



# Hematolojik Kök Hücre Nakli Alıcıları ve Hematolojik Maligniteli Hastalarda Hepatit Yönetimi

Doç. Dr. Bircan Kayaaslan

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

15.03.2023, KLİMİK KONGRESİ

drbican@gmail.com

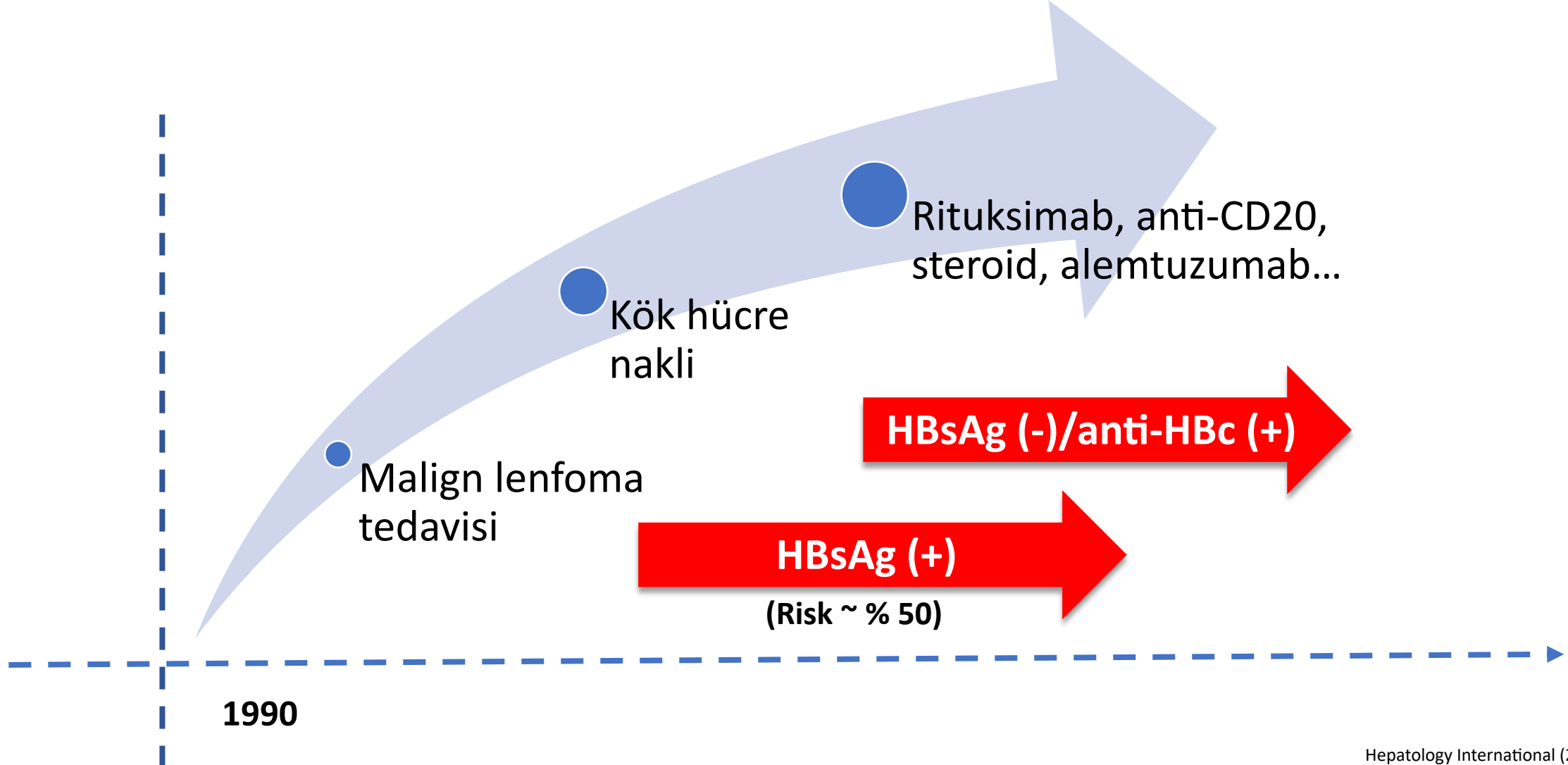
# Konu Akışı

- HBV reaktivasyon riskinin deęerlendirmesi
- Antiviral profilaksi önerileri
- Hepatit B aşılması
- Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) sırasında hepatit yönetimi

