

KLİMİK HEPATİT AKADEMİSİ 2018

TEMEL BİLGİLER

18-21 OCAK 2018
Novotel Diyarbakır



İmmünosüpresif Tedavi Başlanacak Olguda Hepatit B Tedavisi

Dr. Faruk KARAKEÇİLİ

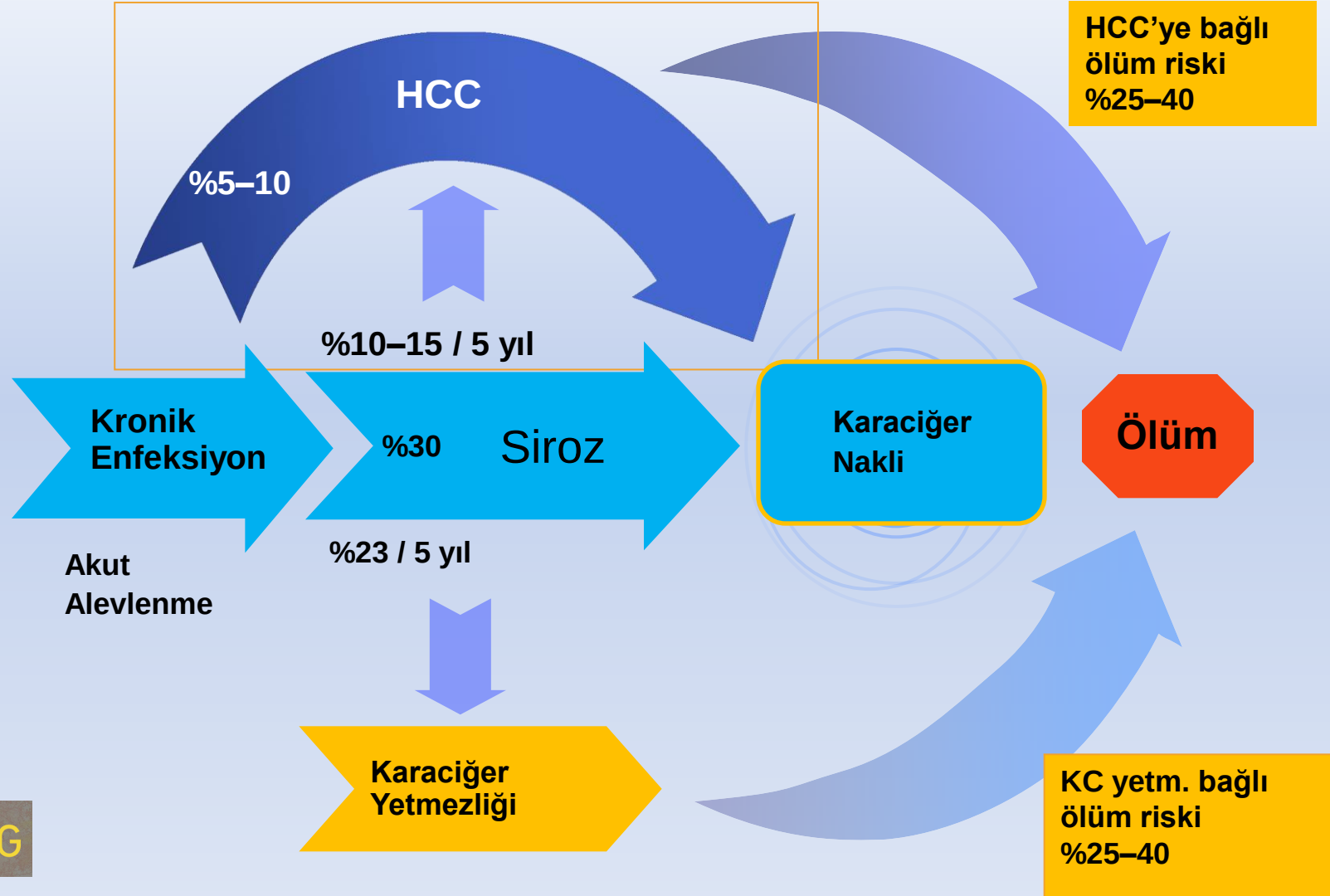
Erzincan Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

19.01.2018 Diyarbakır



❖ HBV enfeksiyonunun doğal seyri viral replikasyon ve konağın immün yanıtı arasındaki etkileşim ile belirlenir.



