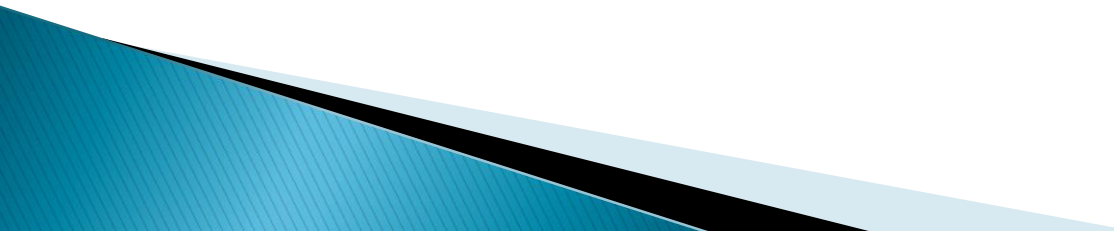


İMMUNSUPRESE HASTALARDA VİRAL HEPATİT YÖNETİMİ

Dr. Mustafa ERTEK
KLİMİK MAYIS 2018 ANKARA

Sunum Planı

- ▶ VİRAL HEPATİTLERİN EPİDEMİYOLOJİSİ
 - ▶ HAV enfeksiyonu
 - ▶ HBV enfeksiyonu
 - ▶ İMMUNSUPRESİF HASTALARDA TARAMA TESTLERİ
 - ▶ VİRAL REAKTİVASYON İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ
 - ▶ PROFLAKSİ VE TEDAVİ
 - ▶ HCV enfeksiyonu
- 

NEDEN ÖNEMLİ

- ▶ Gerek toplum genelinde beklenen ortalama yaşam süresinin uzaması gerekse immunsuprese hastalarda gelişen yeni tedavi imkanları ve yöntemler sayesinde surveyin uzaması nedenleriyle hekimlik pratiğimizde bu grup hastalarla daha sık karşılaşmaktayız.
- ▶ Viral hepatitlerin görülme sıklığı farklı coğrafyalarda ve ülkeden ülkeye değişmekle birlikte tüm dünyada önemini korumaktadır.
- ▶ ve immunsuprese hastalarda da önemli mortalite ve morbidite nedeni olabilmektedir.

Hukuki Durum

- ▶ *Primum non nocere*, "Önce, zarar verme!"
- ▶ İlkesinden hareketle immunsupresif tedavi uygulayacağımız hastaların viral hepatitler özellikle HBV yönünden tetkik edilmesi ve gerekli durumlarda antiviral profilaksi uygulanması önemlidir, unutulmamalıdır.
- ▶ Aksi malpraktis veya "mesleki uygulamada özen eksikliği" olarak değerlendirilebilir.

EPİDEMİYOLOJİ

Viral hepatitlerin görülme sıklığı ülkelerin sosyo ekonomik, kültürel ve coğrafi durumlarına göre farklılıklar arz etmekle birlikte tüm Dünyada yaygın olarak görülür.