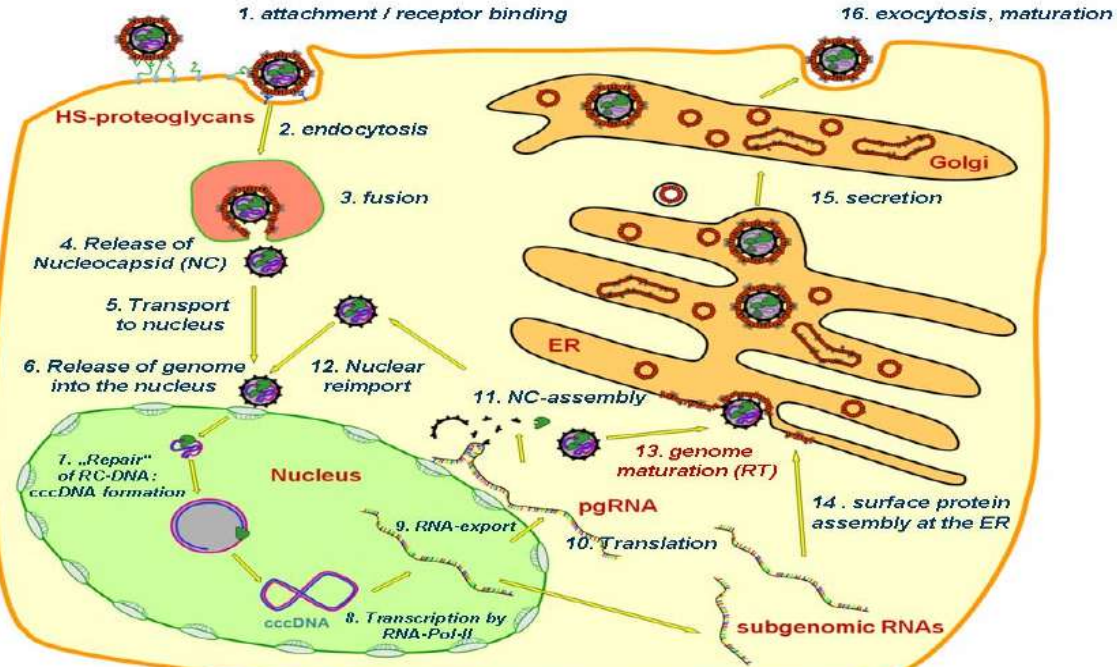
# Hematolojik Malignite ve Kök Hücre Nakli

- Hasta sayıları giderek artıyor
- Hastalık ve immünsüprese ilaç grupları çeşitleniyor
- İmmünsüprese hastalarda enfeksiyonların yönetimi ihtiyacı artıyor

