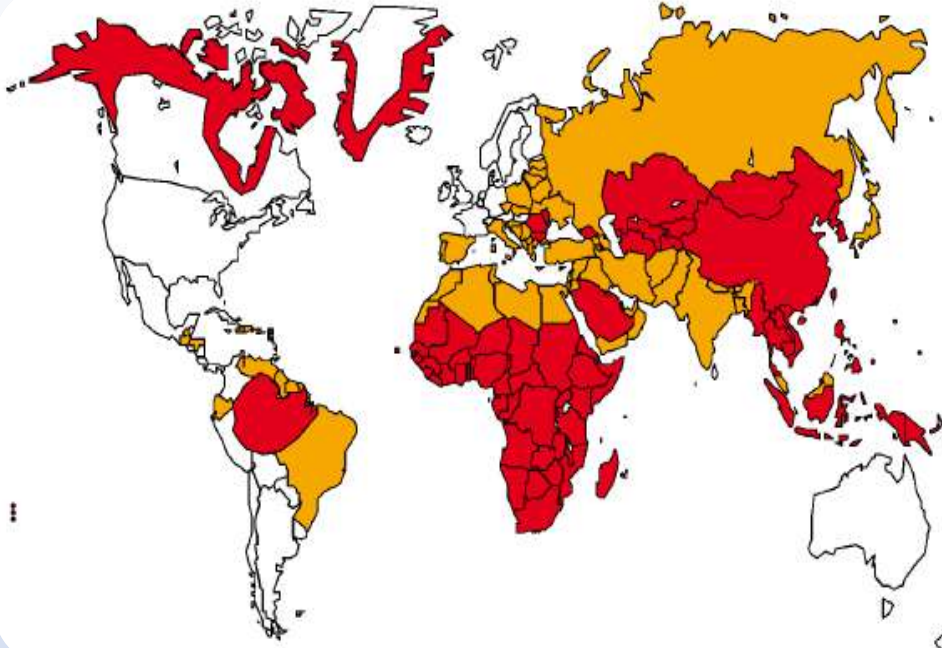




İmmünsüpresif Hastalarda Kronik Hepatit B Yönetimi

Prof. Dr. Özgür Günal
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji Kliniği

HBV: Küresel Bir Sağlık Sorunu

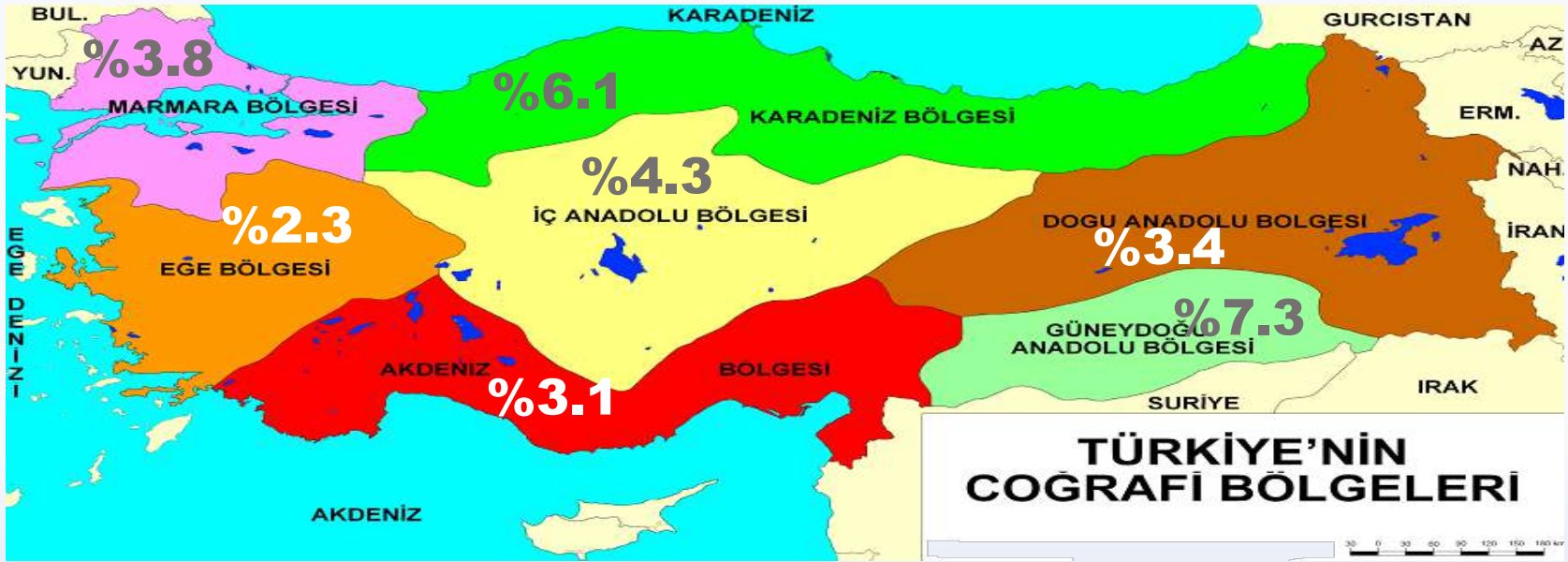


- 2 milyar kişi enfekte
- 400 milyon kişi kronik taşıyıcı
- 4 milyon/yıl akut olgu
- Tüm dünyada siroz ve HSK'nın ana nedeni
 - HSK'in %30-50'si HBV'ye bağlı
- 500-700 bin kişi/yıl HBV'ye bağlı nedenlerle ölüm
- Ölüme yol açan kanserler arasında tütünden sonra ikinci sırada

Dünya nüfusunun 1/3'ü HBV ile enfekte

- Yüksek (HBsAg prevalansı $\geq 8\%$)
- Orta (HBsAg prevalansı 2 - 7%)
- Düşük (HBsAg prevalansı $< 2\%$)

Türkiye'de HBV Epidemiyolojisi



- Ülkemizde taşıyıcılık oranı : ~%4 (~3 milyon kişi taşıyıcı)
- Anti HBcIgG pozitifliği: %30,6
- Anti HBs Pozitifliği: %31,9
- Ülkemizde yaklaşık **yılda 4000 kişi** HCC nedeniyle kaybedilmekte. Bu hastaların yaklaşık yarısında neden HBV enfeksiyonu

Erişkin nüfusun yaklaşık 1/3 ü HBV ile karşılaşmış, yani karaciğerinde cccDNA taşıyor. Ancak hastaların sadece %26 sı hastalığından haberdar.

İmmünosüprese Hastada HBV Seroprevalansı

- 882 onkoloji hastası değerlendirilmiş. Erişkin kanserli hastaların %2,5'inde HBsAg seropozitifliği, %17,0'sinde ise Anti HBs seropozitif

İnci H ve ark. Türk Aile Hek Derg 2022

- Çok merkezli bir çalışma, 1570 RA, 886 AS li hastayı taramışlar. HBsAg pozitifliği; RA hastalarında; 35 (2.3%) ve AS hastalarında; 27 (3%)