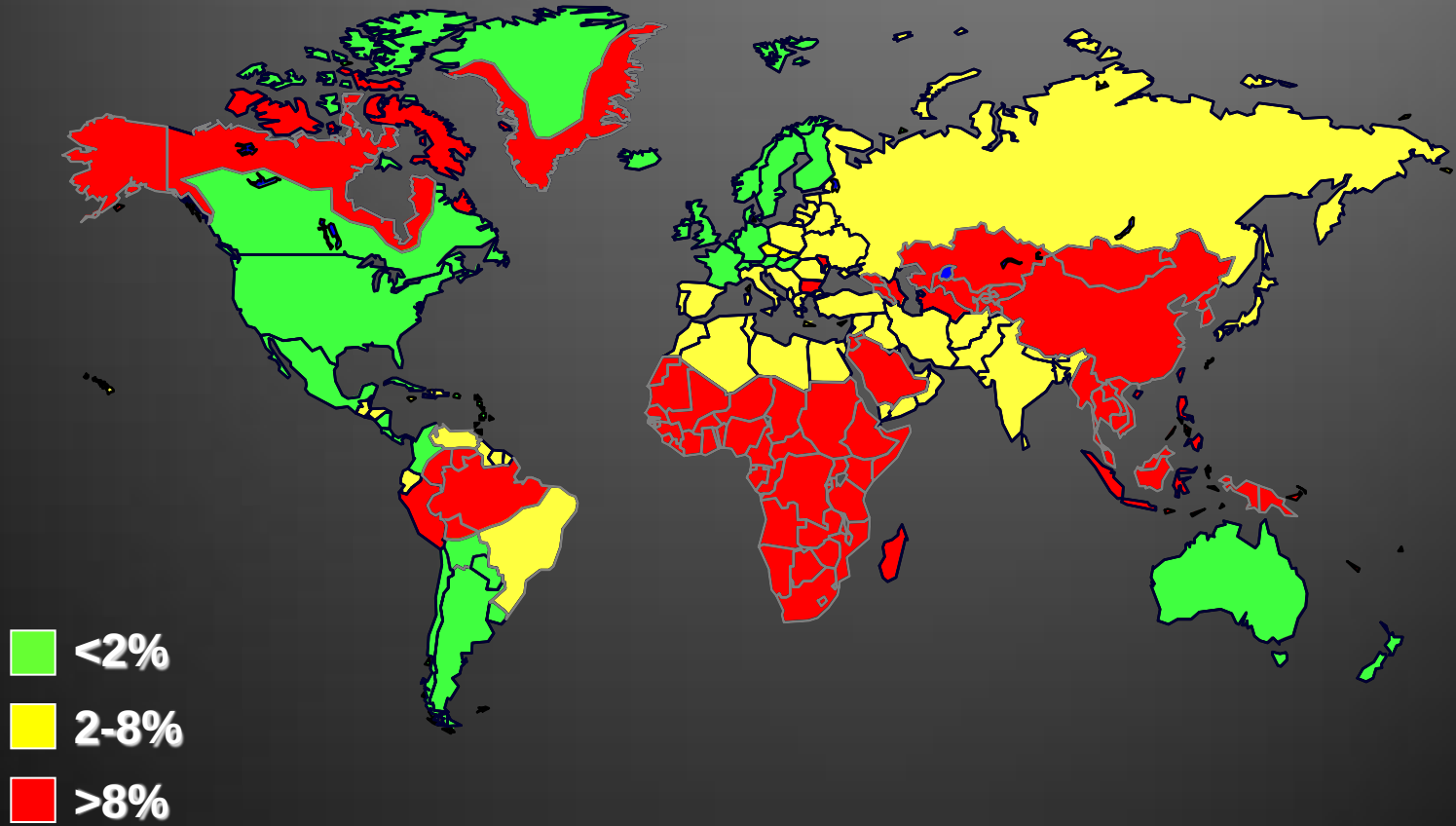
Ülkemizde yapılan çalışmalarda; erişkin yaş gruplarında anti-HAV seropozitifliği %90,

HBsAg pozitifliği % 4, anti-HBc total pozitifliği % 30.6, anti-HBs pozitifliği % 32 civarında saptanmıştır.

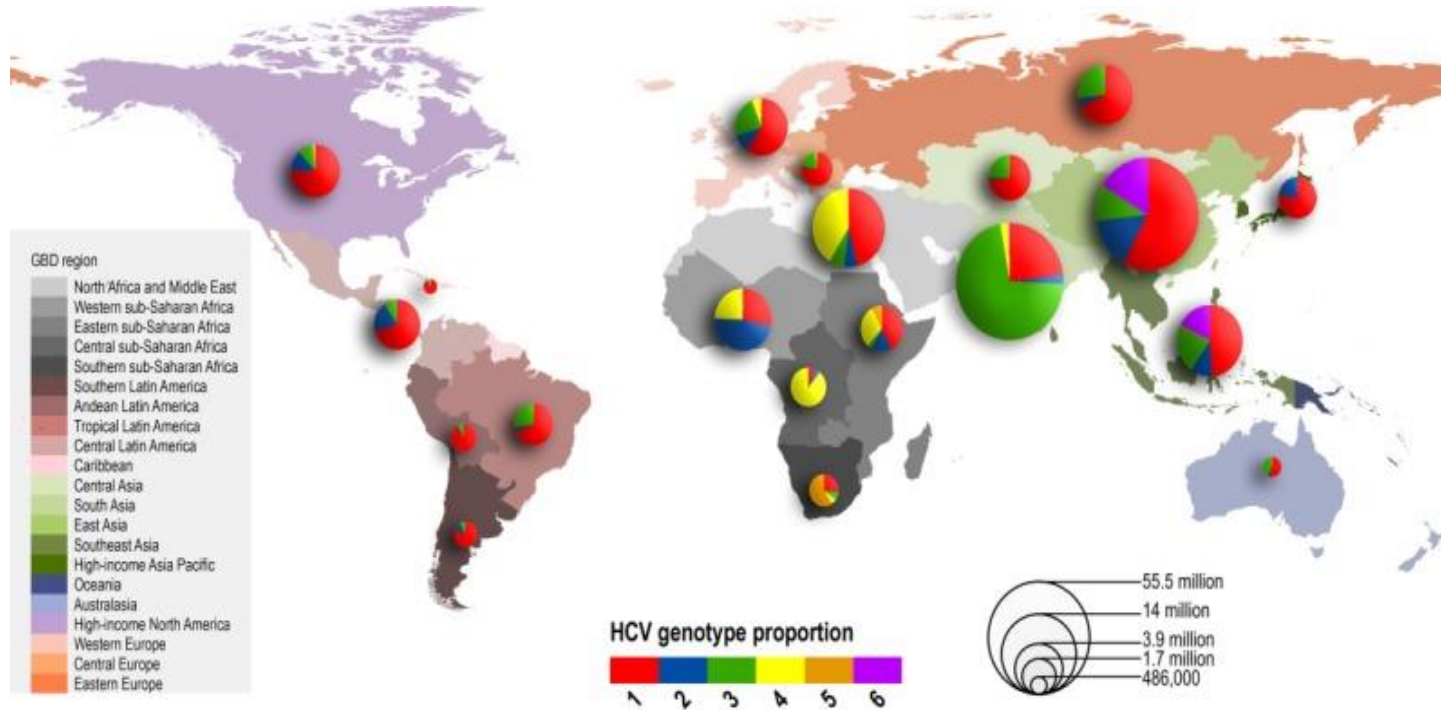
Anti HCV pozitifliği ise özel gruplarda daha yüksek oranlarda görülmekle birlikte toplum genelinde yaklaşık % 07 olarak bulunmuştur.