# Hematolojik Malignite Tedavisi ve HBV Reaktivasyonu



# HBV Reaktivasyonunun Mekanizması



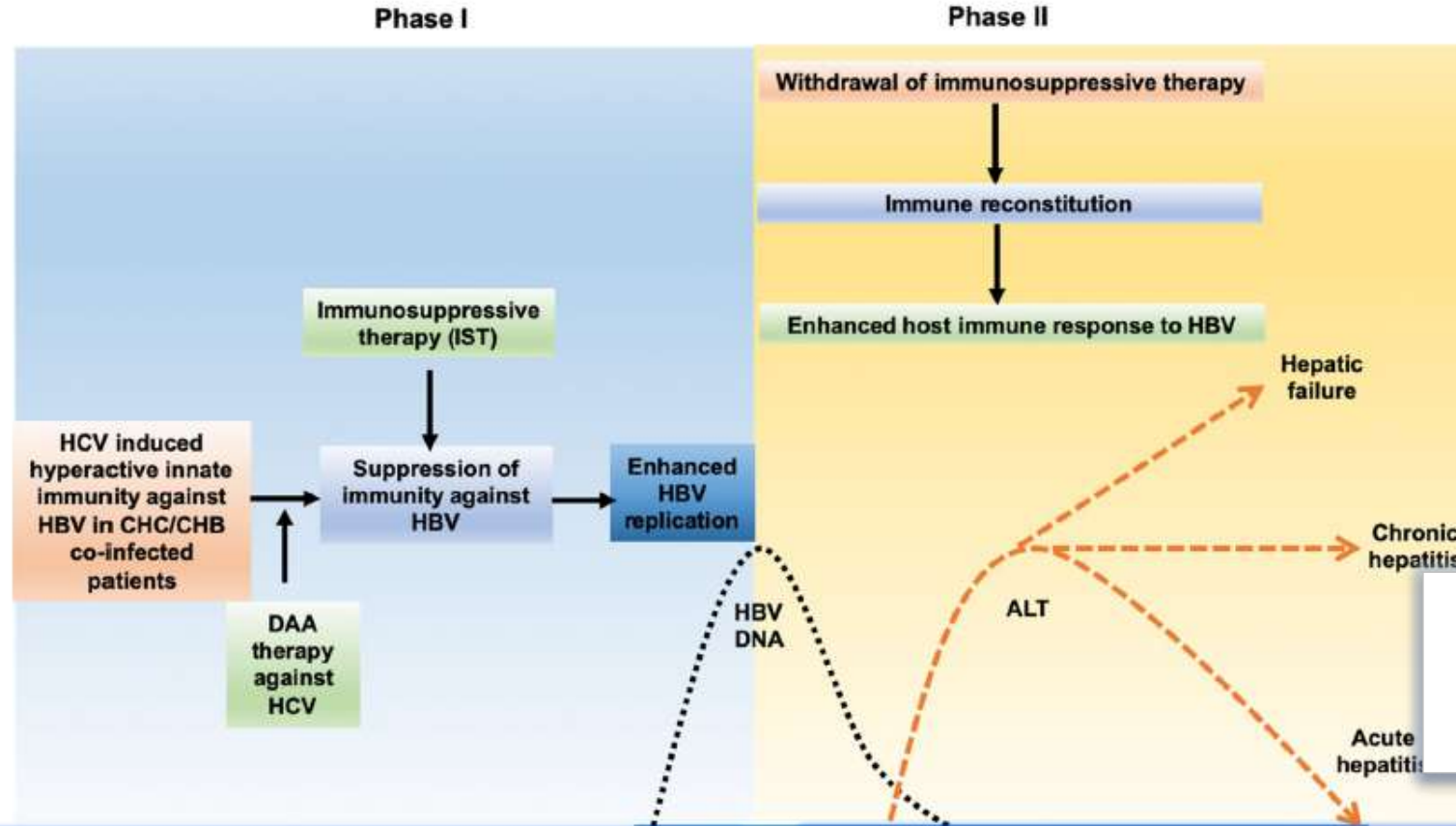
## HBV enfeksiyonun kontrolü

- Hücresel immünite (CD4+ T-lenf, CD8 sitotoksik T hücreleri) ve
- B-hücre aracılı humoral yanıt

- İmmün sistemde yetersizlik (KT, HKHN veya B hücre depleasyonu vs) **HBV reaktivasyonu**

**Hepatositlerde HBV cccDNA formunda  
ömür boyu persiste edior**

# HBV Reaktivasyonunun Mekanizması



IST başlangıcı ve HBVr arasında geçen süre **ort 16 hf (4-36 hf)**

**1. Faz:** HBV üzerinde immün kontrolün kalkması ve HBV replikasyonu

**2. Faz:** IST'nin kesilmesi ile immün rekonstitüsyon ve KC hasarı (ALT artışı)

# HBV Reaktivasyon Tanımı

## **HBsAg (+) anti-HBc (+)**

- HBV DNA'da bazal seviyeye göre 100 katlık (2log 10) artış
- Öncesinde saptanamayan seviyede iken HBV DNA >1000 IU/ml

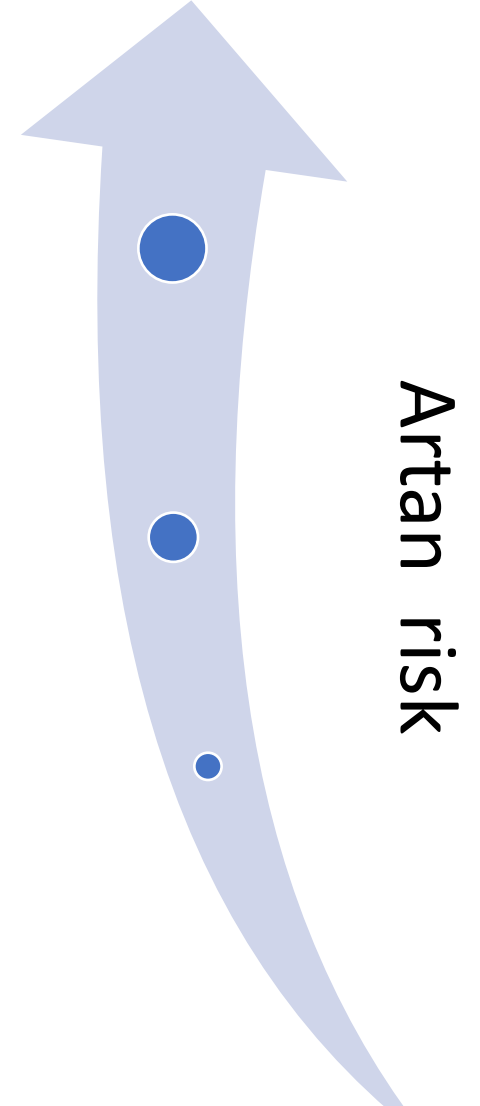
## **HBsAg (-) ve anti-HBc (+)**

- HBV DNA saptanamaz iken saptanabilir olması
- HBsAg sero-reversiyonu

# HBV Reaktivasyon Riski

**HBsAg pozitif hastada (antiviral almayan):**

- Allojenik HKHN: %45-100
- Rituksimab içeren lenfoma tedavisi alan: >%30
- Steroid içeren KT: %26-72
- Tirozin kinaz inhibitörleri (KML'de imatinib): %26-38.5
- İmmün checpoint inhibitörleri: %14
- TNF-alfa inhibitörleri: %14-63





# HBV Yönetimi

Tedavi öncesi serolojik tarama

Seronegatif

## Aşılama

- ✓ Hepatit B aşılması yapılmalı
- ✓ Yüksek doz aşı gerekebilir

HBsAg +  
HBsAg - / Anti-HBc +

## Risk kategorizasyonu

- ✓ **Yüksek Risk:** Antiviral profilaksi
- ✓ **Orta Risk:** Antiviral profilaksi veya izlem
- ✓ **Düşük Risk:** İzlem

