

İmmünosüprese Hastada Kronik Hepatit B Yönetimi

Nazlım AKTUĞ DEMİR

TÜRKİYE'NİN HEPATİT B PREVALANSI NEDİR?

Türkiye'nin Hepatit B Prevalansı:

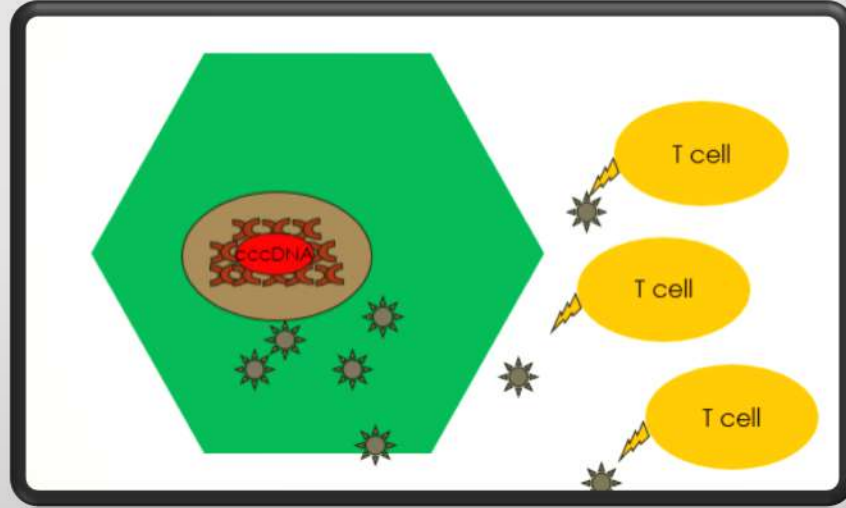
18 yaş grubunda seroloji	%
HBsAg(+)	4
Anti-HBc total(+)	30,6
Anti-HBs(+)	31,9

Erişkin nüfusda yaklaşık 15.760.000 kişi HBV ile tanışmış, yani karaciğerinde ccc (covalently closed circular) DNA taşımaktadır.

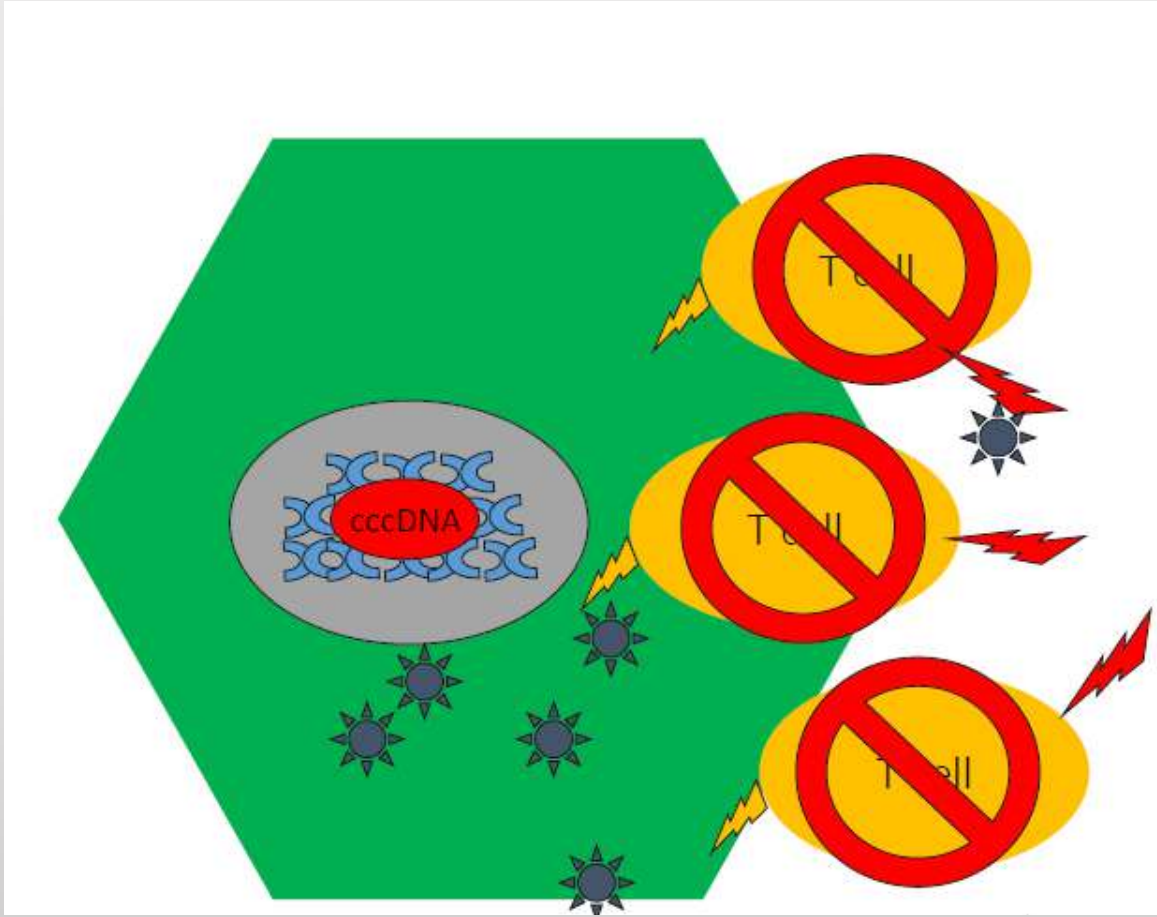
- ❖ Ülkemizde HBV enfeksiyonu orta sıklıktadır.
- ❖ HBV taşıyıcısı olduğunu bilenlerin oranı düşüktür.
- ❖ Bu düşük düzeydeki farkındalığı çözenin yolu ise, risk grubundakilerin taranmasını etkin bir şekilde gerçekleştirmektir.



