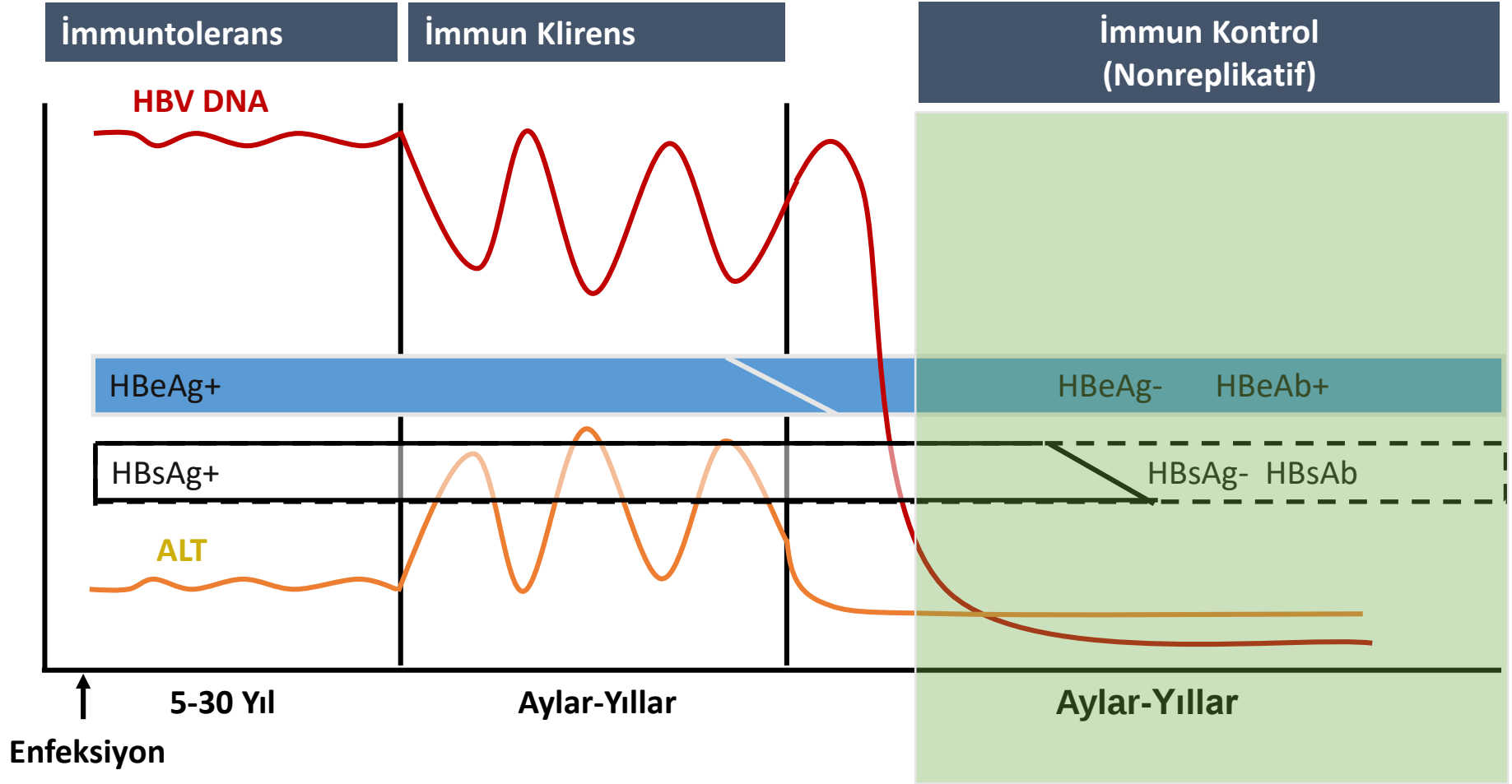


İmmünosüpresyon ve HBV Reaktivasyonu

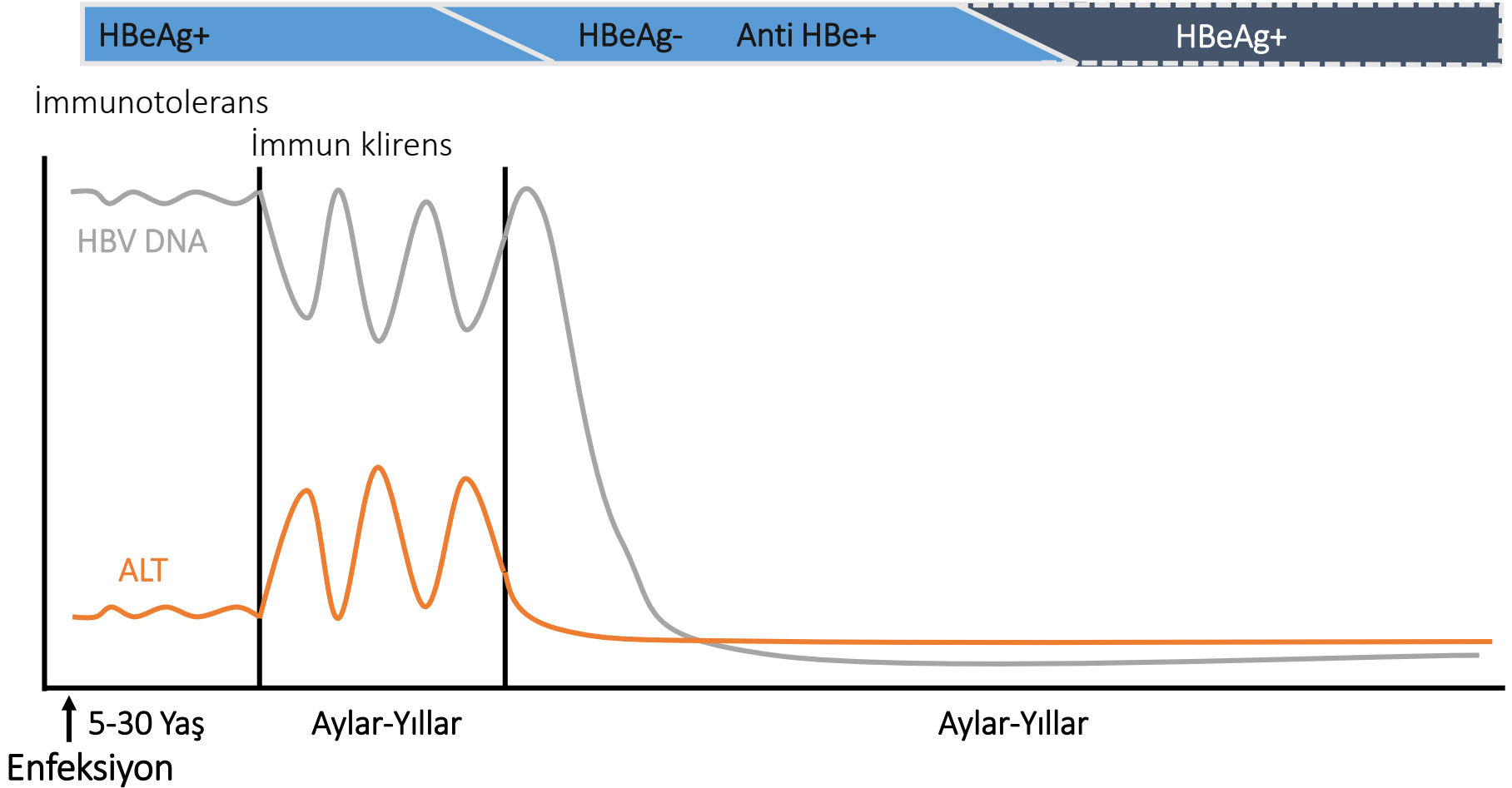
Prof .Dr. Selim Gürel

Uludağ Üniversitesi Gastroenteroloji B.D.

