

İmmünsüprese Hastalarda HBV Profilaksisi

Murat ALADAĞ¹, Hülya ALADAĞ², Yılmaz BİLGİÇ¹

İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, ¹Gastroenteroloji Bilim Dalı, Malatya

²Özel Sevgi Hastanesi, Malatya

HBV'nin doğal gidişi virüs replikasyonu ile konağın immünesinin etkileşimince belirlenir. Akut hepatit B virüs (HBV) serolojik olarak iyileştikten sonra bile HBV vücutta varlığını sürdürür. Bu nedenlerden dolayı bir kişi HBV'ye maruz kalmışsa immünesi baskılandığında aminotransferazların dalgalanması ile karakterize olan HBV reaktivasyonu riski altındadır (1). HBV alevlenmesi alta yatan bir karaciğer hastalığının varlığında klinik semptomlarla ya da semptomlar olmaksızın serum aminotranferaz [alanin aminotransferaz (ALT) veya aspartat aminotransferaz (AST)] düzeylerinin ani artışı ile karakterizedir. Öncesinde sıklıkla bir HBV-DNA artışı ile karakterizedir. Alevlenme HBV'ye karşı immün cevabın spontan artışına benzer (HBeAg serokonversiyonunda olduğu gibi), bu durum HBV'ye karşı rebound immün cevap olarak da algılanır. İmmünsüpresif tedavinin kesilmesi esnasında veya alkol, ilaç ya da diğer hepatit viruslarına maruz kalındığı andaki gibi bir alevlenmeye benzer.

Hepatit alevlenmesi HBV dışındaki diğer karaciğer hastalıklarında, mesela otoimmün hepatitte immünsüpresif tedavinin kesilmesi esnasında da görülebilir. Hepatit alevlenmeleri kronik HCV'den çok kronik HBV'li olgularda görülmektedir. Bunun nedeni tam olarak açıklanamamakla birlikte HBV'li olgularda hastalık aktivitesi üzerinde immün cevabın asıl rolü oynaması olabilir. Sizlere HBV alevlenmesi ile ilgili klinik durumları, bunun immünsüpresif tedavilerle ilişkisini ve yüksek riskli olgulardaki profilaktik antiviral tedavilerden bahsedeceğiz.

KLİNİK BULGULAR VE TEŞHİS

Tanımlı konusunda konsensus ve tanı kriteri olmamakla birlikte; HBV alevlenmesi, serum ALT düzeyinin ani yükselmesi ile karakterizedir. ALT seviyesinin normalin üst limitinden 5 kat daha fazla artması ya da bazal değere göre 3 kattan fazla artışı ile karakterizedir (2). Hastaların çoğu asemptomatiktir ve rutin ölçümler esnasında yakalanır. Alevlenmelerin çoğu geçici olduğu için hepatit alevlenmelerinin tespiti ancak sık ölçümlerle mümkün olabilmektedir.

Bazı olgularda alevlenme esnasında halsizlik, iştahsızlık ve bulantı gibi semptomlar olabilir, ciddi alevlenmelerde ise sarılık, hepatik dekompensasyon ve ölüm gibi ciddi semptomlar da görülebilir. Ciddi sonuçlar daha çok sirozu olanlarda görülmektedir. Alevlenme direkt HBV ile ilgilidir ve önce HBV-DNA düzeyinde artışla ortaya çıkar. HBV-DNA düzeyi azalmaya başlarken serum ALT düzeylerinde artış meydana gelir, dolayısı ile HBV-DNA artışı ile ALT artışı arasında bir zaman farkı mevcuttur. ALT artışı meydana geldiğinde HBV-DNA azalmakta ya da tamamen normale dönmüş hatta tespit edilemeyebilir.

Daha önce HBsAg pozitif olduğu bilinmeyen olgular anti-HBc immunglobulin M (IgM) seviyelerindeki artıştan dolayı yanlışlıkla akut HBV tanısı konulabilir. Klinik öyküye ilave olarak akut HBV ile HBV alevlenmesi yüksek titredeki anti-HBc Ig M ve düşük titredeki HBV-DNA seviyeleri ile ayırt edilebilir (3). Hepatit alevlenmeleri alfa fetoprotein (AFP) düzeylerinde artışla birlikte, AFP >500 ng/ml, düzeyleri hepatosellüler kanser gelişimi ile birliktelik göstermektedir (4,5).