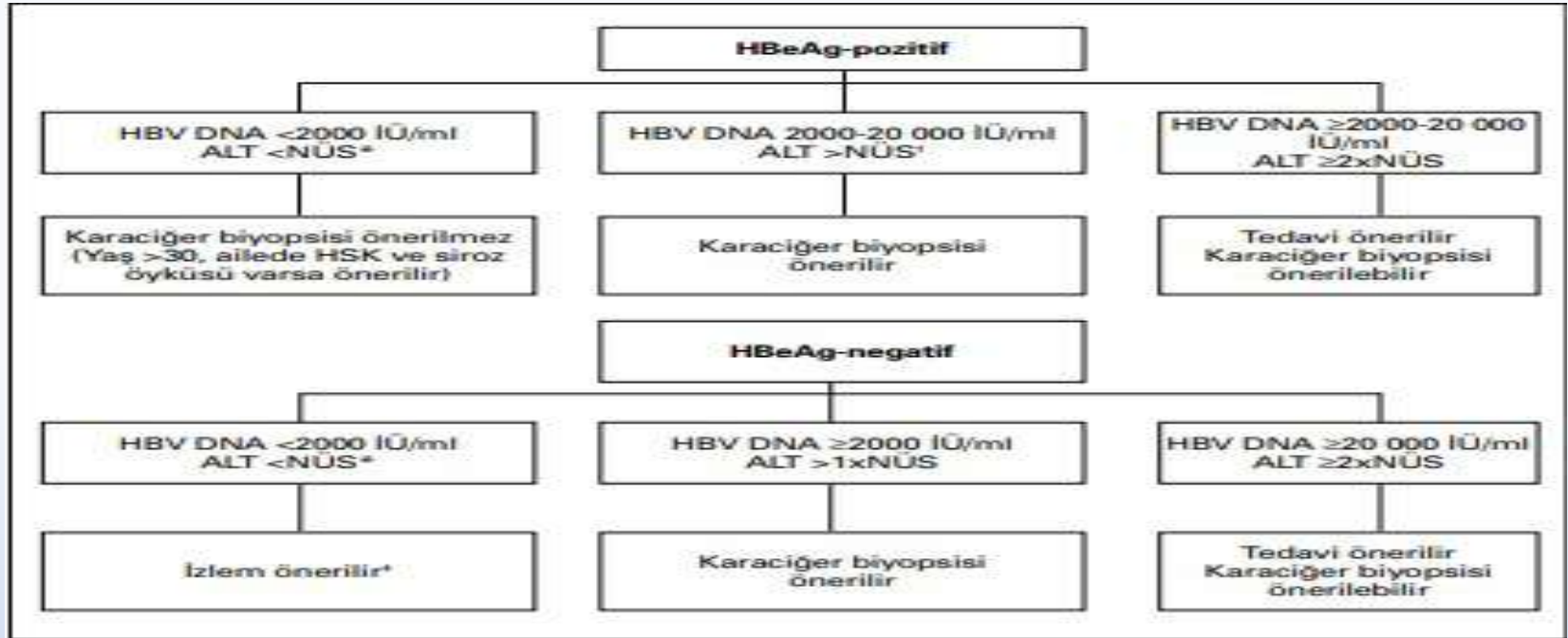
Yılmaz N ve ark. Eur J Rheumatol. 2014

İmmünsüresif Tedavi Alan Romatoloji Hastalarında HBV seroprevalansı

- Toplam 842 hasta (530 kadın, 312 erkek),
- Yaş ortalaması:48,2 (18-90)
- HBsAg pozitif: 12 (%1,4)
- Anti HBs pozitif: 372 (%44)
- Anti HBs + Anti-HBc pozitif: 101 (%11)
- İzole Anti-HBc IgG pozitif: 30 (%3)

- HBsAg pozitif hastalardan 3'ü HBVDNA pozitif olması nedeniyle HBV tedavisi planlandı.
- İzole Anti-HBc IgG pozitif olan 30 hastanın hiç birisinde okkült hepatit saptanmadı.

İmmünoşüprese Hastada HBV tedavisi

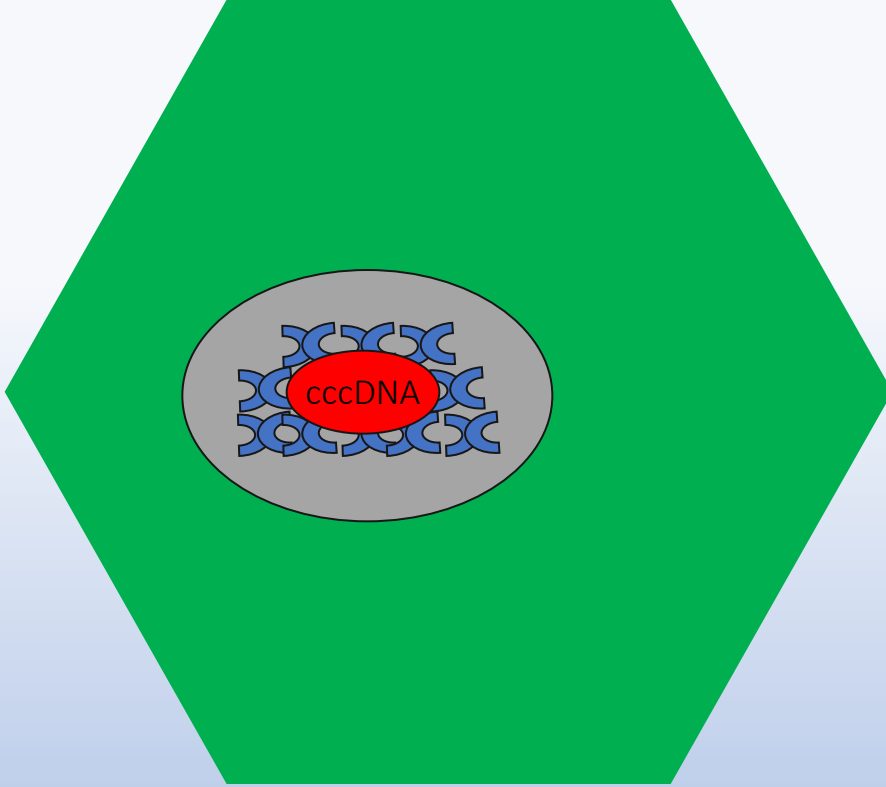


Akhan ve ark. Klimik Dergisi 2014

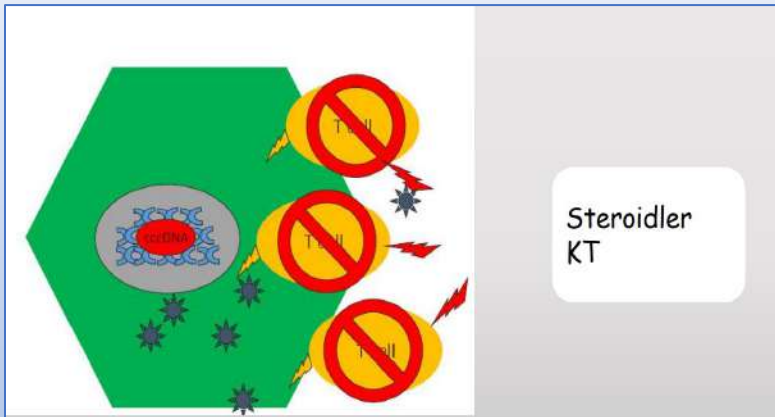
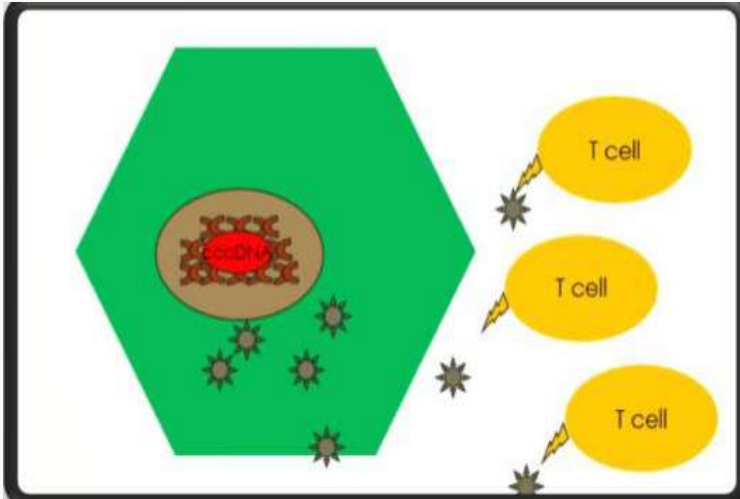
Tedavi seçenekleri olarak; ETV, TAF ve TDF eşit düzeyde önerilmektedir.

APASL Guide 2021

HBV'den Kurtuluş Var Mı?



- İmmun kontrol—Klirens değildir
- “Çözülmüş, iyileşmiş HBV enfeksiyonu” yanlış bir kullanımdır—cccDNA hepatosittedir.
- Mevcut antiviral tedaviler cccDNA'nın supresyonu için yeterli değildir.