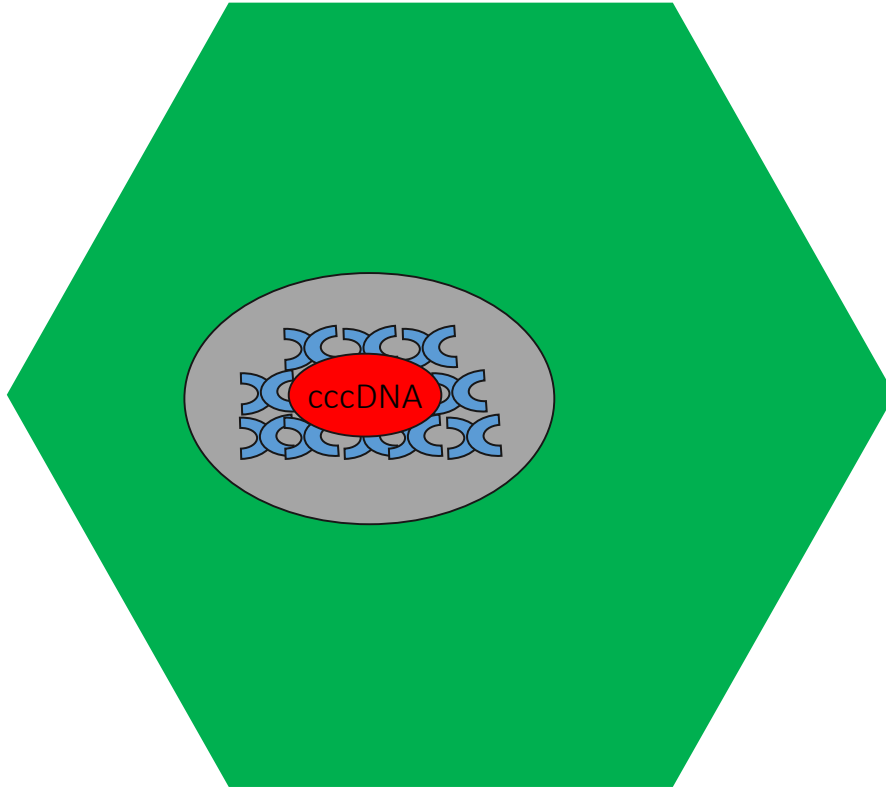
Kronik HBV Enfeksiyonunun Doğal Seyri



HBV Reaktivasyonu

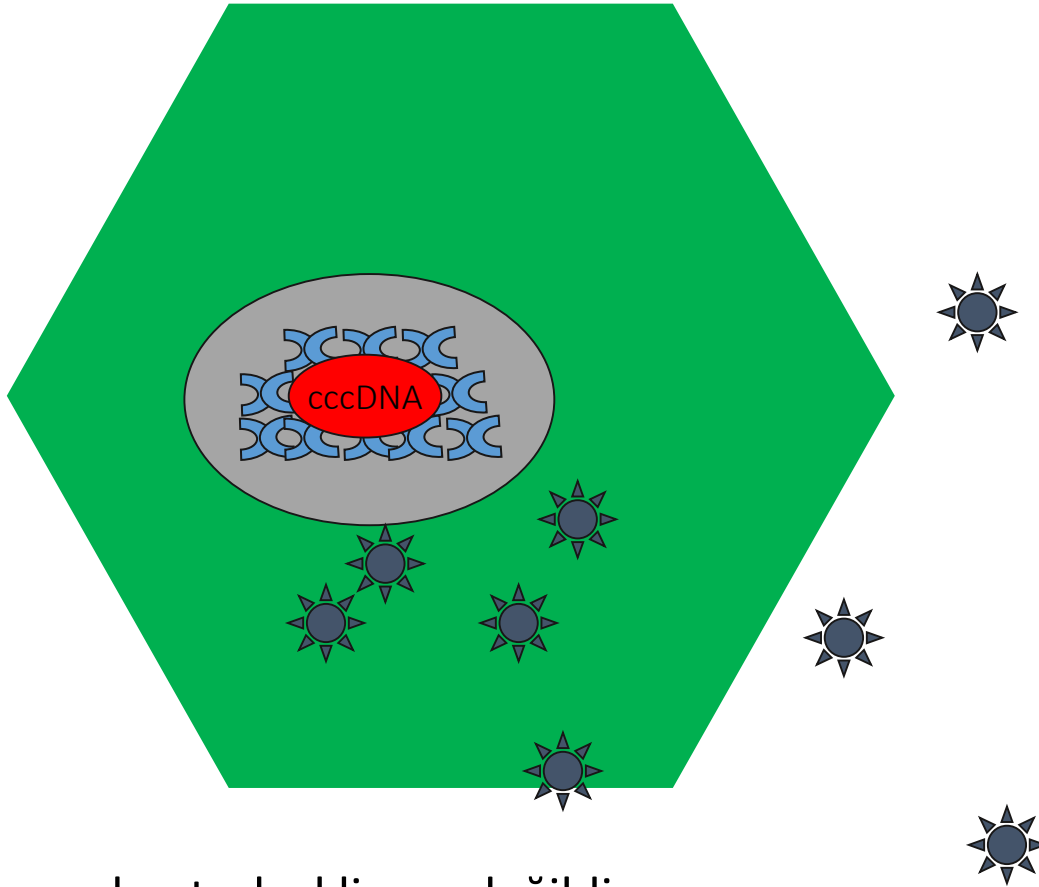


HBV'den Kurtuluş Var Mı?



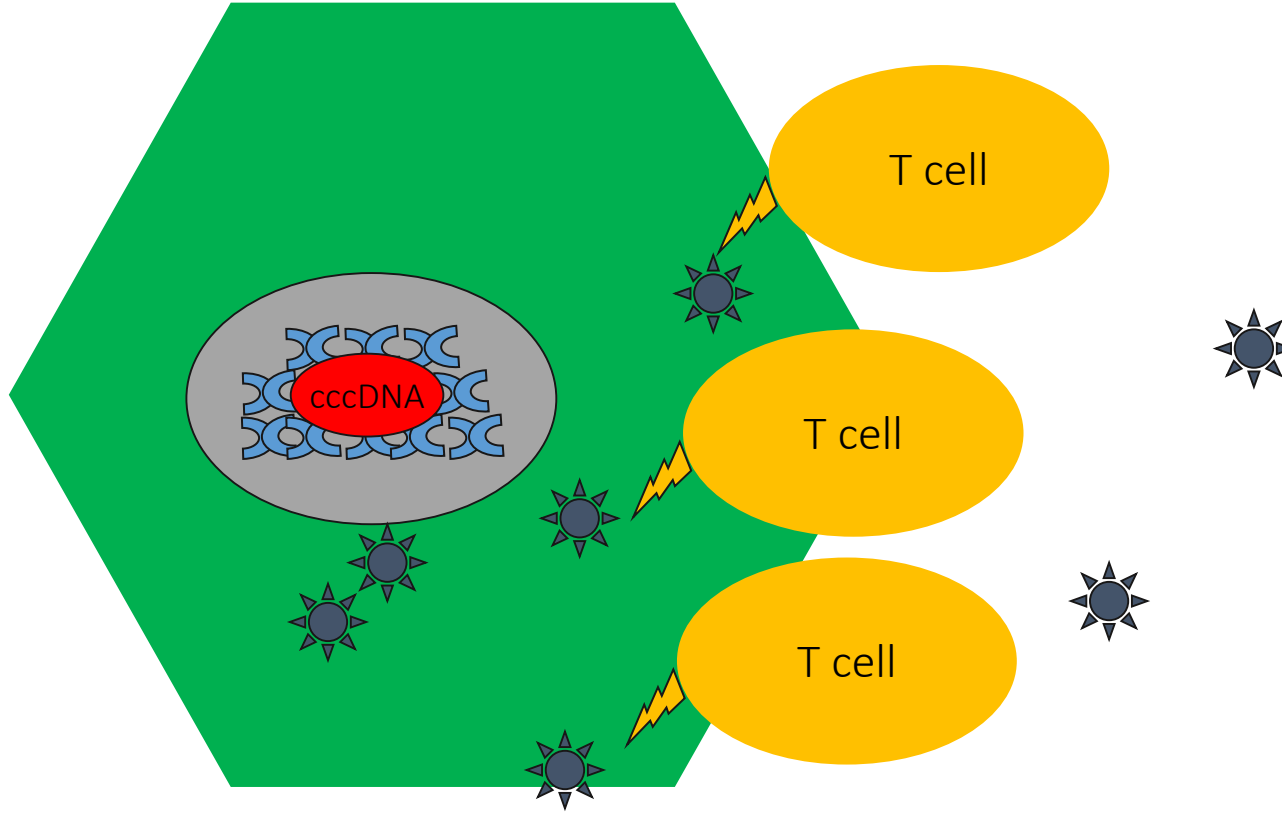
- İmmun kontrol—Klirens değildir
- “İyileşmiş HBV enfeksiyonu” yanlış bir kullanımdır—cccDNA hepatosittedir.