HBV enfeksiyonu görölme sıklığı

350 milyon kronik enfekte hasta

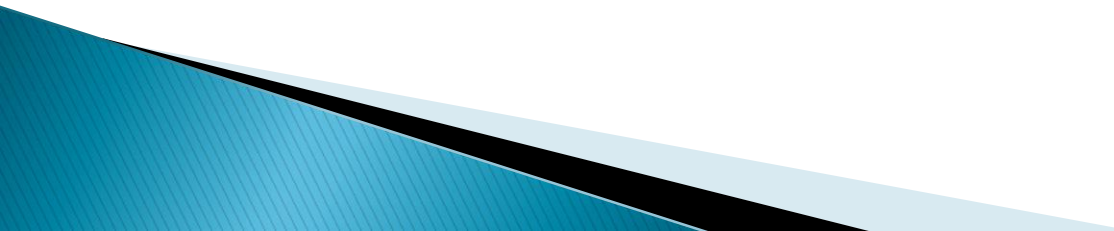


HCV ENFEKSİYONU GÖRÜLME SIKLIĞI



İmmünsupresif tedavi öncesi hepatit markerleri tarama testleri

- HBsAg
 - Anti HBc
 - Anti HCV

 - Anti HBs
 - Anti-HDV (HBsAg pozitif olduğu durumda)
 - HBeAg (HBsAg pozitif olduğu durumda)
 - HBV DNA (HBsAg pozitif veya orta yüksek riskli hastalarda izole Anti HBc pozitifliği durumunda)
 - Anti HAV IGg
- 

HAV enfeksiyonu

- ▶ HAV enfeksiyonu yönünden akut viral hepatit klinik ve laboratuvar bulguları olmayan donör ve alıcılarda rutin tarama önerilmez,
- ▶ ancak gerek donör gerekse alıcıda akut enfeksiyon bulguları varsa nakil ertelenmelidir.
- ▶ Nakil sonrası HAV aşısı önerisi ülkedeki HAV prevalansına göre değişir, yüksek endemisite bölgelerinde yapılması tavsiye edilir.
- ▶ Kronik HBV veya Kronik HCV enfeksiyonu olup HAV yönünden seronegatif olan hastalar aşılanmalıdır.

HBV Enfeksiyonu

- ▶ HBV enfeksiyonunun doğal seyri, viral replikasyon ve konağın immun yanıtı arasındaki etkileşim ile belirlenir
- ▶ anti-HBs'nin oluşması viral klerensi göstermez. HBV DNA'sı hepatositlerde latent olarak cccDNA şeklinde stabil kalır. Bu dönemde serumda HBV DNA tespit edilebilecek düzeyde bulunmaz fakat enfeksiyon immünolojik kontrol altındadır.
- ▶ HBV enfeksiyonu, enfeksiyonlu tüm hastalarda serolojik iyileşme olsa bile bireyler HBV reaktivasyonu ve hastalığın alevlenme riski altındadır.

HBV reaktivasyonu

- Daha önceden HBV enfeksiyonu geçirmiş ve inaktif taşıyıcı olan veya anti HBs antikoru gelişmiş bir hastada HBV DNA'nın yeniden ortaya çıkması veya yükselmesi ile ortaya çıkan tablodur.
- A detectable HBV DNA level when they previously had undetectable HBV DNA.
- A rise in HBV DNA of more than 2 log₁₀ international units/mL in patients who had HBV DNA present at baseline. In some studies, HBV reactivation is defined as a ≥ 10 -fold increase in HBV DNA compared with baseline.
- Reverse seroconversion (when a patient previously HBsAg-negative/anti-HBc-positive becomes HBsAg-positive).