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.
- HBV enfeksiyonu immünosüpresif (İS) tedavi gören ve/veya transplant alıcılarında önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir.
- İS tedavi sürecinde hepatik alevlenme gelişmesi durumunda KT'ye ara verilir, KT rejimi değiştirilir veya dozu azaltılır.

İS tedavi öncesi hepatit belirteçleri tarama testleri

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

- HBV DNA'sı hepatositlerde ve periferal mononükleer kan hücrelerinde latent olarak **cccDNA** şeklinde stabil kalır.
- Anti HBs'nin oluşması viral klerensi göstermez, enfeksiyon immünolojik kontrol altındadır.
- HBV ile doğal yollarla karşılaşmış tüm bireylerde serolojik iyileşme olsa bile HBV reaktivasyonu riski vardır.

HBV Reaktivasyonuna Yol Açan Ajanlar

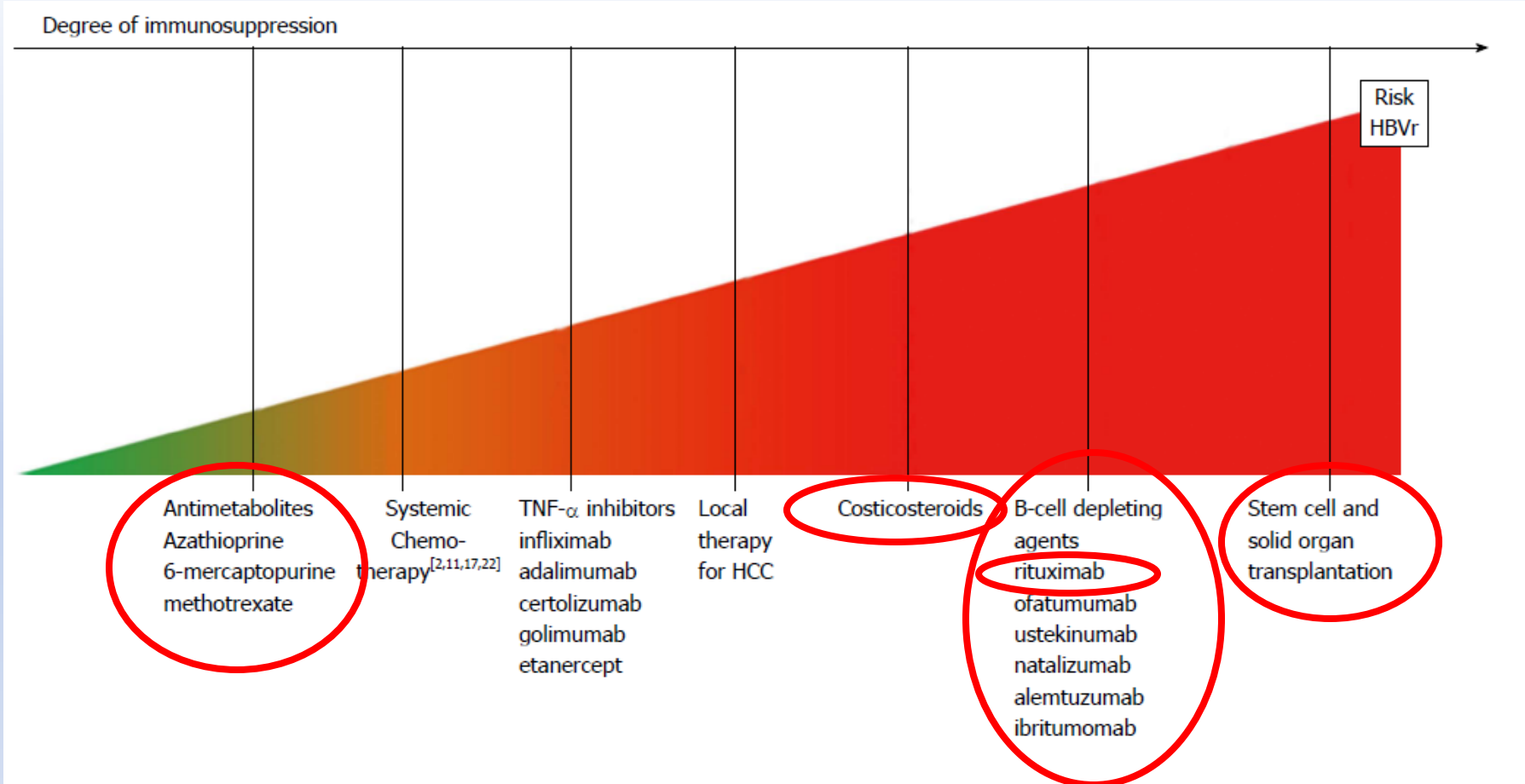


Figure 2 Immunosuppressing agents and related risk of hepatitis B reactivation. HCC: Hepatocellular carcinoma; TNF- α : Tumor necrosis factor- α ; HBVr: Hepatitis B virus reactivation.

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
DÜŞÜK DERECELİ RİSK (HBVR < %1)	Doxorubicin, Epirubicin (Antrasiklin deriveleri)
	Azathioprine, 6-mercaptopurine, Methotrexate (Immunsupresif ajanlar)
	Intra-artiküler kortikosteroidler , ≤ 1 hafta herhangi bir dozda oral steroid tedavisi, ≥ 4 hafta herhangi bir dozda kortikosteroid tedavisi

➤ **İS tedavi alan hastalarda HBV alevlenmesine sebep olan temelde iki önemli faktör vardır:**

- **Kişinin HBV açısından seroloji durumu / virüs yükü**
- **Kullanılan İS ajanının türü**

➤ Bu iki faktöre bağlı olarak reaktivasyon riski üç gruba ayrılmaktadır:

- 1. Düşük risk grubu (< % 1 reaktivasyon)
- 2. Orta risk grubu (% 1-10 reaktivasyon)
- 3. Yüksek risk grubu (> % 10 reaktivasyon)