HBV'den Kurtuluş Var Mı?



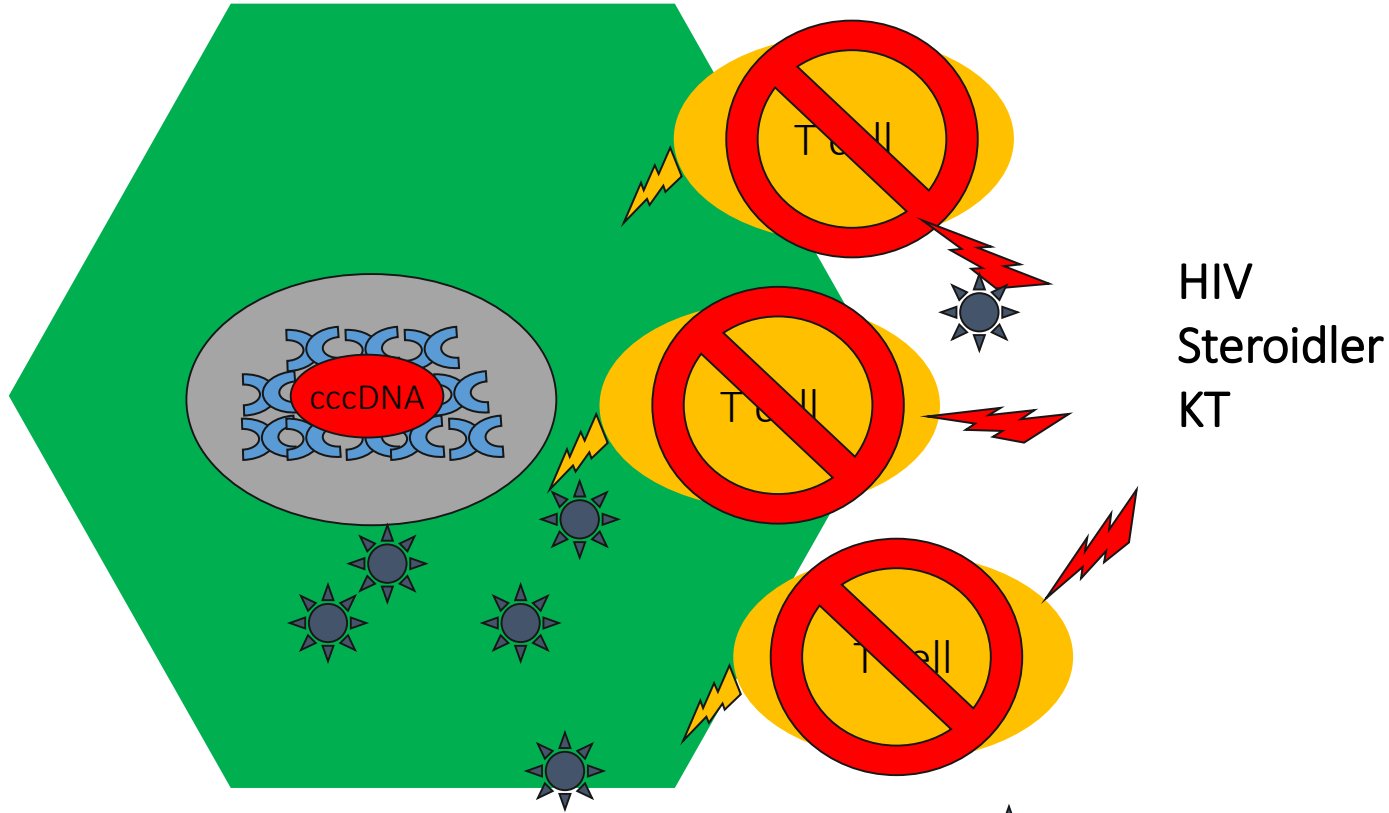
- İmmun kontrol—klirens değildir
- “İyileşmiş HBV enfeksiyonu” yanlış bir kullanımdır—cccDNA hepatosittedir

HBV'den Kurtuluş Var Mı?



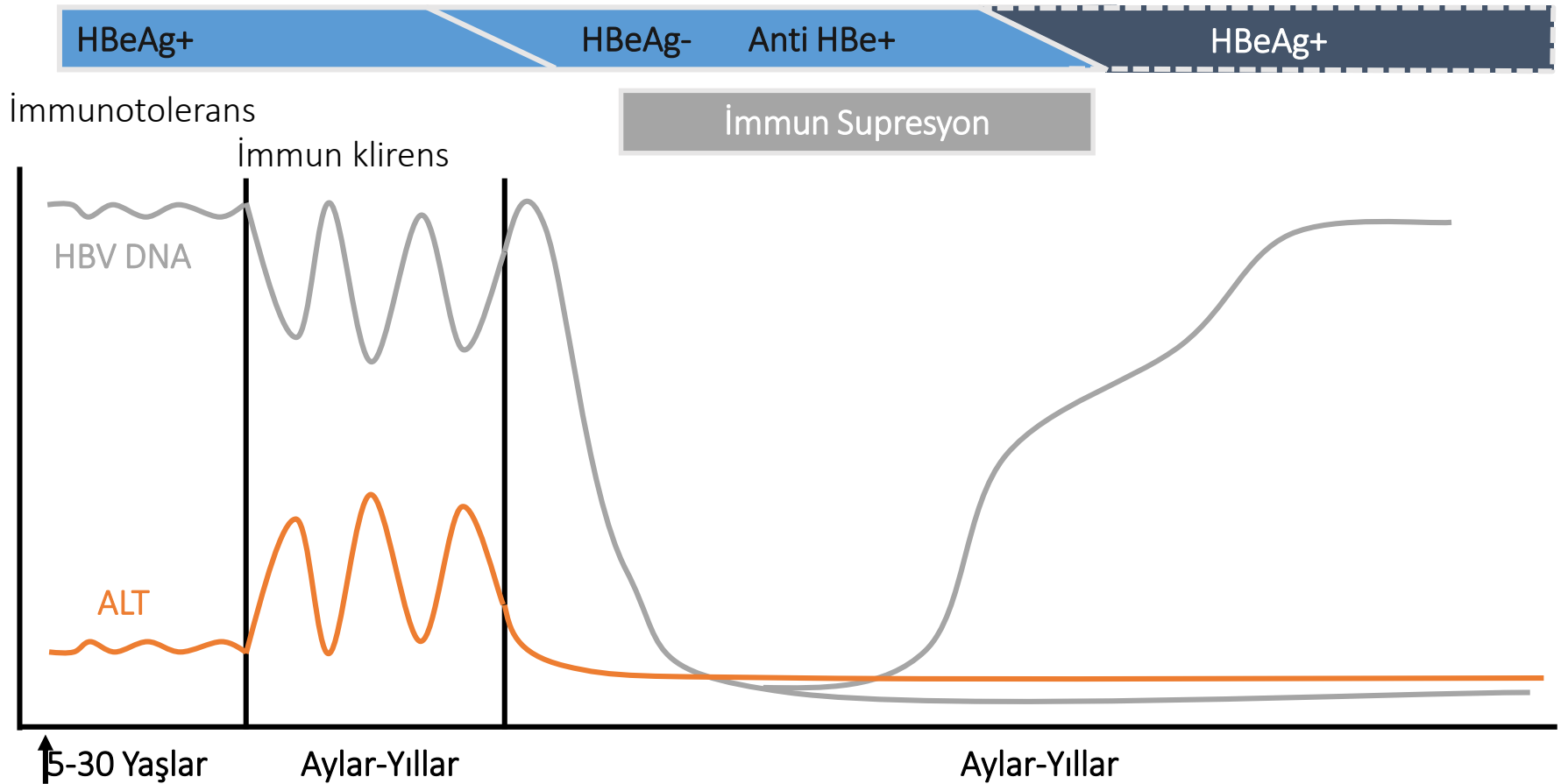
HBV enfeksiyonunun kontrolü başlıca HBV spesifik sitotoksik T hücreleri tarafından sağlanır.