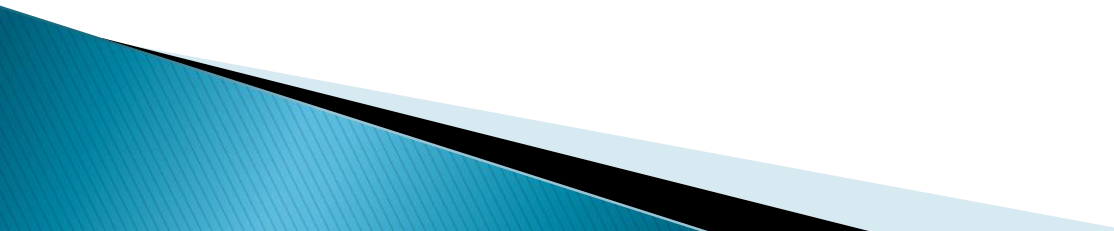
HBV enfeksiyonu veya reaktivasyonu kimlerde görülür?

- ▶ HBV negatif HCT alıcılara HBV pozitif donörden nakil yapılması,
- ▶ İnfekte kan ürünlerinin nakli,
- ▶ Cinsel yolla bulaş.
- ▶ Kronik HBV enfeksiyonlu alıcılarının uzun süre ciddi immunsupresif tedavi alması.
- ▶ HBV enfeksiyonu geçirmiş ve doğal bağışık görünen hastaların uzun süreli immunsupresyon tedavisini takiben revers serokonversiyon olması.
- ▶ HBV enfeksiyonunun endemik olduğu ülkelerde latent occult hepatitli hastalarda HBV aktivasyonu.

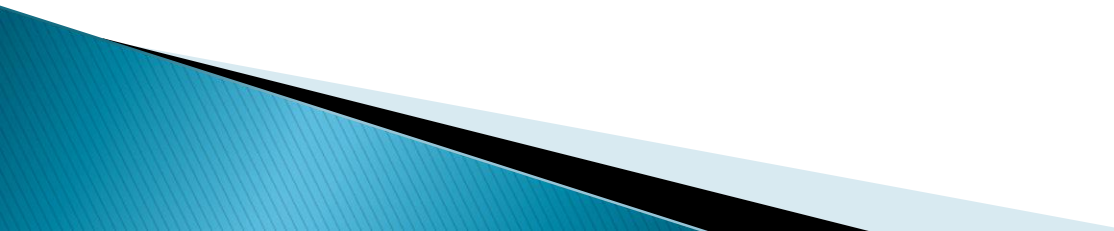
HBV Reaktivasyonu

- ▶ HBVr görülen hastaların %25-50 sinde ciddi hepatit ve hepatik yetmezlik tabloları gelişir. Hematolojik maligniteli hastalarda bu oran daha yüksek olabilir.
- ▶ HBsAg pozitif bireylerde standart kemoterapi sonrası HBVr %70 in üzerindedir.
- ▶ HBsAg pozitif solid tümörlü hastalarda kemoterapi sonrası reaktivasyon oranı %4-68 oranındadır, genellikle %10 un üzerindedir

HBV reaktivasyonu açısından risk altında olan gruplar

- ▶ Kemoterapi alan maligniteli hastalar
 - ▶ Otoimmün hastalıklar için tedavi edilen hastalar
 - ▶ Transplantasyon hastaları
- 

HBV enfeksiyonu reaktivasyonu gelişme ihtimali yüksek hastalar

- ▶ Yüksek HBV DNA seviyesi ($> 10^5$ copies/ml)
 - ▶ HBsAg ve HBeAg pozitifliği
 - ▶ Yüksek aktivitede immunsupresif kemoterapi rejimi uygulanması (glucocorticoids veya rituximab)
 - ▶ Erkek cinsiyet
 - ▶ Genç erişkin
 - ▶ Pre-core veya core promoter HBV mutasyonu (daha önce lamivudin tedavisi almış olma)
- 

HBVr Klinik

- ▶ Immunsupresif tedavi alan hastalarda HBV enfeksiyonu farklı klinik tablolara yol açabilir. Asemptomatik olarak sadece HBV DNA pozitifliği veya viral yükte artış ve karaciğer enzimlerinde yükselme, fulminant hepatit ve mortaliteyle sonlanacak tablolara yol açmaya kadar değişebilir.
- ▶ Genellikle ilk saptanan HBV DNA pozitifliği daha sonra karaciğer enzimlerinde ve kan bilirubin seviyelerinde artıştır.

HBVr İzlem

- ▶ Transplant sonrası ilk altı ay ; ayda bir sonraki dönemde üç ayda bir tetkikler yenilenmelidir.
- ▶ HBVr immunsupresif tedavinin başlangıcından yaklaşık 3-6 ay sonra ortaya çıkabileceği gibi özellikle GVHR gibi immünsüpresyonun daha uzun süre verildiği durumlarda daha geçte görülebilir.

HBVr İzlem

- ▶ HBVr immunsupresif tedavinin 2. veya 3. siklusundan sonra görülür (ortalama 3.1 ay).
- ▶ HBVr bakımından düşük riskli durumlarda proflaksi yerine yakın takip ve izlem gerekir.
- ▶ Takip immunsupresif tedavi tamamlandıktan sonra altı ay daha KC enzimleri ve HBV DNA bakılarak devam ettirilir

HBVr İZLEM

- ▶ İmmunsupresif tedavi sürecinde hepatik alevlenme gelişmesi durumunda kemoterapiye ara verilir, kemoterapi rejimi değiştirilir veya dozu azaltılır. Antiviral tedaviye hemen başlanır.