Steroidler
KT

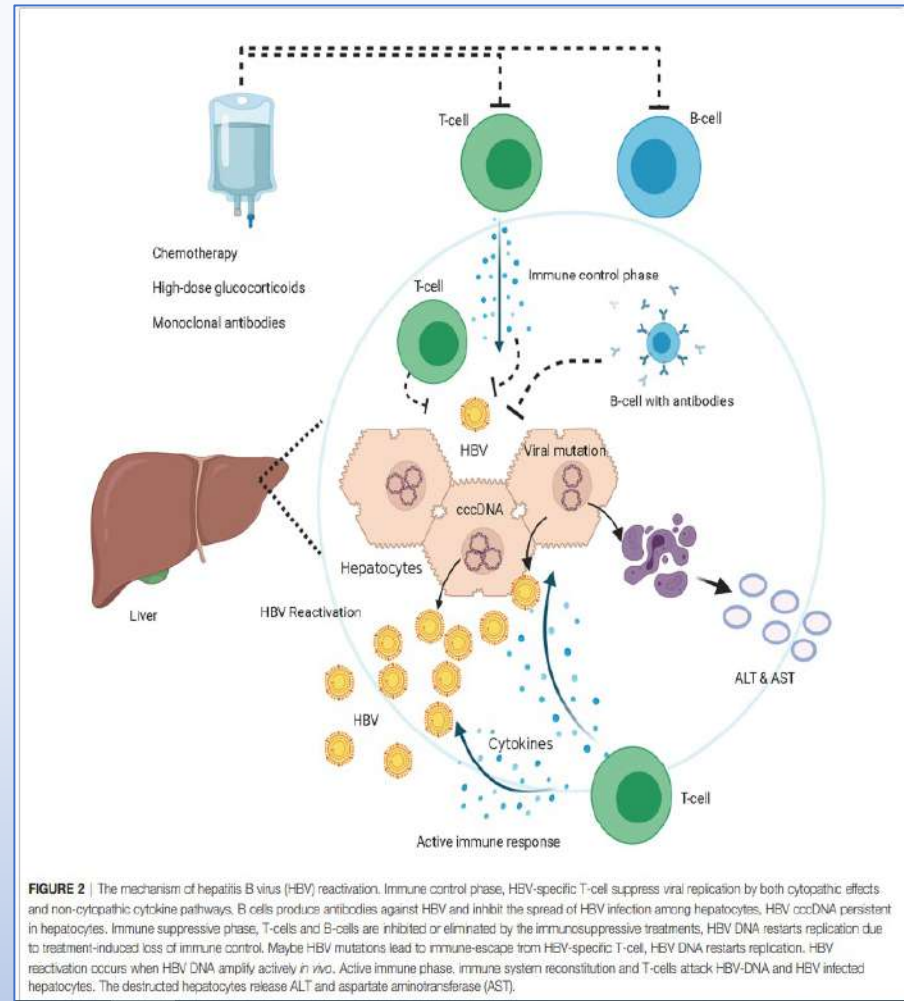


FIGURE 2 | The mechanism of hepatitis B virus (HBV) reactivation. Immune control phase, HBV-specific T-cell suppress viral replication by both cytopathic effects and non-cytopathic cytokine pathways. B cells produce antibodies against HBV and inhibit the spread of HBV infection among hepatocytes. HBV cccDNA persistent in hepatocytes. Immune suppressive phase, T-cells and B-cells are inhibited or eliminated by the immunosuppressive treatments, HBV DNA restarts replication due to treatment-induced loss of immune control. Maybe HBV mutations lead to immune-escape from HBV-specific T-cell, HBV DNA restarts replication. HBV reactivation occurs when HBV DNA amplify actively *in vivo*. Active immune phase, immune system reconstitution and T-cells attack HBV-DNA and HBV infected hepatocytes. The destructed hepatocytes release ALT and aspartate aminotransferase (AST).

Aslında,

- Hastalığın seyrini **CTL** cevabı belirler,

*İyi ve yeterli miktarda oluşursa



hastalık iyileşir

*Yetersiz ise



kronik hepatit

*Şiddetli ve kontrolsüz olursa



fulminan hepatit

CTL lerin ne kadar aktif olduğunun göstergesi serum ALT düzeyidir.

İmmun cevabın bazı kişilerde neden yetersiz kaldığı veya bozulduğu Sorusunun cevabı ise bilinmemektedir.

HBV Reaktivasyonu

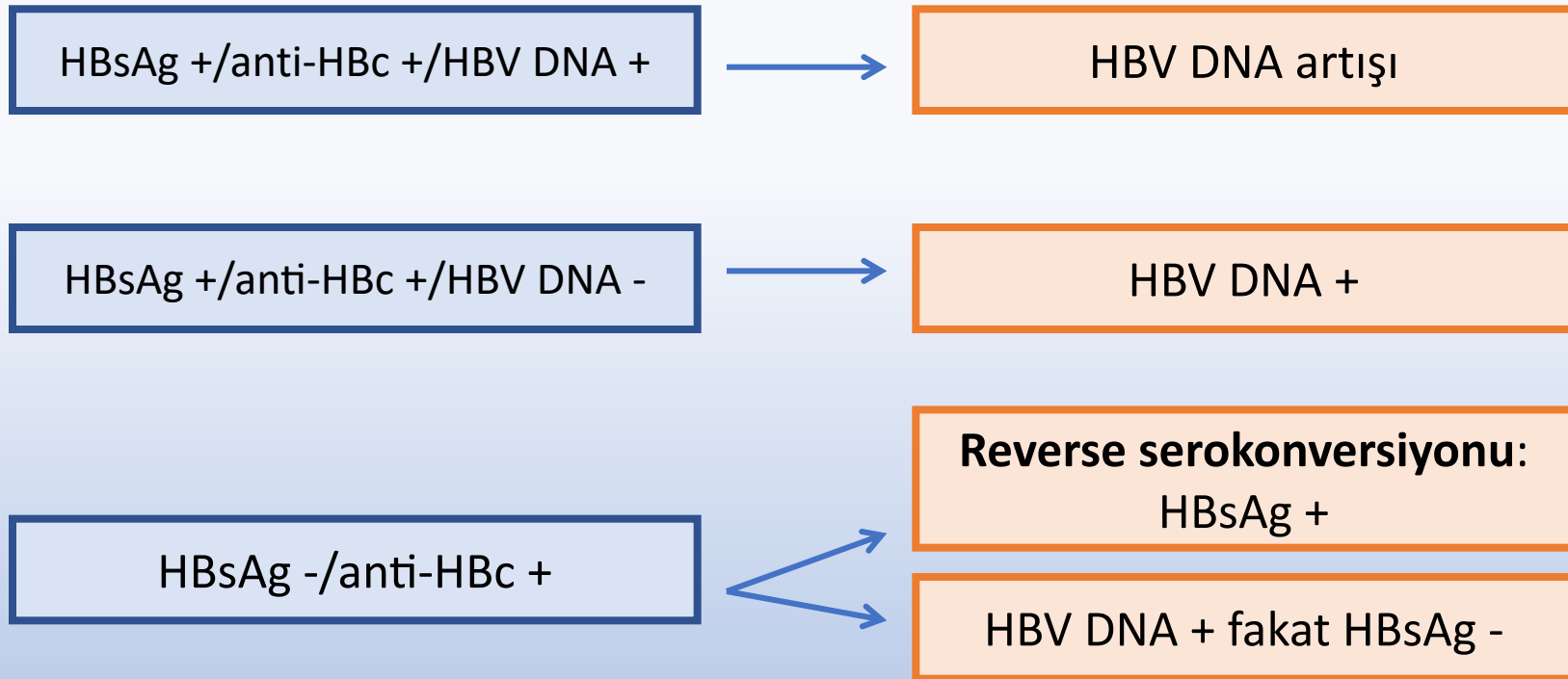
Tanım

- HBV reaktivasyonu; HBV enfeksiyonu inaktif olan veya iyileşmiş hastalarda, viral replikasyonda artışla birlikte karaciğer hastalığının ortaya çıkmasıdır.