İmmunsupresyon Süresince



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

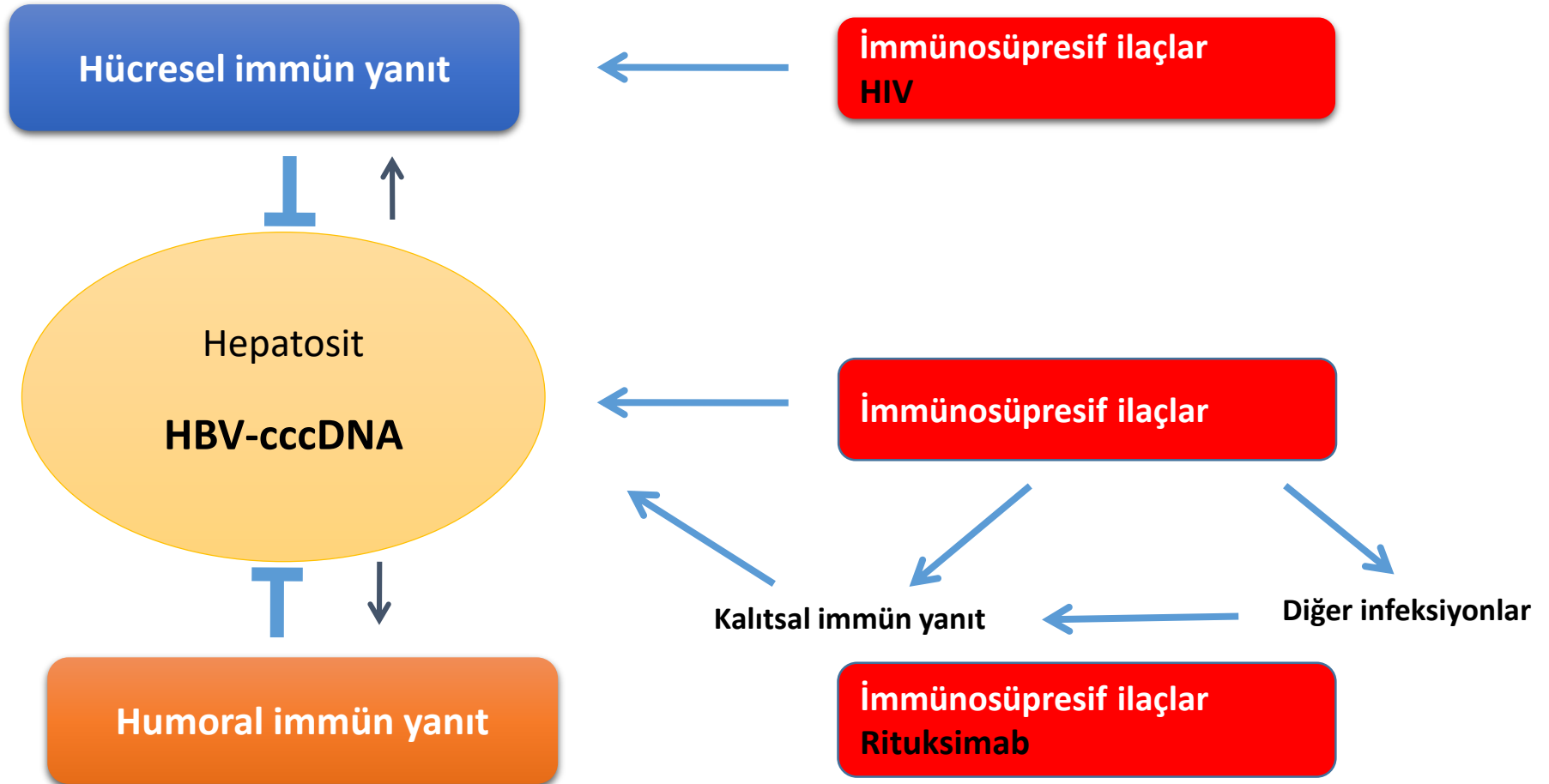
HBV Reaktivasyonu



Enfeksiyon

Ref: Hoofnagle JH. Hepatology. 2009;49(5 suppl):S156-S165.

HBV Reaktivasyonunun Patogenezi

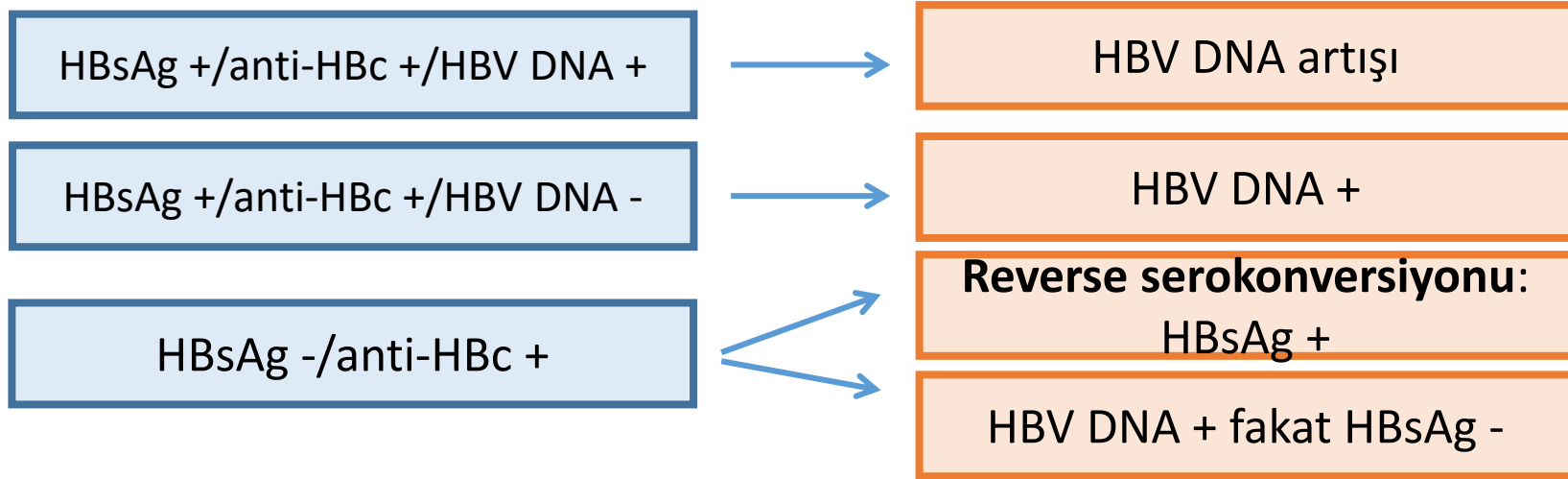


HBV Reaktivasyonu

Tanım

- Reaktivasyon, daha önceden inaktif veya kaybolmuş HBV enfeksiyonu olan bir hastada HBV DNA'nın ani olarak yeniden ortaya çıkması veya yükselmesi ile karakterize bir tablodur

HBV Reaktivasyonun Tipleri



➤ HBs Ag (+) hastalarda

- HBV DNA'da başlangıç düzeye göre $\geq 1 \log_{10}$ artış
- Başlangıçta HBV DNA negatif olup sonradan pozitifleşmesi
- ALT'de bazal değerin ≥ 3 katı artış veya $\geq 100 \text{ IU/ml}$ olması (HBV DNA'da artış ile birlikte)

➤ HBs Ag (-) Anti HBc (+) hastalarda

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

HBV Reaktivasyonu

Klinik

- Asemptomatik
 - Subklinik
 - Spontan düzelme
 - İleri evre karaciğer hastalığı
- Ağır hepatit
- Fulminan yetmezlik
- Mortalitesi yüksek
 - % 3.7-% 60

Reaktivasyonun Fazları

HBV viral klirensese rağmen uzun süre latent-replikatif formda kalabilir

Faz 1: HBV replikasyon artışı

- İmmün süpresyondan hemen sonra ani viral replikasyon
 - HBeAg-negatif ise pozitifleşir