HBV'DEN KURTULUŐ VAR MI?



- İmmün kontrol—klirens değildir.
- "İyileşmiş HBV enfeksiyonu" yanlış bir kullanımdır, ccc DNA hepatosittedir.
- HBV enfeksiyonunun kontrolü başlıca HBV spesifik sitotoksik T hücreleri tarafından sağlanır.



Steroidler
KT

- İmmün kontrol kaybolabilir, immün rekonstitüsyon ile immün yanıtın oluşturduğu karaciğer hasarı gelişir.

HEPATİT B REAKTİVASYONU NEDİR?

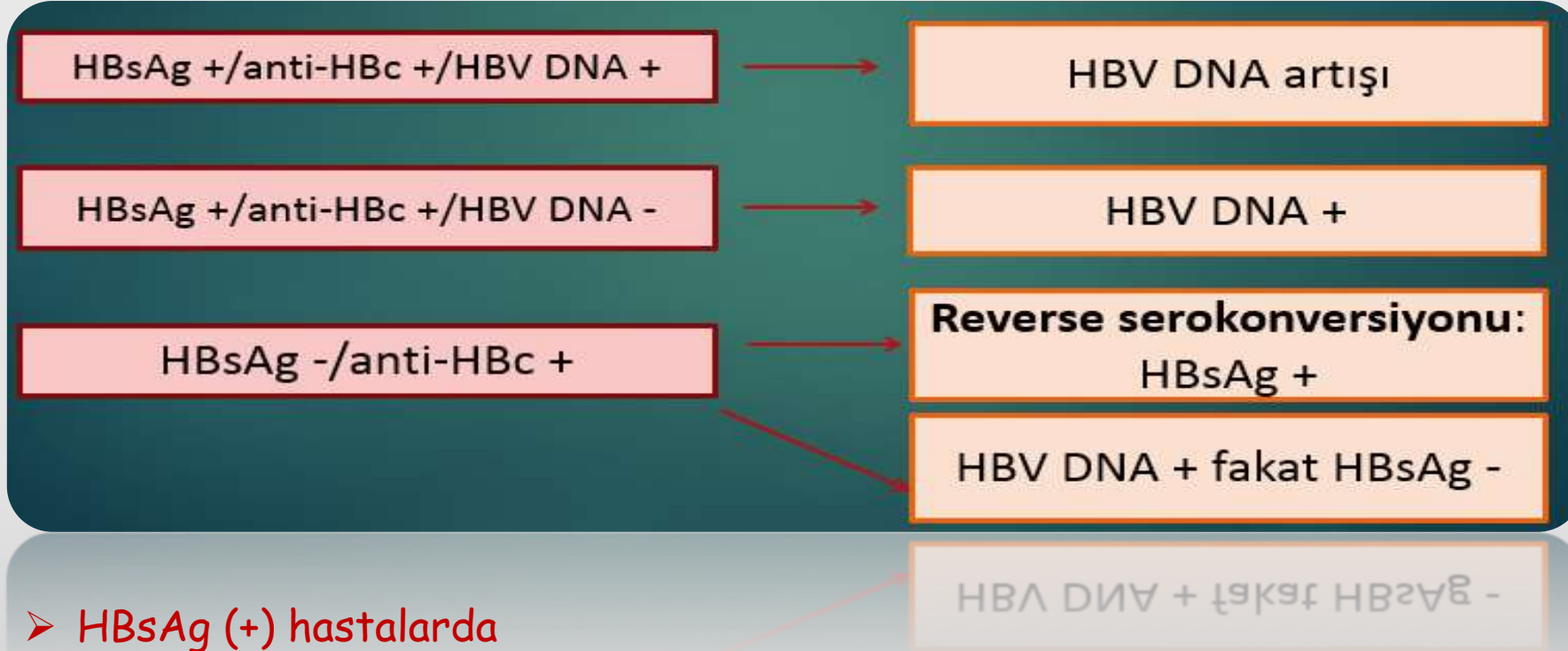
- HBV reaktivasyonu, HBV enfeksiyonu inaktif olan veya iyileşmiş hastalarda, viral replikasyonda artışla birlikte karaciğer hastalığının ortaya çıkmasıdır.
- HBV reaktivasyonu asemptomatikten, şiddetli ve fatal seyirli kliniğe kadar farklı tablolarla gelebilir ve immünosüpresyon veya kemoterapinin kesilmesini gerektirebilir.
- Tedavinin erken kesilmesi ise primer hastalıktan dolayı morbidite ve mortalite artışıyla sonuçlanabilir.

