

HBV Reaktivasyonunda Rehber Önerileri

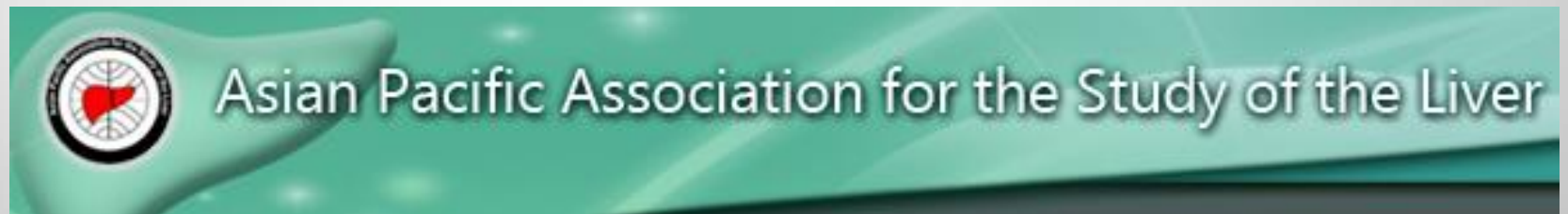
Dr. Orhan YILDIZ

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D.

e-mail: oyildiz@erciyes.edu.tr





PRACTICE GUIDELINE

AASLD Guidelines for Treatment of Chronic Hepatitis B

Norah A. Terrault,¹ Natalie H. Bzowej,² Kyong-Mi Chang,³ Jessica P. Hwang,⁴ Maureen M. Jonas,⁵ and
M. Hassan Murad⁶

HEPATOLOGY, Vol. 63, No. 1, 2016



AASLD PRACTICE GUIDELINE UPDATE

Chronic Hepatitis B: Update 2009

Anna S. F. Lok¹ and Brian J. McMahon²

The 2009 update of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) Practice Guidelines for Management of Chronic Hepatitis B are now posted online at www.aasld.org. This is the fourth version of this guideline; the last version was published in 2007.¹

tients at the greatest risk of drug resistance—those who remained viremic at week 72—received additional therapy with emtricitabine. Therefore, data on resistance to tenofovir monotherapy beyond 72 weeks cannot be determined from the two pivotal trials. The primary resistance mutation has not been determined.

HEPATOLOGY, Vol. 50, No. 3, 2009



AASLD-2009: İmmunsupresif veya sitotoksik kemoterapi alan hepatit B taşıyıcılarında antiviral profilaksi

- Bu hastalarda reaktivasyon oranı %20-50 arasındadır
- Kortikosteroidler, rituximab, infliximab, anti-TNF
- Alevlenme genellikle asemptomatiktir
 - İkterik alevlenmeler, hepatik dekompanseasyon ve ölüm
- İmmunsupresif tedavi alacak olan hastalara
 - HBsAg ve anti-HBc testi çalışılmalı
 - HBsAg pozitif hastalara HBV DNA düzeyine bakılmaksızın antiviral profilaksi verilmeli



AASLD-2009: HBV proflaksisinde antiviral seçimi ve tedavi süresi

- Lamivudin veya telbivudin önerilir
- Tedavi süresi başlangıç HBV DNA negatif olanlarda 12 ayı aşmamalıdır
 - Başlangıç HBV DNA < 2000 IU/mL ise kemoterapi tamamlandıktan sonra en az 6 ay devam edilmeli
 - Başlangıç HBV DNA > 2000 IU/mL ise tedavi süresi KHB hastalarında olduğu gibidir
- 12 aydan uzun tedavi verilecekse tenofovir veya entekavir
- İzole anti-HBc pozitif hastalarla ilgili yeterli veri yok

EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection

European Association for the Study of the Liver*

Journal of Hepatology **2012** vol. 57 | 167–185



EASL-2012: HBV profilaksisinde antiviral seçimi

- İmmünsupresyonu olan ya da kemoterapi alan her hastada HBsAg ve anti-HBc testleri çalışılmalı;
 - Testlerden biri pozitifse HBV DNA testi
- Seronegatif olanlar yüksek dozlarla aşılanmalı
- HBsAg pozitif hastalar;
 - Kemoterapi sonrası 12.aya kadar preemptif tedavi almalı
 - HBV DNA <2000 IU/mL: lamivudin dahil tüm antiviraller kullanılabilir
 - HBV DNA > 2000 IU/mL: entekavir veya tenofovir
 - Tedavi süresi > 12 ay: entekavir veya tenofovir