Klinik

- Subklinik ağır /fatal hepatite kadar farklı seyir
- HBV DNA yükselme \pm HBeAg ortaya çıkması
- ALT artış
- Antiviral tedaviye rağmen KC yetmezliği /ölüm gelişebilir

HBV Reaktivasyonun Tipleri



HBV Reaktivasyon nedenleri

- Spontan
- HIV koinfeksiyonu
- Anti-viral ajanın kesilmesi (HBV tedavisi)
- HCV koenfektelerde HCV tedavisi sonrası
- **Organ transplantasyonu ve/veya immünosüpresif tedavilerle**
 - Tedavi alırken veya
 - Tedavi kesildikten sonra ortaya çıkar

HBV Reaktivasyon Risk Sınıflaması

- ✓ KİT
- ✓ Solid organ nakli
- ✓ Lösemi
- ✓ Lenfoma
- ✓ Myelom
- ✓ Solid tümörler
- ✓ HIV/AIDS
- ✓ Otoimmün hastalıklar
- ✓ İnflamatuvar barsak hastalıkları

Azalan risk





APASL clinical practice guideline on hepatitis B reactivation related to the use of immunosuppressive therapy

Risk level	HBV serology	
	HBsAg(+)	HBsAg(-)/anti-HBc(+)
High (> 10%)	<p>Anti-CD20 monoclonal antibodies: Rituximab, Ofatumumab, Obinutuzumab</p> <p>Steroid (high dose) ≥ 20 mg/day for ≥ 4 weeks</p> <p>Anti-TNF agents with higher potency: Adalimumab, Infliximab, Golimumab, Certolizumab</p> <p>Anthracyclines</p> <p>Hematopoietic stem cell transplantation (both allogeneic and autologous)</p> <p>DAA for HBV/HCV coinfection (high risk in meta-analysis and prospective study), except non-cirrhotics with HBsAg < 10 IU/ml</p> <p>Immune Checkpoint inhibitors (moderate to high risk):</p> <p>Anti-PD-1: nivolumab, pembrolizumab</p> <p>Anti-PD-L1: atezolizumab</p> <p>Anti-CTLA-4: ipilimumab</p> <p>Tyrosine kinase inhibitors (moderate-to-high):</p> <p>Imatinib, Nilotinib, Dasatinib, Erlotinib, Gefitinib, Osimertinib, Afatinib</p>	<p>Anti-CD20 monoclonal antibodies: Rituximab, Ofatumumab, Obinutuzumab</p> <p>Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</p>



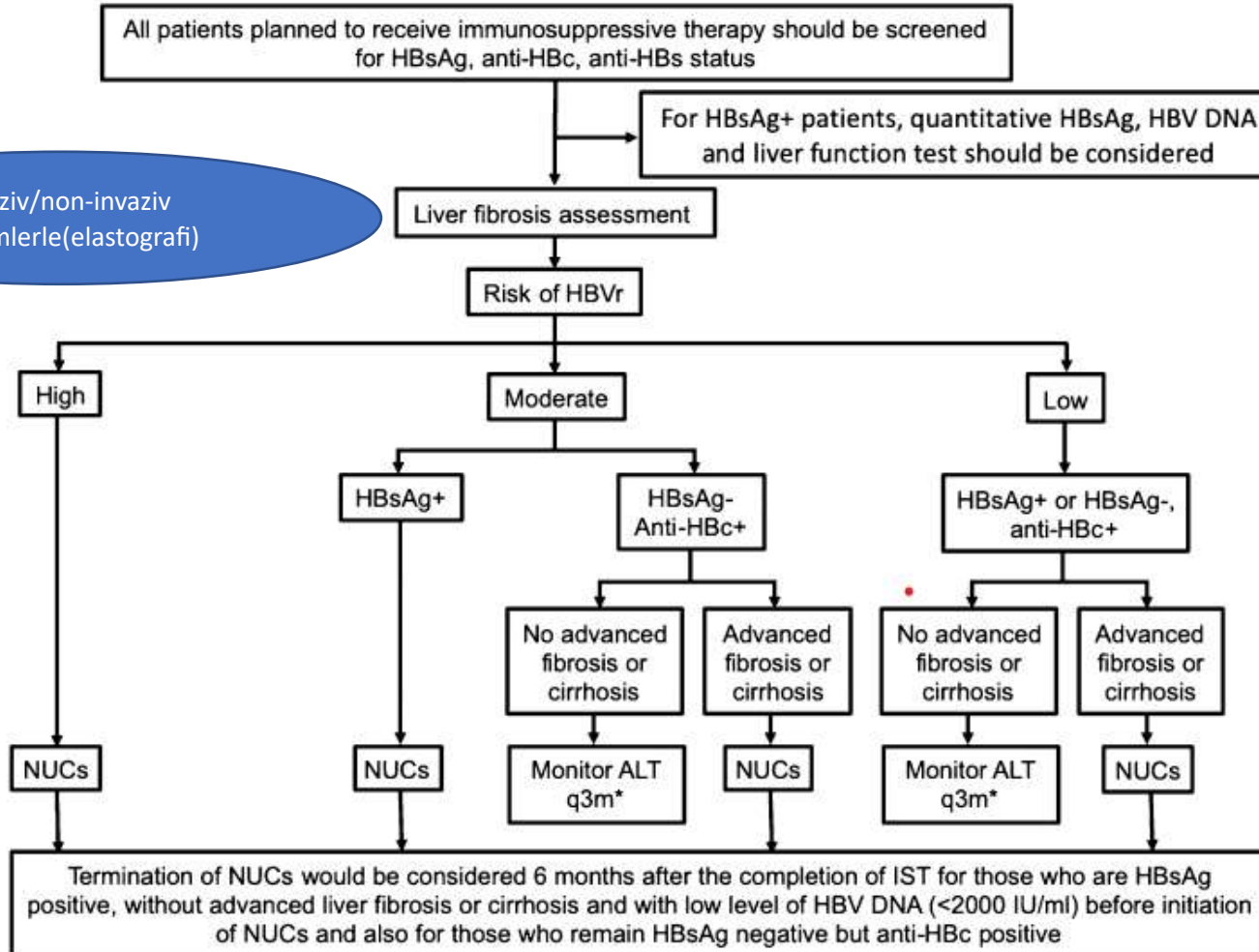
APASL clinical practice guideline on hepatitis B reactivation related to the use of immunosuppressive therapy

Risk level	HBV serology	
	HBsAg(+)	HBsAg(-)/anti-HBc(+)
Moderate (1–10%)	<p>Cytotoxic chemotherapy (except anthracyclines)</p> <p>Anti-TNF agents with lower potency: Etanercept</p> <p>Steroid (median dose): 10–20 mg/day for ≥ 4 weeks</p> <p>Proteasome inhibitor: Bortezomib Ustekinumab</p>	<p>Anthracyclines</p> <p>Autologous hematopoietic stem cell transplantation</p> <p>Anti-TNF agents with higher potency: Adalimumab, Infliximab, Golimumab, Certolizumab</p> <p>Proteasome inhibitor: Bortezomib Ustekinumab</p>
Low (<1%)	<p>Methotrexate</p> <p>Azathioprine</p> <p>Steroid (low dose < 10 mg/day)</p> <p>DAA for HBV/HCV coinfection for non-cirrhotic patients with HBsAg < 10 IU/ml</p>	<p>Cytotoxic chemotherapy (except anthracyclines)</p> <p>Steroid (high dose) ≥ 20 mg/day</p> <p>Anti-TNF agents with lower potency: Etanercept</p> <p>Tyrosine kinase inhibitors Imatinib, Nilotinib, Dasatinib</p> <p>DAA for HCV</p>
Uncertain (More studies needed, no prophylaxis recommendation until further evidence)	<p>Abatacept</p> <p>Tocilizumab</p> <p>Ibrutinib</p> <p>Alemtuzumab</p> <p>Natalizumab</p> <p>Ocrelizumab</p> <p>Ibritumomab</p>	<p>Immune Checkpoint inhibitors</p> <p>Anti-PD-1: nivolumab, pembrolizumab</p> <p>Anti-PD-L1: atezolizumab</p> <p>Anti-CTLA-4: ipilimumab</p>