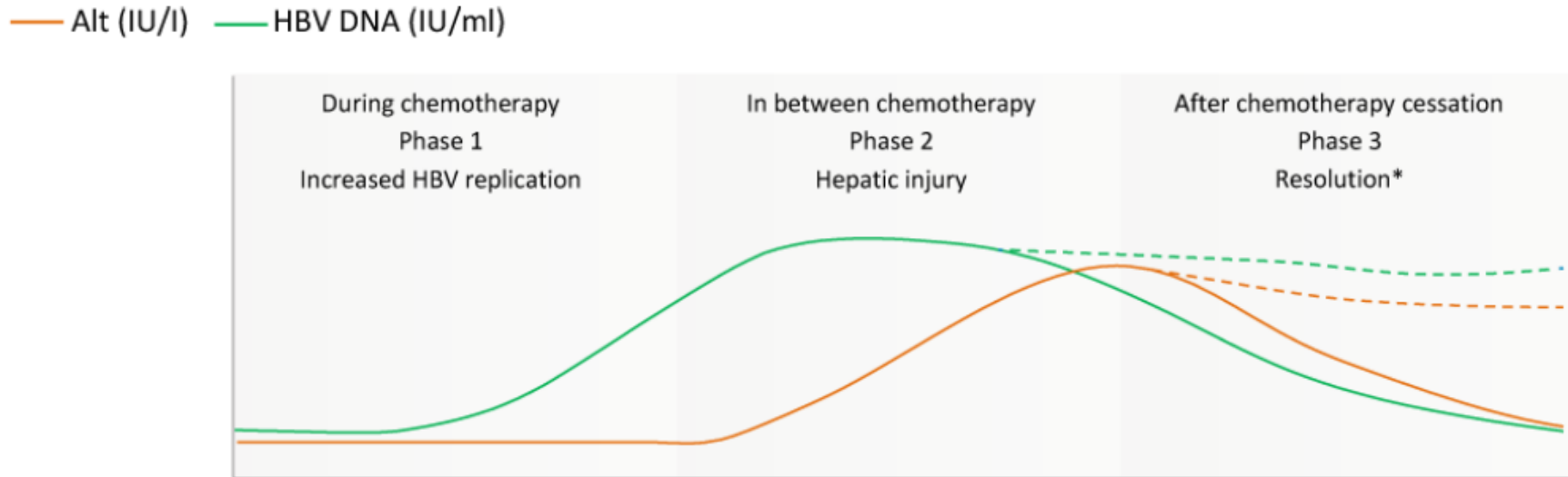
Faz 2: Hepatik hasar

- Hepatoselüler hasar immün süpresyon kesilse de artar
- Aminotransferaz artar
- HBV DNA düşmeye başlar
- Ağır olgularda semptomlar ve sarılık ortaya çıkar.

Faz 3: İyileşme

- KC hasarı geriler
- HBV belirteçleri başlangıç seviyesine döner

Reaktivasyonun Fazları



BV 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	—

İmmunsupresif Tedavi Sırasında Ne Zaman?

- Tedavi alırken
 - Maksimum immunsuppresif altında iken
- Tedavi sonrası
 - İmmunsupresif tedavi azalma ve kesilme sırasında

HBV Reaktivasyonunun Sebepleri

- Doğal seyirde

- İmmun toleran fazdan immün klirens fazına geçiş
- HBeAg ve HBsAg serokonversiyonları
- BCP ve PC mutasyonlarının husulü

- İlaça bağlı

- IFN tedavisi sırasında
- NA direnci veya ilaç kesilmesi

- İmmünsupresyon altında

- İmmünosupresif tedavi / kanser kemoterapisi
- Transplantasyon
 - Böbrek, karaciğer, kalp, akciğer, kemik iliği
- Gebelik sonrası
- HIV koinfeksiyonu

HBV Reaktivasyonu

➤ %14-67 sıklıkla

Table 1. Incidence of Hepatitis B reactivation due to immunosuppression according to disease

Disease	Incidence of HBV reactivation without HBV prophylaxis		References
	HBsAg positive (%)	HBsAg negative/anti-HBc positive (%)	
Lymphoma	18-73	34-68	6, 10, 33, 51-53
Acute leukaemias	61	2.8-12.5	31, 32
Chronic leukaemias	NA*	NA*	NA*
Multiple myeloma	NA	6.8-8	24, 47
Bone marrow/haematopoietic stem cell transplantation	66-81	6-10	13, 59, 61
Breast cancer	21-41	NA	14, 134, 157, 158
Nasopharyngeal cancer	33	NA	66
Hepatocellular cancer (systemic chemotherapy)	36	11	68, 159
Hepatocellular cancer (trans-arterial chemoembolization)	21-30	9.3	71-73
Rheumatoid arthritis	12.3	3-5	160-163
Psoriasis/psoriatic arthritis	NA*	NA*	NA*
Inflammatory bowel disease	36	0-7*	80, 81
Autoimmune diseases	NA*	17*	92
Renal Transplantation	45-70	0.9	93, 97-99

HBV, hepatitis B virus; NA, not available..

*Case reports or small case series reporting HBV reactivation.

HBV Reaktivasyon Risk Faktörleri

Kişiyi bağılı:

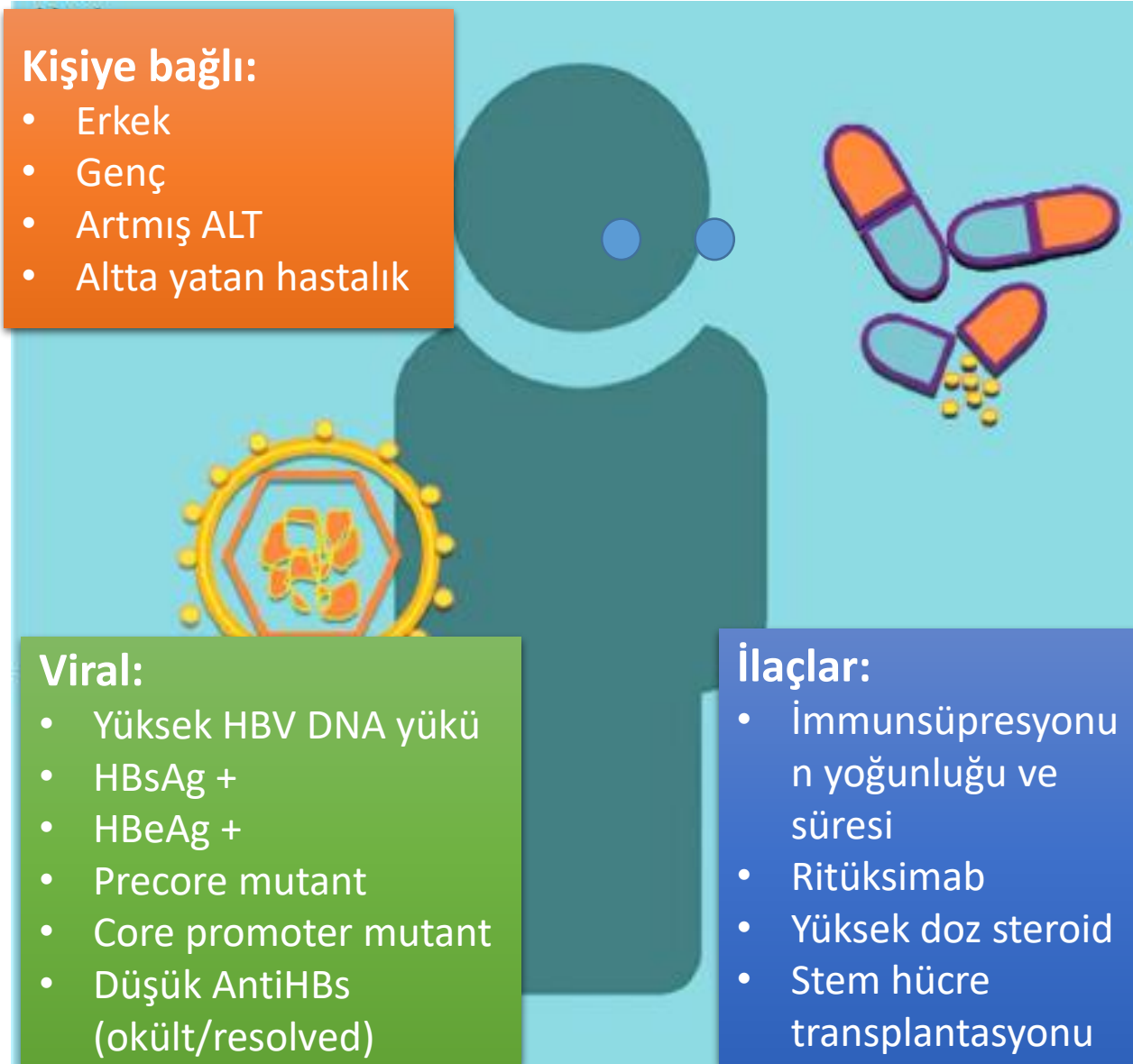
- Erkek
- Genç
- Artmış ALT
- Altta yatan hastalık