EASL-2012: HBV profilaksisinde antiviral seçimi

- HBsAg (-) → anti-HBc (+) → HBV DNA (+) → tedavi
- HBsAg (-) → anti-HBc (+) → HBV DNA (-) → izlem
 - Rituksimab , kombine rejimler alanlara ve KİT hastalarına tedavi
 - 1-3 ayda bir ALT ve HBV DNA testi
 - yapılamıyorsa anti-HBs (+) olgular hariç tedavi
- Anti-HBc (+) vericiden → HBsAg (-) karaciğer transplantasyon alıcılarına lamivudin profilaksisi



EASL-2012:

HBV proflaksisinde antiviral tedavi süresi

- Tedavi kemoterapiyle birlikte başlanmalı
- Başlangıç HBV DNA > 2000 IU/mL ve yüksek riskli
 - tedavi süresi KHB'deki gibi
- Başlangıç HBV DNA < 2000 IU/mL
 - kemoterapi sonrası 6-12 ayda kesilmeli
- Tedavi kesilen olgular reaktivasyon açısından HBV DNA ve ALT 1-3 ayda izlenmeli



Optimal management of hepatitis B virus infection – EASL Special Conference

Pietro Lampertico¹, Mala Maini², George Papatheodoridis^{3,*}

¹Division of Gastroenterology and Hepatology, Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Università degli Studi di Milano, Milano, Italy; ²Division of Infection and Immunity, UCL, London, UK; ³Academic Department of Gastroenterology, Laiko General Hospital, Athens, Greece

Journal of Hepatology **2015** vol. 63 | 1238–1253



EASL-2015: HBV proflaksisi

- İnaktif HBsAg taşıyıcılarına (HBV DNA <2000 IU/ml, ALT <ULN, anti-HBe(+)) immunsupresif rejime bakılmaksızın antiviral proflaksi verilmeli
- HBsAg (-) anti-HBc (+) ve HBV DNA (-) hematolojik kanseri olan ve/veya rituksimab alan hastalara anti-HBs düzeyine bakılmaksızın proflaksi verilmeli
- Anti-HBc (+) vericiden → HBsAg (-) karaciğer transplantasyon alıcılarına lamivudin proflaksisi
 - HBV-DNA 10^5 kopya/ml altına düşürülmeli
 - Yapılamıyorsa birlikte HBIG proflaksisi
 - Entekavir veya tenofovir / emtrisitabin ile HBIG olmadan başarı



GUIDELINES

Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update

S. K. Sarin¹ · M. Kumar¹ · G. K. Lau^{2,27} · Z. Abbas³ · H. L. Y. Chan⁴ ·
C. J. Chen⁵ · D. S. Chen⁶ · H. L. Chen⁷ · P. J. Chen⁸ · R. N. Chien⁹ ·
A. K. Dokmeci¹⁰ · Ed Gane¹¹ · J. L. Hou¹² · W. Jafri¹³ · J. Jia¹⁴ · J. H. Kim¹⁵ ·
C. L. Lai¹⁶ · H. C. Lee¹⁷ · S. G. Lim¹⁸ · C. J. Liu⁷ · S. Locarnini¹⁹ ·
M. Al Mahtab²⁰ · R. Mohamed²¹ · M. Omata²² · J. Park²³ · T. Piratvisuth²⁴ ·
B. C. Sharma²⁵ · J. Sollano²⁶ · F. S. Wang²⁸ · L. Wei²⁹ · M. F. Yuen³⁰ ·
S. S. Zheng³¹ · J. H. Kao³²



APASL-2015: İmmunsupresif tedavi veya kemoterapi öncesi antiviral profilaksi

- Tüm adaylar HBsAg ve anti-HBc testleri ile taranmalı
- HBsAg pozitif ise kemoterapi süresince ve sonrasında 12 ay antiviral profilaksi verilmeli
- İmmunsupresif tedaviler; Kortikosteroidler, sitotoksik ve biyolojik ajanlar (rituximab, infliximab anti-TNF),
 - everolimus (nöroendokrin tümör, renal hücreli ca. Meme ca.) içeren rejimler
- HBsAg negatif, anti-HBc pozitif hastalarda
 - HBV DNA çalışılmalı, pozitif ise
 - HBsAg pozitif hastalar gibi yaklaşılmalı



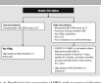
APASL-2015: İmmunsupresif tedavi veya kemoterapi öncesi antiviral profilaksi