# Hepatit Taraması

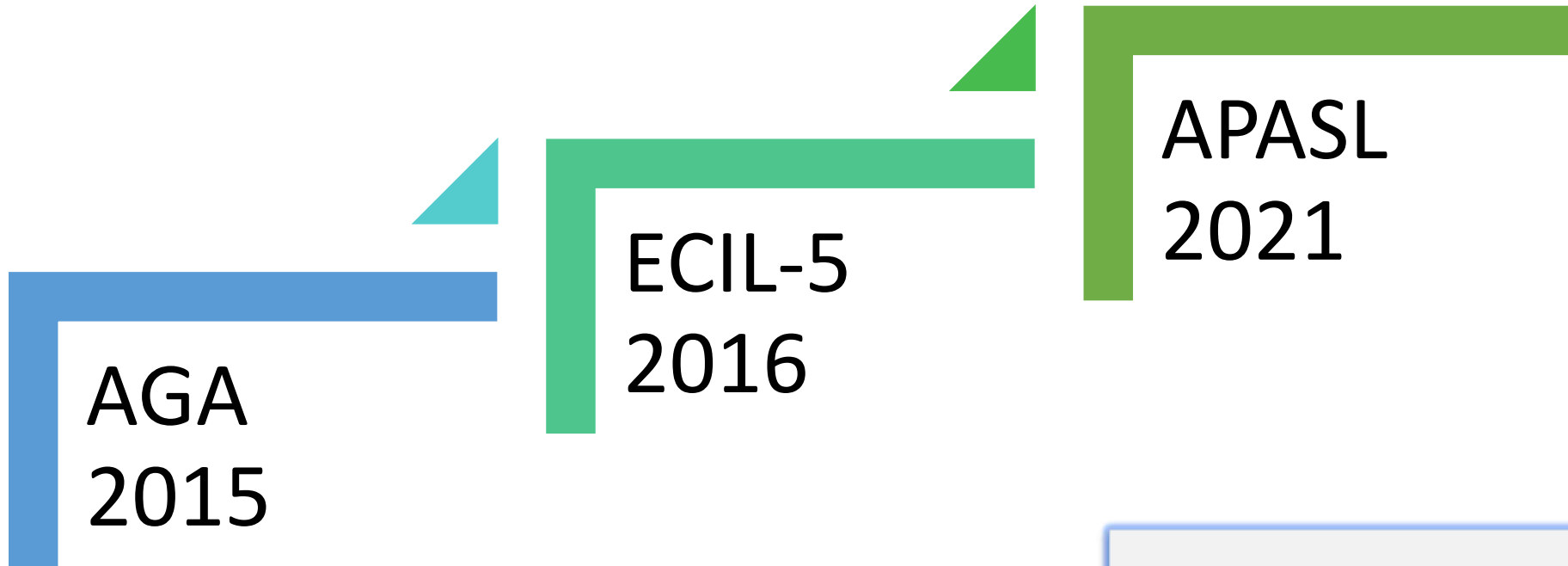
Alıcı ve Donör

- **Kemoterapi veya HKHN öncesi** tüm hastalar hepatit serolojisi taranmalı

- **HBsAg, anti-HBc total, ± anti-HBs**

- HBsAg ve anti-HBc pozitif hastalarda **HBV DNA** bakılmalı
- Karaciğer fibrozis değerlendirilmesi (invaziv veya non-invaziv)

# Risk Kategorizasyonu



## Risk HBVr Riski

- HBV enfeksiyonun evresine
- İmmünsüpresif rejime bağlı

# HBV Reaktivasyon Riski



Risk derecesi	HBsAg +/anti-HBc+	HBsAg -/anti-HBc+*	Öneri
<b>Yüksek risk (HBVr &gt;%10)</b>	<p><b>B hücre depleasyonu yapan ajanlar</b> (rituximab, ofatumumab)</p> <p><b>Orta</b> (10–20 mg/gün) veya <b>yüksek doz prednizon</b> (&gt;20 mg/gün) <b>4 hafta</b></p> <p><b>Antrasiklin deriveleri</b> (doxorubicin, epirubicin)</p>	<p><b>B hücre depleasyonu yapan ajanlar</b> (rituximab, ofatumumab)</p>	<b>Profilaksi (güçlü öneri)</b>
<b>Orta risk (HBVr % 1-10)</b>	<p><b>TNF-alfa tedavisi</b> (etanercept, adalimumab, certolizumab, infliximab)</p> <p><b>Sitokin veya integrin inhibitörleri</b> (abatacept, ustekinumab, natalizumab, vedolizumab)</p> <p><b>Tirozin kinaz inhibitörleri</b> (imatinib, nilotinib)</p> <p><b>Düşük doz steroid</b> (&lt;10 mg/gün prednisone), <b>4 haftalık tedavi</b></p>	<p><b>TNF-alfa tedavisi</b> (etanercept, adalimumab, certolizumab, infliximab)</p> <p><b>Sitokin veya integrin inhibitörleri</b> (abatacept, ustekinumab, natalizumab, vedolizumab)</p> <p><b>Tirozin kinaz inhibitörleri</b> (imatinib, nilotinib)</p> <p><b>Orta doz</b> (10–20 mg/gün) veya <b>yüksek doz prednizon</b> (&gt;20 mg/gün) <b>4 hafta</b></p> <p><b>Antrasiklin deriveleri</b> (doxorubicin, epirubicin)</p>	<b>Profilaksi (zayıf öneri) Preemptif</b>
<b>Düşük risk (HBVr &lt; %1)</b>	<p><b>İmmüsupresif ajanlar</b> (azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexate)</p> <p><b>İntra-artiküler kortikosteroidler</b> 1 hafta süreli herhangi bir dozda oral steroid tedavisi</p>	<p><b>İmmüsupresif ajanlar</b> (azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexate)</p> <p><b>İntra-artiküler kortikosteroidler</b> 1 hafta süreli herhangi bir dozda oral steroid tedavisi</p> <p>Düşük doz 4 haftalık steroid (&lt;10 mg prednison)</p>	<b>Profilaksiye gerek yok</b>