Kronik HBV'deki hepatit alevlenmelerinin çoğu HBV'ye karşı immun cevapla virüs replikasyonunun etkileşimi ile ilgilidir (6). Alevlenmelerde özellikle alkol, ilaç, hepatitis A, C, D veya E virüsü süperinfeksiyonları gibi hepatit etkenleri de akıldadır. İmmünsüprese olgularda ise sinüzoidal obstrüksiyon sendromu (hepatik venookluzive hastalık), tümör infiltrasyonu, akalküloz kolesistit, graft versus host hastalığı, radyasyon toksisitesi gibi durumların yanısıra sitomegalovirus (CMV), herpes virüsü ve sistemik infeksiyonları da göz önünde bulundurulmalıdır.

HANGİ DURUMLARDA HEPATİK ALEVLENMELER GÖRÜLEBİLİR?

HBV alevlenmeleri birçok durumda görülebilir bunlar (7);

- İmmün rekonstrüksiyondan sonra human immunodeficiency virus (HIV) infeksiyonu.
- Hepatitis, A, C, D ve E gibi viruslarla süperinfeksiyon.
- HBeAg pozitif kronik hepatit veya kronik HBV infeksiyonunun immünlirens fazı.
- Bu alevlenmeler genellikle spontan HBeAg sekonversiyonuyla birlikte olur.
- Bazen alevlenmelerde HBeAg klirensi olmadan geçici virüs süpresyonu (abortif alevlenme) görülebilir.
- HBeAg negatif kronik HBV veya kronik HBV infeksiyonunun reaktivasyon fazı.
- Alevlenmelerde genellikle HBV-DNA düzeylerinde flüktüasyonlar izlenir.
- HBeAg pozitif olgularda interferon tedavisi altında HBeAg serokonversiyonu görülen durumlar.
- Nükleozid ve nükleotid tedavileri (tedavi kesildiği dönemler, ilaca rezistan mutasyon veya HBeAg serokonversiyonu oluşması).
- Glikokortikoid tedavisi (ani ilaç kesilmesi).
- İmmünsüpresif tedaviler.
- Kemoterapi (kanser hastalarında).

İmmünsüpresyon

HBV alevlenmesi immünsüpresyonla birlikte olur. Reaktivasyon riskinin, immünsüpresyonun yoğunluğu ve tipiyle veya virüs ve konağın özellikleriyle ilişkisi tam olarak anlaşılma-

mıştır. Hepatit alevlenmeleri en çok kanser kemoterapisi esnasında bildirilse de teorik olarak her türlü immünsüpresyonda HBV replikasyonu, reaktivasyonu ve buna bağlı alevlenmeler görülebilmektedir. Kemoterapinin kesilmesi ya da ara verilmesinden tümör cevabı olumsuz etkilenecektir.

Kanser Kametoerapisi

Hematolojik malignensi ve solid tümör kemoterapi ya da kemoradyasyon tedavisi durumlarında HBV reaktivasyonu ile ilgili çok sayıda yayın mevcuttur (8-14). Genel kural, en büyük risk kemoterapinin kesildiği dönemdedir (11,12,15-17). HBeAg pozitif olgularda reaktivasyon riski %20-50'dir. Yapılan bir çalışmada kemoterapi öncesi HBeAg pozitif 78 değişik malignensi nedeniyle tedavi olan grup incelenmiş (18). Olguların %44'ünde aminotransferaz düzeyleri artmış %19 olguda sebebin HBV reaktivasyonu olduğu bildirilmiştir (18). Risk özellikle lenfoma tedavisi gören genç, erkek cinsiyet, HBeAg pozitif olgularda daha fazla, tedavi öncesi HBV-DNA, bilirubin veya ALT düzeyleri arasında bir ilişki tespit edilememiştir. Antrasiklinlerin kullanılmasının ilave risk oluşturduğu görülmüştür (19).