APASL clinical practice guideline on hepatitis B reactivation related to the use of immunosuppressive therapy

invaziv/non-invaziv yöntemlerle (elastografi)



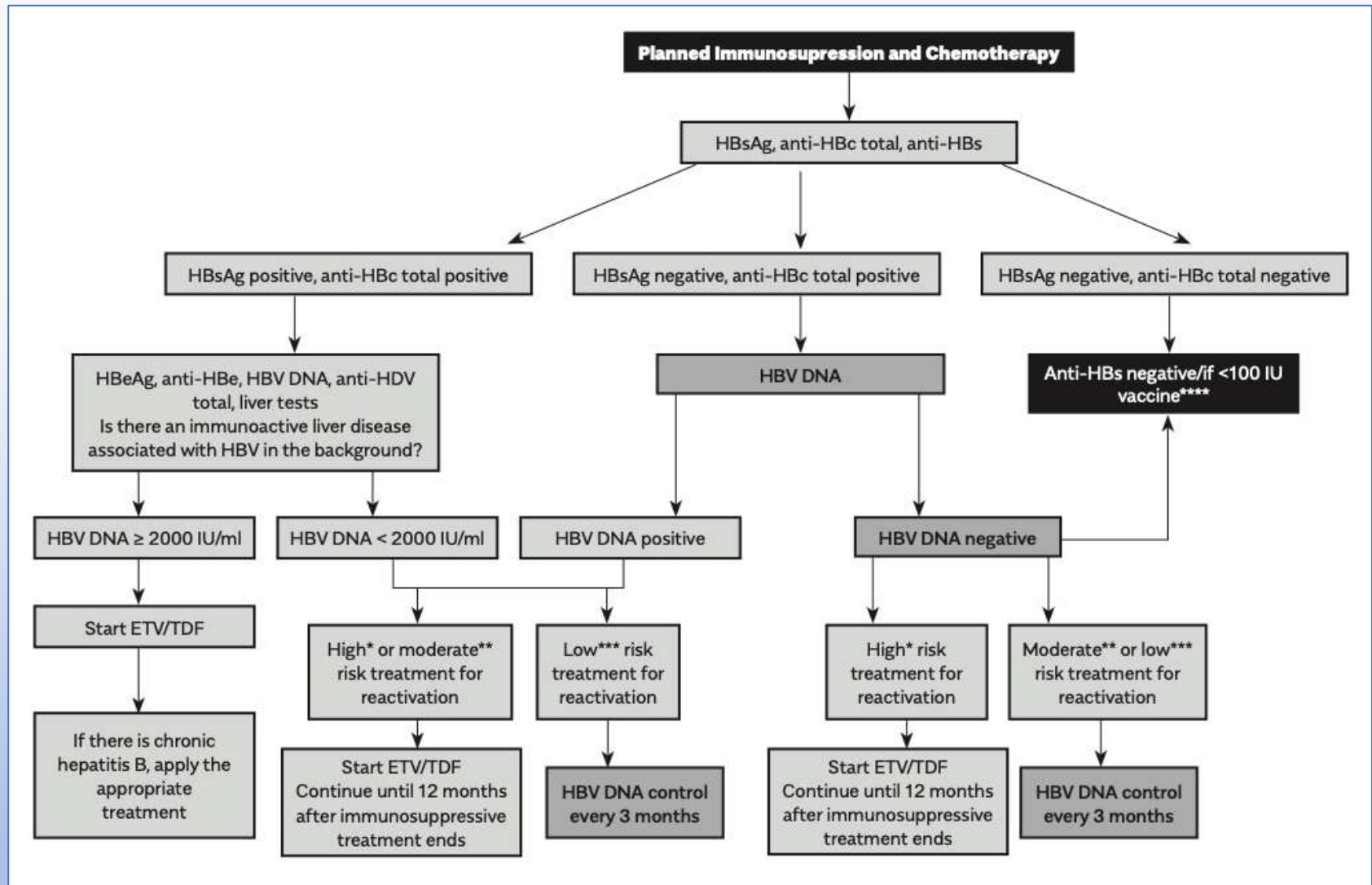


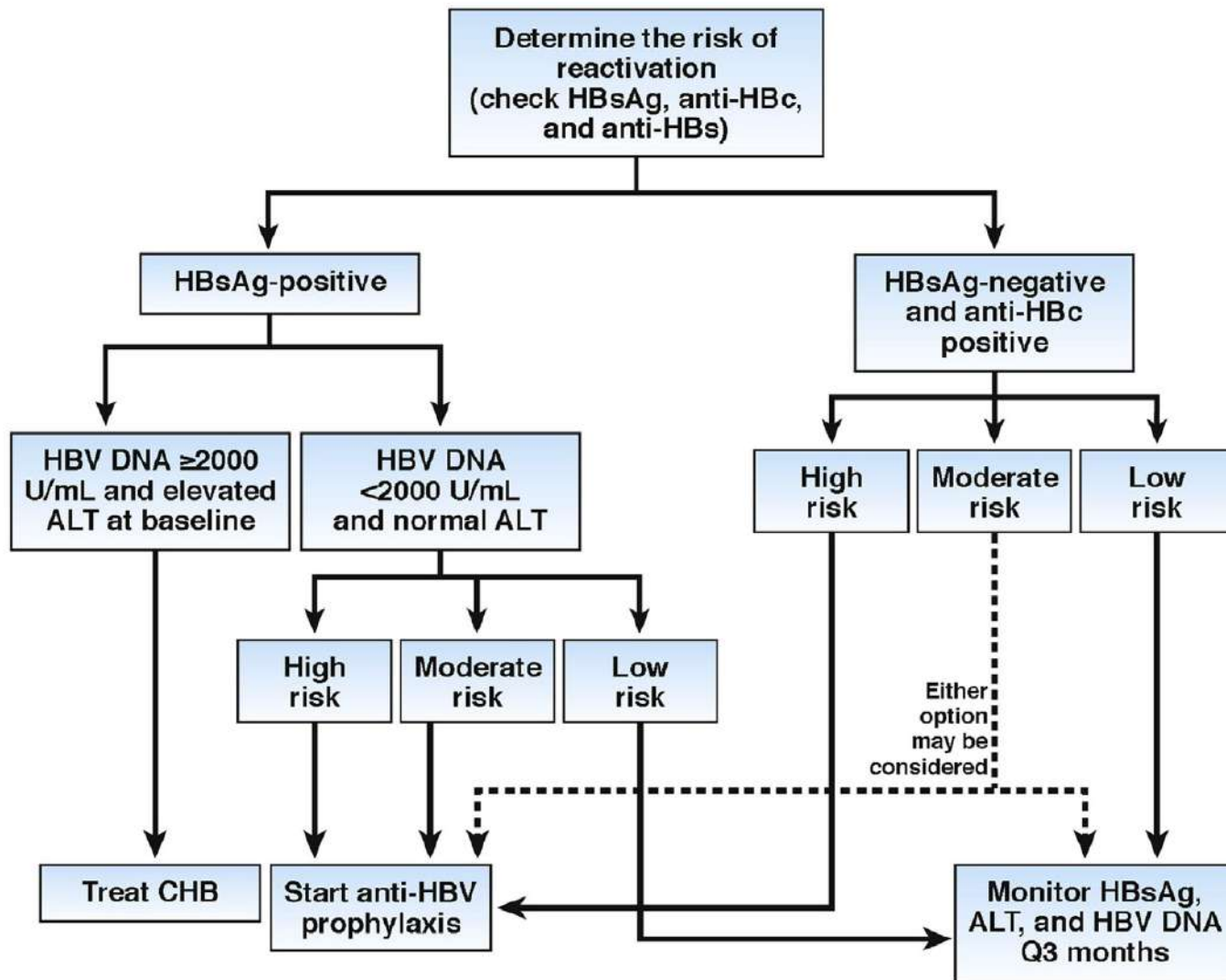
APASL clinical practice guideline on hepatitis B reactivation related to the use of immunosuppressive therapy

- Tüm HBsAg pozitif hastalar HBV tedavi endikasyonu açısından değerlendirilip, gerekli olanlara tedavi başlanmalıdır.
- Yüksek ve orta risk grubundaki tüm HBsAg pozitif hastalar karaciğer fibrozis durumundan bağımsız olarak profilaksi almalıdır.
- İleri evre fibrozis veya sirozu olan hastalar risk grubundan bağımsız olarak profilaksi almalıdır.
- İleri evre fibrozis veya sirozu olmayan düşük risk grubundaki HBsAg pozitif hastalar 3 aylık periyotlarla takip edilmelidir.
- İleri evre fibrozis veya sirozu olmayan orta – düşük risk grubundaki HBsAg negatif hastalar 3 aylık periyotlarla takip edilmelidir.