Aygen B, Demir AM, Gümüş M, et al. Immunosuppressive therapy and the risk of hepatitis B reactivation: Consensus report. Turk J Gastroenterol 2018; 29: 259-69

Hoofnagle JH. Hepatology. 2009;49:156-165.

LokAS, et al. Hepatology.2009;50:661-662.

HEPATİT B REAKTİVASYONU NEDİR?



➤ HBsAg (+) hastalarda

- HBV DNA'da başlangıç düzeyine göre $\geq 1 \log 10$ artış
- Başlangıçta HBV DNA negatif olup sonradan pozitifleşmesi
- ALT'de bazal değerinin ≥ 3 katı artış veya ≥ 100 IU/ml olması (HBV DNA'da artış ile birlikte)

➤ HBsAg (-) Anti-HBc IgG (+) hastalarda

- Daha önce HBsAg negatif olup sonradan pozitifleşmesi (HBsAg seroreversiyonu)
- HBsAg negatif /HBV DNA pozitif

REAKTİVASYON

➤ Görülme sıklığı;

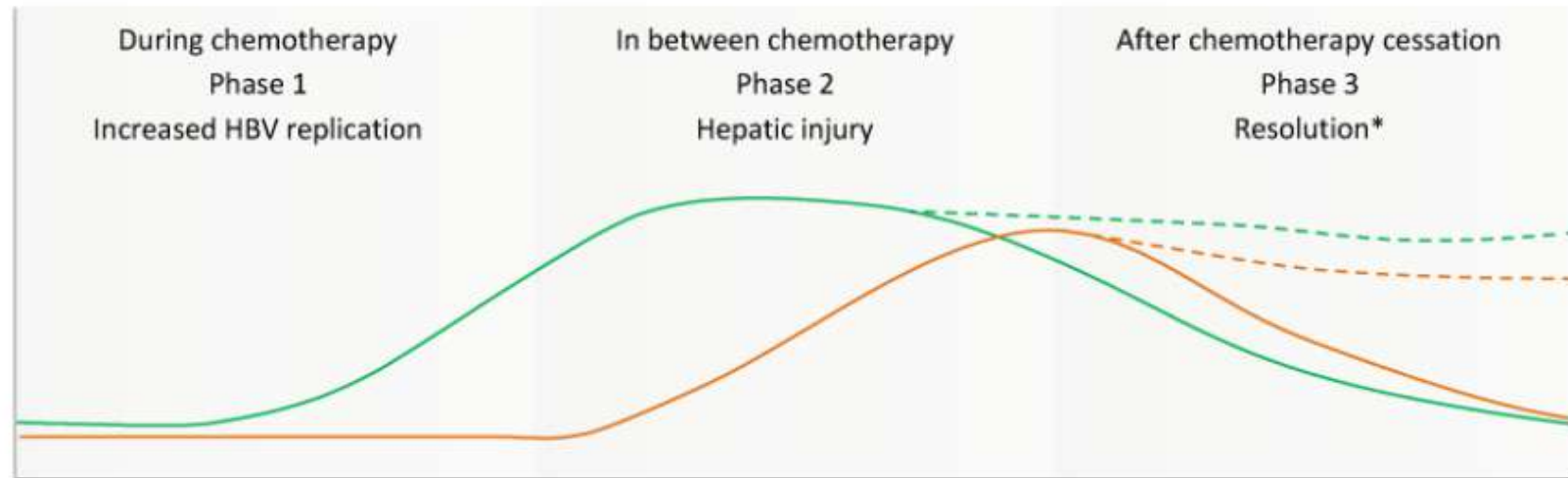
HBsAg (+) %10-70

HBsAg (-), Anti-HBc IgG (+) %1-9

➤ Mortalite %5-40

REAKTIVASYONUN FAZLARI

— Alt (IU/l) — HBV DNA (IU/ml)



HBV replication	Increased	Further increase	Return to baseline*
ALT level	No or minimal increase	Further increase	Return to baseline
Bilirubin level	Normal	Increased in severe cases	Return to baseline
Symptoms of hepatitis	None	None to severe	None
Liver failure	—	In severe cases	—
Death	—	In severe cases	—