Lenfoma için indüksiyon kemoterapisi alan 100 Çinli olgunun değerlendirildiği bir çalışmada (12) ise; HBeAg pozitif olan 27 olgunun %67'si ve HBeAg negatif olanların %14'ünde klinik hepatit geliştiği bildirilmiştir (12). HBeAg pozitif olguların 13'ünde alevlenme veya reaktivasyon gelişirken HBeAg negatif olguların sadece ikisinde bu durum görülmüştür. HBeAg pozitif olgularda, HBV reaktivasyonlu olguların %22'sinde sarılık, %4'ünde nonfatal karaciğer (KC) yetmezliği ve %4'ünde ölüm görülmüştür.

Kemik iliği transplantasyonu yapılan durumlarda da reaktivasyon bildirilmiştir (8,11). 23 HBeAg pozitif, 37 anti-HBs pozitif ve 77 HBV negatif toplam 137 olguyu içeren hematolojik hücre transplantasyonu çalışmasında; transplantasyondan ortalama 136 gün sonra %23 oranında hepatit geliştiği bildirilmiştir (11). HBV reaktivasyonu 32 olgunun 13'ünde görülmüştür. HBV reaktivasyonu HBeAg pozitif 23 olgunun %11'inde, HBeAg negatif 114 olgunun ise sadece 2'inde görülmüştür. Reaktivasyon için en önemli risk faktörü HBV-DNA > 10⁵ kopya/ml olarak tespit edilmiştir (11).

Her türlü kemoterapi rejimi potansiyel olarak HBV replikasyonuna yol açabilir, steroid içermeyen kemoterapi rejimleriyle risk azaltılabilir, çünkü glikokortikoidler reaktivasyon için risk faktörü olarak suçlanmaktadır (18).

Ritüksimab tedavisiyle hepatit alevlenmesi görülen birçok bildiri yayınlanmıştır, özellikle risk altındaki olgularda bu durum çok görülmektedir (19, 20). Ritüksimab tedavisiyle reaktivasyon HBsAg negatif fakat anti-HBc pozitif olgularda da bildirilmiştir (19, 21).

HBsAg pozitif, CD20 (+) diffüz large hücreli lenfoma olgusunda CHOP (siklofosfamide, vincristine, doksorubisin ve prednisone) yalnız ya da ritüksimabla kombine uygulanmış (19,20). CHOP ile tedavi edilen, HBsAg negatif, antiHBc pozitif 46 olgunun hiçbirisinde reaktivasyon görülmemiştir. CHOP + ritüksimabla tedavi edilen 21 olgunun 5'inde reaktivasyon bildirilmiştir. Ritüksimab kullanımı, erkek cins ve anti-HBs yokluğu HBV reaktivasyonu için prediktif olarak bulunmuştur.

Adalimumab veya İnfliksimabla Crohn Hastalığı Tedavisi

İnfliksimabla tedavi edilen Crohn hastalarında HBV reaktivasyonu izlenen vaka serileri bildirilmiştir. İnfliksimabla tedavi edilen HBsAg pozitif 3 olguyu içeren toplam 80 Crohn hastasının incelendiği çalışmada, infliksimab tedavisi kesildikten sonra 2 olguda ciddi hepatit ve bir olgudada ölüm meydana geldiği bildirilmiştir (22). Anti-HBs ve anti-HBc pozitif aminotransferaz düzeyleri normal 3 olguda ise reaktivasyon görülmemiştir. Benzer durum adalimumab için de düşünülebilir.

Anti-TNF alfa, Metotreksat ve Diğer Biyolojik Ajanlarla Tedavi Edilen Romatolojik Hastalıklar

Biyolojik ajanlarla tedavi edilen romatolojik hastalıklarda da hepatit alevlenmeleri bildirilmiştir. Romatoid artriti olan ve anti-tümör nekrozis faktör (TNF) ile tedavi edilen kronik HBV olguları değerlendirilmiştir (23-24).

- Metotreksate, özellikle ilaç kesilmesini takiben (25)
- Abatasept (26)
- Ustekinumab (27)

Sistemik çalışmalar olmadığı için her ajan için HBV reaktivasyonu insidansı tam olarak bilinmemektedir. Bu nedenle tedavi öncesi HBV taraması ve tüm HBsAg pozitif olgularda profilaktik antiviral önerilip önerilmeyeceği kesin değildir. Biyolojik ajan alacak olgularda tarama ve profilaktik antiviral tedavi önerilmektedir. Bir diğer seçenek ise hastaların çok yakından incelenmesi, karaciğer fonksiyon testlerinin ve HBV-DNA'nın sık takibi ve HBV reaktivasyonu durumunda acil antiviral tedavi başlanmasıdır.