Immunosuppressive therapy and the risk of hepatitis B reactivation: Consensus report

Bilgehan Aygen¹ , Ahmet Muzaffer Demir² , Mahmut Gümüş³ , Oğuz Karabay⁴ , Sabahattin Kaymakoğlu⁵ , Aydın Şeref Köksal⁶ , İftihar Köksal⁷ , Necati Örmeci⁸ , Fehmi Tabak⁹ 





Hepatitis B virus reactivation associated with new classes of immunosuppressants and immunomodulators: A systematic review, meta-analysis, and expert opinion

George V. Papatheodoridis^{1,†}, Vasileios Lekakis^{1,†}, Thodoris Voulgaris^{1,†}, Pietro Lampertico^{2,3},

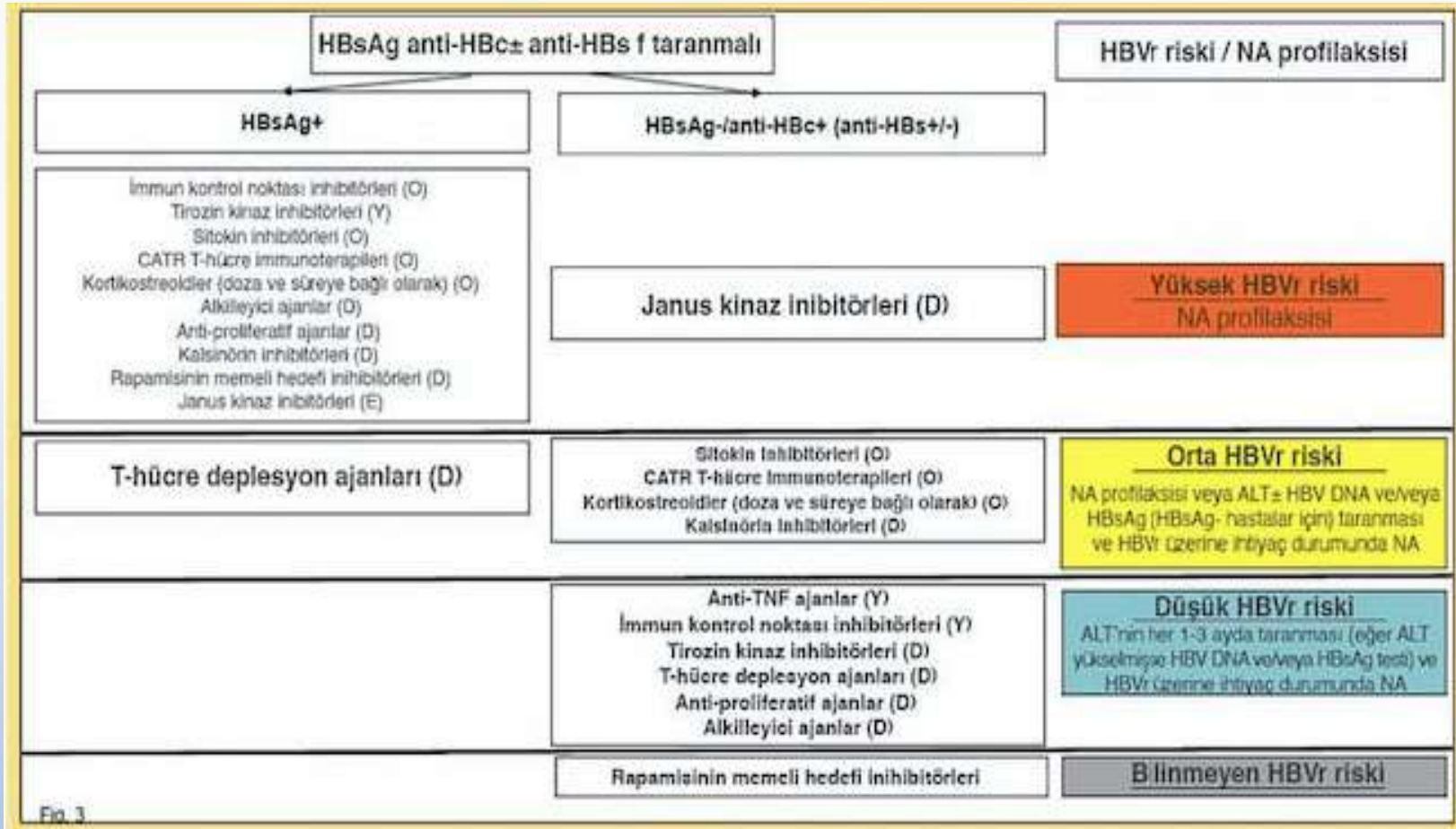


Fig. 3

HBV Reaktivasyonu Sıklığı: Solid Tümörler

- HBsAg-pozitif kemoterapi alan meme kanserli hastalar
 - HBV-ilişkili akut hepatit: %21¹
 - HBV DNA takibi dikkatlice yapılırsa;
 - %41'e varan oranda HBV reaktivasyonu gözlenebilir.²
 - Diğer solid tümörlerle ilgili bilgiler sınırlıdır.

Bu hastalardaki alevlenmelerin^[2]:

%35'i kemoterapiye ara verilmesi durumunda

%35'i kemoterapinin erken kesilmesi durumunda

ortaya çıkmaktadır.

ortaya çıkmaktadır.

Hepatitis B Virus Reactivation and Prophylaxis During Solid Tumor Chemotherapy

A Systematic Review and Meta-analysis

Sonali Paul, MD, MS; Akriti Saxena, MD; Norma Terrin, PhD; Kathleen Viveiros, MD; Ethan M. Balk, MD, MPH; and John B. Wong, MD

- Doğal bağışıklığı olan hastalarda Anti-HBs nin koruyuculuğu çok güvenilir olmamaktadır.
- 328 hastalık üç çalışmanın meta-analizinde HBV alevlenme riski %0.3-9 (ortalama %3) olarak belirlenmiş.
- Bu nedenle bu hastalarda proflaksi başlanabilir veya belirli aralıklarla HBsAg ve HBV DNA kontrolü önerilmektedir.

Association of hepatitis B with antirheumatic drugs: a case-control study

Yasuo Oshima ¹, Hiroshi Tsukamoto, Arinobu Tojo

- Romatolojik hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlar ve HBV alevlenme riski (HBsAg pozitif);
 - Steroid ; 2.3 kat (2 haftadan uzun ≥ 20 mg/gün)
 - Metotreksat ; 4.9 kat
 - Rituksimab ; 7.2 kat
 - Tacrolimus ; 4.2 kat

Steroidler Eşdeğerlik Tablosu

25 mg kortizon

20 mg hidrokortizon (kortizol)

5 mg prednizolon veya prednizon

4 mg metilprednizolon

0.75 mg deksametazon

Tüm steroidler aynı reseptöre bağlanmasına karşın,
afiniteleri ve plazma yarı ömürleri farklı !!!!!
Prednizon, KC'de prednizolone dönüşür.

10 mg dexametazon = 66 mg prednizolona eşdeğer

Management of Hepatitis B Virus in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Yibo Wu^{1,2,3,4}, He Huang^{1,2,3,4} and Yi Luo^{1,2,3,4*}

Front. Immunol. 11:610500.