İmmünosüpresif tedavi alan hastalarda HBV reaktivasyonuna sebep olan faktörler;

- Kişinin HBV açısından seroloji durumu / virüs yükü
- Altta yatan hastalığı ve kullanılan immünsüpresif ajanın türü, dozu, süresi

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

Yüksek riskli	Orta riskli	Düşük riskli
>%10	%1-10	<%1

SEROLOJİK DURUMA GÖRE REAKTİVASYON RİSKİ

Serolojik duruma göre reaktivasyon riskleri

Risk durumu	Seroloji
Yüksek	HBsAg pozitif, HBeAg pozitif/negatif, HBV DNA>2000 İÜ/ml
Orta	HBsAg negatif, Anti-HBc IgG pozitif, Anti-HBs negatif
Düşük	HBsAg negatif, Anti-HBc IgG pozitif, Anti-HBs pozitif

İmmünosüpresif tedaviye bağlı HBV reaktivasyon riski, hastanın hepatit B serolojisi ile yakından ilişkilidir.

İMMÜNOSÜPRESİF HASTALIKLARA GÖRE REAKTİVASYON RİSKİ

İmmünoşüpresif hastalıklara göre HBV reaktivasyon insidansı

Profilaksi almayanlarda HBV reaktivasyon insidansı

Hastalık	HBsAg pozitif (%)	HBsAg negatif/ anti-HBc pozitif (%)
Lenfoma	18-73	34-68
Akut lösemi	61	2,8-12,5
Kronik lösemi	VY*	VY*
Multipl miyelom	VY*	6,8-8
Kemik iliği/hematopoetik kök hücre nakli	66-81	6-10
Meme kanseri	21-41	VY*
Nazofarenks kanseri	33	VY*
Karaciğer kanseri (sistemik kemoterapi)	36	11
Karaciğer kanseri (trans-arteriyel kemoembolizasyon)	21-30	9,3
Romatoid artrit	12,3	3-5
Psöriyazis/psöriyatik artrit	VY*	VY*
İnflamatuvar barsak hastalıkları	36	0-7**
Otoimmün hastalıklar	VY*	17**
Böbrek nakli	45-70	0,9

Malign, enflamatuvar ve otoimmün hastalıklar HBV reaktivasyonu insidansında belirleyici rol oynar.

*Veri yok

**Olgu sunumları veya küçük olgu serileri

Aygen B, Demir AM, Gümüş M, et al. Immunosuppressive therapy and the risk of hepatitis B reactivation: Consensus report. Turk J Gastroenterol 2018; 29: 259-69

IMM

I

Table 4. HBV reactivation risk rates by medication groups

HBV reactivation risk rate	Medication group	Medication
High (>10%)	Medications causing B-cell suppression	Rituximab Ofatumumab
	Anthracycline derivatives	Doxorubicin Epirubicin (HBsAg-positive/anti-HBc-positive)
	Corticosteroids	≥4 weeks, HBsAg-positive/anti-HBc-positive, moderate/high dose (10-20 mg/>20 mg)
	TNF-α inhibitors	Infliximab Etanercept Adalimumab Certolizumab
Medium (1%-10%)	Other cytokine inhibitors and integrin inhibitors	Abatacept Ustekinumab Natalizumab Vedolizumab
	Tyrosine kinase inhibitors	Imatinib Nilotinib
	Anthracycline derivatives	Doxorubicin Epirubicin (HBsAg-negative/anti-HBc-positive)
	Corticosteroids	≥4 weeks, HBsAg-positive/anti-HBc-positive, low dose (<10 mg)
	Corticosteroids	≥4 weeks, HBsAg-negative/anti-HBc-positive, moderate/high dose (10-20 mg/>20 mg)
	Conventional immunosuppression	Azathioprine 6-mercaptopurine Methotrexate
Low (<1%)	Intra-articular corticosteroids	
	Corticosteroids	≤1 week
	Corticosteroids	≥4 weeks, HBsAg-negative/anti-HBc-positive, low dose (<10 mg)

and the risk of
3; 29: 259-69

HEPATİT B REAKTİVASYON RİSKİNE YÖNELİK TARAMA NASIL YAPILMALIDIR?

- İmmünoşüpresif tedavi planlanan hasta grubunda, HBV reaktivasyon riskinden korunmak için, tedavi öncesi mutlaka her hastada HBsAg, Anti-HBc IgG ve AntiHBs taraması yapılmalıdır.
- Eğer HBsAg ve/veya Anti-HBc IgG pozitif ise HBV DNA bakılması önerilir.

HEPATİT B REAKTİVASYON PROFİLAKSİSİ NASIL UYGULANIR VE HANGİ AJANLAR KULLANILIR?

