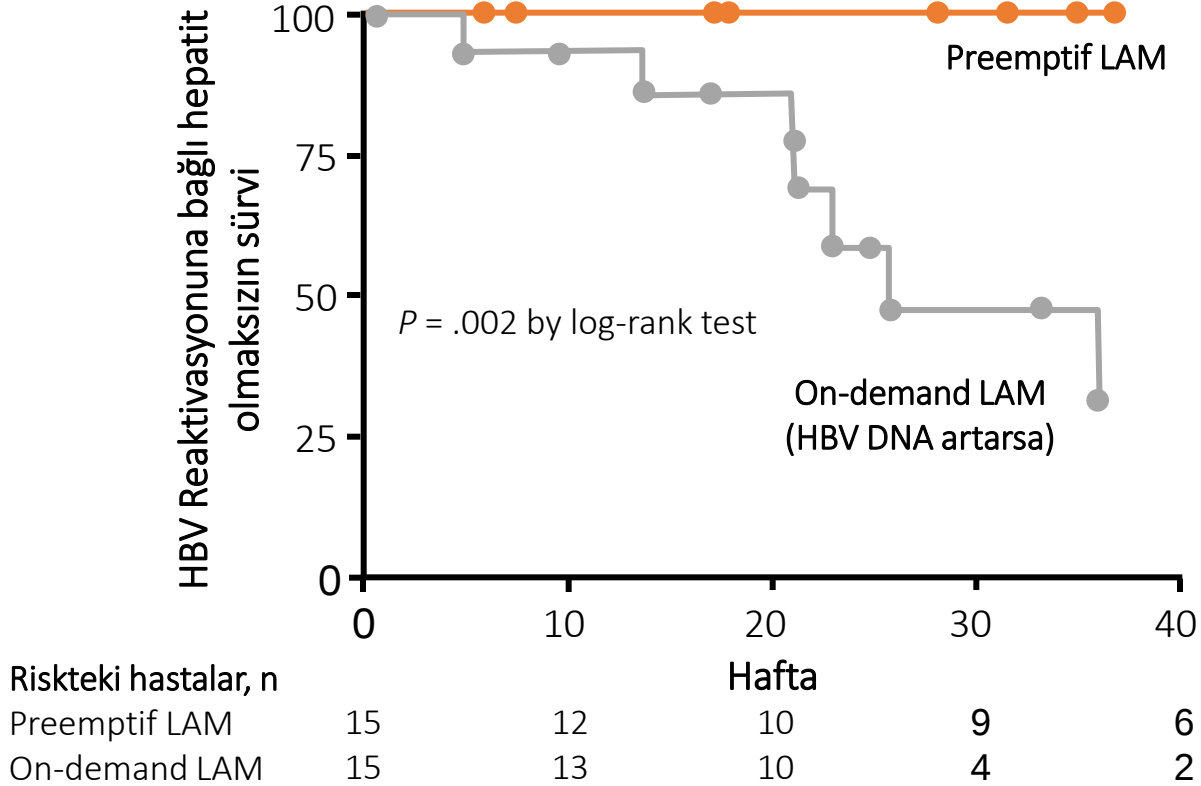
(3) **HBsAg negatif** olduğu durumlarda **HBV DNA pozitifliği ve/veya Anti HBc** pozitifliği durumlarında immünsupresif ilaç tedavisi veya sitotoksik kemoterapi veya monoklonal antikor tedavisi uygulanmakta olan hastalara ALT yüksekliği ve karaciğer biyopsisi koşulu aranmaksızın **lamivudin veya telbivudin veya tenofovir veya entekavir** kullanılabilir. Söz konusu tedavilerin bitiminden sonraki **en fazla 12 ay** boyunca da antiviral tedavi kullanılabilir.

4.2.13.C - HBV'ye bağlı karaciğer hastalığından dolayı karaciğer transplantasyonu yapılan hastalar veya anti-HBc (+) kişiden karaciğer alan hastalarda tedavi