Solid Organ Transplantasyonu

Solid organ transplantasyonu sonrası HBV reaktivasyonu görülen çok sayıda çalışma bildirilmiştir. Reaktivasyon sadece HBsAg pozitif olgularda değil aynı zamanda geçirilmiş HBV enfeksiyonu olan (anti-HBs/anti-HBc pozitif) olgularda da görülebilmektedir. Böbrek transplantasyonu olan HBsAg pozitif olgularda HBV replikasyonu morbidite ve mortalitede önemli bir nedendir. Karaciğer transplantasyonu sonrası viral süpresyonun başarısız olduğu ya da anti-HBc pozitif donörden organ alan olgularda HBV alevlenmesi ve reaktivasyonları görülmektedir. İnönü Üniversitesi Organ Nakli Enstitüsü'nde son on yılda yapılan yaklaşık 1100 olgunun 6 tanesinde anti-HBc pozitif donör organı kullanıldığı için postoperatif HBV reaktivasyonu görülmüştür (yayınlanmamış, kongrelerde bildiri olarak sunulmuştur).

Glukokortikoidler

Glukokortikoidler HBV replikasyonunu artırmaktadır. Viral replikasyonun artmasına rağmen serum transaminazları azalma eğilimindedir. Glukokortikoidlerin kesilmesi durumunda ise aminotransferazlar artarken viral replikasyon azalmaktadır (28). Aminotransferazların pik yaptığı dönem tedavi kesilmesinden 4 ile 6 hafta sonra görülür. Yapılan bir çalışmada lenfoma için steroidsiz kemoterapilerde HBV reaktivasyonu azalırken tümör cevabında da azalma meydana geldiği bildirilmiştir (18).

Bu olguların viral ve immünolojik durumları tam olarak anlaşılabilir. Viral replikasyondaki artış HBV genomundaki glukortikoide cevaplı elementlerin viral replikasyonu ve transkripsiyonel aktiviteyi stimüle etmesine bağlı olabilir (28). Planlanmış kısa süreli glukokortikoid tedavi (4-8 hafta) sonrası ani kesilme ile antiviral aktivite artışı planlanmıştır. Glukokortikoidlerin kesilmesini takiben görülen immün rebound'un artmış viral antijen ekspresyonuna cevap olarak oluşan artmış lenfosit aktivasyonu ve Th-1 immün cevap artışı ile ilgili olduğu düşünülmüştür (29). Bu immünolojik ayarlamaların antiviral tedavinin etkinliğinin artışına yol açacağı umulmuş ve bu durum interferon tedavisinde çok iyi incelenmiştir. Yapılan kontrollü çalışmalar böyle bir faydanın ancak hastaların ihmal edilecek kadar az bir kısmında etkili olacağını göstermiştir. Steroid sonrası alevlenmenin bazı olgularda ciddi hepatik dekompanseasyona yol açtığı bildirilmiştir. Dolayısıyla bu tedavi stratejisi artık kullanılmamaktadır.

Diğer Viruslarla Süperinfeksiyon

Kronik HBV taşıyıcılarında viral hepatit A, C, D veya E ile süperinfeksiyon ciddi hepatite hatta fulminan hepatite yol açmaktadır. Süperinfeksiyon durumu konağın immünolojik durumu ile yakından ilgilidir (30). Yapılan bir çalışmada HBsAg ve HBeAg pozitif 76 olguda meydana gelen alevlenmenin, çoğu hastada, spontan HBeAg serokonversiyonu oluşmasına bağlı olduğu bildirilmiştir. Anti-HBe pozitif olguların yarısında delta süperinfeksiyonu, %20'sinde akut non-A, non-B (HCV olabilir) virus infeksiyonu ve sadece %25 olguda HBV reaktivasyonu olduğu bildirilmiştir.

HIV Koinfeksiyonu

HBV alevlenmesi HIV infeksiyonu esnasında antiretroviral tedaviyle immunrekonstrüksiyon esnasında ve antiretroviral tedavinin kesilmesi esnasındaki anti-HBV aktivitesine bağlıdır. HIV koinfeksiyonu esnasındaki hepatit alevlenmesi ilaca bağlı karaciğer hasarına ve diğer hepatit virüsleri ile süperinfeksiyona bağlı olabilir.