- HBV profilaksisine, mümkünse immünosüpresif tedaviden önce (1-3 hafta) veya en azından immünosüpresif tedaviyle eş zamanlı başlanmalıdır.
- Profilaktik tedaviye immünosüpresif tedaviler kesildikten sonra 12 ay daha devam edilmelidir.
- İmmün baskılanma uzun süre devam ederse profilaksi kesilmemelidir .

HEPATİT B REAKTİVASYON PROFİLAKSİSİ NASIL UYGULANIR VE HANGİ AJANLAR KULLANILIR?

- HBV DNA'yı güçlü şekilde baskılayan, direnç gelişmesine karşı yüksek genetik bariyere sahip ve hızlı etkili olan **entekavir** , **tenofovir disoproksil fumarate** ve **tenofovir alafenamide** profilaksiste tercih edilmesi gereken antivirallerdir.

REAKTİVE OLAN HASTANIN TEDAVİSİ NASIL YAPILIR?

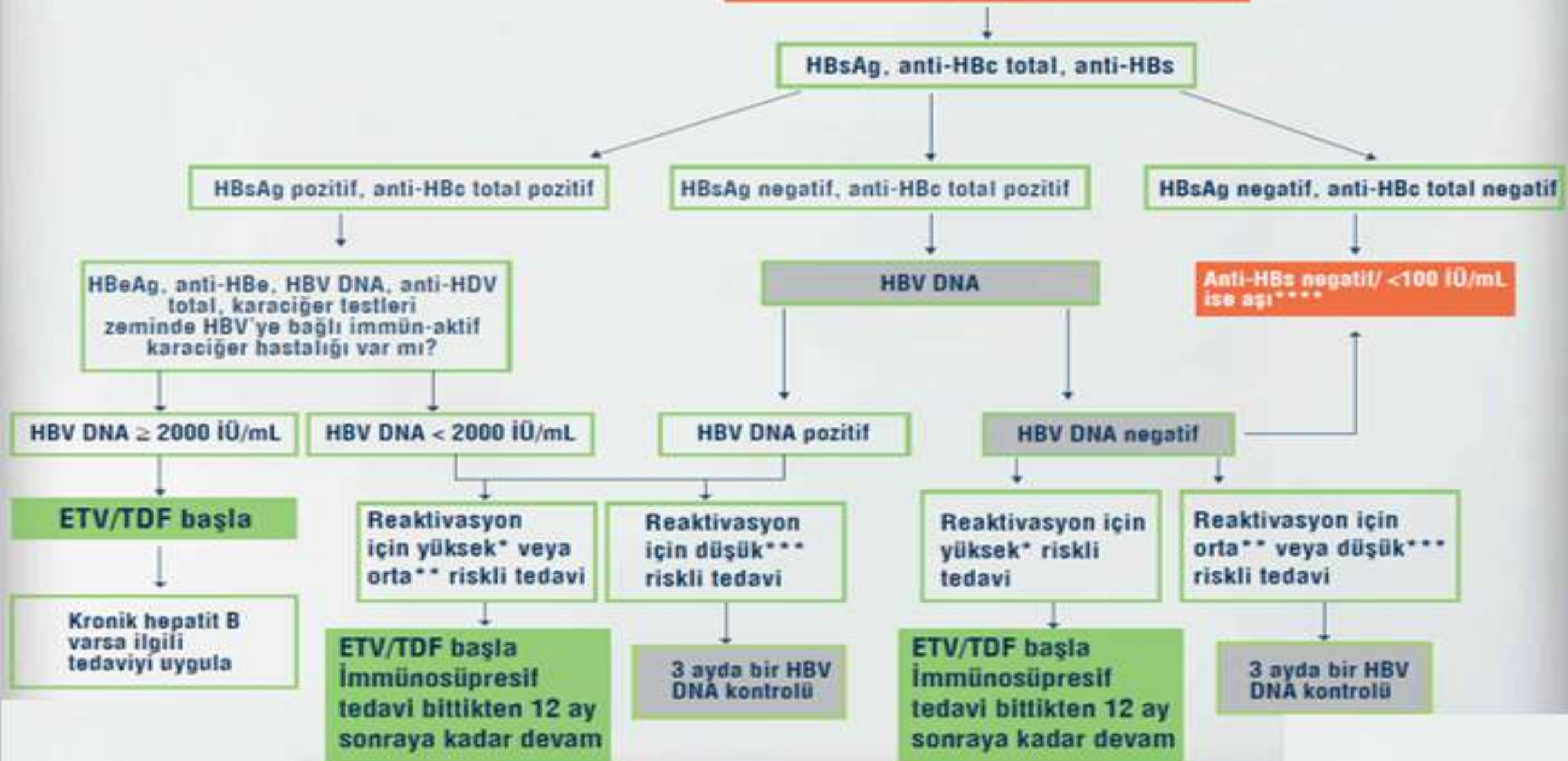
- Kemoterapi veya immünosüpresif tedavi sırasında HBV reaktivasyonu saptanırsa primer tedavi ertelenir veya kesilebilir.
- HBV reaktivasyonu geliştiğinde en kısa sürede antiviral tedavi başlanmalıdır.
- Entekavir, tenofovir disoproksil fumarate ve tenofovir alafenamide önerilen ilaçlar olup, tedavi kararı hastanın durumuna, daha önce oral antiviral alıp almadığına ve renal fonksiyonlara göre belirlenebilir.