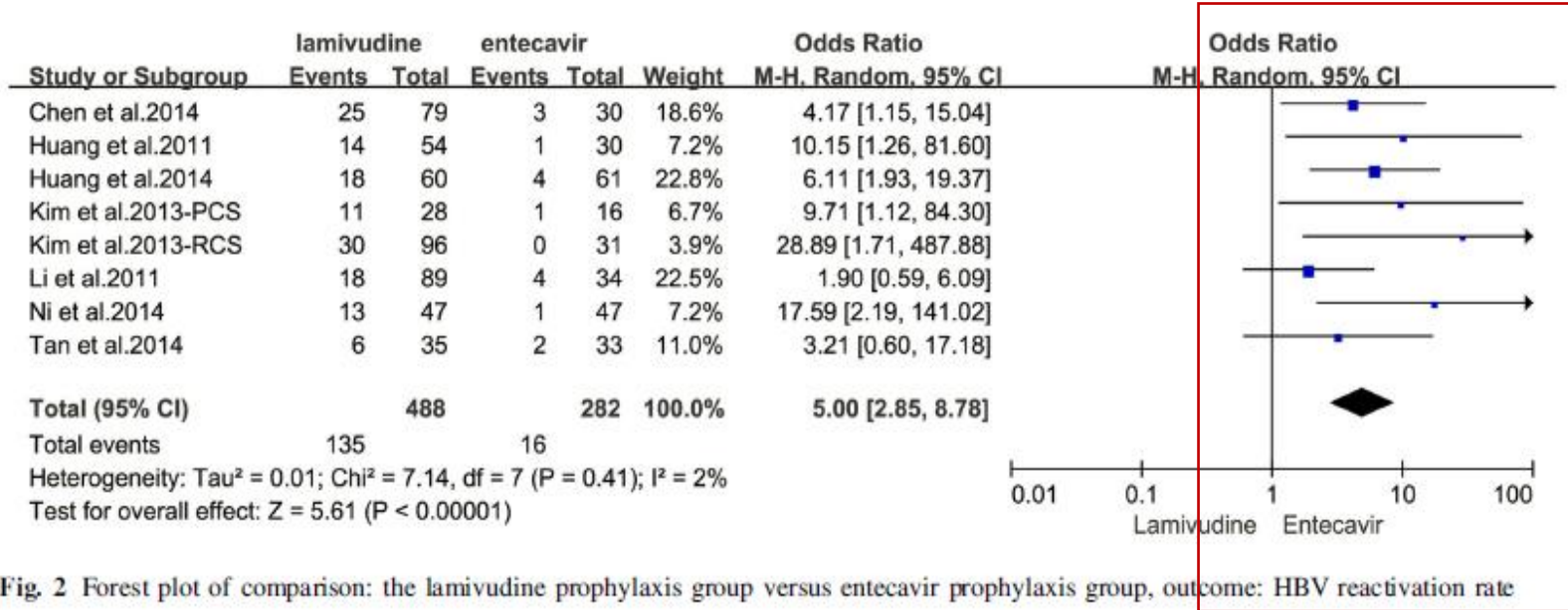
1) HBV'ye bağlı karaciğer hastalığından dolayı karaciğer transplantasyonu yapılan hastalar veya **anti-HBc(+)** kişiden karaciğer alan hastalara; biyopsi, viral seroloji, ALT seviyesi yada HBV DNA bakılmaksızın **oral antiviral tedavi** verilebilir.

Preemptif Lamivudin Kullanımı

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



ETV-LAM Karşılaştırması



HBV reaktivasyon oranı açısından entkavir ve lamivudin grupları karşılaştırması;
istatistiksel olarak tüm çalışmalarda entekavir lehinedir.

ETV-LAM Karşılaştırması

- Castelli'nin yayınladığı retrospektif çalışmada, geçirilmiş HBV enfeksiyonu olan ve ritüksimab içeren kemoterapi alan yeni **Non- Hodgkin** lenfoma tanısı almış 86 hasta gözlenmiştir.
- HBV reaktivasyon riski açısından tüm hastalara **profilaktik lamivudin** başlanmış ancak % **10'unda HBV reaktivasyonu ve hepatit** gelişmiştir.
- Lamivudin tedavisinin önlemede yetersiz olduğu durumda **en kısa sürede yüksek etkili entekavir başlanması ile** HBV reaktivasyon gelişen tüm hastalar iyileşmiştir.

ENTEKAVİR

- Zheng ve arkadaşlarının 2016 da yayınlanan bir network meta-analizinde karaciğer transplantasyonu sonrası HBV reaktivasyon profilaksisinde oral antiviral tedaviler (*lamivudin, entekavir, tenofovir, adefovir, lamivudin+adefovir, lamivudin+tenofovir*) karşılaştırılmıştır.
- 7274 hastayı kapsayan 17 çalışmanın analizi sonucunda:
- **Entekavir HBV reaktivasyon riskini azaltmada en iyi profilaktik seçenek olarak sonuçlanmıştır.**
- Entekavir tercih edilmesi gereken ajan olarak önerilmektedir.

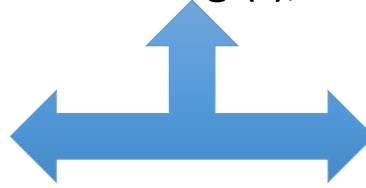
[Expert Rev Anti Infect Ther. 2016 Oct;14\(10\):979-87. doi: 10.1080/14787210.2016.1220831. Epub 2016 Aug 19.](#)

Comparative efficacy of oral nucleotide analogues for the prophylaxis of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation: a network meta-analysis.