Düşük risk grubu (< % 1 reaktivasyon)

- **HBsAg +/-Anti HBc +** veya **HBsAg -/Anti HBc +** olan hastalar
 - Geleneksel İS (azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexate), intraartiküler kortikosteroid kullanımı
- **HBsAg -/Anti HBc +** olan hastalar
 - Dört hafta veya daha fazla süre <10mg/gün prednizolon kullanımı

Orta risk grubu (% 1-10 reaktivasyon)

- **HBsAg +/Anti HBc +** veya **HBsAg -/Anti HBc +** olan hastalar
 - **TNF alfa inhibitörleri** (infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab)
 - **Cytokin veya integrin inhibitörleri** (abatacept, ustekinumab, natalizumab, vedolizumab)
 - **Tyrosine kinase inhibitörleri** (imatinib, nilotinib) kullanımı
- **HBsAg -/Anti HBc +** olan hastalar
 - Dört hafta veya daha uzun süre orta veya yüksek doz prednizolon kullanımı
- **HBsAg+** olan hastalar
 - Dört hafta düşük doz kortikosteroid kullanımı
- **HBsAg -/Anti HBc +** olan hastalar
 - **Anthrasiklin deriveleri** (doksorubicin, epirubicin) kullanımı

Yüksek risk grubu (> % 10 reaktivasyon)

- **HBsAg +/-Anti-HBc+** veya **HBsAg -/Anti-HBc+** hastalar
 - B hücre depleasyonu yapan ilaçlar (rituximab, ofatumumab)
- **HBsAg +/-Anti-HBc+ transplant hastalarında**
 - Anthracycline deriveleri (doxorubicin, epirubicin)
- **HBsAg +/-Anti-HBc+** olan hastalar
 - Dört haftadan uzun süre orta/yüksek doz kortikosteroid (günlük 10-20 mg / > 20 mg prednizolon) kullanımı

- Kılavuzlarda yüksek ve orta derecede riskli hastalarda rutin OAV profilaksi önerilmektedir.
- Düşük riskli hastalarda rutin profilaksi önerilmeyip, İS tedavi **alırken ve 12 ay sonrasına kadar 1-3 ay aralıklarla** (ALT, HBsAg ve/veya HBV DNA) takiplerine göre (pre-emptif tedavi) karar verilmesi önerilmektedir.

Olgu-1: H.U.