REAKTİVE OLAN HASTANIN TEDAVİSİ NASIL YAPILIR?

- Reaktivasyon tehlikeli ve fatal bir durum olup, reaktivasyondan sonra verilecek antiviral tedavilerdeki yanıt oranları iyi değildir.
- Ayrıca reaktivasyona neden olan immünosüpresif ilacın kesilmesi primer hastalığın ilerlemesine yol açabilir. Bu nedenle immünosüpresif tedavi veya kemoterapi öncesi antiviral profilaksi başlanması hayat kurtarıcı olacaktır.

İmmünoşüpresif tedavi nedeniyle hepatit B reaktivasyon riski taşıyan hastaya yaklaşım

Planlı İmmünoşüpresyon ve Kemoterapi



- 0,1.6. aylarda çift doz (40 µg) aşı (AntiHBs >10, <100 IU)

Aygen B, Demir AM, Gümüş M, et al. Immunosuppressive therapy and the risk of hepatitis B reactivation: Consensus report. Turk J Gastroenterol 2018; 29: 259-69

Hastanın HBV göstergeleri negatifse;

- Aşı programı (mümkünse immünsüpresyon tedavi başlanmadan önce aşı programına başlanmalı ve tamamlanmalı).
- Çünkü immünsüpresyon tedavi başlanan hastalarda muhtemelen aşı yanıtı düşük olacaktır.
- İmmünsüpresyon hastalarda AntiHBs yanıtını sağlamak için daha yüksek doz ya da güçlendirilmiş aşı gerekebilir.

REAKTİVASYON RİSKİ OLAN HASTA NASIL TAKİP EDİLİR?

- Profilaksi başlanan hastalar 3 ayda bir KCFT ve HBV DNA ile takip edilmeli profilaksi sonrası en az 12 ay
- Profilaksi almayan hastalar 1-3 ayda bir KCFT, 3 ayda bir HBV DNA ile takip edilmeli immünsüpresyon sonrası 6-12 ay

SUT 04/09/2019 DEĞİŞİKLİĞİ

- İmmünsüpresif 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 disoproksil fumarat veya 25 mg tenofovir alafenamid fumarat veya 0,5 mg entekavir kullanılabilir. İmmünsüpresif, sitotoksik kemoterapi ve monoklonal antikor tedavisine ilişkin ilaç raporunun tarih ve sayısı reçetede belirtilir.
- İmmünsüpresif ilaç tedavisi veya sitotoksik kemoterapi veya monoklonal antikor tedavisi uygulanmakta olan kronik hepatit B hastalarında tedavi süreleri ve ilaç seçimi kronik hepatit tedavi prensiplerinde belirlendiği şekildedir.
- HBsAg negatif olduğu durumlarda HBV DNA pozitifliği ve/veya Anti HBc pozitifliği durumlarında immünsüpresif ilaç tedavisi veya sitotoksik kemoterapi veya monoklonal antikor tedavisi uygulanmakta olan hastalara ALT yüksekliği ve karaciğer biyopsisi koşulu aranmaksızın lamivudin veya telbivudin veya tenofovir disoproksil fumarat veya tenofovir alafenamid fumarat veya entekavir kullanılabilir. Söz konusu tedavilerin bitiminden sonraki en fazla 12 ay boyunca da antiviral tedavi kullanılabilir.

Aklımızda kalsın

- İmmünosüpresif tedavi alacak bütün hastalar HBsAg, Anti-HBc IgG ve Anti-HBs ile taranmalıdır.
- HBV ile karşılaşmamış hastalar aşı programına alınmalı, 0,1,6 ayda çift doz, Anti-HBs >100 IU tutulmalıdır.
- HBsAg pozitif, Anti-HBc IgG pozitif veya HBsAg negatif, Anti-HBc IgG pozitif hastalardan HBV DNA istenmelidir.
- HBsAg pozitif, Anti-HBc IgG pozitif hastadan HBV DNA ile birlikte, HBeAg, AntiHBe, Anti HDV... istenmelidir. HBV DNA \geq 2000 IU/mL ise hastaya ETC, TDF veya TAF ile tedavi planlanmalıdır.

