



İmmünsuprese Hastalarda HBV Reaktivasyonu



Dr. Orhan YILDIZ

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D.

e-mail: oyildiz@erciyes.edu.tr

Türkiye'de HBV Epidemiyolojisi



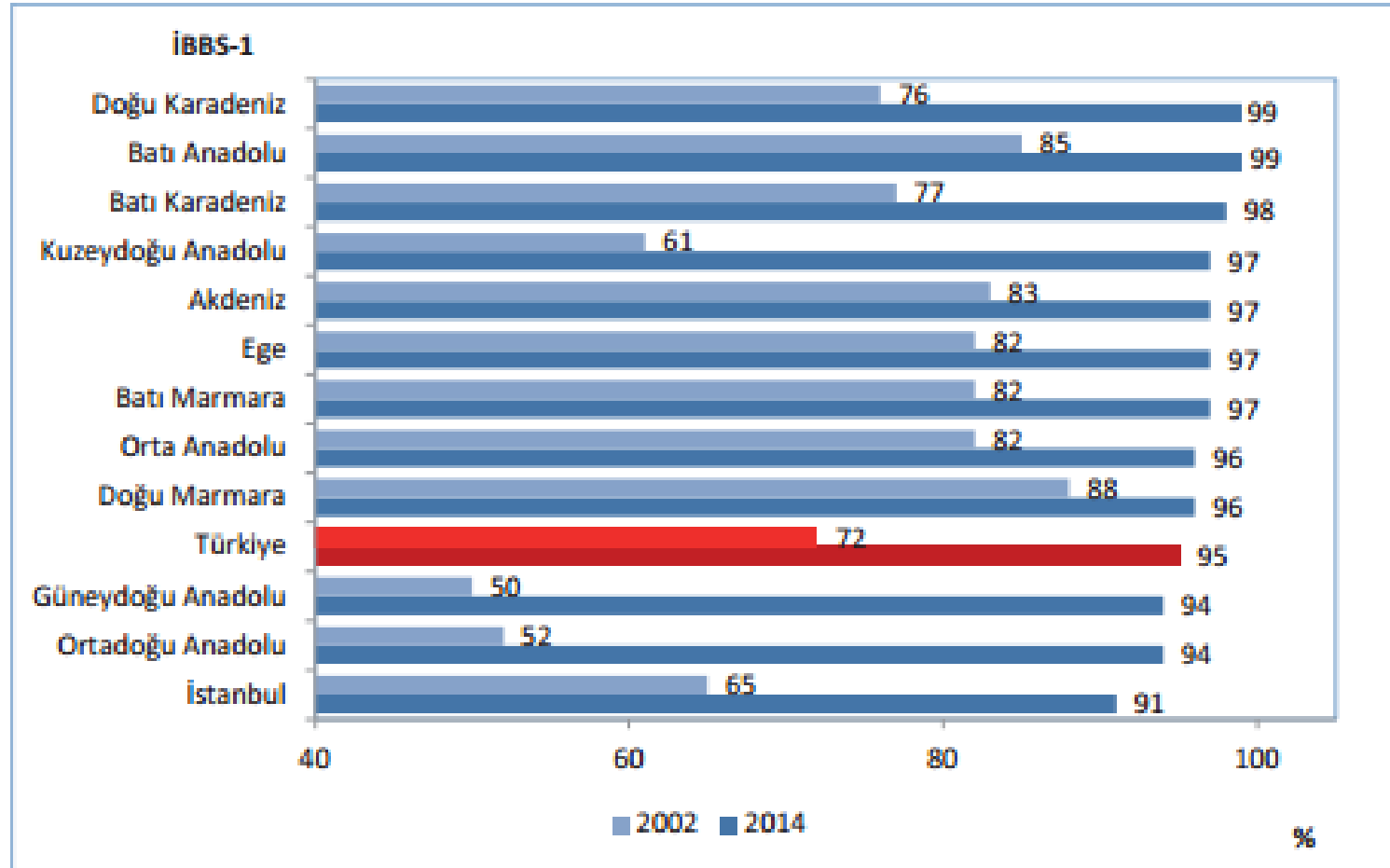
TÜRKİYE'NİN COĞRAFİ BÖLGELERİ

30 0 30 60 90 120 150 180 km

- Ülkemizde taşıyıcılık oranı : ~%4
- Ülkemizde ~3 milyon kişi taşıyıcı
- Ülkemizde yaklaşık yılda 4000 kişi HSK nedeniyle kaybedilmekte

TKAD Prevalans Çalışması 2009
Clin Microbiol Infect 2015;21(11):1020-6

Bölgelere Göre HBV Aşılama Hızı, (%), 2002, 2014



Kaynak: Türkiye Halk Sağlığı Kurumu

Yıllara Göre HBV Aşılama Hızları, (%)

	2002	2010	2011	2012	2013	2014
DaBT 1	82	98	98	97	97	97
DaBT 2	80	98	98	97	98	96
DaBT 3	78	97	97	97	98	96
BCG	77	97	95	96	96	95
HBV- 3	72	96	96	97	97	95
KKK	82	97	98	96	98	94
KPA 3	-	95	96	97	97	96

Kaynak: Türkiye Halk Sağlığı Kurumu

Altı Yaş ve Altı Çocuklarda Hepatit B Seroprevalansı

Yasin ŞAHİN^{al}, Derya AYDIN²

¹*Gaziantep 25 Aralık Devlet Hastanesi, Çocuk Kliniği,*

²*Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Anabilim Dalı, GAZİANTEP*

ÖZET

Amaç: Kesitsel tipteki bu çalışmada, çocuk polikliniğine başvuran 6 yaş ve altı çocuklarda hepatit B seroprevalansını saptamak amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Haziran 2004-Mart 2005 tarihleri arasında uygulanmış olan kesitsel tipteki bu çalışma, çocuk polikliniğine sarılık dışı nedenlerle getirilen 6 yaş altı 240 çocukta gerçekleştirildi. Çalışma kapsamındaki çocuklar yaşlarına göre; 15 ay, 2 yaş, 3 yaş, 4 yaş, 5 yaş ve 6 yaş olmak üzere gruplara ayrıldı. Araştırma kapsamına giren çocukların anne ve babalarından araştırma için izin alındıktan sonra, çocuklardan 3 cc'lik venöz kan örneği alındı ve Hepatit B virüsü (HBV)'nün serolojik belirleyicileri (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc, HBeAg, ve anti-HBe) Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemiyle test edildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan çocukların 170'inde (%70.8) anti-HBs pozitifliği saptandı. Bunlardan 93'ü (%54.7) aşı, 77'si (%45.3) ise hepatit B enfeksiyonu geçirmiş idi. Sadece üç çocukta (%1.25) HBsAg pozitifliği saptandı. Tüm çocuklarda aşılama oranı %38.75 tespit edildi.

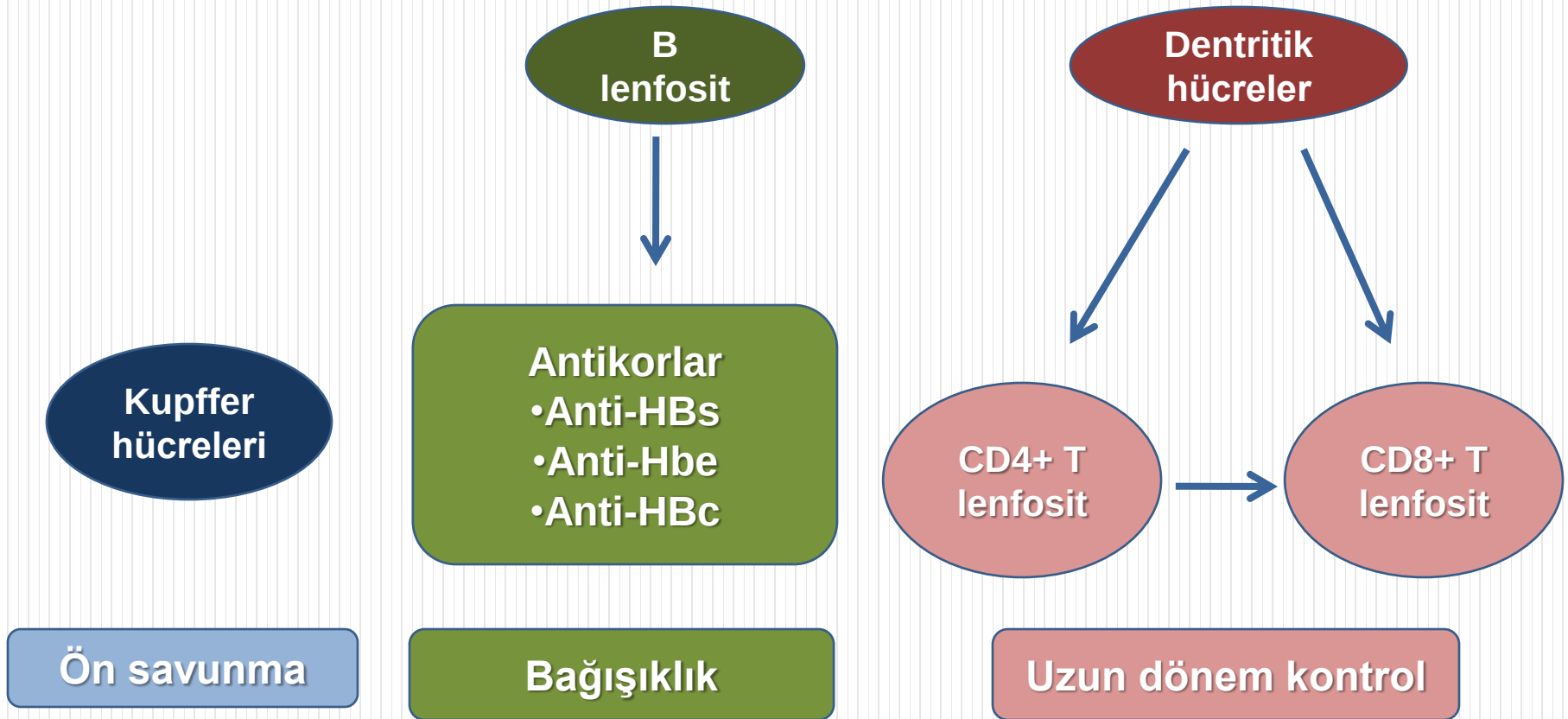
Sonuç: Bu çalışma, Sağlık Bakanlığı'nın rutin Hepatit B aşılama programı dahilinde olan çocuklar üzerinde yapılmasına rağmen, aşılama oranı %38.75 tespit edildi. Anne baba eğitiminin önemine, rutin hepatit B aşısı konusunda halkı bilgilendirmenin gerekliliğine, sağlıklı çocukların izlenmesinde HBV açısından yakın takibine ve daha geniş çaplı seroprevalans çalışmalarına gereksinim olduğuna dikkat çekilmiştir. ©2005, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Anahtar kelimeler: Çocuklar, hepatit B virüsü, seroprevalans

