

# İmmünosüpresif Tedavi Başlanacak Olguda Hepatit B Tedavisi

Dr. Zerrin AŞCI  
Afyonkarahisar Devlet Hastanesi

# Olgu

- R.K.
- 56 yaş erkek hasta
- Memur
- Şikayet: Halsizlik, el bileği ve parmaklarda ağrı, sabah tutukluğu
- Özgeçmiş: DM, Romatoid artrit
- Soygeçmiş: Özellik yok
- Hasta FTR polikliniğinde 3 aydır Romatoid artrit tanısı ile izlenmekte. Daha önce verilen antiinflamatuvar tedavilerden fayda görmemiş.
- Metotreksat 1x15 mg/hafta, prednizolon 20 mg/gün, sulfasalazin 2x1000 mg/ gün ve hidrosiklorakin sulfat 2x200 mg/gün tedavileri başlanması planlanmakta.

# Laboratuvar

- ALT:36
- AST:32
- GGT:39
- ALP:122
- BİL T/D:0,9/0,3
- CRE:0,8
- BUN:20
- PLT:170.000
- HBsAg: pozitif
- Anti HBs: negatif
- AntiHBcIgG: pozitif
- HBeAg: negatif
- Anti HBe: pozitif
- AFP:3,3

- Hastanın önceki tetkikleri incelendiğinde HBsAg sonucuna rastlanmadı, aile öyküsü yok, transfüzyon öyküsü yok, şüpheli ilişki yada madde kullanım öyküsü tariflemiyor.
- Batın USG de grade 1 hepatosteatoz mevcut
- HBV DNA: negatif
- Hastaya immünosupresif tedaviler ile eş zamanlı, **Tenofovir disoproksil 245 mg/ gün po** başlandı.
- Tedavinin 14. ayında.

# Hepatit B serolojisi ve infeksiyonun fazları

	Hbe Ag Pozitif Kronik İnfeksiyon	Hbe Ag Pozitif Kronik Hepatit	Hbe Ag Negatif Kronik İnfeksiyon	Hbe Ag Negatif Kronik Hepatit
HBs Ag	Yüksek	Yüksek/orta	düşük	orta
Hbe Ag	pozitif	pozitif	negatif	negatif
HBV DNA	$>10^7$ IU/ml	$10^4-10^7$	$< 2000$ IU/ml	$>2000$ IU/ml
ALT	Normal	yüksek	normal	yüksek
Karaciğer Hastalığı	Yok/hafif	Orta/ağır	yok	Orta/ağır
Eski terminoloji	İmmun toleran	İmmun reaktif Hbe Ag pozitif	İnaktif taşıyıcı	Hbe Ag negatif kronik hepatit

# Laboratuvar

- ALT:20
- AST:14
- GGT:28
- ALP:110
- BİL T/D:0,8/0,3
- CRE:1
- BUN:24
- PLT:181.000
- HBsAg: pozitif
- Anti HBs: negatif
- AntiHBcIgG: pozitif
- HBeAg: negatif
- Anti HBe: pozitif
- AFP:3,1
- HBV DNA: negatif

# HBV Reaktivasyon Tanımı

- Öncesinde inaktif veya kaybolmuş HBV enfeksiyonunda, HBV DNA'nın yeniden ortaya çıkması, HBV DNA yükselmesi, Nekroinflamatuvar bir karaciğer hastalığının ortaya çıkmasıdır.

HBsAg + / HBV DNA + hasta  
→ **HBV DNA artışı**

HBsAg + / HBV DNA - hasta  
→ **HBV DNA +**

HBsAg -/anti-HBc + hasta  
→ **Reverse serokonversiyon HBsAg +**  
→ **HBsAg - fakat HBV DNA+**

*Aygen B, et al. Turk Gastroenterol 2018;29:259-69*

*Hoofnagle JH. Hepatology. 2009;49:156-65*

# HBV Reaktivasyon

- HBV infeksiyonunda reaktivasyon virüs ile konak yanıtı arasında etkileşimden kaynaklanır
- Serolojik olarak düzelme olsa bile konakta HBV kalıcıdır (cccDNA)
- Virüsün reaktivasyonuna bağlı alevlenmeler olabilir