Viral:

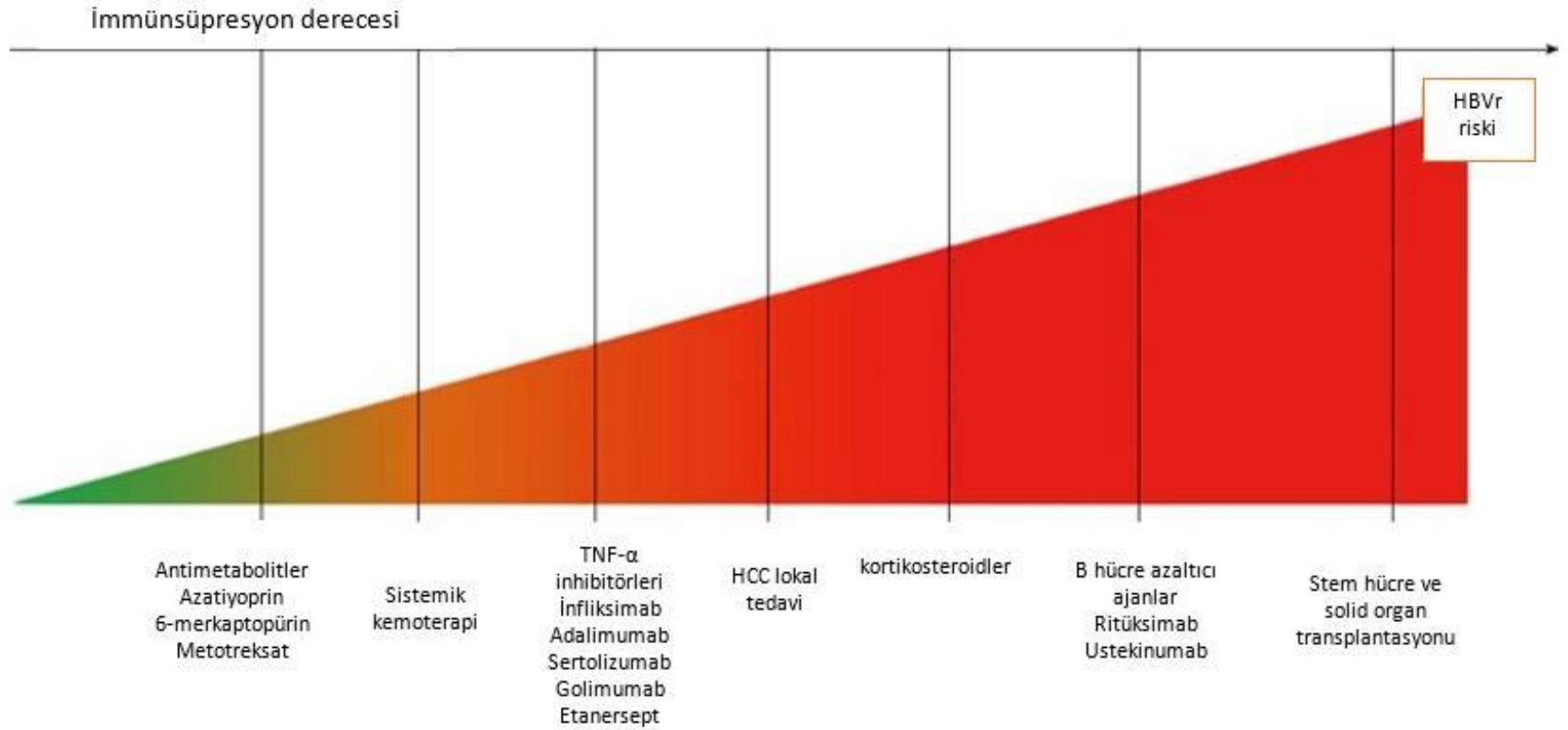
- Yüksek HBV DNA yükü
- HBsAg +
- HBeAg +
- Precore mutant
- Core promoter mutant
- Düşük AntiHBs (okült/resolved)

İlaçlar:

- İmmünsüpresyonu n yoğunluğu ve süresi
- Ritüksimab
- Yüksek doz steroid
- Stem hücre transplantasyonu



HBV Reaktivasyon Risk Sınıflaması



HBV Reaktivasyon Risk Sınıflaması

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

Azalan risk



HBV Reaktivasyonuna Yol Açan Ajanlar

Sınıf	Ajanlar
Kortikosteroidler	Dekzametazon, metilprednizolon, prednizolon
Antitümör antibiyotikler	Aktinomisin D, bleomisin, daunorubisin, deksorubisin, epirubisin, mitomisin-C
Plant alkaloidler	Vinblastin, vinkristin
Alkilleyici ajanlar	Karboplatin, klorambusil, sisplatin, siklofosamid, ifosfamid
Antimetabolitler	Azaüridin, sitarabin, fluourasil, gemitabin, merkaptopurin, methotreksat, tioguanin
Monoklonal antikorlar	Alemtuzumab, rituksimab
Diğer	Colaspase, docetaxel, etoposide, fludarabine, folinic acid, interferon, procarbazine

HBV Reaktivasyonuna Yol Açan Ajanlar

Risk derecesi	HBsAg + Anti-HBc+	HBsAg – Anti-HBc+	Tedavi
Yüksek Risk >%10	B hücre deplesyonu yapan ajanlar (rituximab, ofatumumab) Antrasiklin deriveleri (doxorubicin, epirubicin) Orta (10–20 mg/gün) veya yüksek doz (>20 mg/gün) prednizon 4 hafta	B hücre deplesyonu yapan ajanlar (rituximab, ofatumumab)	Profilaksi
Orta Risk %1-10	TNF-alfa tedavisi (etanercept, adalimumab, certolizumab, infliximab) Sitokin veya integrin inhibitörleri (abatacept, ustekinumab, natalizumab, vedolizumab) Tirozin kinaz inhibitörleri (imatinib, nilotinib) Düşük doz steroid (<10 mg/gün prednisone), 4 haftalık tedavi	TNF-alfa tedavisi (etanercept, adalimumab, certolizumab, infliximab) Sitokin veya integrin inhibitörleri (abatacept, ustekinumab, natalizumab, vedolizumab) Tirozin kinaz inhibitörleri (imatinib, nilotinib) Orta doz (10–20 mg/gün) veya yüksek doz (>20 mg/gün) prednizon 4 hafta antrasiklin deriveleri (doxorubicin, epirubicin)	Profilaksi veya Pre-emptif
Düşük Risk <%1	İmmünesupresif ajanlar (azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexate) İntra-artiküler kortikosteroidler 1 hafta süreli herhangi bir dozda oral steroid tedavisi	İmmünesupresif ajanlar (azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexate) İntra-artiküler kortikosteroidler 1 hafta süreli herhangi bir dozda oral steroid tedavisi Düşük doz 4 haftalık steroid (<10 mg prednison)	Profilaksiye gerek yok

HBV Reaktivasyonunun Tanısında Gecikmenin Sonuçları

Hepatit

- Ciddi veya fulminant olabilir
- Nadiren HBV DNA yükselişi atlanabilir. Daha sonra ALT yükselişi sonrası titre düşebildiğinden
 - Yanlış tanıya neden olabileceği gibi takiben HBV DNA alevlenmeleri olabilir
- ALT yükselmeleri gecikebilir