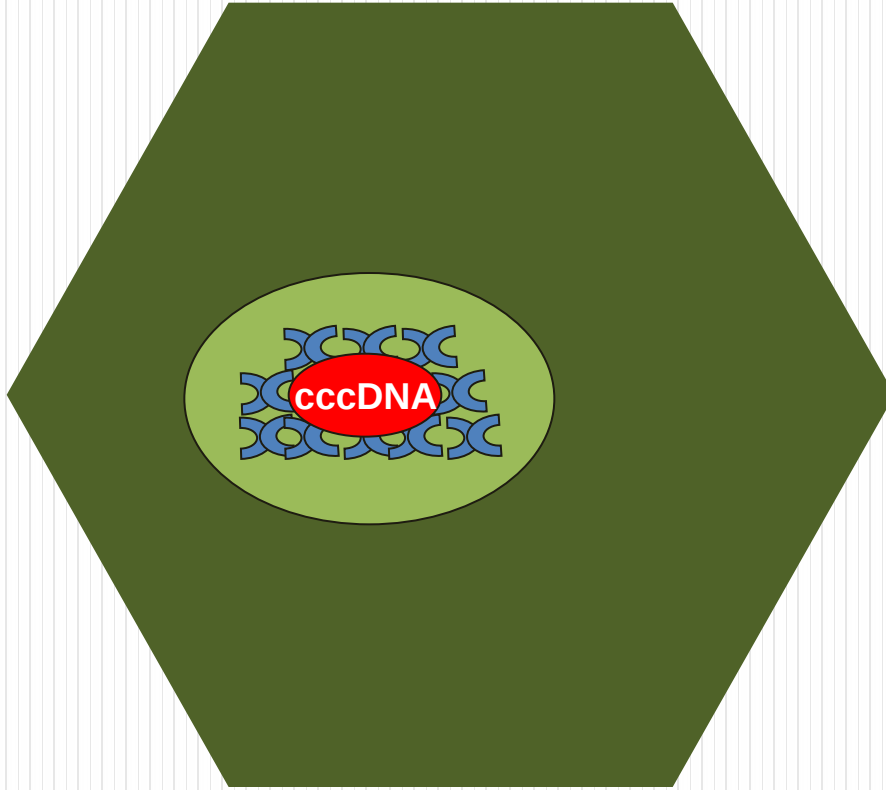
İmmün Sistem ve HBV

Kalıtsal immünite

Edinsel immünite

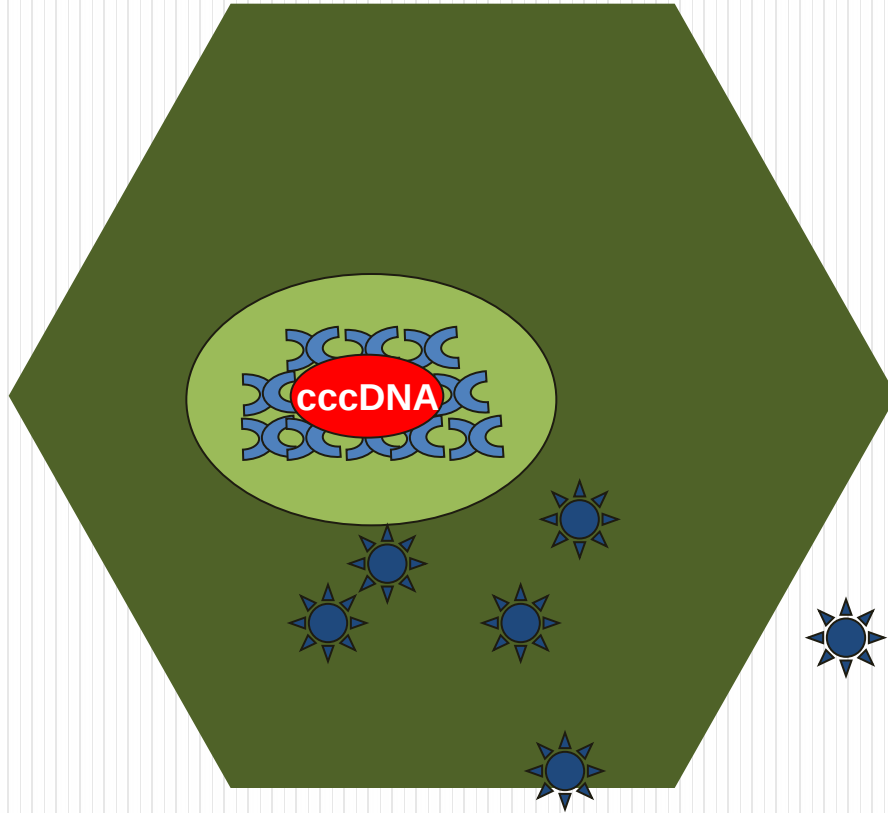


HBV'de İmmun Kontrol



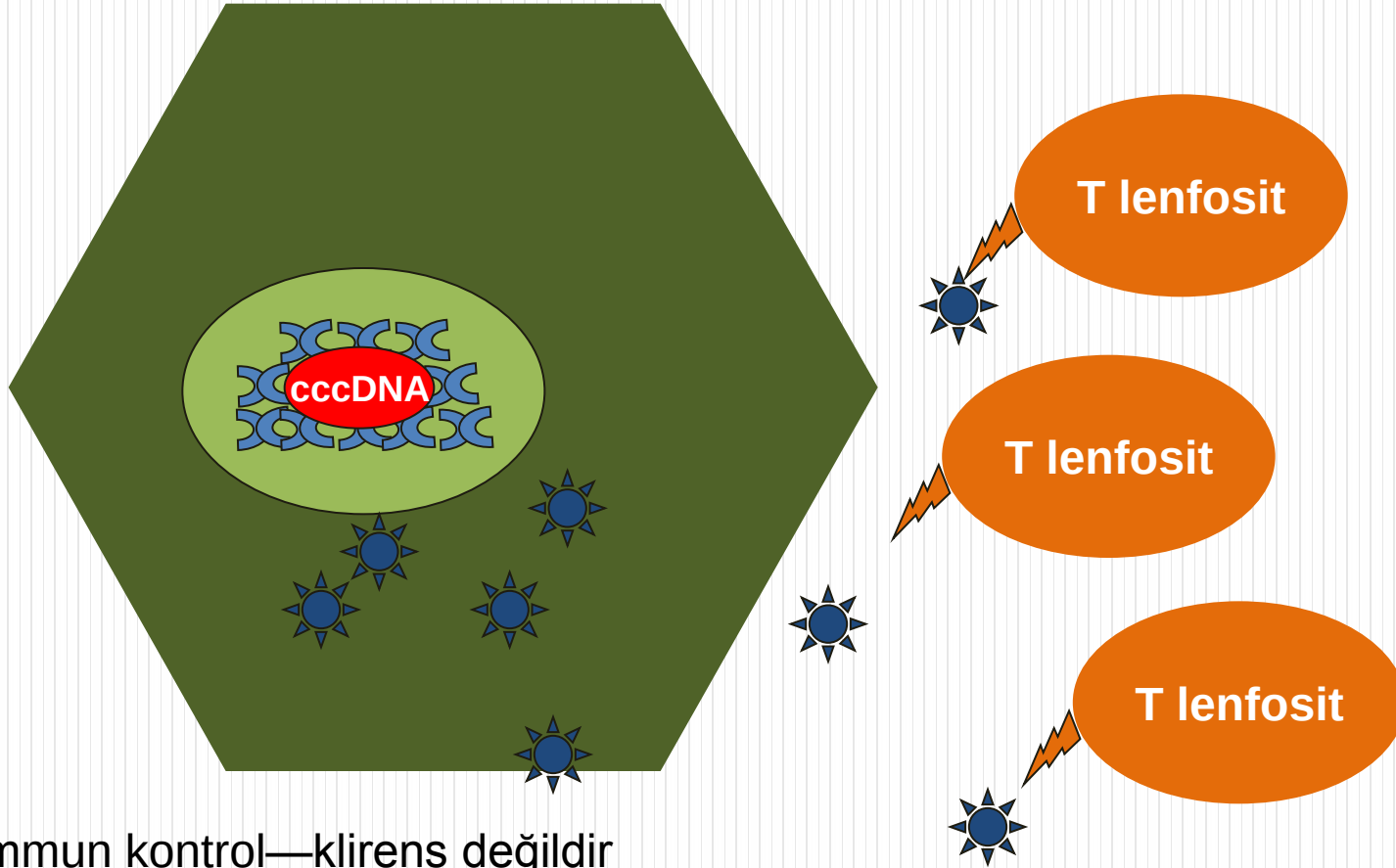
- İmmun kontrol—Klirens değildir
- “Çözülmüş, İyileşmiş HBV infeksiyonu” yanlış bir kullanımdır
- cccDNA hepatositte dir

