

Hepatit B profilaksisi verilen immünsüpresif hastalarımızın özellikleri

Celali Kurt, Arzu Altunçekiç Yıldırım

Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim Araştırma Hastanesi Enfeksiyon
Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ordu

Giriş

- Kanser kemoterapileri ve immünsüpresif tedavi (İS) (steroid, TNF alfa blokerleri, biyolojik ajanlar, monoklonal antikolar, antisitokin tedaviler) verilen hastalarda, hastanın serolojik durumu ve aldığı İS tedaviye göre değişen oranlarda hepatit B reaktivasyon riski olduğu bilinmektedir.

Table 3. The incidence of HBV reactivation by immunosuppressive disease

Disease	Incidence of HBV reactivation in individuals not receiving prophylaxis	
	HBsAg positive	HBsAg-negative/anti-HBc-positive (%)
Lymphoma	18-73	34-68
Acute leukemias	61	2.8-12.5
Chronic leukemias	ND*	ND*
Multiple myeloma	ND*	6.8-8
Bone marrow/hematopoietic stem cell transplantation	66-81	6-10
Breast cancer	21-41	ND*
Nasopharyngeal cancer	33	ND*
Hepatocellular cancer (systemic chemotherapy)	36	11
Hepatocellular cancer (transarterial chemoembolization)	21-30	9.3
Rheumatoid arthritis	12.3	3-5
Psoriasis/psoriatic arthritis	ND*	ND*
Inflammatory bowel diseases	36	0-7**
Autoimmune diseases	ND*	17**
Renal transplantation	45-70	0.9

*No data; **Case reports or small case series

Table 2. Risk of reactivation by serological status

Risk status	Serology
High	HBsAg-positive, HBeAg-positive/negative, HBV DNA>2000 IU/mL
Medium	HBsAg-negative, Anti-HBc IgG-positive, Anti-HBs-negative
Low	HBsAg-negative, Anti-HBc IgG-positive, Anti-HBs-positive

Aygen B et al. "Immunosuppressive therapy and the risk of hepatitis B reactivation: Consensus report." *The Turkish Journal of Gastroenterology* 29.3 (2018): 259.

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)
Medium (1%-10%)	TNF-α inhibitors	Infliximab Etanercept Adalimumab Certolizumab
	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)

Amaç

İmmünsüpresif (İS) tedavi ve kanser kemoterapileri nedeniyle hepatit B profilaksisi başlanan veya önceden başlanmış tedavisi yenilenen hastalarımızın;

- İS tedavi endikasyonu
- Antiviral profilaksi endikasyonu
- Kullanılan antiviral tedavi (AVT)
- Sonuç

açısından dağılımlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntemler

- Retrospektif, kesitsel dosya taraması
- 23.04.2021 tarihinden sonra (HBYS otomasyon sistemi değişim tarihi) AVT raporu çıkarılan hastalar listelendi.
- İS nedeni olan hastalık,
- kullanılan İS ajanlar (kanser kemoterapileri haricindeki),
- Hastaların HBsAg ve anti-HBs durumları,
- HBsAg pozitif hastaların HBV DNA deęerleri,
- Verilen AVT ve başlangıç tarihleri kaydedildi.

Yöntemler

- Demografik verilerin dağılımı ve kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için ki-kare ve Fisher exact test analizi Jamovi software v2.3.12.0 ile yapıldı.
- Normallik Shapiro-Wilk testi ile, bağımsız grup ortalamaları karşılaştırması Student T testi ile yapıldı.

Bulgular

- 90 hasta, ortalama yaş: 60 (sınırlar: 30-94)

33 Kadın (% 36,7), ortalama yaş: 58 (sınırlar 34-81)

57 Erkek (%63,3), ortalama yaş: 65 (sınırlar 30-94)

P= 0,045

ANTI HBS

HBSAG		NEGATİF	POZİTİF	YOK	Total
NEGATİF	N	22	50	1	73
	% within row	30.1 %	68.5 %	1.4 %	100.0 %
	% within column	56.4 %	100.0 %	100.0 %	81.1 %
POZİTİF	N	17	0	0	17
	% within row	100.0 %	0.0 %	0.0 %	100.0 %
	% within column	43.6 %	0.0 %	0.0 %	18.9 %
Total	N	39	50	1	90
	% within row	43.3 %	55.6 %	1.1 %	100.0 %
	% within column	100.0 %	100.0 %	100.0 %	100.0 %

P<0,001

HBsAg (+) hastalarda AVT öncesi HBV DNA

- HBsAg (+) olan 17 hastanın değerlendirilmesinde;
- 3 hastanın HBV DNA tetkiki olmadığı,
- 3'ünün negatif olduğu,
- 10'unun düşük viral yükte pozitif (<10000 U/ml) olduğu ve
- Bir hastada da yüksek olduğu (828000 U/ml, sessiz HBV reaktivasyon tablosu gelişti) saptandı.