REAKTİVASYONDA RİSK FAKTÖRLERİ

Risk faktörlerinin mekanizması tam olarak anlaşılammıştır.

HBsAg Pozitif Olgular

HBsAg pozitif olgularda reaktivasyonun görüldüğü durumlar

- Yüksek HBV-DNA düzeyi veya HBeAg pozitifliği
- Erkek cinsiyet
- Glikokortikoid kullanımı
- Ritüksimab kullanımı
- Hematolojik malignite tedavisi
- Kök hücre transplantasyonu veya kemik iliği transplantasyon tedavisi

HBsAg Negatif, anti-HBc Pozitif Olgular

- Ritüksimab kullanımı
- Hematolojik malignite tedavisi
- Kök hücre transplantasyonu veya kemik iliği transplantasyon tedavisi

PROFİLAKSİ (ÖNLEME)

HBV reaktivasyon riski olan olgularda profilaktik antiviral tedavinin etkinliği ile ilgili çok sayıda yayın mevcuttur (31-33).

En çok deneyim lamivudinledir. On dört çalışmanın metaanalizinde 275 kemoterapi alan olguya profilaktik olarak lamivudin verildiğinde, %80 oranında, HBV reaktivasyon riskini ve HBV'ye bağlı hepatit riskini azalttığı bildirilmiştir (34). Benzer şekilde 193 HBsAg pozitif ilaçsız kontrol ve 65 HBsAg pozitif hastada lamivudin (kemoterapiden en az bir hafta önce başlanmış) kullanılmış, lamivudin alan grupta reaktivasyon esnasında ciddi hepatit oranı kontrol grubuna göre daha düşük (%5'e karşın %25) bulunmuştur (35).

Bir diğer çalışmada ise HBsAg pozitif 30 lenfoma hastasında bir gruba profilaktik lamivudin verilmiş, diğer grupta ise serolojik olarak HBV reaktivasyon bulgusu görüldüğü ana kadar tedavi ertelenmiştir (36). Profilaksi grubunda reaktivasyon anlamlı oranda düşük (%0'a karşın %53) bulunmuştur. Lenfoma için kemoterapi alacak olgularda profilaktik lamivudin tedavisi ekonomik olarak maliyet etkin bulunmuştur (37).

Bir diğer çalışmada HBV'ye bağlı hepatosellüler kanser olan ve transarteriyel kemoembolizasyon yapılan 73 olgu incelenmiştir (38). Hastalar tedaviyle birlikte 100 mg/gün lamivudin veya izlem grubu olarak ikiye ayrılmıştır. Kontrol grubunda HBV'ye bağlı alevlenme tedavi grubuna göre çok daha yüksek oranda (%30'a karşın %39) görülmüştür. Kontrol grubundaki alevlenmelerin daha ciddi olduğu bildirilmiştir. HBV-DNA'nın 10⁴ kopya/ml'den yüksek olmasının alevlenme için bağımsız prediktör faktör olduğu görülmüştür.

Non-hodgkin lenfomadan dolayı kemoterapi alan ve HBV reaktivasyonu gelişen olgularda lamivudin tedavisi başlanan ve profilaktik lamivudin başlanan iki grup karşılaştırılmıştır (38). Profilaktik antiviral tedavinin reaktivasyonun sıklığı ve ciddiyetini azalttığı gösterilmiştir. İmmünesüpresif ilaç kullanım durumlarında preemtif tedaviyi değerlendiren kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır.

Profilaktik lamivudin kullanımı potansiyel olarak antiviral rezistan mutantların gelişimine yol açabilir. Profilaksi alan olguların çoğunda HBV-DNA düşük düzeylerde ve tedavi de kısa süreli olduğundan rezistans sık görülmemektedir (39). Son yıllarda tenofovir ve entekavir gibi etkinliği güçlü, direnç oranı çok düşük ilaçların bulunmasıyla lamivudin kullanımı maliyetin sınırlayıcı faktör olmadığı yerlerde terkedilmiştir.