[Zheng JN^{1,2}, Zou TT^{1,3}, Zou H⁴, Zhu GQ^{1,2}, Ruan LY^{1,2}, Cheng Z^{1,2}, Van Poucke S⁵, Zheng MH^{1,6}.](#)

HBsAg (-), Anti- HBc (+) Hastalar...

Gerçek yaşam deneyim çalışmasında,
hematolojik hastalıklar ya da solid tümör nedeni ile immünsüpresif tedavi
(% 71 ritüksimab) alan HbsAg (-), anti- HBc (+) hastalar (n:55)



Profilaksi başlanan grup (/n: 31)



LAM alan bir hastada reaktivasyon



Tenofovir ekleme terapisi ile başarı

HBV reaktivasyonunda tedavi ertelenmesi
bütün hastaları kurtarmak için yeterli değildir

Antiviral tedavi almayan grup (n: 24)



Tamamında HBV reaktivasyon



Tenofovir ya da entekavir kurtarma terapisi



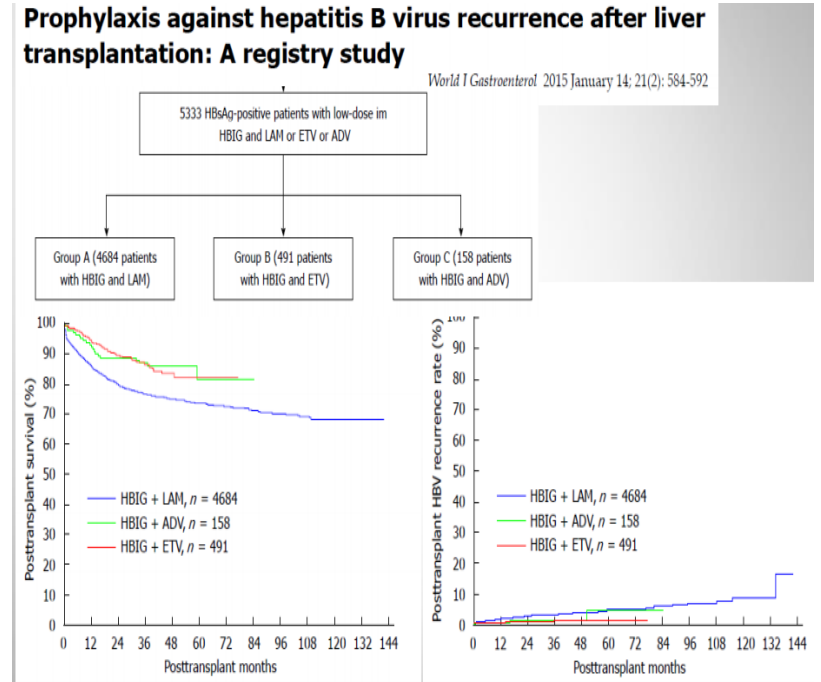
2 ÖLÜM

Nakil Öncesi Dönemde Profilaktik Yaklaşım

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

Nakil Sonrası Dönemde Profilaktik Yaklaşım

- HBV enfeksiyon nüksü, en az 6 ay boyunca serum **anti-HBs** düzeylerinin **100 IU/ml** üzerinde tutulmasıyla önlenebilmektedir.
- Profilakside HBIG ile bir NA'nun birlikte kullanılması önerilmektedir.
- HBIG ve **entekavir** ya da **tenofovir** kombinasyonlarıyla nüks oranlarının daha düşük olduğu bilinmektedir.
- Profilaksinin ömür boyu verilmesi ise standart bir yaklaşımdır.



Kemik İliği Transplantasyonu

- HBsAG pozitif donörden yapılan kemik iliği nakli
- Alıcıda HBsAg negatif
- Nakil ve sonrası immünsupresant ve **Entekavir** tedavisi başlanıyor.
- 20 ay sonra **Entekavir** tedavisi kesilmeden önce HBs Ag tespit ediliyor
- Kesilme sonrası hızla HBV reaktivasyonu gerçekleşiyor.

SONUÇ

- Multidisipliner Yaklaşım
- HBsAg, Anti HBc ve Anti-HBs Bakılmalı
- Anti HBs Pozitif Olması Güvenli Olduğu Anlamına Gelmez
- Alacağı İmmunsupressif tedavi seçeneği önemli

HBV Reaktivasyon Riski %1 dahi olsa,
denk gelen hasta için bu risk %100'dür.
Risk Analizi İyi Yapılmalı

TEŞEKKÜRLER

IX. ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

12-14 MAYIS 2017

ANEMON MALATYA HOTEL

AKUT HEPATİTİN TRANSPLANTASYONA



UVHS

ULUSAL VİRAL HEPATİT
SİMPOZYUMU



KLİMİK

TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