HBV'de İmmun Kontrol



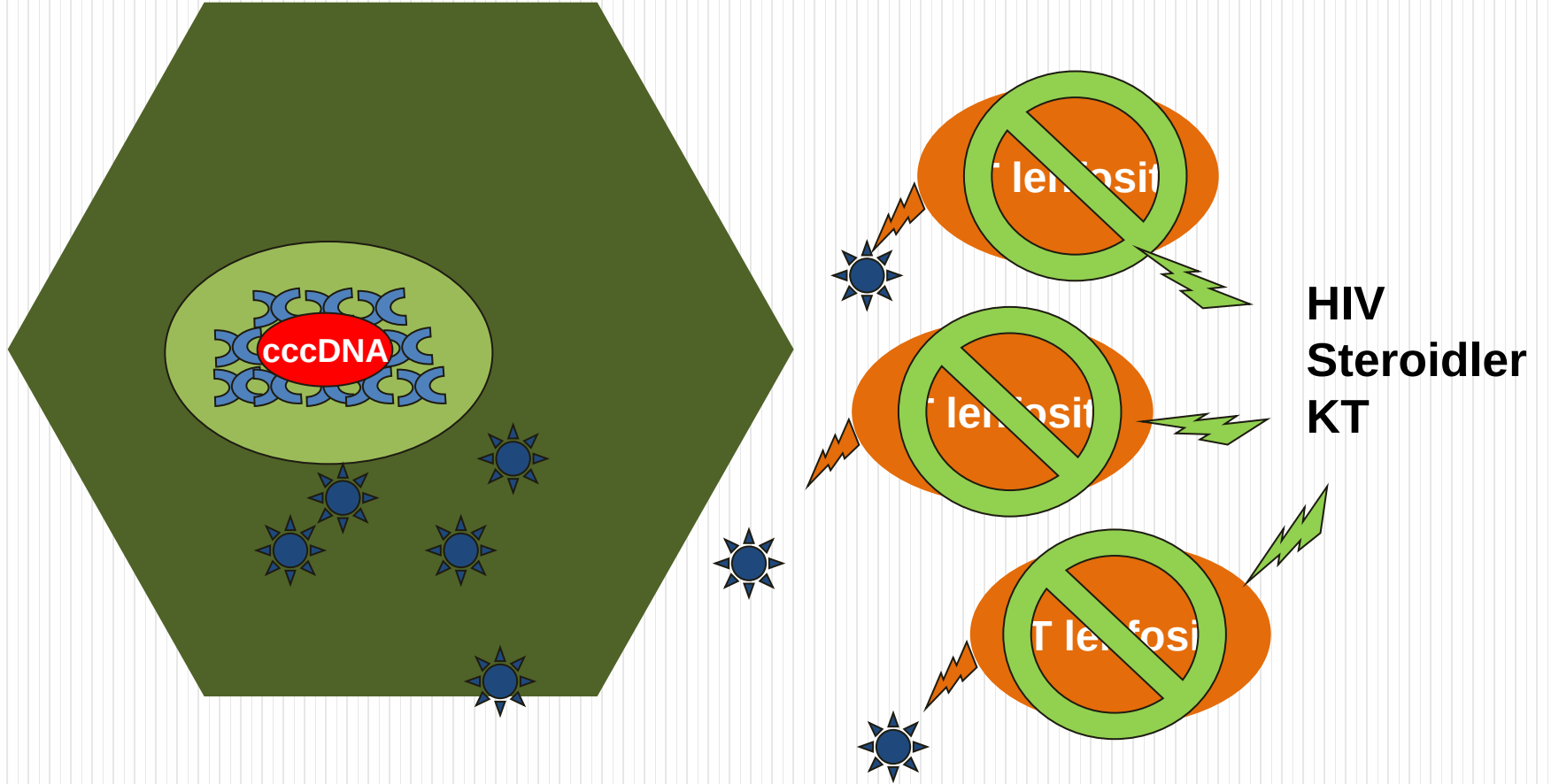
- İmmun kontrol—klirens değildir
- “Çözülmüş, iyileşmiş HBV enfeksiyonu” yanlış bir kullanımdır
- cccDNA hepatosittedir

HBV'de İmmun Kontrol



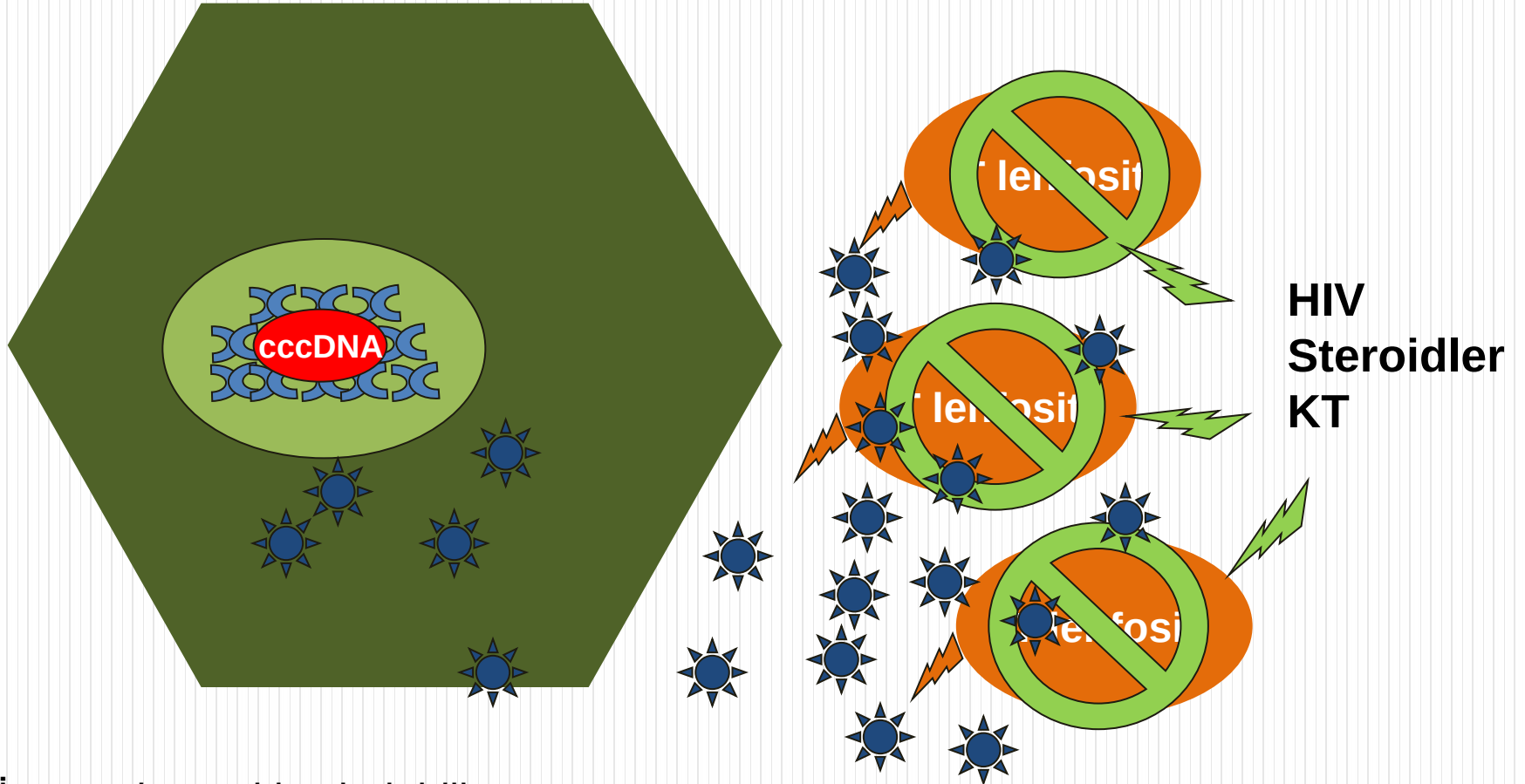
- İmmun kontrol—klirens değildir
- “Çözölmüş, iyileşmiş HBV infeksiyonu” yanlış bir kullanımdır
- cccDNA hepatositteadır