# APASL 2021

## Risk Kategorizasyonu

**Table 4** Risk stratification of HBV reactivation among HBsAg-positive patients and HBsAg-negative/anti-HBc-positive patients

Risk level	HBV serology	
	HBsAg(+)	HBsAg(-)/anti-HBc(+)
High (> 10%)	Anti-CD20 monoclonal antibodies: Rituximab, Ofatumumab, Obinutuzumab Steroid (high dose) $\geq 20$ mg/day for $\geq 4$ weeks Anti-TNF agents with higher potency: Adalimumab, Infliximab, Golimumab, Certolizumab Anthracyclines Hematopoietic stem cell transplantation (both allogeneic and autologous) DAA for HBV/HCV coinfection (high risk in meta-analysis and prospective study), except non-cirrhotics with HBsAg < 10 IU/ml Immune Checkpoint inhibitors (moderate to high risk): Anti-PD-1: nivolumab, pembrolizumab Anti-PD-L1: atezolizumab Anti-CTLA-4: ipilimumab Tyrosine kinase inhibitors (moderate-to-high): Imatinib, Nilotinib, Dasatinib, Erlotinib, Gefitinib, Osimertinib, Afatinib	Anti-CD20 monoclonal antibodies: Rituximab, Ofatumumab, Obinutuzumab Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation
Moderate (1–10%)	Cytotoxic chemotherapy (except anthracyclines) Anti-TNF agents with lower potency: Etanercept Steroid (median dose): 10–20 mg/day for $\geq 4$ weeks Proteasome inhibitor: Bortezomib Ustekinumab	Anthracyclines Autologous hematopoietic stem cell transplantation Anti-TNF agents with higher potency: Adalimumab, Infliximab, Golimumab, Certolizumab Proteasome inhibitor: Bortezomib Ustekinumab
Low (< 1%)	Methotrexate Azathioprine Steroid (low dose < 10 mg/day) DAA for HBV/HCV coinfection for non-cirrhotic patients with HBsAg < 10 IU/ml	Cytotoxic chemotherapy (except anthracyclines) Steroid (high dose) $\geq 20$ mg/day Anti-TNF agents with lower potency: Etanercept Tyrosine kinase inhibitors Imatinib, Nilotinib, Dasatinib DAA for HCV
Uncertain (More studies needed, no prophylaxis recommendation until further evidence)	Abatacept Tocilizumab Ibrutinib Alemtuzumab Natalizumab Ocrelizumab Ibritumomab	Immune Checkpoint inhibitors Anti-PD-1: nivolumab, pembrolizumab Anti-PD-L1: atezolizumab Anti-CTLA-4: ipilimumab

# APASL 2021 Risk Kategorizasyonu

Risk Durumu	HBsAg (+)	HBsAg(-) / anti-HBc (+)
Yüksek risk (> 10%)	Anti-CD20 monoklonal antikolarlar: Rituximab, Ofatumumab, Obinutuzumab	Anti-CD20 monoklonal antikolarlar: Rituximab, Ofatumumab, Obinutuzumab
	Hematopoyetik HKHN (otolog ve allojenik)	Allojenik HKHN
	Steroid (yüksek doz) $\geq 20$ mg/gün $\geq 4$ hafta	
	Anti-TNF ajanlar (yüksek potensli): Adalimumab, Infliximab, Golimumab, Certolizumab	
	Antrasiklinler	
	Immun Checkpoint inhibitörleri: Anti-PD-1: nivolumab, pembrolizumab Anti-PD-L1: atezolizumab Anti-CTLA-4: ipilimumab	
	Tirozin kinaz inhibitörleri: Imatinib, Nilotinib, Dasatinib, Erlotinib, Gefitinib, Osimertinib, Afatinib	

# APASL 2021 Risk Kategorizasyonu

Risk Durumu	HBsAg (+)	HBsAg (-) / anti-HBc (+)
Orta (1–10%)	Sitotoksik kemoterapi (antrasiklinler hariç)	Antrasiklinler
	Anti-TNF ajanlar (düşük potensli): Etanercept	Otolog hematopoetik kök hücre nakli
	Steroid 10–20 mg/gün ≥ 4 hafta	Anti-TNF ajanlar (yüksek potensli): Adalimumab, Infliximab, Golimumab, Certolizumab
	Proteazom inhibitor: Bortezomib Ustekinumab	Proteazom inhibitor: Bortezomib Ustekinumab