HBV REAKTİVASYONU; RİSK FAKTÖRLERİ

- ▶ İmmunsupresif tedavi alan hastalarda HBV alevlenmesine sebep olan iki önemli faktör vardır
- ▶ 1. HBV serolojik durum, virüs yükü
- ▶ 2. Kullanılan immunsupresif ajanın türü
- ▶ Bu iki faktöre bağlı olarak reaktivasyon riskini üç gruba ayırıyoruz

Yüksek Risk %10< reaktivasyon

- ▶ HBsAg +/-anti-HBc+ veya HBsAg -/anti-HBc+ hastalara B hücre depleasyonu yapan ilaçların kullanımı (rituximab, ofatumumab), HCT
- ▶ HBsAg +/-anti-HBc+ olup anthracycline deriveleri verilen hastalar (doxorubicin, epirubicin)
- ▶ HBsAg +/-anti-HBc+ olup dört haftadan uzun süre orta veya yüksek doz kortikosteroid kullanan hastalar (10-20 mg veya 20 mg< prednisolon)

ORTA RİSK %1-10 reaktivasyon

- ▶ HBsAg +/-Anti HBc + veya HBsAg -/Anti HBc + olan hastaların TNF alfa inhibitörleri (etanercept, adalimumab, certolizumab, infliximab)
- ▶ HBsAg +/-Anti HBc + veya HBsAg -/Anti HBc + olan hastaların cytokin veya integrin inhibitörleri kullanımı (abatacept, ustekinumab, natalizumab, vedolizumab)
- ▶ HBsAg +/-Anti HBc + veya HBsAg -/Anti HBc + olan hastalar tyrosine kinase inhibitörleri (imatinib, nilotinib)
- ▶ HBsAg -/Anti HBc + olan dört hafta veya daha uzun süre orta veya yüksek doz prednisolon kullanan hastalar veya HBsAg+ olup 4 hafta düşük doz KS alan
- ▶ HBsAg -/Anti HBc + olan ve anthrasiklin deriveleri kullanan (doksorubicin, epirubicin) hastalar

DÜŞÜK RİSK; <%1

- ▶ HBsAg +/-Anti HBc + veya HBsAg -/Anti HBc + olan hastalara geleneksel immunsupresiflerin kullanımı (azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexate)
- ▶ HBsAg +/-Anti HBc + veya HBsAg -/Anti HBc + olan hastalara intraartiküler kortikosteroid kullanımı
- ▶ HBsAg -/Anti HBc + olan hastalara dört hafta veya daha fazla süre <10mg /gün prednisolon kullanımı

hbv reaktivasyon riski

İmmünesupresyon	reaktivasyon riski	
	HBsAg+	HBsAg-, anti-HBc+
Ritüksimab veya uzun süreli steroid içeren belirgin immünesupresyon yapan ajanlarla tedavi	Yüksek	Orta
Allojeneik kemik iliği / hematopoietik kök hücre transplantı	Yüksek	Orta Özellikle donör HBV'ye bağışık değilse transplantasyon öncesi donörü aşıla. HBsAg nin yeniden ortaya çıkması açısından monitorize et ALT yüksekse HBV DNA iste
Kanser kemoterapisi	Yüksek	
antiTNF gibi romatolojik, dermatolojik veya gastroenterolojik hastalıklar için kullanılan diğer immünesupresif ted ler	Orta	Düşük
Solid organ transplantasyonu	Yüksek	Orta
Kısa süreli steroid kullanımı (örn, astım atağı veya allerjik reaksiyon)	Düşük	Düşük

İmmunsuprese hastada HBV enfeksiyonu tedavi ve profilaksi yaklaşımı

- ▶ Akut viral hepatit döneminde immunsupresif tedavi yapılamaz
- ▶ Aktif hepatit bulguları olan hastalara (karaciğer enzimleri yüksek, HBsAg pozitif, HBV DNA 20 000 cop/ml<, HBeAg pozitif
- ▶ veya HBV DNA 2000 cop/ml< HBeAg negatif hastalara antiviral tedavi sonrası immunsupresif tedavi veya HCT yapılmalıdır.