Alıcı;


- HBsAg (+);
 - Oral antiviral profilaksi başla
- HBsAg(-)/Anti HBcT(+);
 - Oral antiviral profilaksi başla

Donör;

- HBsAg(+) ve/veya Anti HBcT(+);
 - Mümkünse nakil yapma
 - Alıcıyı aşıla ve profilaksi ver
 - Alıcıyı aşıla ve izle
 - Nakil için kısa süre varsa HB Ig
- HBV DNA pozitifse;
 - Antiviral tedaviyle negatifleştir



Management of hepatitis B virus reactivation due to treatment of COVID-19

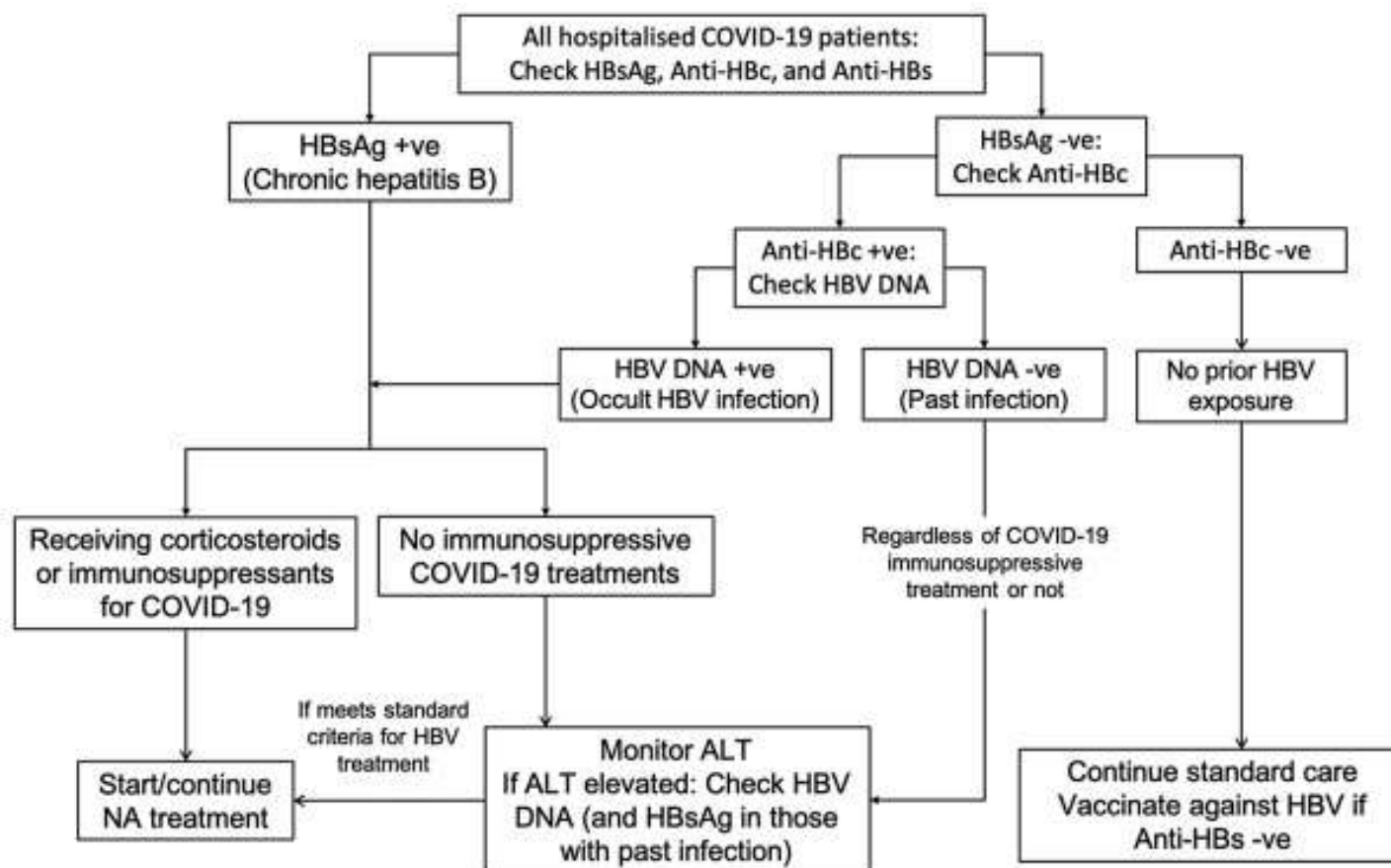
Terry Cheuk-Fung Yip^{1,2,3} · Madeleine Gill^{4,5} · Grace Lai-Hung Wong^{1,2,3} · Ken Liu^{4,5,6} 

- Covid-19 hastalarında %20 oranında KCFT (AST,ALT,GGT,ALP) yüksekliği gözlenmiş.
- KcFT yüksekliği genellikle ciddi Covid-19 hastalarında (ARDS olan, mortal seyreden) gözlenmiş.
- Öncesinde siroz olan hastalarda Covid-19'a bağlı mortalite oranı daha yüksek
- Ancak genel anlamda kronik hepatit B enfeksiyonu olanlarda Covid-19 enfeksiyonunun seyri normal popülasyondan daha kötü değil.
- Özellikle yüksek doz kortikosteroidler, çeşitli immün süpresif monoklonal antikor ve Janus Kinas inhibitörü kullananlarda HBVr ile ilişkili bulunmuş.
- HBsAg pozitif kişilerde Tosilizumap kullanımı HBVr açısından yüksek riskli iken, İzole AntiHBcT pozitiflerde risk düşük bulunmuş.



Management of hepatitis B virus reactivation due to treatment of COVID-19

Terry Cheuk-Fung Yip^{1,2,3} · Madeleine Gill^{4,5} · Grace Lai-Hung Wong^{1,2,3} · Ken Liu^{4,5,6}





Management of patients with liver derangement during the COVID-19 pandemic: an Asia-Pacific position statement

Grace Lai-Hung Wong, Vincent Wai-Sun Wong, Alex Thompson, Jidong Jia, Jinlin Hou, Cosmas Rinaldi Adithya Lesmana, Adityo Susilo, Yasuhito Tanaka, Wah-Kheong Chan, Ed Gane, Arlinking K Ong-Go, Seng-Gee Lim, Sang Hoon Ahn, Ming-Lung Yu, Teerha Piratvisuth, Henry Lik-Yuen Chan, on behalf of the Asia-Pacific Working Group for Liver Derangement during the COVID-19 Pandemic

Lancet Gastroenterol Hepatol
2020; 5: 776-87

The COVID-19 pandemic has spread rapidly worldwide. It is common to encounter patients with COVID-19 with abnormal liver function, either in the form of hepatitis, cholestasis, or both. The clinical implications of liver

- Sistemik yüksek doz **kortikosteroid ve tocilizumab**, kritik hastalığı olan COVID-19 hastalarında kullanılmaktadır.
- Bu rejim kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda:
 - HBV reaktivasyonu, hepatit alevlenmesi ve akut karaciğer yetmezliğine neden olabilir.
- Bu nedenle, HBsAg taraması önerilir ve kortikosteroid tedavisi sırasında HBsAg (+) test edilen ciddi COVID-19'lu tüm hastalarda nükleosid analogları ile antiviral profilaksi önerilir.