# HBV Reaktivasyon

- **İmmüno-supresyon altında** → IS tedavi, KT, transplantasyon, gebelik sonrası, HIV infeksiyonu
- **İlacı bağı** → IFN ted, oral antivirallere direnç, ilaç kesilmesi
- **Doğal seyirde** → HBeAg pozitif kronik HBV infeksiyonundan KHB'ye geçiş

HBe Ag ve HBs Ag serokonversiyonları sırasında,  
Basal core promoter ve core mutasyonları sırasında

# HBV Reaktivasyon

- İmmünosupresif tedavinin erken kesilmesi → Primer hastalıkta mortalite ve morbidite artışı
- İmmünoaktivasyon → değişik derecelerde hepatit
- 1. ALT normal (sessiz tip)
- 2. sarılık yok ALT yüksek (hafif tip)
- 3. ALT yüksek + sarılık (orta derecede şiddetli tip)
- 4. sarılık+ karaciğer yetmezliği ( şiddetli tip)
- 5. fatal seyirli tip

# İmmünosupresif 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 dekompensasyon ve ölüm
- İmmünosupresif tedavi alacak olan hastalara HBsAg ve anti-HBc testi çalışılmalı ve HBsAg pozitif hastalara HBV DNA düzeyine bakılmaksızın antiviral profilaksi verilmeli

## HBV reaktivasyonu için risk sınıflaması

- Antiviral profilaksi **reaktivasyon riskini % 84- 87** düşürür
- Bu oran hastanın durumuna ve immünosupresif ajana göre değişmektedir

*AGA Institute Guidelines on Hepatitis B Reactivation (HBVr): Clinical Decision Support Tool, 2015*

Hastalık	HBV profilaksisi verilmeyen hastalarda HBV reaktivasyonu	
	HBsAg pozitif (%)	HBsAg negatif/anti-HBc pozitif (%)
Lenfoma	18-73	34-68
Akut lösemi	61	2.8-12.5
Kronik lösemi	-	-
M. myeloma	-	6.8-8
Kemik/ kök hücre tm	66-81	6-10
Meme kanseri	21-41	-
Nasofarenks kanseri	33	-
Hepatoselüler kanser (sistemik KT)	36	11
Hepatoselüler kanser transarteriyel kemoemboli)	21-30	9.3
Romatoid artrit	12.3	3-5
Psöriyazis/psöriyatik artrit	-	-
Inflamatuvar eklem hast	36	0-7
Otoimmün hastalıklar		17
Böbrek transplantasyonu	45-70	0.9

HBV reaktivasyon riski	İlaç grubu	Etken madde
Yüksek (>10%)	B-hücre baskılayan ajanlar	Rituksimap (anti-CD20)
		Ofatumumap (anti-CD20)
	Antrasiklin deriveleri	Doksorubicin
		Epirubicin
	Kortikosteroidler	Yüksek doz
		prednisolon $\geq 20$ mg süre $\geq 4$ hafta
Orta(1-10%)	TNFa inhibitörleri	Infliksimap
		Etanercept
		Adalimumap
	Sitokin ve İntegrin inhibitörleri	Abatacept (anti-CD80, -86)
		Ustekinumap (anti-IL12, -23)
		Natalizumap ( $\alpha 4$ -integrin inh)
		Vedolizumap
	Tirozin kinaz inhibitörleri	Imantinip
		Nilotinip
	Kortikosteroidler	Orta doz
prednisolon <20 mg süre $\geq 4$ hafta		
Low (<1%)	Kortikosteroidler	Düşük doz
		Prednisolon süre <1 hafta
	Kortikosteroidler	İntra artiküler
	Geleneksel immunosupresyon	Azotiyoprin
		6-merkaptopurin
		Metotreksat

# 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 disoproksil veya entekavir
- İzole anti-HBc pozitif hastalarla ilgili yeterli veri yok