Profilaktik tedavinin optimal süresi tam olarak belli değildir. Tedavi öncesi yüksek HBV-DNA olan olgularda uzun süreli tedavi, bunun dışındaki olgularda kemoterapi bittikten sonra 6 ay daha profilaktik antiviral tedavisi önerilmektedir. Ritüksimab

kullanan olgularda B hücre fonksiyonları uzun sürede geriye dönebildiğinden dolayı tedavi kesildikten sonra en az 6 ay profilaktik antiviral tedavi devam ettirilmelidir.

Profilaktik tedavi kesilen olguların doğal gidişi etraflıca çalışılmamıştır. Bu konudaki en geniş çalışma, kemoterapi öncesi lamivudin başlanan ve tedavi kesildikten sonra ortalama 3,1 ay devam edilen 46 olguyu içeren bir çalışmadır (40). HBV reaktivasyonu kemoterapi sonrası %24 olguda görülmüştür. Reaktivasyonun kemoterapi öncesi HBV-DNA düzeyi ile çok yakından ilgili (RR 16, %95, CI 3-87) olduğu bulunmuştur. HBV-DNA düzeyi >10⁴ (2000 IU/ml) olgularda reaktivasyon yaklaşık %50 iken, HBV-DNA düşük olgularda %10 bulunmuştur. HBeAg pozitif olgularda reaktivasyon HBeAg negatiflere göre yüksek (%46'ya karşın %17) bulunmuştur. Daha uzun süreli profilaksinin bu olgularda reaktivasyon oranını azaltacağıyla ilgili yeterli çalışma yoktur. İnönü Üniversitesi Gastroenteroloji ve Hematoloji Kliniği'nde bu konuda yapılan çalışmalarda uzun süreli profilaktik tedavide reaktivasyon oranının oldukça düşük olduğu izlenmiştir (yayınlanmamış veri).

TEDAVİ

HBV alevlenmesi, klinik ve serolojik bulguların varlığında karaciğer hastalığının diğer nedenleri varsa şüphelenilmelidir. HBV alevlenmesi durumunda antiviral tedaviyle klinik düzelmeye birçok çalışmada gösterilmiştir (41-43). Bundan dolayı alevlenme durumlarında mutlaka antiviral tedavi başlanmalıdır. Alevlenmeler spontan olarak düzelmekle birlikte klinik gidişi tahmin etmek her zaman mümkün olmayabilir. Bazen alevlenmeler gereksiz olarak tedavinin kesilmesine neden olabilir. Antiviral tedavi HBV ile ilgili alevlenme durumunda en kısa sürede başlanmalıdır, tedavi sarılık oluşmasına kadar geciktirilirse hepatik dekompanasyon oluşması önlenemeyecek ve profilaksi yetersiz kalacaktır (41). Hastalar karaciğer fonksiyon testleri ve protrombin zamanı açısından çok yakından izlenmelidir. Her ne kadar malignite hastalarında transplantasyon uygun olmayabilirse de ciddi alevlenmelerde hasta en kısa sürede transplantasyon yapılan bir merkeze gönderilmelidir (42).

MAJÖR TOPLULUK KILAVUZLARI

Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği

American Association For The Study of The Liver Diseases (AASLD)'nin 2009 kılavuzundaki öneriler şu şekildedir (44).

HBV açısından yüksek riskli hastalar immünsüpresif veya kemoterapiden önce HBsAg ve anti-HBc açısından test edilmelidir. HBV taşıyıcılarında immünsüpresif tedavi ya da kemoterapiden önce profilaktik antiviral tedavi başlanmalıdır. Yurt dışındaki birçok merkezde en güçlü antiviraller (Tenofovir ve entekavir) önerilmekte, ülkemizde ise lamivudin profilaksisi önerilmektedir.

Başlangıç HBV-DNA düzeyi <2000 IU/ml olan olgularda profilaksi kemoterapi veya immünsüpresif tedavi tamamlandıktan sonra en az 6 ay devam etmelidir. HBV-DNA düzeyi >2000 IU/ml olgularda ise tedavi immünkompetan hastalarda olduğu gibi mutlak sonuca ulaşıncaya kadar devam ettirilmelidir. Başlangıç HBV-DNA negatif olgularda lamivudin veya telbivudin tedavisi kısa süreli (<12 ay) olabilir. Uzun süreli tedavi yapılacak olgularda tenofovir veya entekavir tercih edilmelidir. Kemik iliğine süpresif etkisinden dolayı interferon tedavisinden kaçınılmalıdır.