- HBsAg negatif, anti-HBc pozitif hastalarda
 - HBV DNA negatif ise anti-HBs durumuna bakılmaksızın
 - ALT ve HBV DNA testleriyle izlenmeli (1-3 aylık) ve
 - Reaktivasyon gelişirse antiviral profilaksi
 - **KİT hastalarına antiviral profilaksi verilmeli**
 - Rituksimab içeren rejimlerde HBsAg negatif, anti-HBc pozitif ise henüz yeterli veri yok
- 1. **Proflaktik antiviral ?**
- 2. **HBV DNA monitörizasyonu?**



APASL-2015: HBV proflaksisinde antiviral seçimi ve süresi

- Antiviral proflaksi kemoterapi süresince ve sonrasında 6-12 ay
- Lamivudin, telbivudin?
- Entekavir, tenofovir gibi potent ilaçlar?
 - Direnç olasılığı düşük olduğu için, bu ilaçlar uzun süreli antiviral tedavi amacıyla kullanılmalı
- KC transplantasyonunda verici HBV DNA negatifse
 - HBİG olmadan tenofovir veya entekavir
- HBV DNA pozitifse
 - 10.000 IU IV HBİG + tenofovir veya entekavir
 - Bir yıl boyunca anti-HBs > 100 IU/mL



CLINICAL GUIDELINES

DANISH MEDICAL JOURNAL

Netherlands
The Journal of Medicine

Özel Konaklarda ve Özel Durumlarda Kronik Hepatit Yönetimi:

 **Hepatology Research**



pISSN 2287-2728

eISSN 2



**World Health
Organization**

GUIDELINES FOR THE PREVENTION, CARE AND TREATMENT OF PERSONS WITH CHRONIC HEPATITIS B INFECTION

MARCH 2015

AGA SECTION

American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Prevention and Treatment of Hepatitis B Virus Reactivation During Immunosuppressive Drug Therapy



K. Rajender Reddy,¹ Kimberly L. Beavers,² Sarah P. Hammond,³ Joseph K. Lim,⁴ and Yngve T. Falck-Ytter⁵

¹Division of Gastroenterology and Hepatology, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania; ²Division of Gastroenterology and Hepatology, Medical University of South Carolina, Charleston, South Carolina; ³Division of Infectious Diseases, Brigham & Women's Hospital, Dana-Farber Cancer Institute and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; ⁴Division of Gastroenterology and Hepatology, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut; and ⁵Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, Case and VA Medical Center, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio



AGA-2015: HBV reaktivasyonu için risk sınıflaması

- Antiviral profilaksi reaktivasyon riskini % 84- 87 düşürür
- Bu oran hastanın durumuna ve immunsupressif ajana göre değişmekte;

YÜKSEK RİSKLİ HASTALAR (HBVr >%10)

1. HBsAg-pozitif/anti-HBc-pozitif veya HBsAg-negatif/anti-HBc-pozitif ve B hücre baskılayan ilaç (ör, rituximab, ofatumumab) veya
2. HBsAg-pozitif/anti-HBc-pozitif ve antrasiklin deriveleri (ör, doxorubicin, epirubicin) kullananlar
3. HBsAg-pozitif/anti-HBc-pozitif ve 4 hafta, orta doz (10-20 mg/gün prednizon) veya yüksek doz (>20 mg/gün) steroid kullananlar



AGA-2015: Yüksek riskli hastalar için öneriler

- Immunsupresif ilaç tedavisi alan yüksek riskli hastalara kesinlikle antiviral profilaksi önerilir
(güçlü öneri, orta kanıt düzeyi)

ÖNERİ:

- Tedaviye immunsupresif ilaç kesildikten sonra 6 ay daha devam edilmeli
 - B hücre baskılayan ilaç alanlarda en az 12 ay



AGA-2015:

HBV reaktivasyonu için risk sınıflaması

ORTA RİSKLİ HASTALAR (HBVr %1-10)

1. HBsAg-pozitif/anti-HBc-pozitif veya HBsAg-negatif/anti-HBc-pozitif ve
 - TNF-alfa inh. (ör, etanercept, adalimumab, certolizumab, infliximab) veya
 - diğer sitokinleri ya da integrin inh. (ör, abatacept, ustekinumab, natalizumab, vedolizumab) veya
 - Tirozinkinaz inh. (ör, imatinib, nilotinib) kullananlar
2. HBsAg-pozitif/anti-HBc-pozitif ve 4 hafta, düşük doz (<10 mg/gün prednizon) steroid kullananlar
3. HBsAg-negatif/anti-HBc-pozitif ve 4 hafta, orta doz (10-20 mg/gün prednizon) veya yüksek doz (>20 mg/gün) steroid kullananlar
4. HBsAg-negatif/anti-HBc-pozitif ve antrasiklin deriveleri (ör, doxorubicin, epirubicin) kullananlar