İmmünsupresyon Süresince



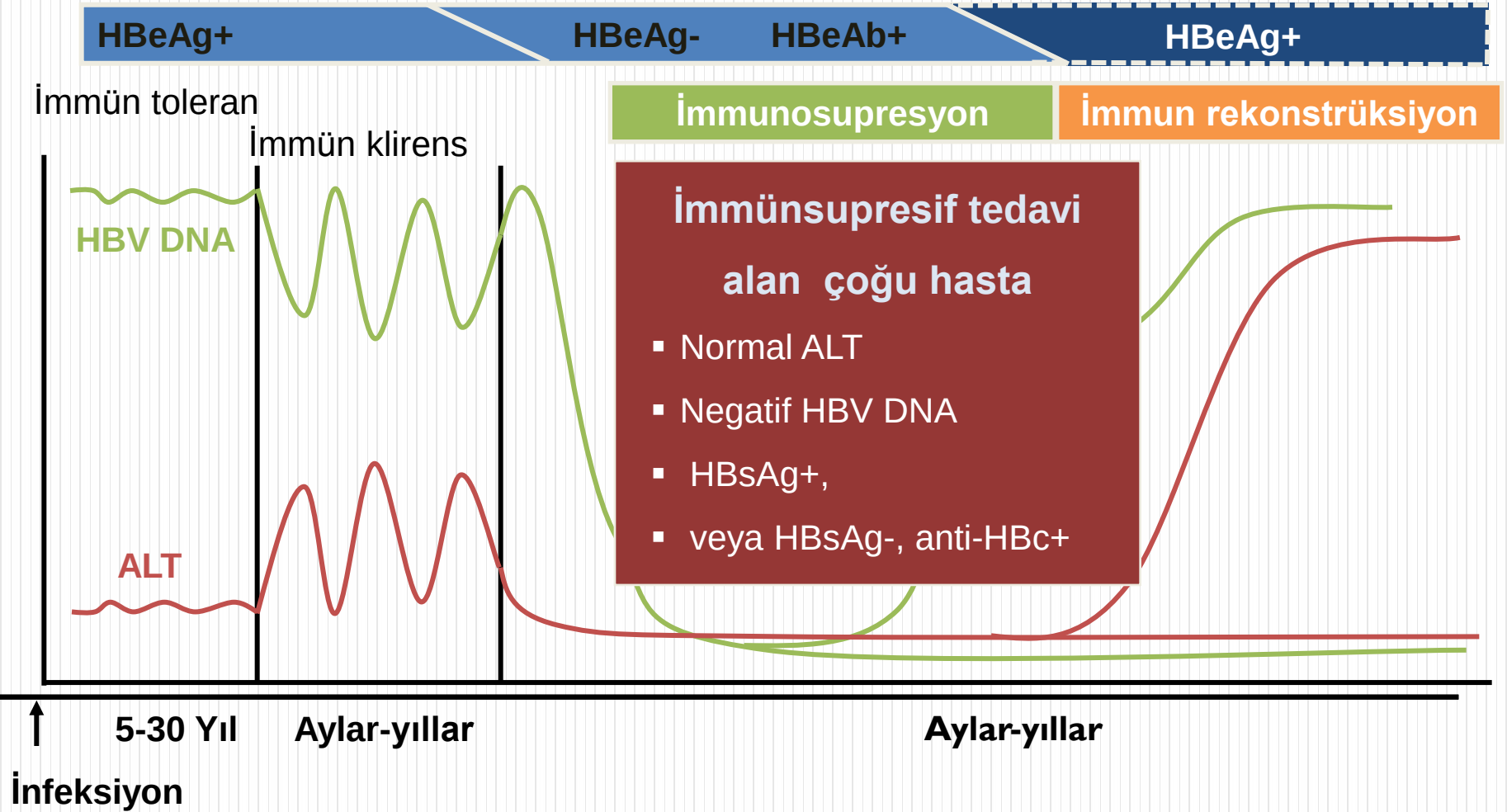
- İmmun kontrol kaybolabilir
- İmmun rekonstitüsyon ile immün yanıtın oluşturduğu karaciğer zararı

İmmünsupresyon Süresince



- İmmun kontrol kaybolabilir
- İmmun rekonstitüsyon ile immün yanıtın oluşturduğu karaciğer zararı

Doğal Seyir ve HBV Reaktivasyonu

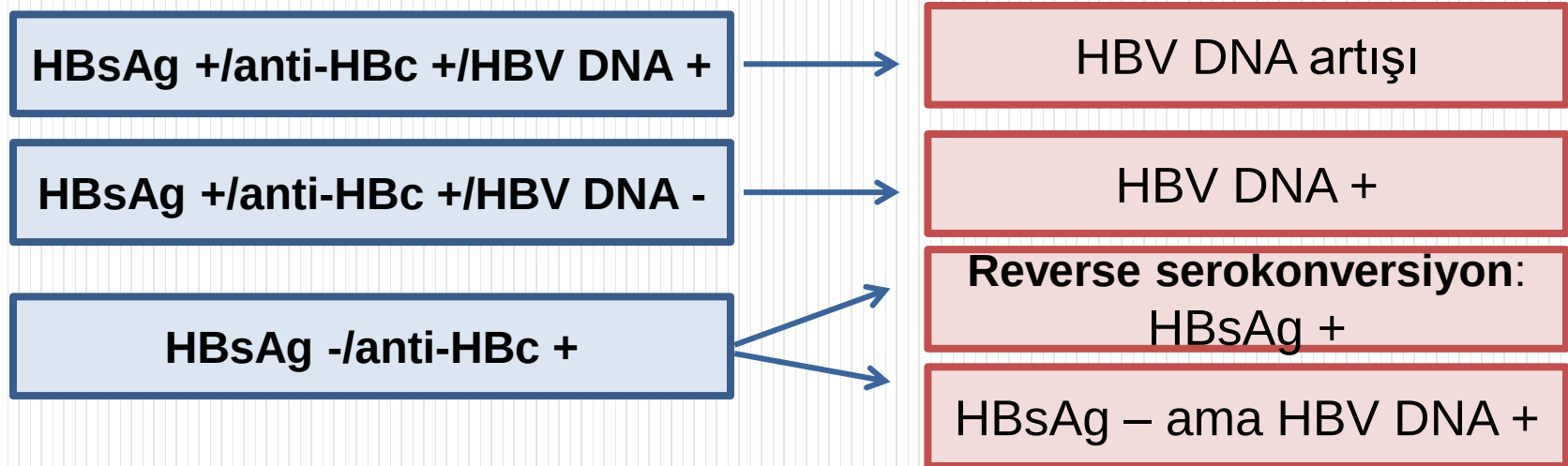


HBV Reaktivasyonu

Tanım

- Reaktivasyon, daha önceden inaktif veya 'iyileşmiş' HBV enfeksiyonu olan bir hastada HBV DNA'nın ani olarak yeniden ortaya çıkması veya yükselmesi ile karakterize bir sendromdur

HBV Reaktivasyonun Tipleri



- **HBs Ag (+) hastalarda**
 - HBV DNA'da başlangıç düzeyine göre $\geq 1 \log_{10}$ artış
 - Başlangıçta HBV DNA negatif olup sonradan pozitifleşmesi
 - ALT'de bazal değerin ≥ 3 katı artış veya $\geq 100 \text{ IU/ml}$ olması (HBV DNA'da artış ile birlikte)
- **HBs Ag (-) Anti HBc (+) hastalarda**
 - HBsAg negatifken pozitifleşmesi (HBsAg seroreversiyonu)
 - HBsAg negatif fakat serumda HBV DNA pozitif

HBV Reaktivasyonu Etiyolojisi

1. Doğal seyirde

- İmmün toleran fazdan immün klirens fazına geçiş
- HBeAg ve HBsAg serokonversiyonları
- BCP* ve PC* mutasyonlarının ortaya çıkması

2. İlaça bağlı

- IFN tedavisi sırasında
- NA direnci veya ilaç kesilmesi

3. İmmünsupresyon altında

- İmmünosupresif tedavi / kanser kemoterapisi
- Transplantasyon
 - Böbrek, karaciğer, kalp, akciğer, kemik iliği
- Gebelik sonrası
- HIV koinfeksiyonu

HBV Reaktivasyon Zamanı

İmmünsupresif Tedaviyle

Tedavi alırken

- Maksimum immünsupresif altında nadir olarak
 - Hızla artan viral yük hepatositlerde direkt sitolitik etki oluşturabilir

Tedavi sonrası

- İmmünsupresif tedavinin azaltılması ve kesilmesi sırasında
 - İlaçlar kesildikten sonra uzayan immun yeniden yapılanma nedeniyle reaktivasyon 6-12 ay sonra çıkabilir

HBV Reaktivasyonu Kliniği

- Asemptomatik
- Subklinik
 - Spontan düzelme
 - İleri evre karaciğer hastalığı
- Ağır hepatit
- Fulminan yetmezlik
- Mortalitesi yüksek
 - % 3.7-% 60