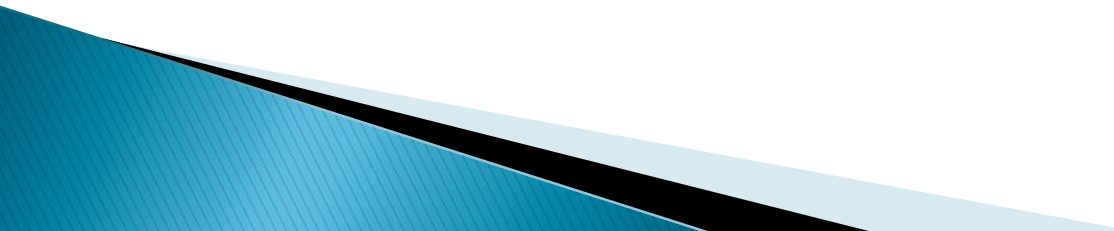
HBV proflaksi

- ▶ Orta ve çok yüksek risk grubuna antivirallerle proflaksi başlanır
- ▶ Düşük risk grubu takip edilir reaktivasyon olursa tedavi edilir.
- ▶ Orta ve yüksek risk grubunda HBV DNA düzeyi yüksekse kemoterapi öncesi tedavi başlanarak virüs düzeyi düşürülebilir.

Hangi antiviral ne zaman ne kadar süreyle

- ▶ Antiviral seçiminde; verilecek süre, coğrafi özellikler ve maliyet dikkate alınmalıdır.
- ▶ Lamivudin kullanımında 1. yılın sonunda yaklaşık %20, ikinci yılın sonunda ise %30 a yakın bir direnç oranı bildirilmektedir.
- ▶ İmmunsuprese hastalarda bu direnç oranları daha yüksek olabilir.
- ▶ Randomize kontrollü bir çalışmada entekavir proflaksisinin lamivudin proflaksisine göre hepatik alevlenme riskini daha çok azalttığı saptanmıştır.

AGA Önerisi

- ▶ Yüksek direnç bariyerli antivirallerin kullanımını öneriyor
 - ▶ Antiviral kullanımına immunsupresif tedaviye başlamadan bir hafta önce başlanıp, tedaviden altı ay sonrasına kadar devam edilmelidir.
 - ▶ Rituksimab gibi B hücre depleksiyonuna sebep olan durumlarda bu süre immunsupresif tedaviden 12 - 18 ay sonrasına kadar devam edilmelidir.
 - ▶ GVHD durumunda immunsupresyon süresince verilmelidir.
- 

Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji EAH nde Lamivudin Proflaksisi Yapılan HBs Ag pozitif hastalar (HCT)

Hasta	n: 24
Yaş (yıl)	53,83±11,09
Cinsiyet E/K	15/9
Tanı (n, %)	NHL (15, 62,5) HL (3, 12,5) CL (2, 0,83) AL (3, 12,5) MM (1, 4,1)
Rituksimab verilen (n, %)	12 (50 %)
Steroid verilen (n, %)	18 (75 %)
HBV reaktivasyonu görülen (n, %)	5 (20.8 %)
HBV reaktivasyonu + ALT yükselmesi görülen (n, %)	1 (4.1 %)

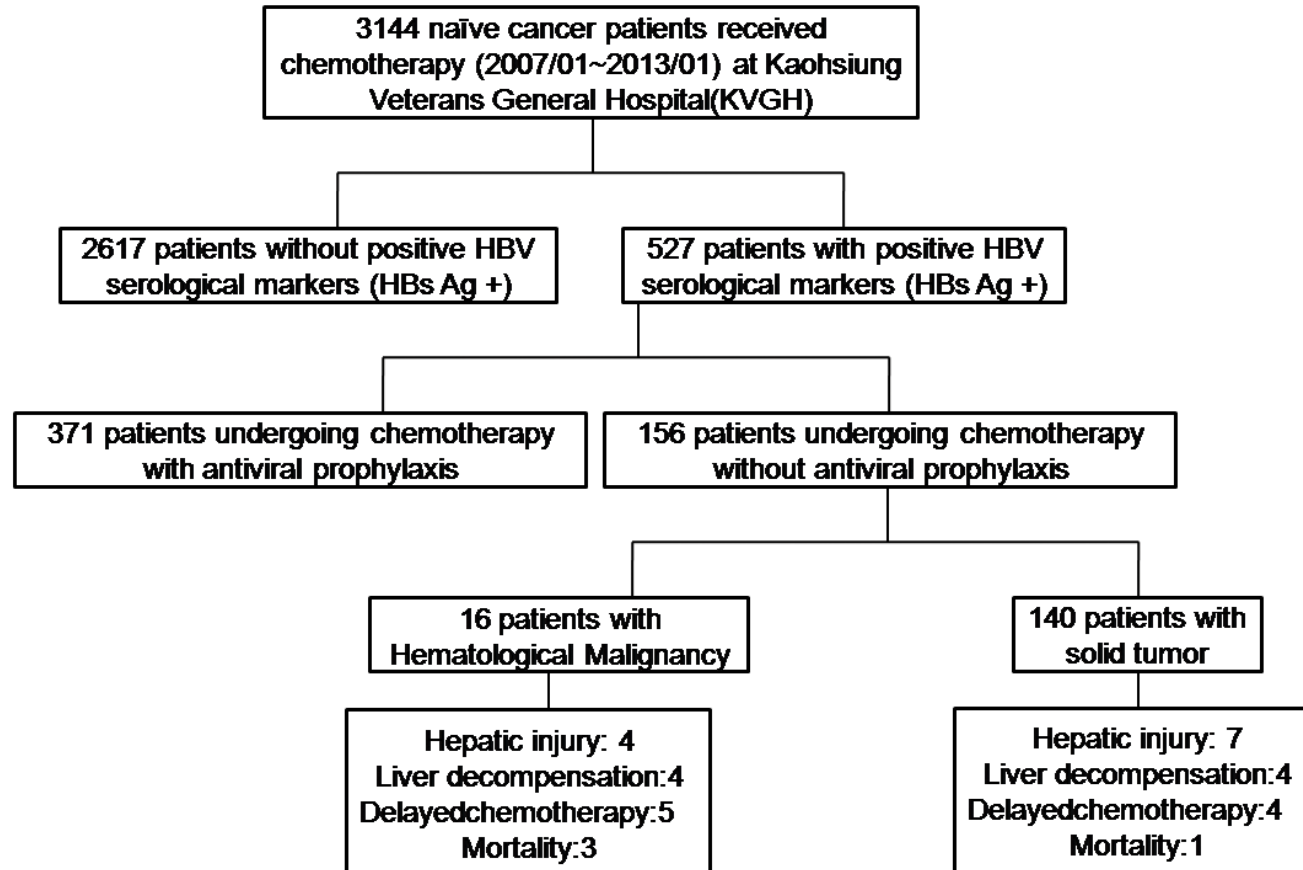
NHL:Non Hodgking Lymphoma, HL:Hodgking Lymphoma, CL: Chronic Leukemia, AL:Acute Leukemia ,
MM:Multiple Myeloma