AGA-2015:

Orta riskli hastalar için öneriler

- İmmünsupresif ilaç tedavisi alan orta riskli hastalara antiviral profilaksi önerir

(zayıf öneri, orta kanıt düzeyi)

ÖNERİ:

- Tedaviye immünsupresif ilaç kesildikten sonra 6 ay daha devam edilmeli
 - Reaktivasyon riski daha düşük olanlarda (HBsAg negatif olgular) maliyeti azaltmak için uzun süreli kullanımdan kaçınılabilir



AGA-2015: HBV reaktivasyonu için risk sınıflaması

DÜŞÜK RİSKLİ HASTALAR (HBVr <%1)

1. HBsAg-pozitif/anti-HBc–pozitif veya HBsAg-negatif/anti-HBc–pozitif ve
 - Geleneksel immunsup. (ör, azatioprin, 6-merkaptopurin, metotreksat) veya
 - İntraartiküler steroid kullananlar
 - Bir hafta herhangi bir dozda oral steroid kullananlar
2. HBsAg-negatif/anti-HBc–pozitif ve 4 hafta, düşük doz (<10 mg/gün prednizon) steroid kullananlar



AGA-2015: Düşük riskli hastalar için öneriler

- İmmünesupresif ilaç tedavisi alan düşük riskli hastalara rutin antiviral profilaksi önerilmez
(zayıf öneri, orta kanıt düzeyi)



AGA-2015: Anti-HBs pozitif ve anti-HBc pozitif hastalarda yaklaşım

- Anti-HBs pozitif olgularda HBVr oranı (%4.3), izole anti-HBc pozitif olanlardan biraz daha düşük
- Anti-HBs titresiyile reaktivasyon arasında ilişkiyi gösteren çalışma yok
- Yeterli veri olmamasına rağmen tüm risk gruplarında anti-HBs durumuna göre antiviral profilaksiyi düzenlemek önerilmemekte

(zayıf öneri, çok düşük kanıt düzeyi)



AGA-2015: Antiviral proflakside hangi ilaç daha etkili?

- İmmunsupresif ilaç tedavisi alan hastalara lamivudine oranla yüksek direnç bariyerine sahip bir antiviral ilaç önerilmekte
(güçlü öneri, orta kanıt düzeyi)
- **ÖNERİ:**
- Yüksek direnç bariyerine sahip entekavir veya tenofovir gibi ilaçlar pahalı olmakla birlikte tercih edilebilir



AGA-2015:

Antiviral profilaksi mi pre-emptif tedavi mi?

- HBVr oranı antiviral profilaksiyle pre-emptif tedaviye oranla çok düşük
 - Ancak HBVr oranı yanı sıra, hepatik alevlenme ve HBVr ilişkili ölüm oranlarını ortaya koyan çalışmalara gereksinim var
 - Ayrıca HBV DNA monitörizasyonunun standardizasyonu da önemli
- Antiviral profilaksiye alternatif olarak HBV DNA monitörizasyonunu takiben kurtarma tedavisi önerilmemekte
(zayıf öneri, kanıt yok)

AGA-2015:

Uzun dönem immunsupresif tedavi alan hastalara HBV tarama testleri yapılmalı mı?

- Rituksimab alan hastalarda HBV taraması maliyet-etkin
- Dahası HBV prevalansı %03 olan popülasyonda bile HBV taraması maliyet-etkin
 - HBV taraması → HBsAg ve anti-HBc, takiben duyarlı bir HBV DNA testi
- İmmunsupresif ilaç tedavisi alan orta ve yüksek riskli hastalara HBV taraması önerilmekte

(güçlü öneri, orta kanıt düzeyi)

- Düşük riskli hastalarda HBV taraması önerilmemekte

(zayıf öneri, orta kanıt düzeyi)



ÖZET

- HBVr artık iyi bilinen, önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir
- HBVR'nin yönetimi:
 - Riskli hastaların taranması
 - Hastaların HBV serolojisi ve immunsupresif tedavilere göre risk gruplarının belirlenmesi
- HBVr'nin daha iyi yönetimi için kanıt düzeyi yüksek çalışmalara gereksinim vardır