*AASLD Practice guideline update, Chronic Hepatitis B: Update 2009*

## İmmünosupresif tedavi veya kemoterapi 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).

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



SUT

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

- (1) İmmünosupresif 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 suresince 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.**
- İmmünosupresif, sitotoksik kemoterapi ve monoklonal antikor tedavisine ilişkin ilaç raporunun tarih ve sayısı recetede belirtilir.
- (2) İmmünosupresif ilaç tedavisi veya sitotoksik kemoterapi veya monoklonal antikor tedavisi uygulanmakta olan **kronik hepatit B hastalarında ise tedavi süreleri ve ilaç secimi kronik hepatit tedavi prensiplerinde belirlendiği şekildedir.**
- (3) **HBsAg negatif olduğu durumlarda HBV DNA pozitifliği ve/veya Anti HBc pozitifliği** durumlarında immünosupresif 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.** Soz konusu tedavilerin bitiminden sonraki **en fazla 12 ay boyunca da antiviral tedavi kullanılabilir.**

SUT

#### **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.

# İmmunsupressif tedavi veren hekimlerin Hepatit B virus reaktivasyonu ile ilgili farkındalık ve klinik pratiklerinin değerlendirilme

Sorular	Cevap	Hematoloji n(%)	Onkoloji n(%)	Romatoloji n(%)	Fizik tedavi n(%)	Dermatoloji n(%)
HBV reaktivasyonu olan hasta deneyiminiz var mı?	Evet	66 (71)	50 (58.1)	21(38.9)	22 (20.8)	10 (11)
Tüm hastalarınıza HBV taraması yapıyor musunuz?	Tüm hastalar	88 (96.7)	68 (84)	43(82.7)	82(84.5)	80(92.7)
HBV reaktivasyonu için etkin bir profilaksi var mıdır?	Evet	84(90.3)	69(84)	47(82.7)	82(84.5)	80(92)
Profilaktik tedaviyi kendiniz mi başlıyorsunuz?	Evet	28(30.1)	6(7)	6(11.1)	2(1.9)	6(6.6)
<b>Antiviral tedavinin başlangıcı için ideal zaman hangisidir?</b>						
Tedaviden 1 hafta önce		18(19.8)	37(43.5)	7(13.2)	4(3.8)	1(1.1)
Tedaviden 1 ay önce		32(35.2)	21(24.7)	20(37.7)	18(17.2)	19(21.4)
Aynı zamanda		7(7.7)	7(8.3)	5(9.5)	4(3.8)	4(4.5)
İnfeksiyon hastalıkları/ gastroenteroloji ile konsulte ederek		30(33)	17(20)	21(39.6)	75(71.4)	65(73)
Diğer		4(4.3)	3(3.5)	0	4(3.8)	0
<b>Kemoterapi/immunsupresyon yapan tedavi sonrası ne kadar süre ile antiviral tedaviye devam ediyorsunuz?</b>						
1 ay		1(1.1)	2(2.3)	1(1.9)	3(2.8)	4(4.4)
2 ay		1(1.1)	1(1.2)	1(1.9)	0	0
3 ay		12(13)	3(3.5)	4(7.5)	0	3(3.3)
4 ay ve daha fazla		32(34.8)	34(39.5)	15(28.3)	6(5.7)	3(3.3)
İnfeksiyon /gastroenteroloji ile konsulte ederek		46(50)	46(53.5)	32(60.4)	97(91.5)	81(89)

# İmmunsupressif tedavi veren hekimlerin Hepatit B virus reaktivasyonu ile ilgili farkındalık ve klinik pratiklerinin değerlendirilme

- 430 hekim katılmış.
- Hekimlerin %39.3'ü çalıştıkları süre boyunca immunsupressif tedavi alırken **HBV reaktivasyonu gelişen** hasta ile karşılaşmışlar.
- HBV reaktivasyonu sonucu **ölüm gelişen hasta** ile karşılaşma oranı **%6.5**

*Korkmaz P, Demirtürk N, VHÇG*

- HBV reaktivasyonu gelişen hastası olan hekimlerin olmayanlara göre hepatit taraması yapma oranı istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek ( $p < 0.05$ )
- İmmunosupresif tedavi veren hekimlerin HBV yönünden tarama yapma oranları ve farkındalıkları benzer çalışmalara göre daha yüksek
- HBV enfeksiyonu yönünden taramada kullandıkları serolojik testler içinde HBV DNA ve anti-HBc'ye daha fazla yer vermeleri gerektiği vurgulanmış.

*Korkmaz P, Demirtürk N, VHÇG*

- Teşekkür ederim..