HBV Reaktivasyonu Fazları

Faz 1: HBV replikasyon artışı

- İmmünsupresyon sırasında veya sonra ani viral replikasyon
 - HBV DNA artar, HBeAg-negatif ise pozitifleşir

Faz 2: Hepatik hasar

- Hepatoselüler hasar immünsupresyon kesildikten sonra artar
 - Aminotransferaz artar
 - HBV DNA düşmeye başlar
 - Ağır olgularda semptomlar ve sarılık ortaya çıkar

Faz 3: İyileşme

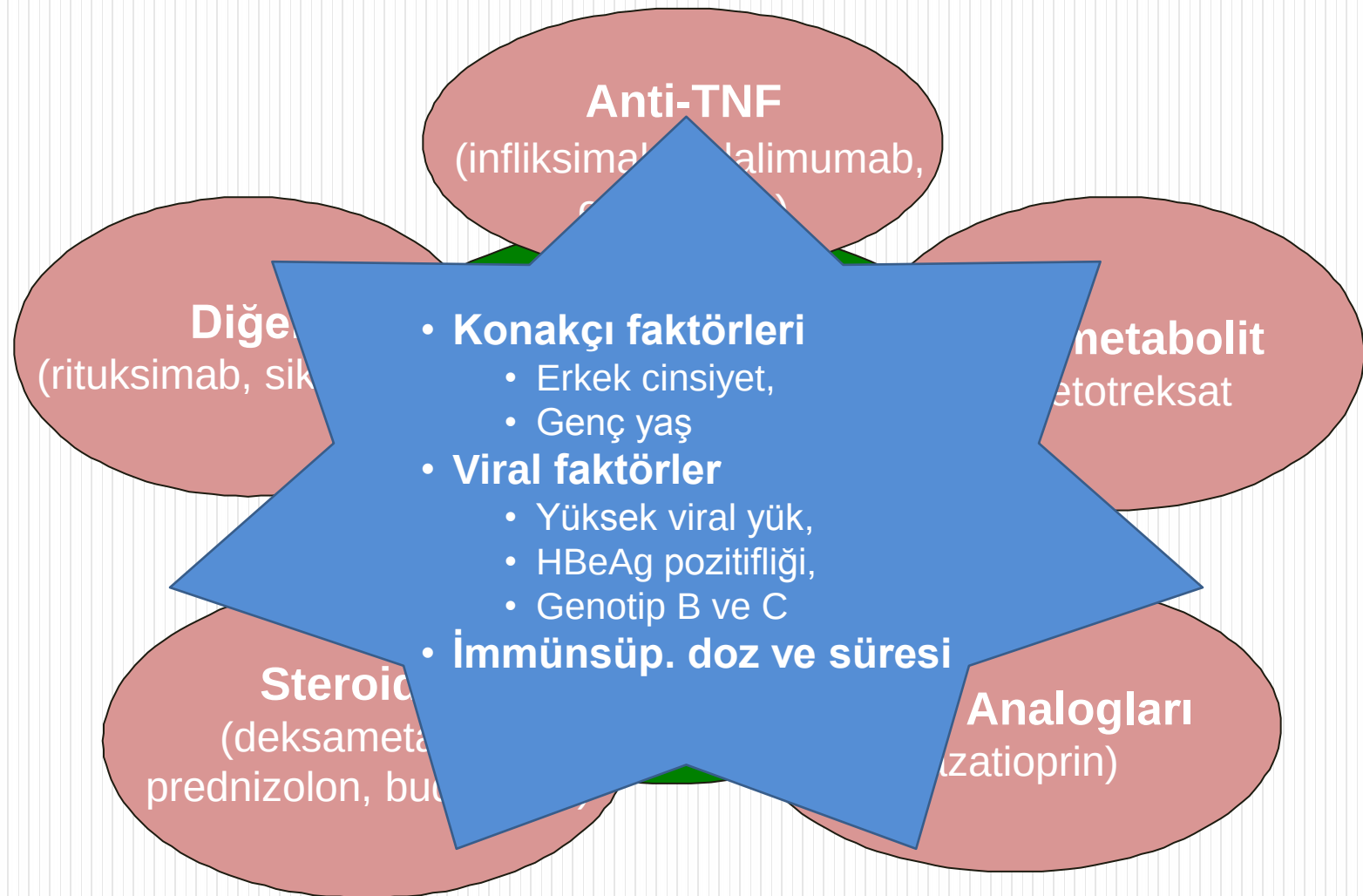
- KC hasarı geriler
- HBV belirteçleri başlangıç seviyesine döner

HBV Reaktivasyonunun Sıklığı ve Riski

%14-67 sıklıkla

- Hemato-onkolojik malignitesi
 - Yo et al. %44 hepatit
 - %44 HBV reaktivasyonu
 - Lenfoma
- Kök hücre nakli olanlarda
 - Lau et al > %50
- Hepatoselüler karsinom
 - Ho et al %60

İmmünomodülatör İlaçlar ve HBV Reaktivasyonu



Hastalığa ve immünsupresyona göre HBV reaktivasyon oranları

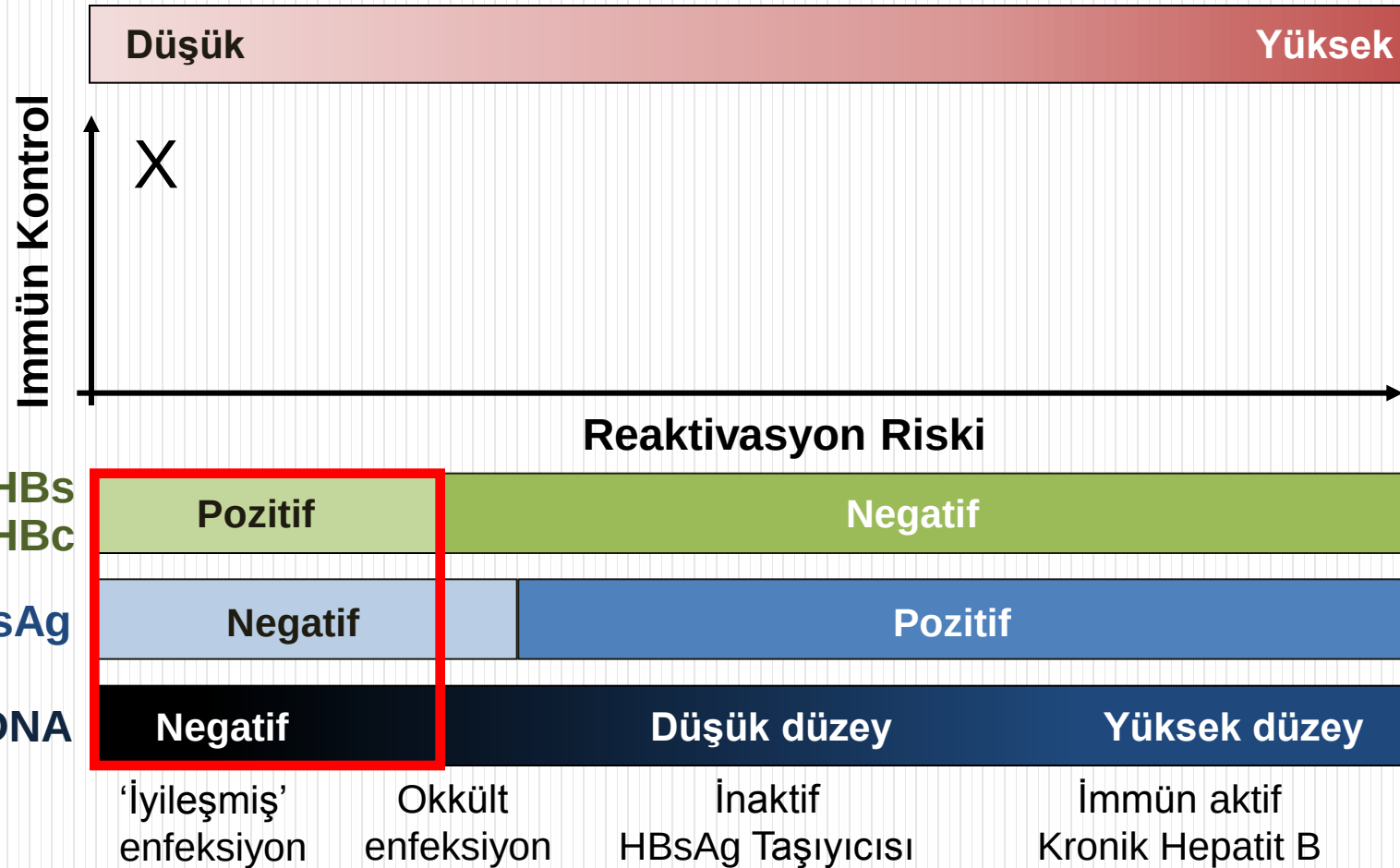
Hastalık	HBV profilaksisi olmaksızın HBV reaktivasyon insidansı	
	HBsAg pozitif (%)	HBsAg negatif / anti-HBc pozitif (%)
Lenfoma	18-73	34-68
Akut lösemiler	61	2.8-12.5
Kronik lösemi	-	-
Multiple myeloma	-	6.8-8
BM/HSCT	66-81	6-10
Meme kanseri	21-41	NA
Nazofarenks kanseri	33	NA
HSK (sistemik kemoterapi)	36	11
HSK (kemoembolizasyon)	21-30	9.3
Romatoid artrit	12.3	3-5
Sedef hastalığı / psoriatik artrit	-	-
İnflamatuvar bağırsak hastalığı	36	0-7
Otoimmün hastalıklar	-	17
Renal Transplantasyon	45-70	0.9