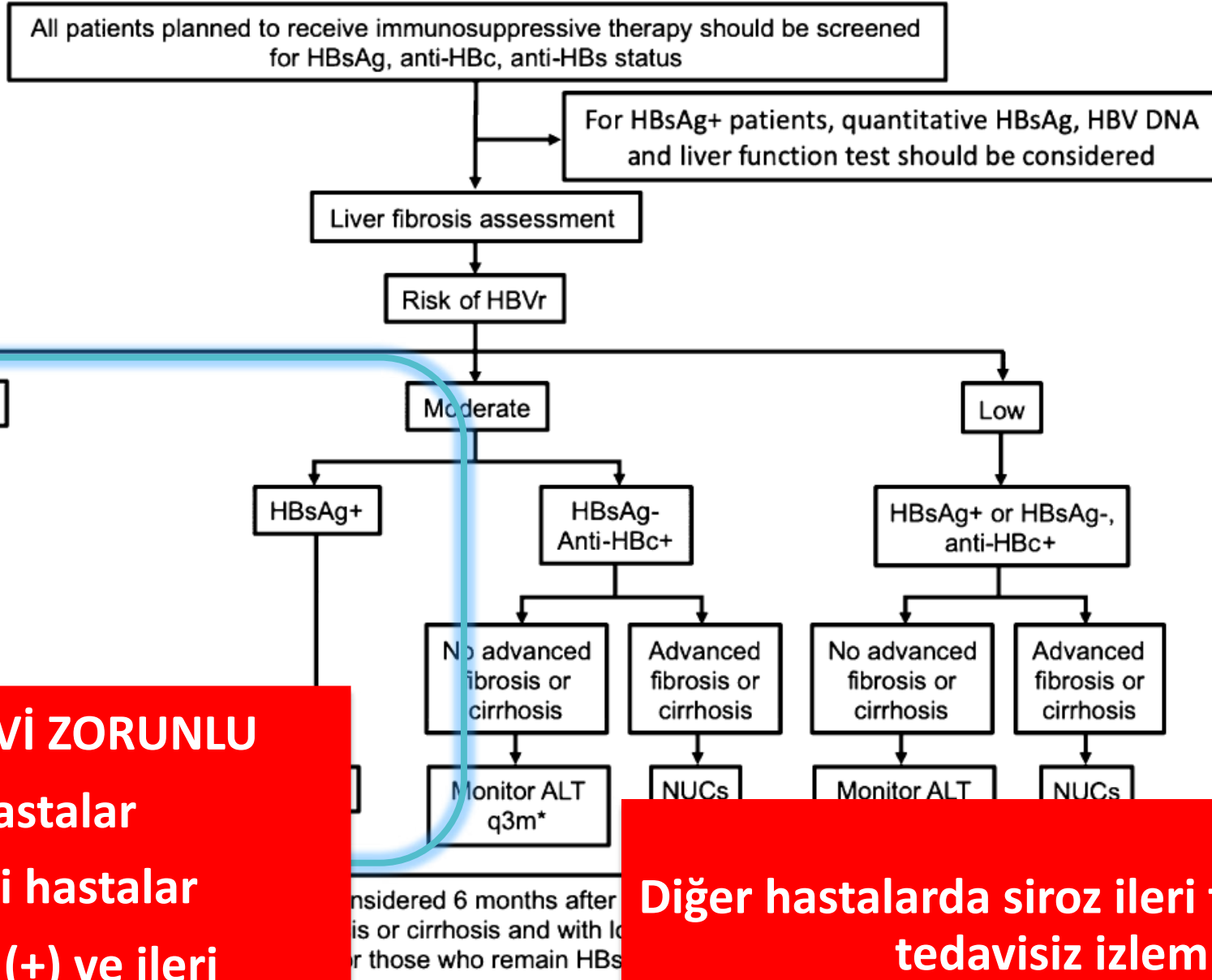


# APASL 2021 Risk Kategorizasyonu

Risk Durumu	HBsAg (+)	HBsAg (-) / anti-HBc (+)
Düşük(< 1%)	Methotrexate Azathioprine	Sitotoksik KT (antrasiklinler hariç)
	Steroid ( düşük doz) < 10 mg/ gün	Steroid( yüksek doz) ≥ 20 mg/ gün
	HBV/HCV koinfeksiyonunda DEA, non-sirotik ve HBsAg	Anti-TNF ajanlar (düşük potensli ) : Etanercept
		Tirozin kinaz inhibitörleri Imatinib, Nilotinib, Dasatinib
		HCV için DEA

# APASL 2021 Risk Kategorizasyonu

Risk Durumu	HBsAg (+)	HBsAg (-) / anti-HBc (+)
Belirsiz (Daha fazla çalışma gerekli, daha fazla kanıta kadar profilaksi önerisi yok)	Abatacept Tocilizumab Ibrutinib Alemtuzumab Natalizumab Ocrelizumab Ibritumomab	Immune Checkpoint inhibitorleri Anti-PD-1: nivolumab, pembrolizumab Anti-PD-L1: atezolizumab Anti-CTLA-4: ipilimumab