Aklımızda kalsın

- HBsAg pozitif, Anti-HBc IgG pozitif , HBV DNA < 2000 IU/mL veya HBsAg negatif, Anti-HBc IgG pozitif, HBV DNA pozitif / negatif hastalar yüksek, orta, düşük risk grubuna göre profilaksi veya takibe alınmalıdır.
- En yüksek reaktivasyon riski anti-CD20 (rituximab) kullanımı, kemik iliği transplantasyonu, solid organ nakillerindedir. Ancak steroid bir çok klinikte yaygın kullanılan ve kullanım öncesi HBV taramasının çok fazla yapılmadığı bir ilaç grubudur. Steroid alan hastalar steroid dozu, süresi ve HBV serolojisine göre profilaksi veya takibe alınmalıdır.

Aklımızda kalsın

- TDF, TAF, ETC etkinlikleri ve yüksek genetik direnç profilleri nedeni ile profilaksi veya tedavide tercih edilmesi gereken antivirallerdir.
- Profilaksiye immünoşüpresif tedaviden 1-3 hafta önce veya eş zamanlı başlanmalı, immünoşüpresyon boyunca ve sonrası 12 ay devam edilmelidir.
- Profilaksi başlanan hastalar immünoşüpresyon boyunca ve sonrasında 12 ay süreyle 3 ayda bir KCFT ve HBV DNA ile takip edilmelidir.
- Profilaksi almıyorsa immünoşüpresyon boyunca ve sonrasında 6-12 ay, 1-3 ayda bir KCFT, 3 ayda bir HBV DNA ile takip edilmelidir.

OLGU

- 42 y, kadın hasta
- Romatoid artrit
- Prednizolon 8 mg/gün (2 hafta) ve metotraksat tedavisi başlanması planlanıyor.
- HBs Ag (-), Anti-HBc IgG(+), Anti HBs (-)
- HBV DNA (-)

Düşük risk grubu (< % 1 reaktivasyon)

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

1-3 ay ALT,
3 ay ara ile HBV DNA

OLGU

- 53 y, erkek hasta
- Ankilozan spondilit
- NSAİ, Salazopyrin yanıtızsız
- Infliximab
- HBs Ag (-), Anti-HBc IgG(+), Anti HBs (-)
- HBV DNA 314 IU/mL

Orta risk grubu (% 1 - 10 reaktivasyon)

- **HBsAg +/ Anti-HBc IgG +** veya **HBsAg -/Anti-HBc IgG +** 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 IgG +** olan hastalar
- Dört hafta veya daha uzun süre orta veya yüksek doz prednizolon kullanımı
Anthrasiklin deriveleri (doksorubicin, epirubicin) kullanımı
- **HBsAg+** olan hastalar
- Dört hafta düşük doz < 10mg/gün prednizolon kullanımı

ETV, TDF, TAF
1-3 hafta önce başla
3 aylık takiplere al
En az immünsüpresyon sonrası 12
ay devam et

OLGU

- 34 y, erkek hasta
- Diffüz Büyük B hücreli lenfoma
- R-CHOP: Rituximab, siklofosfamid, doxorubicin, vinkristin ve prednizon
- HBsAg (+), Anti-HBc IgG(+), AntiHBs (-)
- HBV DNA: negatif

Yüksek risk grubu (> % 10 reaktivasyon)