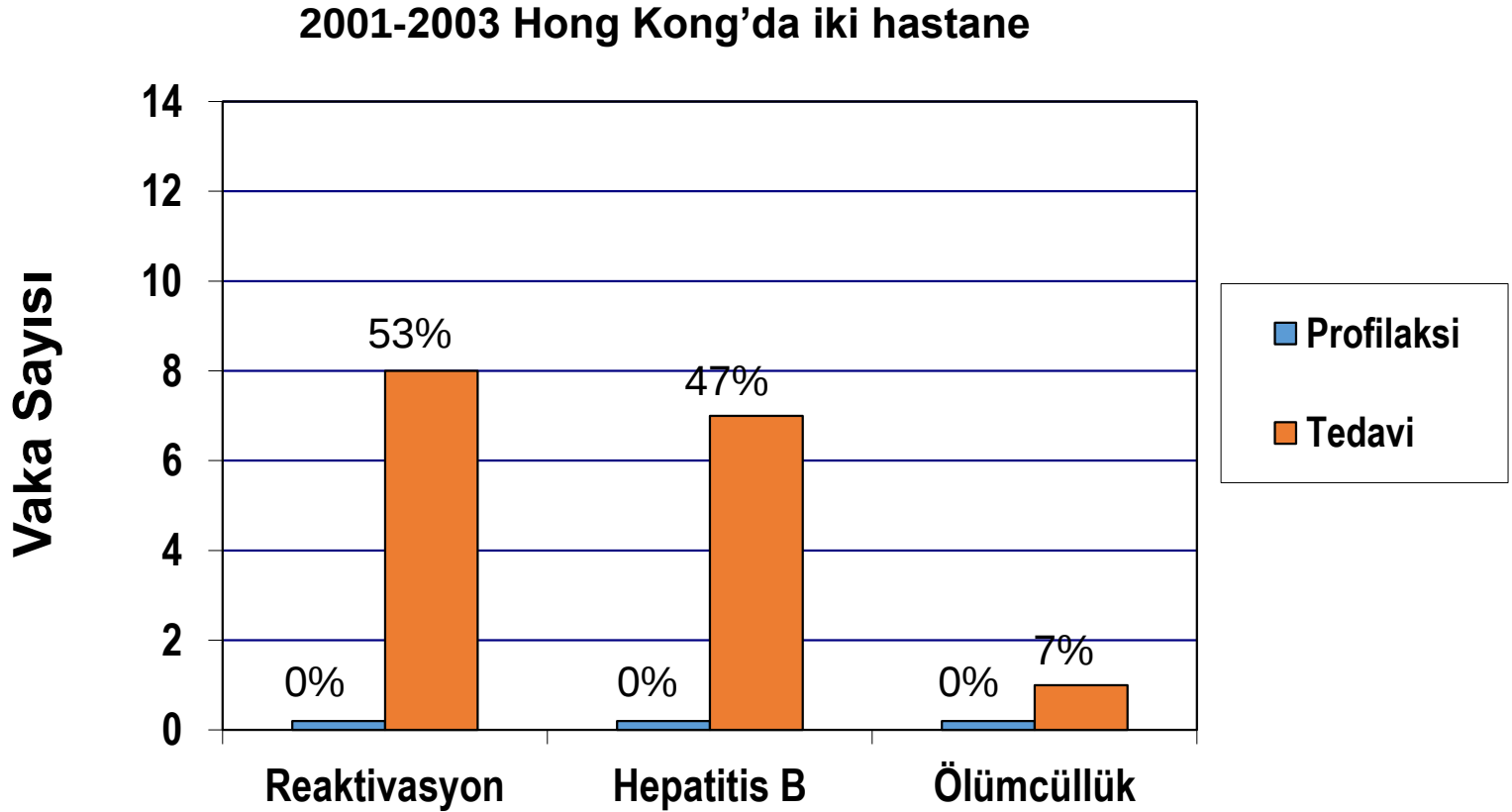
KT nin kesilmesi

- Hastalığın kontrolünün bozulması

HBV Reaktivasyonuna Yaklaşım

- Kemo-immunosüpresif tedaviyi sonlandır
- Semptomatik tedavi
- Antiviral tedavi
 - Tenofovir
 - Entekavir

Profilaksi veya Tedavi?



N=30 Kemoterapi ile tedavi edilen HBeAg+ lenfoma hastaları

1:1 Lam 100mg/gün Tedaviden 1 hft önce: tedavi gecikmiş- serolojik kanıtlı HepB reaktivasyonu

Neden Proflaksi ?

- Yüksek morbidite ve mortalite
 - Kemo-immünosüpresif tedavinin sonlanması
 - Meme Kanseri
 - %71 vs %33
 - Anti-viral tedavinin etkinliği
 - Mortalite >%50
 - “Cost effective”
- Yeo W, et al. J Med Virol 2003

Anti-viral Proflaksisi

❖ **Entecavir**

❖ **Tenofovir**

Antiviral tedavinin zamanlaması

- **Ne zaman başlayalım?**
 - KT den önce veya birlikte
- **Ne zaman keselim?**
 - Başlangıç HBV DNA > 2000 IU/mL: Kronik Hepatit B tedavisi gibidir. Alevlenme riski yüksektir.
 - Başlangıç HBV DNA < 2000 IU/mL
 - KT sonrası 6-12.aylarda kesilebilir
- Kesilme sonrası alevlenmeler açısından aylık HBV DNA ve ALT kontrolü (6 ay)

ETV / LAM Proflaksilerinin Etkinliklerinin R-CHOP Tedavisi Alan Lenfomalı Hastalarda Karşılaştırılması

	ETV (%)	LAM (%)	P
Hepatit	0	13.3	.003
HBV Reaktivasyonu	6.6	30	.001
KT kesilmesi	1.6	18.3	.002
Tedavi ilişkili yan etki	24.6	30	.50

ETV-LAM karşılaştırması

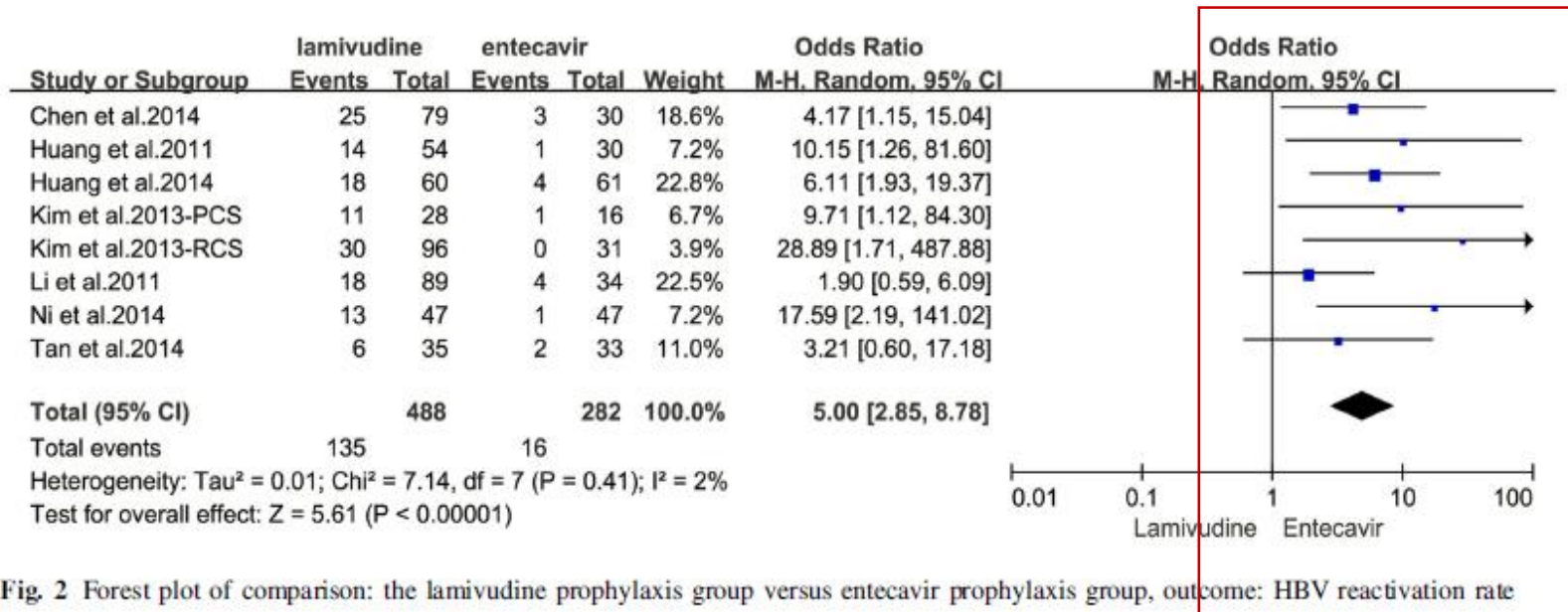
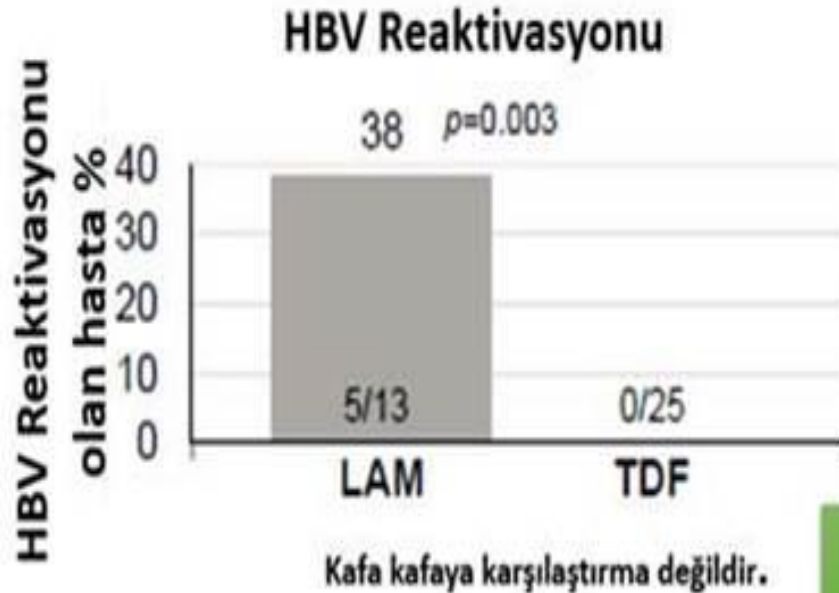