Yaş/Cinsiyet	63 yaş/kadın
Şikayet/Öykü	➤ Opere meme ca (invaziv duktal karsinom evre-2) ➤ KT başlanması planlanırken HBsAg pozitifliği ➤ 20 yıldır bilinen hepatit B (düzenli takibini yok) ➤ Hipertansiyon tanılı ➤ 10 yıl önce tiroid ameliyatı
Aile Öyküsü	➤ Erkek kardeşinde lenfoma ➤ Ailede bilinen viral hepatit öyküsü yok
FM	Siroz bulgusu yok, sistem muayeneleri doğal

Temmuz 2017; tarafımıza ilk başvuru

- **HBs Ag (+), Anti HBs (-), HBe Ag (-), Anti HBe (+), Anti HBc (+)**
- **Anti HCV (-), delta antikoru (-), Anti HIV (-)**
- **Lökosit: $5,6 \times 10^3/\text{mm}^3$, hgb: 13,8 g/dL, trombosit: $204 \times 10^3/\text{mm}^3$**
- **ALT: 14 IU/L, AST: 19 IU/L**
- **Total protein: 6,7 g/dL, albümin: 4,2 g/dL**
- **Üre: 28 mg/dL, kreatinin: 0,9 mg/dL, Total bilirubin: 0,4 mg/dL**
- **Protrombin zamanı: 12,3 sn, aPTT: 25,3 sn, INR: 0,81 Sn%**
- **HBV DNA: 655 IU/mL**
- **Üst batın USG: normal**

Ağustos 2017

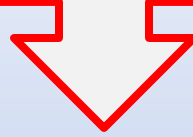
- Onkoloji tarafından yaklaşık 6 aylık KT protokolü
 - 4 kür doksorubisin + siklofosfamid, sonrasında 12 hafta paklitaksel + 52 hafta trastuzumab (herceptin)
- KT protokolü içinde yüksek doz steroid
- Sonrasında radyoterapi ve hormon bazlı tedavi
- Yapılan değerlendirmeler ve tetkik sonuçları ile birlikte olguya tenofovir disoproksil fumarat (TDF) başlandı.
- TDF tedavisi başlandıktan 10 gün sonra KT başlandı.

	Başlangıç	1.Ay	3. Ay
ALT (U/L)	14	17	29
AST (U/L)	19	17	27
Üre/kre (mg/dL)	28/0,9	24/0,7	31/0,7
Albumin/Protein (g/dl)	4,2/6,7		4,3/6,5
T. Bilirubin/D.Bilirubin	0,4/0,1		0,4/0,1
Lökosit (/mm ³)	5600	3500	4400
Hgb (g/dl)	13,8	12,4	11,7
Plt (/mm ³)	204000	248000	326000
INR (Sn%)	0,81		0,78
HBV DNA (IU/mL)	665		negatif

- Daha sonraki takiplerinde KCFT normal
- TDF tedavisi yaklaşık 6. ayında
- KT'nin 6. kürünü almakta (takip ve tedavisi devam etmekte)

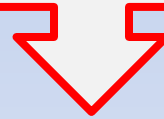
➤ Olgu-1 özet:

- KT planlanırken HBsAg pozitifliği olan olgu
- (HBsAg +, HBV DNA: 655 IU/mL)



Reaktivasyon açısından yüksek risk grubu

KT öncesi antiviral potensi ve genetik bariyeri yüksek olan TDF



- Takiplerinde HBV DNA negatif
- KCFT normal
- Takip ve tedavisi devam etmekte

Olgu-2: A.A.

24 yaş/kadın

Şikayet/Öykü

- 12 haftalık gebe, şikayeti yok
- Rutin tetkiklerinde HBs Ag (+), KCFT yüksekliği
- Kasım 2011'de DVT (heparin/coumadin)
- Behçet hastalığı (üveit ve sekonder amenore)
 - 2012 yılında Behçet tanısı (dış merkezde)
 - 2 yıl prednizolon ve kolşisin
 - Mayıs 2014 ilaçları bırakmış (gebelik planlanması)