Kortikosteroidli ve kortikosteroidsiz kemoterapi rejimlerinde HBV reaktivasyonu ve mortaliteye etkisi

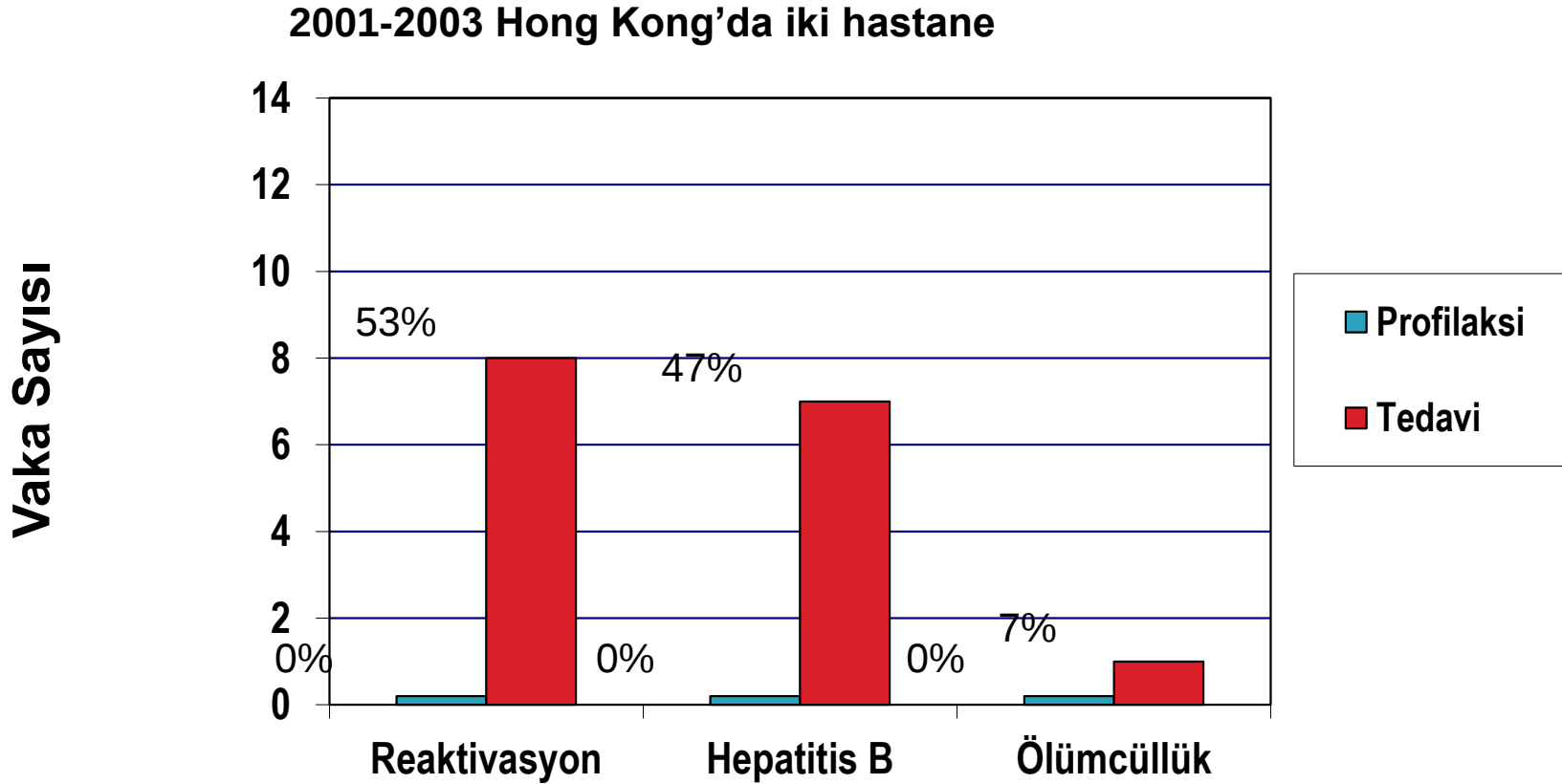
- ▶ 2003 yılında, 50 non-Hodgkin lenfomalı hastanın prospektif randomize çalışmasında
 - ▶ glukortikoid (prednisolone) verilmeyen grupta HBV reaktivasyonu %38, verilen grupta ise %73 bulunmuştur.
 - ▶ 46 aylık takibin sonunda kortikosteroid verilen grupta mortalite %36 , verilmeyen grupta ise %68 bulunmuştur.
-
- ▶ Cheng AL, Hsiung CA, Su IJ, et al. Steroid-free chemotherapy decreases risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in HBV carriers with lymphoma. Hepatology 2003; 37: 1320-1328.