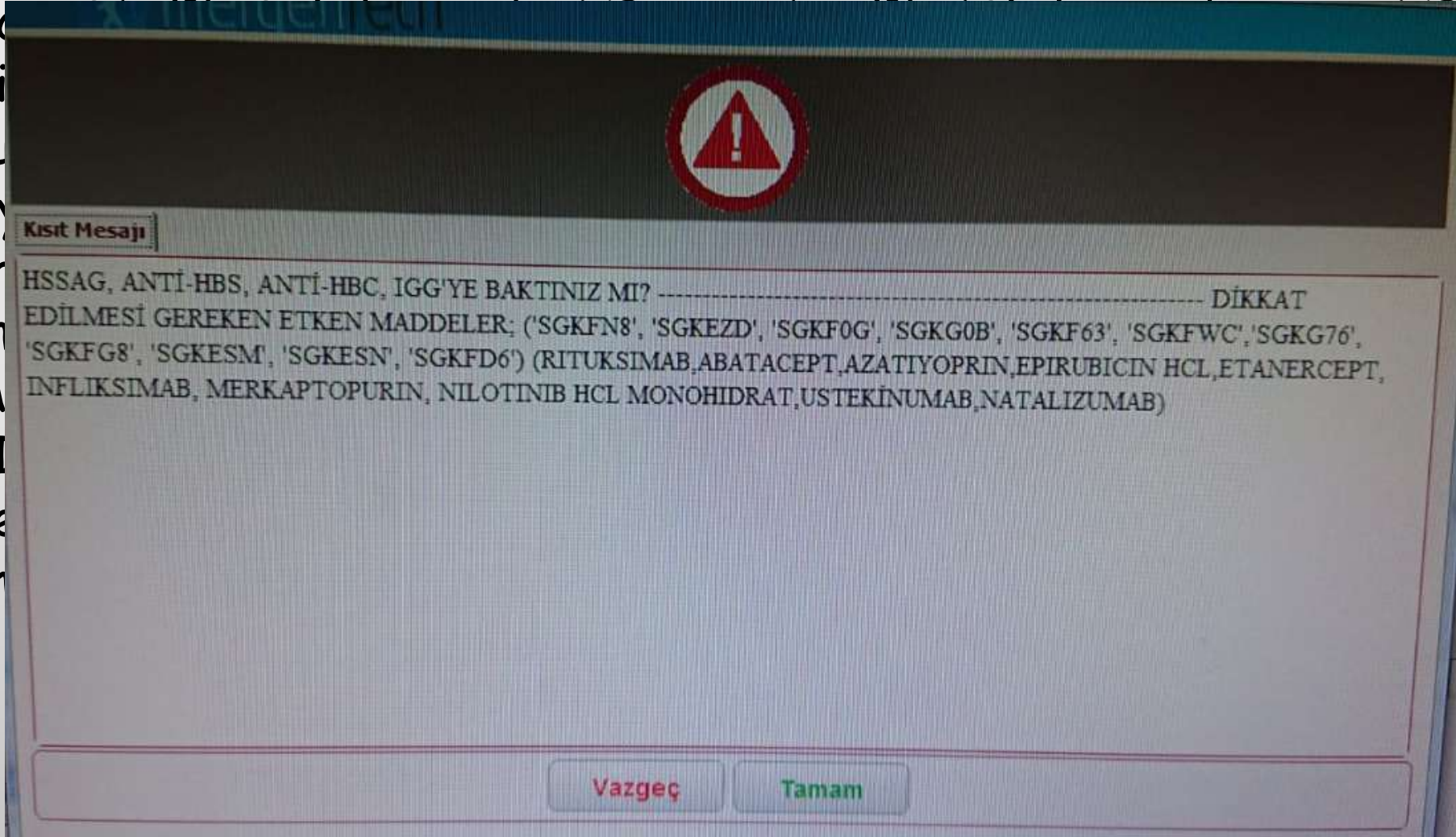
- **HBsAg +/Anti-HBc IgG +** veya **HBsAg -/Anti-HBc IgG +** hastalar
- B hücre depleasyonu yapan ilaçlar (**rituximab**, ofatumumab)
- **HBsAg +/ Anti-HBc IgG + transplant hastalarında**
- Anthracycline deriveleri (**doxorubicin**, epirubicin)
- Dört haftadan uzun süre orta/yüksek doz kortikosteroid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

ETV, TDF, TAF
1-3 hafta önce başla
3 aylık takiplere al
En az immünsüpresyon sonrası 12
ay devam et

- MD Anderson Kanser merkezinde 2004-2007 arasında KT alan yeni tanı almış kanser hastalarında (n:10729)
- % 17 (n:1787) KT öncesi HBV açısından taranmıştır.
- % 8 (n:151) HBsAg (+) ve/veya Anti-HBc IgG (+) saptanmış.

- Rituximab
- 90 hasta, romatoloji (% 56) ve hematoloji (% 32)

- Sadece rituximab
- Kılavuz klinisyen düzenli kullan
- HBsAg HBc I
- Bilgiler Eđitim



Hbc IgG
astane
olarak,
uximab
Anti-

OPEN

Hepatitis B before treatment

Matthew Lowery^a, Jayne Harwood^a, Sheila Waugh^a,

or previous infection with the hepatitis B virus (HBV) can experience rituximab, an anti-CD20 antibody used to treat many diseases, leading to HBV reactivation. Reactivation can range from elevated liver enzymes to significant mortality risk. HBV screening and appropriate use of antiviral prophylaxis are essential. This work describes the introduction of a local policy for HBV testing in our institution.

Methods and Results A baseline review (before policy introduction) of 90 patients showed that only 21 (23%) had hepatitis B surface antigen (HBsAg) and 17 (19%) had hepatitis B core antibody (anti-HBcAb) tested before receiving rituximab. Following introduction of the policy (on the basis of international guidelines), improved laboratory reporting protocols and targeted education sessions, two further reviews of HBV testing rates among patients being initiated onto rituximab were performed. There was a marked increase in pre-rituximab testing for HBsAg from 23 to 79% and for anti-HBcAb from 19 to 78%. Throughout the study period, a total of one (0.8%) HBsAg-positive and six (4.7%) anti-HBcAb-positive patients were identified.

Conclusions This work clearly indicates that simple strategies can markedly improve appropriate HBV screening. In our cohort, 6% (of whom only 43% had recognized HBV risk factors) required antiviral prophylaxis, which emphasizes the importance of universal screening before rituximab. Reinforcement of the guidelines and ongoing education is needed to further increase testing rates. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 28:1172-1178

Copyright © 2016 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