Profilaksi sonrası takipte

- HBsAg (+) hastaların AVT sonrası virolojik takiplerinde ise;
- Sadece bir hastada HBV DNA pozitif (242 Ü/ml) saptandı (bu hastanın AVT öncesi değeri yok),
- 13 hastanın HBV DNA'sı negatif seyretti,
- 3 hastada ise HBV DNA bakılmadığı görüldü.

- HBsAg (-) hastaların AVT öncesinde ve tedavi sırasında HBV DNA tetkikinin çoğunlukla istenmediği görüldü.

Takiplerde hiçbir hastada AVT altında alevlenme düşündürecek transaminaz yüksekliği gelişmedi.

Kemoterapi ve İmmünsüpresif tedavi sebeplerinin dağılımı

	N	%
Solid tümörler	44	48,9
Akciğer Ca	15	16,7
Meme Ca	8	8,9
Mide Ca	4	4,4
Romatolojik hastalıklar	21	23,3
Ankilozan spondilit	11	12,2
RA	9	10
Takayaşu	1	1,1
Hematolojik maligniteler	16	17,8
Multiple myelom	7	7,8
Lenfoma	5	5,6
AML	2	2,2
Diğer hastalıklar	6	6,7
Hemolitik anemi	2	2,2
Myasteni	1	1,3
Nefrotik Sendrom	1	1,3
Kr. akciğer hastalığı	1	1,3
Transplant	1	1,3
Cilt Hastalıkları	3	3,3
Psöriazis	2	2,2
Pemfigus	1	1,3

Kanser kemoterapileri haricinde kullanılan immünsüpresif ajanlar

İmmünsüpresif ajan	N	%
Etanercept	9	30,0
Adalimumab	4	13,3
Steroid	4	13,3
İnfiliksimab	4	13,3
Ritüksimab	3	10,0
Diğer	6	19,8

Profilaksi ilk başlangıç yılı

Tarih	N	%
2015	2	2,2
2016	1	1,1
2017	2	2,2
2018	5	5,6
2019	18	20
2020	7	7,8
2021	19	21,1
2022	36	40
Toplam	90	100

Antiviral profilaksilerin genel dağılımı

Profilaksi	N	%
TAF	40	44,4
Entekavir	33	36,7
Lamivudin	10	11,1
TDF	7	7,8

TAF: Tenofovir alafenamid, TDF: Tenofovir disoproksil

HBSAG		PROFİLAKSİ				Total
		ENTEKAVİR	LAMİVUDİN	TAF	TDF	
NEGATİF	Observed	26	9	33	5	73
	% within row	35.6%	12.3%	45.2%	6.8%	100.0%
POZİTİF	Observed	7	1	7	2	17
	% within row	41.2%	5.9%	41.2%	11.8%	100.0%
Total	Observed	33	10	40	7	90
	% within row	36.7%	11.1%	44.4%	7.8%	100.0%

χ^2 Tests

	Value	df	p
χ^2	1.11	3	0.774
N	90		

PROFİLAKSİ		ana sebep				Total
		Diğer	Hematolojik malignite	Romatolojik hastalık	Solid tm	
ENTEKAVİR	N	4	9	8	12	33
	% within profilaksi	12.1 %	27.3 %	24.2 %	36.4 %	100.0 %
	% within ana sebep	50.0 %	56.3 %	36.4 %	27.3 %	36.7 %
LAMİVUDİN	N	2	1	3	4	10
	% within profilaksi	20.0 %	10.0 %	30.0 %	40.0 %	100.0 %
	% within ana sebep	25.0 %	6.3 %	13.6 %	9.1 %	11.1 %
TAF	N	2	5	5	28	40
	% within profilaksi	5.0 %	12.5 %	12.5 %	70.0 %	100.0 %
	% within ana sebep	25.0 %	31.3 %	22.7 %	63.6 %	44.4 %
TDF	N	0	1	6	0	7
	% within profilaksi	0.0 %	14.3 %	85.7 %	0.0 %	100.0 %
	% within ana sebep	0.0 %	6.3 %	27.3 %	0.0 %	7.8 %
Total	N	8	16	22	44	90
	% within profilaksi	8.9 %	17.8 %	24.4 %	48.9 %	100.0 %
	% within ana sebep	100.0 %	100.0 %	100.0 %	100.0 %	100.0 %

P< 0,001

Sonuç

- En sık solid kanser tedavileri alan hastalara, ikinci sırada ise romatolojik hastalıklar nedeniyle İS tedavi alan hastalara profilaksi başlanmıştır.
- Profilakside en sık tenofovir alafenamid, ikinci olarak entekavir tercih edilmiştir.
- Solid kanser hastalarında tenofovir alafenamidin, romatoloji ve hematoloji hastalarında ise entekavirin daha çok tercih edildiği görüldü.
- AVT alan hastaların hiçbirinde hepatit alevlenmesi (biyokimyasal +/- virolojik) izlenmedi, profilaksilerin etkili ve tolere edilebilir olduğu görüldü.