HBsAg(+) Patients Received Chemotherapy without Anti-Viral Prophylaxis

PLOS ONE | DOI:10.1371/journal.pone.0132426 August 14, 2015



profilaksi veya tedavi?



N=30 Kemoterapi ile tedavi edilen HBeAg+ lenfoma hastaları

1:1 Lam 100mg/gün Tedaviden 1 hft önce: tedavi gecikmiş- serolojik kanıtlı HepB reaktivasyonu

anti-TNF- α tedavisi uygulanan hastalarda HBVr

- On çalışmayı içeren bir metaanalizde; romatolojik veya dermatolojik hastalıkları nedeniyle anti-TNF- α tedavisi alan hastalarda,
- Occult hepatit olanlarda %3
- HBsAg + olanlarda %15.4 oranında HBVr görüldüğü rapor edilmiştir.
- Bu meteanaliz sonunda anti-TNF- α tedavisi alan romatolojik ve dermatolojik hastalığı olan olgularda HBsAg pozitifliği durumunda antiviral profilaksi önerilmiştir.
- . International Journal of Rheumatology 2014; 2014: 926836

HBV enfeksiyonu; SUT

- ▶ İmmünsupresif ilaç tedavisi veya sitotoksik kemoterapi veya monoklonal antikor tedavisi uygulanmakta olan HBsAg (+), Anti HBc (+) 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;
- ▶ lamivudin günde 100 mg veya 600 mg telbivudin veya 245 mg tenofovir veya 0,5 mg entekavir kullanılabilir.
- ▶ 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.

HBV enfeksiyonu; SUT

- ▶ 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.

HCV enfeksiyonu

- ▶ Kronik HCV enfeksiyonu olan HCT hastalarda aktif karaciğer hastalığı özellikle ciddi hepatik fibrozis veya siroz hastalarında cylofosamid ve total vücut ışınlaması durumunda fatal sinusoidal obsürüksiyon sendromu riski artar.
- ▶ Bu hastalarda HCT yapılmadan önce karaciğer biyopsisi yapılmalıdır. HCV enfeksiyonu varlığında karaciğere daha az toksik rejimler uygulanmalıdır.
- ▶ HCV enfeksiyonu alevlenmesi transplanttan yaklaşık üç ay sonra ortaya çıkar, ALT-AST de 5-10 kat artış görülür GVHD den ayırımı için karaciğer biyopsisi gerekebilir

ÖZETLE

- ▶ HBsAg + hastalarda standart kemoterapi rejimleri ile HBV reaktivasyonu nadir değildir.
- ▶ anti-HBc + ve, HBsAg – hastalarda HBV reaktivasyonu görülebilir
- ▶ HBV reaktivasyonu açısından en yüksek riskli grup rituximab gibi B hücre deplesyonu yapan ilaçlar ve HCT dir.
- ▶ HBV reaktivasyonuna karşı proflaktik veya pre-empitif tedavi etkili olabilir
- ▶ Pre-empitif tedavi yapılacak hastalarda düzenli bir şekilde tarama testleri yaptırılması tavsiye edilir
- ▶ Standart kemoterapi alacak tüm hastalara HBsAg tarama yapılması tavsiye edilir.
- ▶ rituximab/HCT yapılacak tüm hastalarda HBsAg, anti-HBc, anti-HBs testleri yapılmalıdır.

teşekkürler