Amerikan Klinik Onkoloji Derneği Kılavuzu

American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2010 yılında sitotoksik kemoterapi alacak olgularda HBV taramasıyla ilgili önerilerini yayınlamıştır (45). Bu rapora göre kanser olan veya sitotoksik immünsüpresif tedavi almakta olanlarda rutin HBV taramasının fayda ve zararları ile ilgili bilgilerin yeterli olmadığı belirtilmiştir.

Sonuç olarak ASCO HBV taramasının klinik olarak karar verileceğini belirtmektedir. Kronik HBV için yüksek riskli olgularda veya yüksek immünsüpresif tedavi planlanan durumlarda tarama önerilmektedir. Yüksek immünsüpresif tedavi hematolojik hücre transplantasyonu gibi durumlarda ve rituksimab tedavisi gibi durumları kapsamaktadır. Her ne kadar kontrollü çalışmalar yeterli olmasa da kronik HBV enfeksiyonu olanlarda antiviral tedavinin kemoterapiden önce başlaması, tedavi boyunca ve tedaviden sonra da devam ettirilmesi HBV reaktivasyon riskinde azalma sağlamaktadır. Tarama ve HBV enfeksiyon tedavisi kemoterapi başlayıncaya kadar geciktirilmemelidir.

Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği

The European Association for The Study of The Liver (EASL), kemoterapi veya immünsüpresif tedavi (biyolojik ajanlar dahil) alacak HBsAg pozitif kişilerde tedavi başlamadan önce HBsAg ve anti-HBc taramasını önermektedir (46).

ABD Ulusal Sağlık Enstitüsü

United States National Institutes of Health (NIH)'ın 2009 konsensus konferansında alınan kararda kanser kemoterapisi, immünsüpresif tedavi planlanan, solid organ veya kemik iliği transplantasyonu planlanan tüm olgular şu an ya da daha önce mevcut olan hepatitis B için (HBsAg ve anti-HBc) taranmalıdır (47).

HBsAg pozitif olgular HBV tedavisi açısından kemoterapi veya immünsüpresif tedavi başlanmadan önce taranmalı ve profilaktik tedavi başlanmalıdır. Tedavi altta yatan kronik HBV enfeksiyonu tedavi edilinceye kadar devam etmelidir. İnaktif HBsAg taşıyıcıları veya immüntolerans fazdaki olgulara immünsüpresif tedavi veya kemoterapi başlanmadan önce profilaktik antiviral tedavi başlanmalıdır.

HBsAg negatif anti-HBc pozitif olgularda eğer kemik iliği transplantasyonu, agrefis ya da uzun süreli kemoterapi planlanan olgularda antiviral tedavi verilmelidir. Profilaktik tedavi kemoterapi sonlandırıldıktan sonra en az 6 ay devam etmelidir.

ABD Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri

United States Centers for Disease Control and Prevention (CDC) immünsüpresif tedavi gereken durumlarda (kemoterapi, organ transplantasyonu için immünsüpresyon, romatolojik ya da gastroenterolojik hastalıkları için immünsüpresyon gereken durumlar) HBV enfeksiyon markerleri (HBsAg, anti-HBs ve anti-HBc) taranmasını önermektedir (48). HBsAg pozitif tüm olgular profilaktik antiviral tedavi almalıdır. HBsAg negatif, anti-HBc pozitif olgular karaciğer hastalığı yönünden çok yakından takip edilmelidir.

ÖZET ve ÖNERİLER

HBV için risk faktörü olan olgular immünsüpresif tedavi öncesi HBV açısından taranmalıdır (Grade 2A). EASL ve CDC uzun süreli immünsüpresif tedavi öncesi HBV riski taşıyan tüm bireylerin taranmasını önermektedir. Serolojik testler, HBsAg ve anti-HBc'yi kapsamlı, ileri tarama gereken olgularda ise HBeAg, anti-HBe ve HBsAg pozitif olgularda HBV-DNA'yı içermelidir.