HBV Reaktivasyon Risk Kategorileri

Risk derecesi	HBsAg + Anti-HBc+	HBsAg – Anti-HBc+	Tedavi
Yüksek Risk ≥%10	B hücre depresyonu yapan ajanlar (rituximab, ofatumumab) Antrasiklin deriveleri (doxorubicin, epirubicin) Orta (10–20 mg/gün) veya yüksek doz (>20 mg/gün) prednizon 4 hafta	B hücre depresyonu yapan ajanlar (rituximab, ofatumumab)	Genetik direnç bariyeri yüksek antivirallerle Profilaksi
Orta Risk %1-10	TNF-alfa tedavisi (etanercept, adalimumab, certolizumab, infliximab) Sitokin veya integrin inhibitörleri (abatacept, ustekinumab, natalizumab, vedolizumab) Tirozin kinaz inhibitörleri (imatinib, nilotinib) Düşük doz steroid (<10 mg/gün prednisone), 4 haftalık tedavi	TNF-alfa tedavisi (etanercept, adalimumab, certolizumab, infliximab) Sitokin veya integrin inhibitörleri (abatacept, ustekinumab, natalizumab, vedolizumab) Tirozin kinaz inhibitörleri (imatinib, nilotinib) Orta doz (10–20 mg/gün) veya yüksek doz (>20 mg/gün) prednizon 4 hafta antrasiklin deriveleri (doxorubicin, epirubicin)	Genetik direnç bariyeri yüksek antivirallerle Profilaksi veya Pre-emptif ted.
Düşük Risk <%1	İmmüsupresif ajanlar (azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexate) İntra-artiküler kortikosteroidler 1 hafta süreli herhangi bir dozda oral steroid tedavisi	İmmüsupresif ajanlar (azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexate) İntra-artiküler kortikosteroidler 1 hafta süreli herhangi bir dozda oral steroid tedavisi Düşük doz 4 haftalık steroid (<10 mg prednison)	Profilaksiye gerek yok