Fig. 2 Forest plot of comparison: the lamivudine prophylaxis group versus entecavir prophylaxis group, outcome: HBV reactivation rate

Comparison of entecavir and lamivudine groups with
regard to **HBV reactivation rate**;
all studies are in favor of entecavir in statistical terms.

HBV reaktivasyon riski yüksek hematolojik malignitesi olan hastalarda **TDF profilaksisi**

- Immünsüpresif tedavi sonrası hematolojik malignitesi olan HBsAg (+) hastalarda
- HBV reaktivasyonunu önlemede; LAM (2004-2009) ve TDF (2009- şimdiki zaman)'nin
- Retrospektif-prospektif, gerçek yaşam, gözlemsel çalışması



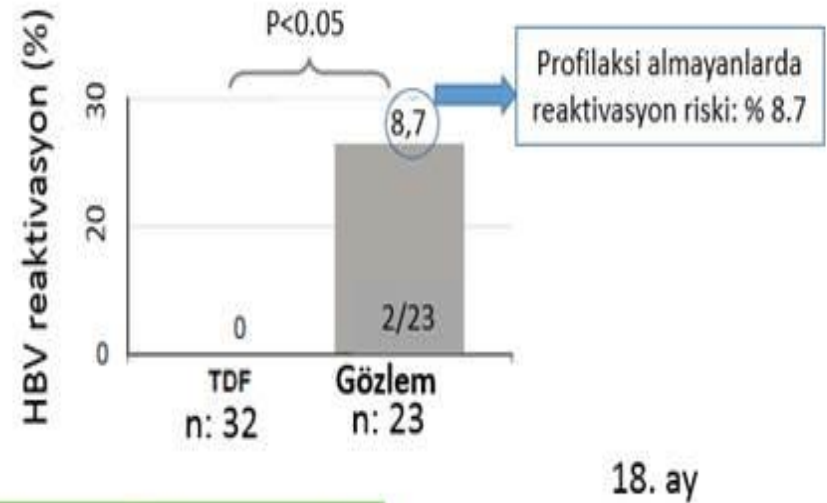
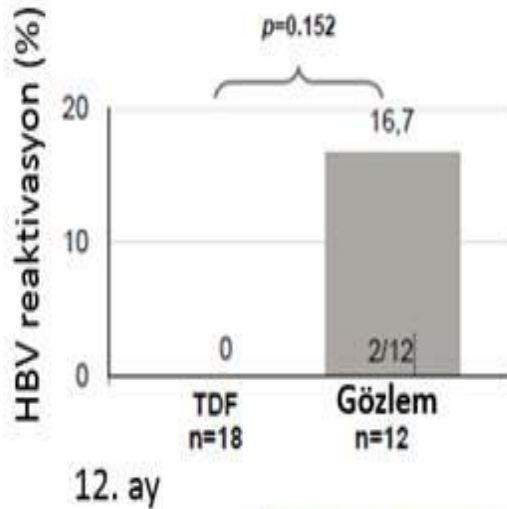
LAM Profilaksi	TDF Profilaksi
N:13	N:25
Süre: ort. 32 ay; KT kesilmesinden sonra ort. 16 ay	Süre: ort. 24 ay, KT kesilmesinden sonra ort. 18 ay
5 hastada reaktivasyon	Reaktivasyon yok
2 hastada direnç, birinde KC yetmezlikten ölüm	2 hastada TDF doz ayarlaması (eGFR)

Retrospektif-prospektif gözlemsel çalışmada, Hematolojik malignitesi olan hastalarda, **TDF profilaksisi**, iyi güvenlik profili ile, **etkili bulunmuştur.**

Ritüksimab ile tedavi edilen HBsAg (-) ve anti- HBc (+) hastalarda TDF Profilaksisi

PREBLIN ÇALIŞMASI

- Randomize, prospektif, açık uçlu, paralel grup çalışma
- RTX-içeren kemoterapi alan hematolojik maligniteli hastalar
- 18 ay süreli TDF ve gözlem grubu olarak randomize edilmiştir.
- 12. ay interim analiz (ara analiz) ve 18. ay primer analiz sonuçları poster olarak 2014-2016'da AASLD-EASL'da sunulmuştur.



12. ayda yapılan ara analiz ve 18. ay primer analiz sonucunda, TDF profilaksisi alan hastaların hiçbirinde (0/32), HBV reaktivasyonu oluşmamıştır.



SUT

Kronik Hepatit B Tedavisi (Değişik: RG- 25/07/2014)

İmmünsupresif ilaç tedavisi, sitotoksik kemoterapi, monoklonal antikör tedavisi uygulanmakta olan hastalarda tedavi

- İmmünsupresif ilaç tedavisi veya sitotoksik kemoterapi veya monoklonal antikör 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 veya 0,5 mg entekavir** kullanılabilir.
- İmmünsupresif ilaç tedavisi veya sitotoksik kemoterapi veya monoklonal antikör tedavisi uygulanmakta olan kronik hepatit B hastalarında ise tedavi süreleri ve ilaç seçimi kronik hepatit tedavi prensiplerinde belirlendiği şekildedir.
- HBsAg negatif olduğu durumlarda HBV DNA pozitifliği ve/veya Anti HBc pozitifliği durumlarında** immünsupresif ilaç tedavisi veya sitotoksik kemoterapi veya monoklonal antikör tedavisi uygulanmakta olan hastalara ALT yüksekliği ve karaciğer biyopsisi koşulu aranmaksızın **lamivudin veya telbivudin veya tenofovir veya entekavir** kullanılabilir. Söz konusu tedavilerin bitiminden sonraki en fazla 12 ay boyunca da antiviral tedavi kullanılabilir.

Sonuç olarak,

- Reaktivasyon sık görülen komplikasyon
 - Morbidite ve mortalite yüksek
 - Tedavi öncesi tarama
- Entekavir, tenofovir ile morbidite ve mortalite azalmakta
- Kullanım Süresi
 - Tedavi kesildikten en az 1-2 yıl kadar
- Anti-HBs, anti-HBc pozitif hastalar
 - Öncül risk faktörü ?

TEŞEKKÜRLER