## PREEMPTİF TEDAVİ ZORUNLU

- Yüksek riskli tüm hastalar
- HBsAg (+) orta riskli hastalar
- HBsAg (-)/anti-HBc (+) ve ileri fibrozis/sirozu olanlar

**Diğer hastalarda siroz ileri fibroz yoksa tedavisiz izlem**

	HBsAg-positive-patients		HBsAg-negative and anti-HBc-positive patients	
	Highest reported rate of HBV reactivation*	Antivirals at day 1 of immunosuppressive protocol	Highest reported rate of HBV reactivation*	Antivirals at day 1 of immunosuppressive protocol
HSCT <sup>29,30</sup>	High	Yes	High	Yes
Anti-CD20 antibodies <sup>31-33</sup>	73%	Yes	41%	Yes
Chemotherapy <sup>25,34-36</sup>	71%	Yes	9%	No
Anti-TNF antibodies <sup>37</sup>	39%	Yes	5%	No
Corticosteroids <sup>38-40</sup>	25%	Yes	1-5%	No
Methotrexate <sup>40,41</sup>	5%	Yes	Low	No
Azathioprine <sup>40</sup>	Low	Yes	Low	No

ECIL-5=European Conference on Infection in Leukaemia. HSCT=haemopoietic stem cell transplant. HBV=hepatitis B virus. \*Rate of HBV reactivation is highest among HBsAg negative and anti-HBc-positive patients without anti-HBs born in area of high HBV endemicity where a mother-to-child mode of transmission prevails.

**Table 3: ECIL-5 treatment recommendations for patients with haematological malignancy and HBV markers**

# Rehberler Arası Farklılıklar

- Steroid dozuna göre reaktivasyon riski AGA ve APASL'da farklı
- HBsAg (+) hastada metotreksat ve azotiopurin ECIL'de diğerlerinden farklı
- Bortezomib vs APASL ve ESGICH (ESCMID Study Group in ICH) önerileri farklı

# Antiviral Profilaksi Önerileri

**Zamanlama** Immünsüpresif tedavi ile **eş zamanlı** veya **önceki 7 gün içinde**

**Antiviral ajan** Entekavir, tenofovir, TAF

**Süre** Immünsüpresif tedavi kesilmesinden sonra **en az 6-12 ay** (EASL 2017, ECIL 5- 12 ay)

Anti-CD20 kullanımında **en az 12 ay** (EASL 2017 -- 18 AY)

**APASL:** HBsAg pozitif hastada sirozu yoksa ve profilaksi öncesi en az 6 ay ve HBsAg negatif/anti-HBc pozitif hastada IST kesild

✓ Antiviral profilaksi sırasında ve kesildikten sonra 3-6 ayda bir ALT ve HBV DNA takibi (en az 1 yıl)

EASL, 2017

# HBVr Açısından Tedavisiz İzlem

HBsAg (+)  
Düşük riskli IST

- 1-3 ayda HBV DNA ve HBsAg bakılmalı (immünsüpresyon sırasında ve sonrasında)
- HBV DNA pozitifse veya HBsAg seroreversiyonu olduysa en kısa sürede ETV, TDF, TAF

EASL, 2017

HBsAg (-) Anti-HBc (+)  
Orta ve düşük riskli IST

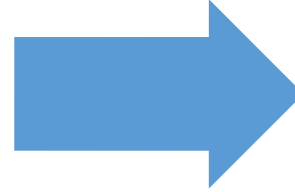
- 3 ayda bir ALT → ALT >2X ise HBV DNA ve HBsAg
- HBV DNA pozitifse veya HBsAg seroreversiyonu olduysa yüksek bariyerli NA

APASL, 2021

# HKHN Adaylarında HBV Aşılması

## Nakil Öncesi

- HBV-seronegatif hastalar **nakil öncesi** veya **KT öncesi** aşılanmalı
- 3 doz aşı tamamlandıktan sonra anti-HBs kontrolü
- Hızlandırılmış aşı şeması (0., 10. ve 21.gün)



## Nakil Sonrası

- Aşılama yapılamamış
- Aşılanmış, ancak nakil sonrası anti-HBs < 10 IU/L
- Nakilden sonra **6-12. ayda** 3 doz HBV aşısı yapılmalı
- Kontrol anti-HBs < 10 IU/l ise yüksek doz ikinci seri