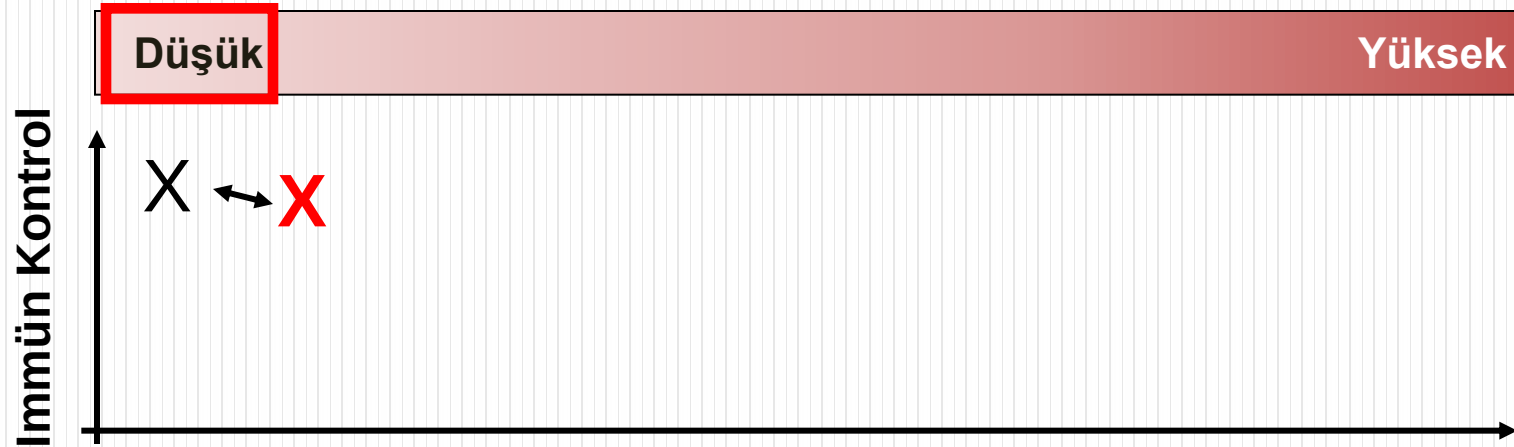
HBV Reaktivasyonu- Risk Değerlendirmesi

İlacın immünsupresyon potansiyeli

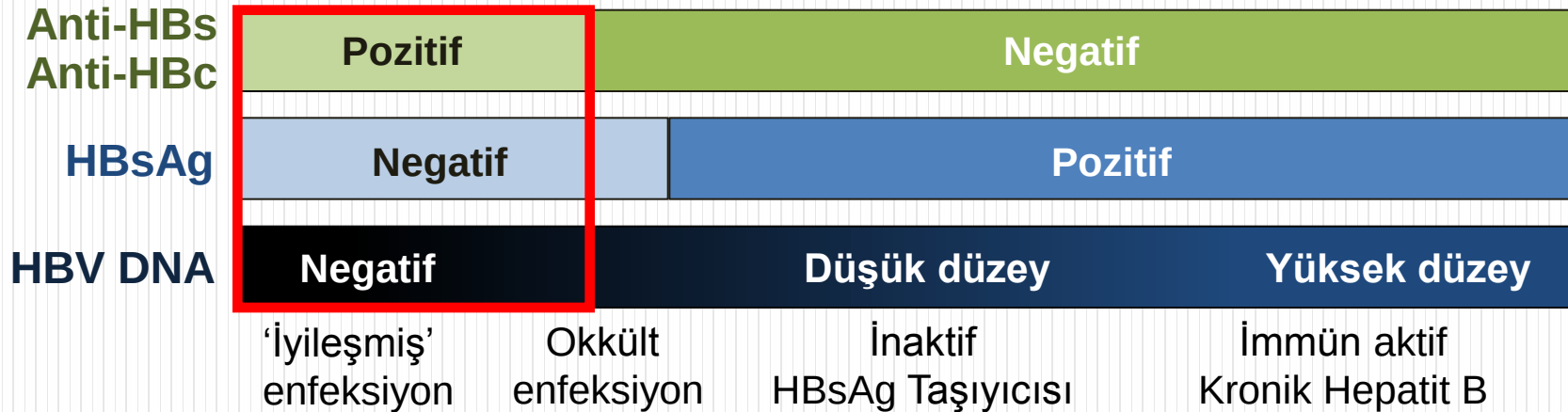


HBV Reaktivasyonu- Risk Değerlendirmesi

İlacın immünsupresyon potansiyeli

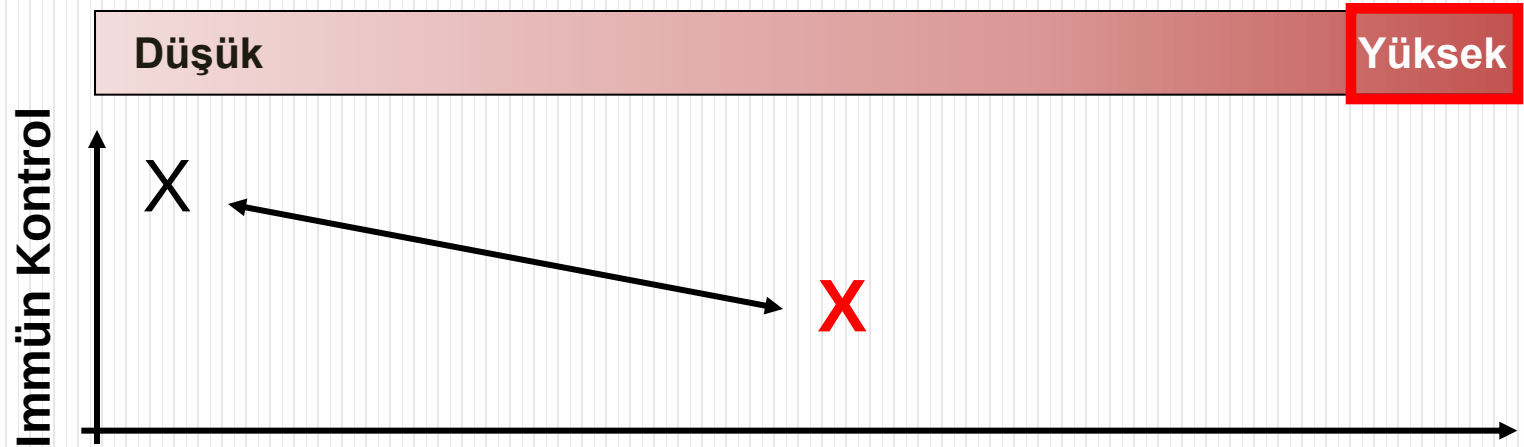


Reaktivasyon Riski



HBV Reaktivasyonu- Risk Değerlendirmesi

İlacın immünsupresyon potansiyeli

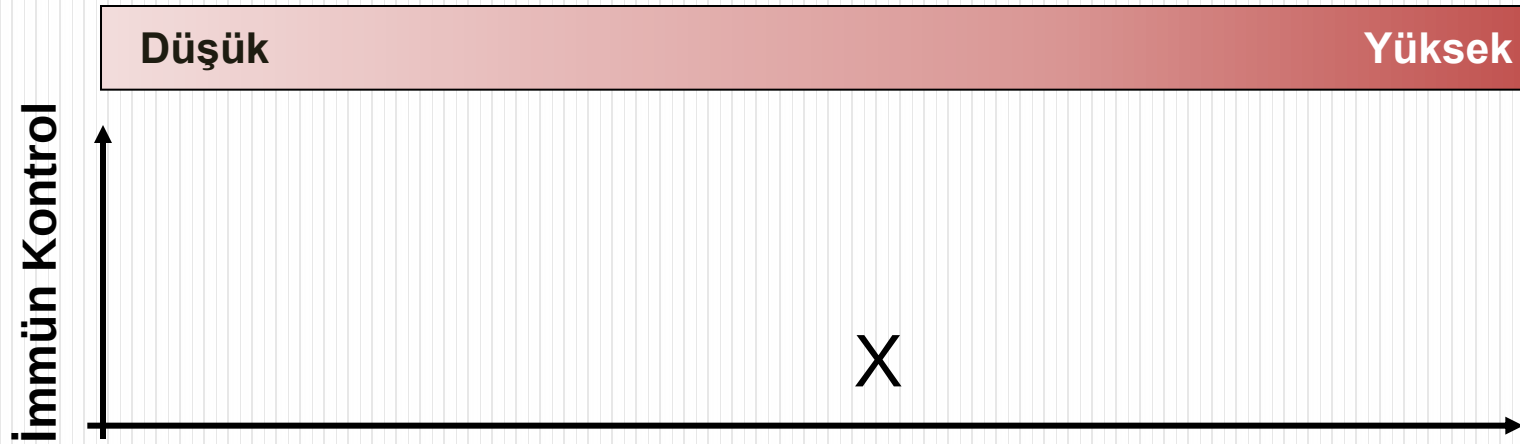


Reaktivasyon Riski

Anti-HBs Anti-HBc	Pozitif	Negatif		
HBsAg	Negatif		Pozitif	
HBV DNA	Negatif	Düşük düzey		Yüksek düzey
	‘İyileşmiş’ enfeksiyon	Okkült enfeksiyon	İnaktif HBsAg Taşıyıcısı	İmmün aktif Kronik Hepatit B

HBV Reaktivasyonu- Risk Değerlendirmesi

İlacın immünsupresyon potansiyeli



Reaktivasyon Riski

Anti-HBs
Anti-HBc

Pozitif

Negatif

HBsAg

Negatif

Pozitif

HBV DNA

Negatif

Düşük düzey

Yüksek düzey

‘İyileşmiş’
enfeksiyon

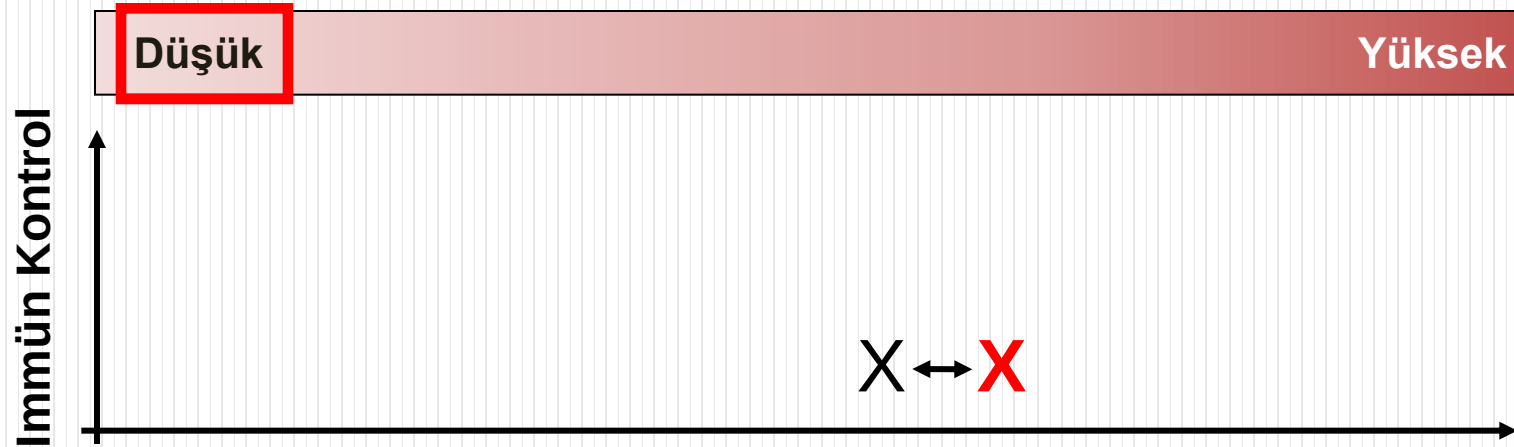
Okkült
enfeksiyon

İnaktif
HBsAg Taşıyıcısı

İmmün aktif
Kronik Hepatit B

HBV Reaktivasyonu- Risk Değerlendirmesi

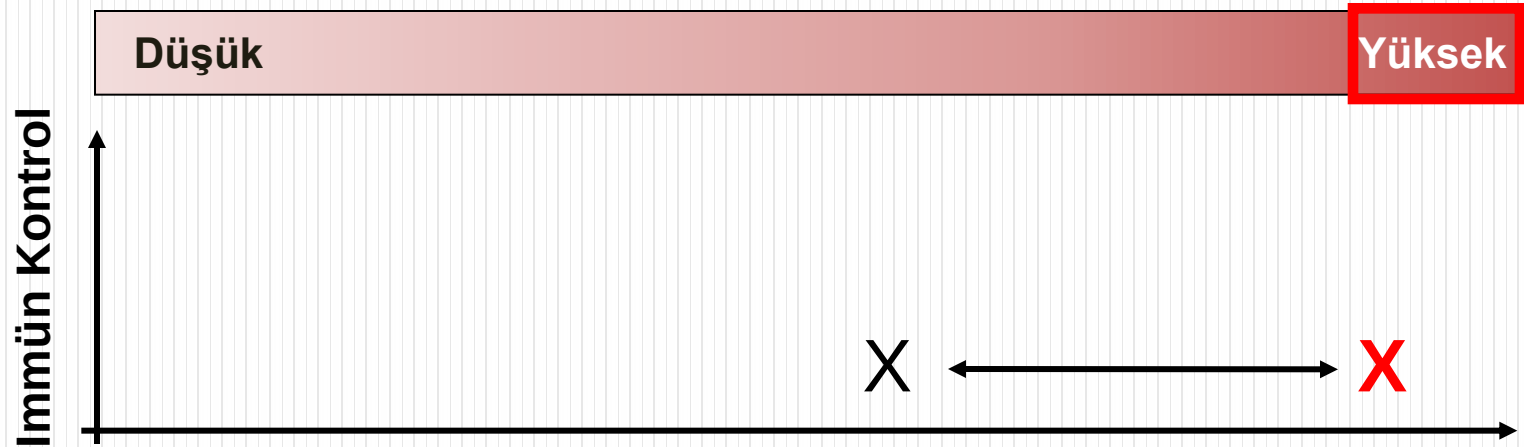
İlacın immünsupresyon potansiyeli



	Reaktivasyon Riski			
Anti-HBs Anti-HBc	Pozitif	Negatif		
HBsAg	Negatif	Pozitif		
HBV DNA	Negatif	Düşük düzey		Yüksek düzey
	'İyileşmiş' enfeksiyon	Okkült enfeksiyon	İnaktif HBsAg Taşıyıcısı	İmmün aktif Kronik Hepatit B