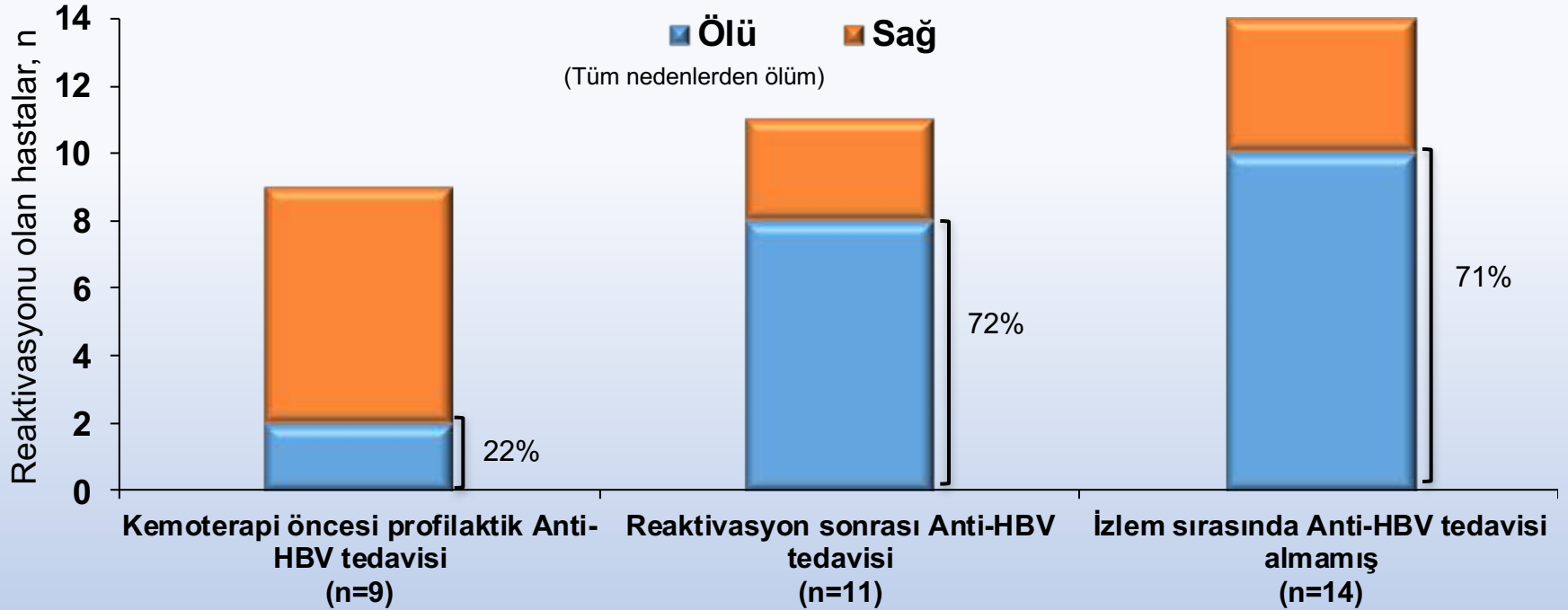
Immunosuppressive therapy and the risk of hepatitis B reactivation: Consensus report

Bilgehan Aygen¹ , Ahmet Muzaffer Demir² , Mahmut Gümüř³ , Oğuz Karabay⁴ , Sabahattin Kaymakoğlu⁵ , Aydın şeref Köksal⁶ , İftihar Köksal⁷ , Necati Örmeci⁸ , Fehmi Tabak⁹ 

Proflaksiye ne zaman başlanmalıdır

- Mümkünse immünsüpresif tedaviden 1-3 hafta önce veya en azından immünsüpresif tedavi ile eş zamanlı başlanmalıdır.
- İmmünsüpresif tedavi süresi tedavi kesildikten sonra 12 ay daha devam ettirilmelidir.
- Karaciğer nakli sonrası proflaksinın ömür boyu verilmesi ise standart bir yaklaşımdır.
- Hastalar proflaksi alırken ve kesildikten sonra en az 12 ay süreyle 3 ay da bir karaciğer testleri ve HBV DNA takip edilmelidir.
- İzole Anti-HBc IgG pozitif olup proflaksi almayan hastalarında aynı şekilde takipleri yapılmalıdır.

OAV Profilaksisi HBV Reaktivasyonu Olan Hastalarda Mortaliteyi Azaltmaktadır



* P<0,05 profilaksiye karşılık reaktivasyon sonrası tedavi veya hiç tedavi olmaması

HBV Enfeksiyonu için Hangi Testleri İsteyelim?

- HBsAg

Pozitif



HBV DNA
Anti-delta,
Anti HCV
KCFT,
Abdomen USG

- Anti HBc IgG (Anti HBc Total)

- Anti HBs

İzole Anti-HBc IgG Pozitifliğinin Önemi

- HBV ile teması gösterir (Aşı ile bağışık olanlarda negatiftir)
- Genellikle yaşam boyu kalır, nadiren negatifleşir
- Reaktivasyon riski vardır
 - Standart solid tümör rejimleriyle risk düşük ancak risk ihmal edilmemelidir
 - Proflaktik/Preemptif HBV tedavisi düşünülmeli
 - Siroz hastaları
 - Rituksimab tedavisi ve monoklonal Ag
 - KİT uygulanan hastalar
 - HIV pozitiflerde



Kimler HBsAg Açısından Taranmalı?

- ***CDC ve EASL; KT başlamadan önce tüm hastaların taranmasını önerir.***
- AASLD yüksek risk bireylerin taranmasını önerir^[1]
 - Immigrants
 - Asya, Afrika, **Orta Doğu, Doğu Avrupa**, Güney Amerika
 - Göçmenlerin çocukları
 - MSM
 - HIV/HCV pozitifliği
 - IVDU
 - Hemodiyaliz hastaları

KT ve immunosupresif tedavi alacak olan herkes taranmalıdır.

Ki/SC veya solid organ transplantasyonu yapılacaklar mutlaka taranmalıdır

Ref 1: Lok AS, et al. *Hepatology*. 2009;50:661-662.

Ref 2: Weinbaum CM, et al. *MMWR Recomm Rep*. 2008;57 (RR-8):1-20.

Ref 3: Weinbaum CM, et al. *Hepatology*. 2009;49(suppl 5):S35-S44.

Ref 4: EASL. *J Hepatol*. 2009;50:227-242.

Interaction Report

Report ID:
 Date Produced: 29 August 2022

Hepatitis Treatment

Entecavir
Tenofovir alafenamide
Tenofovir-DF (HBV)

Co-medications

Abiraterone
Acalabrutinib
Anastrozole

● Do Not Co-administer
 ■ Potential interaction
 ▲ Potential Weak interaction
 ◆ No Interaction Expected

Results Key

	ETV	TAF	TDF
Abiraterone	◆	◆	◆
Acalabrutinib	◆	◆	◆
Anastrozole	◆	◆	◆
Avelumab	◆	◆	◆
Axitinib	◆	◆	◆
Bevacizumab	◆	◆	◆
Blinatumomab	◆	◆	◆
Bortezomib	◆	◆	◆
Bosutinib	◆	◆	◆
Brentuximab vedotin	◆	◆	◆
Capecitabine	◆	▲	▲
Carboplatin	◆	◆	■
Cetuximab	◆	◆	◆
Chlorambucil	◆ ●	◆	◆
Cisplatin	■	◆	■
Cyclophosphamide	◆	◆	◆
Daratumumab	◆	◆	◆
Dasatinib	◆	◆	◆
Doxorubicin	◆	◆	◆
Erlotinib	◆	◆	◆
Estramustine	◆	◆	◆
Etoposide	◆	◆	◆
Everolimus	◆	◆	◆
Exemestane	◆	◆	◆
Fludarabine	◆	◆	◆
Gefitinib	◆	◆	◆
Gemcitabine	◆	◆	◆
Idarubicin	◆	◆	◆
Imatinib	◆	◆	◆
Ipilimumab	◆	◆	◆
Irinotecan	◆	◆	◆
Lapatinib	◆	◆	◆

Medroxyprogesterone (oncology)	◆	◆	◆
Mercaptopurine	◆	◆	◆
Methotrexate	■	◆	■
Mitoxantrone	◆	◆	◆
Nilotinib	◆	◆	◆
Niraparib	◆	◆	◆
Nivolumab	◆ ●	◆	◆
Obinutuzumab	◆	◆	◆
Ofatumumab	◆	◆	◆
Oleratumab	◆	◆	◆
Oxaliplatin	▲	◆	■
Paclitaxel	◆	◆	◆
Rituximab	◆	◆	◆
Ruxolitinib	◆	▲	▲
Sunitinib	◆	◆	◆
Tamoxifen	◆	◆	◆
Vinorelbine	◆	◆	◆
Vincristine	◆	◆	◆

Teşekkürler...