**Table 4. Vaccinations Prior to or After Allogeneic or Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplant**

Vaccine	Pre-HSCT		Post-HSCT	
	Recommendation	Strength, Evidence Quality	Recommendation; Earliest Time Posttransplant; Number of Doses	Strength, Evidence Quality
<i>Haemophilus influenzae</i> b conjugate	U	Strong, moderate	R; 3 mo; 3 doses	Strong, moderate
Hepatitis A	U	Strong, very low	R; 6 mo; 2 doses	Weak, low
Hepatitis B	U	Strong, low	R; 6 mo; 3 doses	Strong, moderate
DTaP, DT, Td, Tdap	U	Strong, low	R; age <7 y: DTaP; 6 mo; 3 doses R; age ≥7 y: DTaP*; 6 mo; 3 doses OR 1 dose Tdap, then 2 doses DT* or Td; 6 mo	Strong, low Weak, very low DTaP: weak, moderate DT, Td: weak, low
Human papillomavirus	U: 11–26 y	Strong, very low	U; 6 mo; 3 doses	Weak, very low
Influenza-inactivated (inactivated influenza vaccine)	U	Strong, low	R; 4 mo	Strong, moderate
Influenza-live attenuated (live attenuated influenza vaccine)	X	Weak, very low	X	Weak, very low
Measles, mumps, and rubella-live	U <sup>a</sup>	Strong, very low	X <sup>b</sup>	Strong, low
Measles, mumps, and rubella-varicella-live	U <sup>a</sup>	Weak, very low	X	Strong, very low
Meningococcal conjugate	U	Strong, very low	R; age 11–18 y; 6 mo; 2 doses	Strong, low
Pneumococcal conjugate (PCV13)	R <sup>c</sup>	Strong, low	R; 3 mo; 3 doses	Strong, low
Pneumococcal polysaccharide (PPSV23)	R <sup>c</sup>	Strong, very low	R; ≥12 mo post if no GVHD	Strong, low
Polio-inactivated (inactivated poliovirus vaccine)	U	Strong, very low	R; 3 mo; 3 doses	Strong, moderate
Rotavirus-live	X	Weak, very low	X	Weak, very low
Varicella-live	U <sup>a</sup>	Strong, low	X <sup>d</sup>	Strong, low
Zoster-live	R <sup>a,e</sup> : age 50–59 y* U <sup>a</sup> : age ≥60 y	Weak, very low Strong, low	X X	Strong, low Strong, low

# HBsAg(-)/anti-HBc(+) Alıcıda Aşılama

	HBsAg(-)/anti-HBc(+) alıcıda HBV aşılması
ECIL 5 Hepatit Rehberi	EVET
ECIL 7 Aşı Rehberi	EVET
Alman Rehberi	EVET
ASBMT	EVET
IDSA 2014	EVET
	*HBV DNA negatif ise

Aşılama, reverse serokonversiyon (BII) riskini azaltabileceğinden, HBsAg veya anti-HBc-pozitif hastalar için aşılama önerilir.

# HKHN Adaylarında Hepatit Yönetimi ve Nakil Kararı

- Alıcı ve donörün HBV serolojisi
- Alıcı veya vericide HBsAg ve/veya anti-HBc pozitifliği
- Nakil yapalım mı ?
- Alınacak önlemler ?

## HKHN Donörü



HBV DNA negatif donörden  
nakil yapılması önerilir

## Allojenik HKHN Alıcısı



HBsAg (-) anti-HBc (-)

HBV Aşılması

## HKHN Donörü



## Allojenik HKHN Alıcısı



**İmmünsüpresif  
tedavi**

Anti-HBs ve anti-HBc (+)  
dönörden HKHN önerilir

HBsAg (+)  
HBsAg (-) anti-HBc (+)

HBVr açısından YÜKSEK RİSK

Antiviral profilaksi

HBsAg (-) anti-HBc (+): Aşılama

## HKHN Donörü



HBsAg (+) graft

HBsAg (-) anti-HBc (+) graft

## Allojenik HKHN Alıcısı



- HBV geçişi olabilir
- HBV enfeksiyonu ciddi o.b

HBV geçiş riski daha düşük

## HKHN Donörü



Uygun başka donör  
varsa nakil ÖNERİLMEZ

HBsAg (+) veya HBV DNA (+)

### Antiviral tedavi

En az 4 hf veya HBV DNA  
negatifleşene kadar

**Minimum kök hücre toplanması**

## Allojenik HKHN Alıcısı



### HBV aşılması

(ideali nakil öncesi)

### Anitviral profilaksi

(KT bittikten sonra en az 6 ay)

### HBIG (0.06 mg/kg)

Kök hücre infüzyonu öncesi ve 4. hf

## HKHN Donörü



HBsAg (-) anti-HBc (+) graft

### HBV DNA bakılır

(Kök hücre toplama zamanı  
bir daha bakılır)

HBV DNA negatif  
(donört ve harvest)

## Allojenik HKHN Alıcısı



HBV aşılması önemli

Ek önleme GEREK YOK



# Özet olarak...

- Hematolojik malignite ve HKHN olan hasta sayısı artıyor
- Aktif/geçirilmiş HBV enfeksiyonu olan IST alanlarda HBVr riski VAR
- Risk kategorisi HBV serolojisi ve immünsüpresif ilaç/duruma göre değişmekte
- En büyük risk **B-hücre depleasyonu yapan (anti-CD20) ve HKHN hastalarında**
- Yüksek riskli hastada profilaksi
- Orta riskli hastada profilaksi veya izlem
- HBV aşılması önemli (nakil öncesi, sonrası)
- Bütün HKHN adayları ve donörleri HBV seroloji açısından taramalı ve gerekli önlemler alınmalı

*Teşekkürler....*