HBV Reaktivasyonu- Risk Değerlendirmesi

İlacın immünsupresyon potansiyeli



Anti-HBs
Anti-HBc

Pozitif

Negatif

HBsAg

Negatif

Pozitif

HBV DNA

Negatif

Düşük düzey

Yüksek düzey

'İyileşmiş'
enfeksiyon

Okkült
enfeksiyon

İnaktif
HBsAg Taşıyıcısı

İmmün aktif
Kronik Hepatit B

HBsAg Negatif, Anti-HBc ve Anti-HBs Pozitif Hastalar

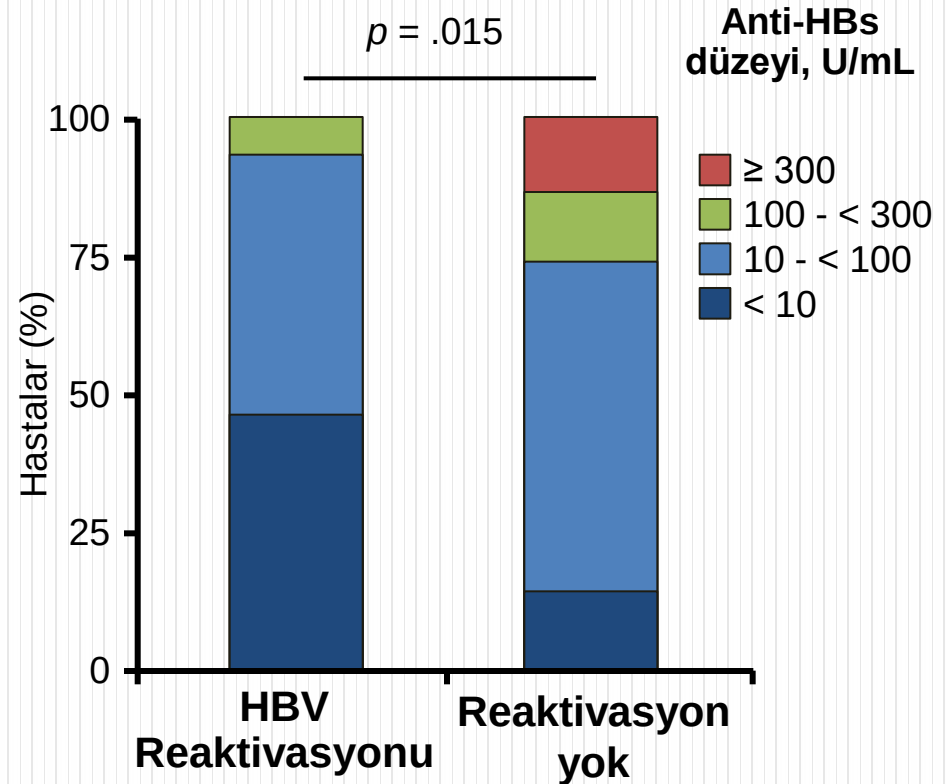
- Anti-HBs'nin HBV reaktivasyonundan koruduğu ile ilgili veriler kısıtlıdır
- ¹Lenfomalı hastalarda yapılan bir çalışmada
 - Rituksimab temelli tedavi, 2 yıllık kümülatif HBV reaktivasyon oranları
 - İzole anti-HBc pozitifliği olanlarda reaktivasyon → %63.3
 - Anti-HBs pozitif olanlarda → %34.4
- ²Anti-HBs titresi >100 IU/mL olan lenfoma hastalarında reaktivasyon yok
 - Anti-HBs düzeyi düştükçe HBV reaktivasyon riski artmakta
- ³Cho ve ark. Lenfoma hastalarında aynısınuca ulaşmışlar (Anti-HBs titresi >100 IU/mL → reaktivasyon %0), ancak...
 - Bu hastalarda kemoterapi sonrası HBV reaktivasyon oranı 6. ay → %8.3
 - Beraberinde Anti-HBs titreleri de düşmüş 24. ay → %17.3
- ⁴BM/HSCT olgularında da anti-HBs titrelerinin HBV reaktivasyonu ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir

p=0.001

Rituksimab Alan Hematolojik Maligniteli Hastalarda HBV Reaktivasyonu

- HBsAg negatif, anti-HBc pozitif
62 hasta, tek merkezli çalışma
 - Bazal HBV DNA (< 10 IU/mL)
 - Önceden antiviral almamış
 - Kronik KC hastalığı yok
- HBV reaktivasyon oranı %24
 - 9 ay içinde
 - %87 si ilk 6 ayda

Düşük anti-HBs düzeyleri HBV reaktivasyonu ile ilişkili bulunmuş ($p = .015$)





HBV Reaktivasyonunun Önlenmesi

- HBV taraması
- Preventif antiviral tedavi
 - Profilaktik
 - Preemptif
- Terapötik antiviral tedavi

İmmünsupresif Tedavi Başlamadan Önce Hangi Hastalar HBV Açısından Taranmalı?

- Tüm hastalar HBV açısından taranmalı
 - CDC,^[1] EASL,^[2] ve APASL^[3] rehberleri destekliyor
 - AASLD,^[4] AGA,^[5] ve ASCO^[6] gibi rehberler HBV reaktivasyon riskine göre HBV taraması öneriyor
- HBV taramasında^[1-6]:
 - HBsAg testi → pozitifse HBV DNA takibi ^[2,3,5,6]
 - Anti-HBc testi daha seyrek önerilir
- Proflaksi başlama zamanı^[1-6]
 - İmmünsupresif tedavi başlanmadan önce veya birlikte

İmmünsupresif Tedavi Öncesi Rehberlerde HBV Taraması Önerileri

	HBV taraması önerilen gruplar	Önerilen HBV testleri
AASLD 2009	Risk grupları olan kişiler	HBsAg ve Anti HBc IgG
APASL 2015	İmmünsupresif tedavi gereken kişilere	HBsAg, rituksimab veya anti tnf-alfa gereken durumlarda Anti HBc IgG
EASL 2012	İmmünsupresif tedavi gereken kişilere	HBsAg ve Anti HBc IgG
CDC 2008	İmmünsupresif tedavi gereken kişilere	HBsAg ve Anti HBc IgG, Anti-HBs
ASCO 2010	Yüksek risk grupları, yoğun immünsupresif tedavi alan	HBsAg +/- Anti HBc IgG
AGA 2015	İmmünsupresif tedavi gereken kişilere	HBsAg ve Anti HBc IgG

Lok AS, et al. Hepatology. 2009;50:661-662.. APASL-2015. Hepatol Int (2016) 10:1–98. EASL 2012 J Hepatol 2012;57:167–185. CDC.Recommendations and ReportsSeptember 19, 2008 / 57(RR08);1-20. ASCO J Oncol Pract. 2010 Jul; 6(4): 193–194. AGA-2015. Gastroenterology Vol. 148, No. 1.

HBV Reaktivasyonu Sonrası Yaklaşım

- Ayırıcı tanı
- Kemo-immünosüpresif tedavi
- Semptomatik tedavi

1. Spontan düzelme

2. Antiviral tedavi

- Tenofovir
- Entekavir

1. Akut HBV (Yüksek viral yük, düşük anti-HBC IgM, AFP >5000 ng/mL)
2. Kronik HBV'nin immünlirens fazı (HBeAg?)
3. Antivirallere direnç
4. Hepatotoksisite (alkol, ilaç, radyasyon, iskemi,)
5. Diğer viral infeksiyonlar (CMV, HSV, HAV, HEV, HCV, HDV, HIV)
6. Diğer faktörler (GVHD, ilaçlar, enfeksiyonlar)

HBV reaktivasyonu gelişen hastalarda asemptomatik olsalar da HBV alevlenmesini önlemek için antiviral tedavi önerilir

1. KC yetmezliği gelişme oranı %25-50
2. Belirgin KC hastalığı bulguları ortaya çıkınca (sarılık, çok yüksek ALT) antiviraller hepatik dekompanseasyonu önleyemez

Systematic review with network meta-analysis: Comparative efficacy of oral nucleos(t)ide analogues for the prevention of chemotherapy-induced hepatitis B virus reactivation

Min-Yue Zhang^{1,*}, Gui-Qi Zhu^{2,3,*}, Ke-Qing Shi^{2,4}, Ji-Na Zheng^{2,3}, Zhang Cheng^{2,3}, Zhuo-Lin Zou⁵, Hong-Hui Huang¹, Fang-Yuan Chen¹, Ming-Hua Zheng^{2,4}

- 52 çalışma, 3892 hasta, HBV reaktivasyonuna karşı antiviral tedavi
- Tüm antiviraller profilaksi uygulanmayan koldan üstün bulunmuş
 - odds ratio (OR) 0.00 (95% confidence interval [CI] 0.00~0.04)
- En çok etkili ilaç tenofovir: (%95 CI 0.06~0.14); en az etkili lamivudin
- Entekavir
 - HBV ilişkili hepatit %83
 - HBV ilişkili ölümü %68
 - Tüm ölümleri %34 azaltmış
- SONUÇ: En potent ilaçlar tenofovir ve entekavir

EASL-2012:

HBV profilaksisinde antiviral seçimi

- 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 proflaksisinde 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 proflaksisi

HBV Reaktivasyonunda Antiviral Tedavi Süresi

- Rehberlere göre farklılık göstermekte
 - HBV DNA < 2000 IU ise 6 ay
 - > 2000 IU ise KHB gibi (AASLD)^[1]
 - 6 ay veya B hücre baskılayıcı ilaç kullanıyorsa en az 12 ay (AGA, ASCO)^[2,3]
 - İmmünsupresif tedavi sonrası 12 ay (EASL, APASL)^[4,5]

SUT-2015

- 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, sitotoksik kemoterapi ve monoklonal antikor tedavisine ilişkin ilaç raporunun bir örneğinin reçeteye eklenmesi gerekir

SUT-2015

- **HBsAg negatif** olduğu durumlarda **HBV DNA pozitifliği ve/veya anti HBc pozitifliği** durumlarında İmmünsupresif 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** kullanılabilir

SUT-2015

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.

Özet

- HBV reaktivasyonu giderek artan sıklıkta görülmekte
- İmmünsupresif tedavi öncesi HBV taraması yapılmalı
- Daha güçlü immünsupresif ilaçlarla izole anti-HBc pozitif olan hastalarda da görülebilmekte
- HBV reaktivasyonu antiviral profilaksiyle önlenabilir
 - Uzun süre immünsupresif verilen veya HBV DNA >2000 IU/L olan hastalarda yüksek genetik bariyerli ilaçlar tercih edilmelidir
 - Entekavir veya tenofovir ile morbidite ve mortalite azalmakta