Aile Öyküsü

Babasinda ve ablasında hepatit B

FM

Siroz bulgusu yok, sistem muayeneleri doğal

Ekim 2014; tarafımıza ilk başvuru

- Gebeliğinin 12. haftası
 - Rutin tetkiklerde **HBs Ag (+), Anti HBe (+)**
 - KCFT yüksek
 - İS ilaç almıyor
 - Behçet hastalığı açısından yeni bir atak gelişmemiş
(ilgili bölüm konsültasyonu/remisyon)

Ekim 2014; ilk başvuru / laboratuvar testleri

- **HBs Ag (+), Anti HBs (-), HBe Ag (-), Anti HBe (+)**
- **Anti HCV (-), delta antikoru (-), Anti HIV (-)**
- **Wbc: $8,8 \times 10^3/\text{mm}^3$, Hgb: 12,7 g/dL, Plt: $295 \times 10^3/\text{mm}^3$**
- **ALT: 83 IU/L, AST: 48 IU/L**
- **Total protein: 7,4 g/dL, albümin: 3,7 g/dL**
- **Üre: 18 mg/dL, kreatinin: 0,8 mg/dL**
- **Total bilirubin: 0,4 mg/dL, direkt bilirubin: 0,1 mg/dL**
- **Protrombin zamanı: 12,1 sn, INR: 0,97 Sn%**
- **HBV DNA: 1920600 IU/mL**
- **Üst batın USG: normal**



- Olgunun geriye yönelik yapılan tetkikleri incelendiğinde;
 - Şubat 2012: ALT 15, AST 16
 - Nisan 2012: ALT 21, AST 18
 - Ancak viral hepatit testleri bakılmamış?
 - Hepatit B tedavisi almamış
 - Dış merkezde takip edildiği dönem yapılan tetkikler ø
 - 2 yıl İS tedavi

➤ **Kasım 2014**

- Gebeliğinin yaklaşık 16. haftası
- Olguya TDF tedavisi başlandı

➤ **Aralık 2014**

- Gebeliğinin 20.haftası (TDF tedavisinin 1. ayı)
- ALT: 39 IU/L, AST: 30 IU/L
- Üre: 24 mg/dL, kreatinin: 0,7 mg/dL

Gebelik döneminde olgunun takibi

	Başlangıç	1.Ay	3. Ay	5. Ay
ALT (U/L)	83	39	14	23
AST (U/L)	48	30	21	25
Üre/kre (mg/dL)	18/0,8	24/0,7	15/0,68	18/0,73
Albumin/Protein (g/dl)	3,7/7,4		3,3/6,9	3,0/6,8
T. Bilirubin/D.Bilirubin	0,4/0,1			0,3/0,1
Lökosit (/mm ³)	8800	9500	7400	6700
Hgb (g/dl)	12,7	12,5	12,2	12,1
Plt (/mm ³)	295000	320000	317000	283000
INR (Sn%)				0,90
HBV DNA (IU)				112

- TDF tedavisine doğuma kadar devam edildi
- Doğumdan sonra TDF kesildi
- Aylık poliklinik kontrolü
- Takibine göre KC biyopsisi

Gebelik sonrası tedavisiz dönem

Tedavisiz Dönem	1. Ay	3.Ay	6. Ay	12.Ay
ALT (U/L)	22	25	18	17
AST (U/L)	22	19	21	19
Üre/kre (mg/dL)	26/0,9	21/0,8	15/0,7	19/0,9
Albumin/Protein (g/dl)	4,1/7,4	4,0/7,2	4,6/8,0	4,3/7,3
AFP (ng/mL)		4,1	3,4	1,8
Lökosit (/mm ³)	6750	7300	8600	12500
Hgb (g/dl)	12,9	12,6	13,0	12,5
Plt (/mm ³)	339000	288000	425000	418000
INR (Sn%)	0,82	0,87	1,04	0,95
HBV DNA (IU/mL)		1440	38	545

➤ Şubat 2017

- HBs Ag (+), Anti HBs (-), delta antikoru (-)
- ALT: 20 IU/L, AST: 19 IU/L
- **HBV DNA: 161 IU/mL**

➤ Ağustos 2017

- ALT: 22 IU/L, AST: 22 IU/L, diğer tetkikleri normal
- **HBV DNA: 204 IU/mL**

➤ 10 Ocak 2018

- Olgu halen tarafımızca tedavisiz takip edilmekte
- Behçet Hastalığı açısından ilgili bölümler tarafından yapılan değerlendirmede yeni bir atak olmadığı için (remisyonunda) tedavisiz takip önerildi

➤ Olgu-2 özet:

- İS tedavi öncesi tarama testleri ø
- KCFT'nin iki kez normal

- İS tedavi öncesi inaktif hepatit B?
- HBV DNA?

Olgu bu dönemde inaktif taşıyıcı olarak kabul edilse bile, aldığı İS tedavi nedeniyle (antiviral tedavi de almadığı için) reaktivasyon gelişmiş olabilir.

- TDF verilmesi ile KCFT normale döndü, HBV DNA baskılandı.
- Doğumdan hemen sonra bebeğe aşı ve HBIG önerildi.
- Daha sonraki takiplerinde yaklaşık 30 aydır HBV DNA düşük düzeyde pozitif, KCFT normal olan olgu tarafımızca halen tedavisiz takip edilmektedir.

Tüm kemoterapi ve immünosupresif tedavi adayları HBV belirteçleri açısından tetkik edilmeli (Kanıt düzeyi I, öneri derecesi I).

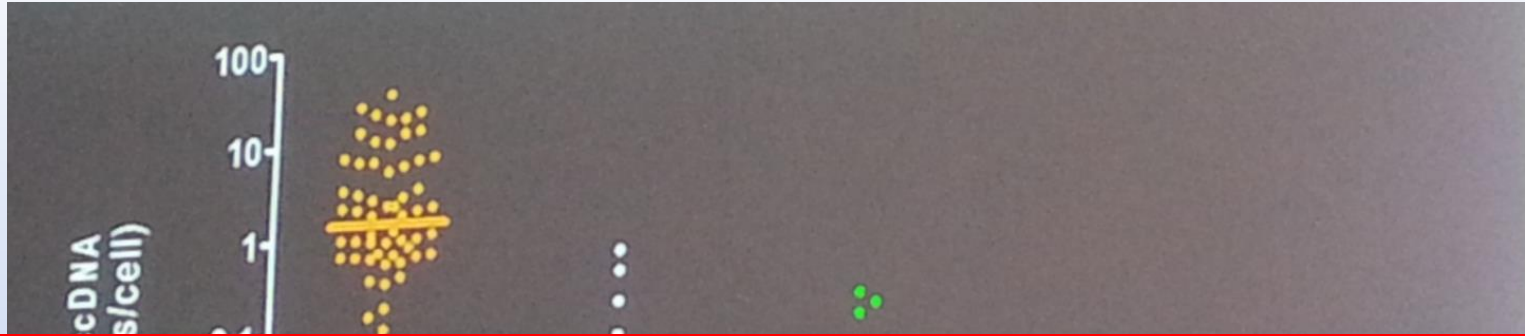
Tüm HBsAg + hastalar, tedavi veya proflaksi olarak ETV, TDF veya TAF almalı (Kanıt düzeyi II, öneri derecesi I).

HBsAg -, anti-Hbc + hastalar, HBV reaktivasyonu açısından yüksek risk altındaysa anti HBV proflaksisi almalı (kanıt düzeyi II, öneri derecesi I).

EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection



Anti HBc IgG pozitifliği önemli !



- HBsAg + veya HBsAg- / Anti HBc + olan; kemoterapi, İS tedavi veya biyolojik ajan tedavisi alan hastalarda
 - Özellikle tek başına **ritüksimab** kullanımı veya steroidlerle kombinasyonunda HBV aktivasyon riski yüksek olabilmekte
 - Bu nedenle tüm İS tedavi adayları HBsAg, Anti HBs, Anti HBc ile taranmalı

EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection

➤ **Hastanın HBV göstergeleri negatifse**

➤ Aşı programı (mümkünse İS tedavi başlanmadan önce aşı programına başlanmalı, hatta mümkünse tamamlanmalı).

➤ Çünkü immünsüpresif tedavi başlanan hastalarda muhtemelen aşı yanıtı da düşük olacaktır.

➤ İS hastalarda Anti HBs yanıtını sağlamak için daha yüksek doz ya da güçlendirilmiş aşı gerekebilir.

SUT

• 4.2.13.1.2- 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. İmmünosüpresif, 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.