Preemptif tedavi en iyi kemoterapi olgularında çalışılmıştır. Her ne kadar benzer sonuçlar, telbivudin, adefovir, entekavir ve tenofovirle elde edilse bile en çok lamivudin kullanılmıştır. Bu durumlarda kemik iliğine süpresif etkisinden ve hepatit alevlenmesi yapabileceğinden dolayı interferon kullanı-

mından kaçınılmalıdır. Planlanan tedavi 12 aydan uzun süreceksa profilaktik antiviral tedavide tercih tenofovir veya entekavir olmalıdır.

HBsAg pozitif olan ve kanser için immunoterapi, hepatoselüler kanser için intrahepatik arter kemoembolizasyonu, myelosüpresif kemoterapi, rituksimab veya steroid tedavisi planlanan durumlarda HBeAg ve HBV-DNA durumuna bakılmaksızın antiviral tedavi mümkün olan en kısa sürede başlanmalıdır (Grade 2A). Antiviral tedavinin faydası en çok lenfoma için rituksimab verilen ve hematopoetik kök hücre transplantasyonu yapılan olgularda görülmektedir.

Kemoradyoterapi alacak tüm HBsAg pozitif olgularda potansiyel immünsüpresyondan dolayı profilaktik antiviral tedavi önerilmektedir (Grade 2C). Tedavi kemoterapi sonlandırıldıktan sonra en az 6 ay devam etmelidir.

Başlangıç HBV-DNA seviyesi >2000 IU/ml olanlarda tedavi başarılı sonuç elde edilinceye kadar devam ettirilmelidir. Rituksimab alanlarda tedavi kesildikten sonra en az 12 ay profilaktik antiviral tedavi devam ettirilmelidir. Birçok çalışmada lamivudin kullanılmış olmasına rağmen, entekavir ve tenofovir gibi yeni ilaçlar daha etkin ve direnç oranı daha düşük olduğundan HBV-DNA negatif olanlar hariç diğer olgularda ve uzun süre tedavi planlananlarda tercih edilmelidir.

Serolojik olarak HBV maruziyeti tam olmayan olgularda preemtif tedavinin faydası kesin değildir. Bu olgular serum HBV-DNA düzeyleri tespit edildiğinde veya hepatit alevlenmesinin erken tanınabilmesi için yakından takip edilmeli ve tetkikler yapılmalıdır.

HBsAg negatif, anti-HBc pozitif olgularda HBV reaktivasyon riski yüksek olduğundan preemtif tedavi önerilmektedir (rituksimab veya steroid içeren kemoterapi rejimi alanlar ve hematolojik malignensi tedavisi veya hematopoetik kök hücre transplantasyon hazırlığı yapılan olgular) (Grade 2C).

Crohn hastalığı için veya romatoid artrit için infliksimab alan veya uzun süreli steroid alan olgularda da reaktivasyon oluştuğu bildirilmiştir. Direkt veriler olmamakla beraber anti-TNF tedavi alacak HBsAg pozitif olgularda ve uzun süreli immünsüpresif tedavi gerektiren olgularda profilaktik antiviral tedaviler önerilmektedir (Grade 2C).

İmmünsüpresif tedavi verilirken HBV'ye bağlı hepatit alevlenmesi düşünülen HBsAg pozitif olgularda da profilaktik antiviral tedavi önerilmektedir (Grade 2B).

KAYNAKLAR

1. Gupta S, Govindarajan S, Fong TL, Redeker AG. Spontaneous reactivation in chronic hepatitis B: patterns and natural history. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12: 562-8.
2. Lok AS, Lai CL, Wu PC, et al. Spontaneous hepatitis B e antigen to antibody seroconversion and reversion in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 1987; 92: 1839-43.
3. Dao DY, Hynan LS, Yuan HJ, et al. Two distinct subtypes of hepatitis B virus-related acute liver failure are separable by quantitative serum immunoglobulin M anti-hepatitis B core antibody and hepatitis B virus DNA levels. *Hepatology* 2012; 55: 676-84.
4. Lok AS, Lai CL. Alpha-Fetoprotein monitoring in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection: role in the early detection of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1989; 9: 110-5.
5. Liaw YF, Tai DI, Chen TJ, et al. Alpha-fetoprotein changes in the course of chronic hepatitis: relation to bridging hepatic necrosis and hepatocellular carcinoma. *Liver* 1986; 6: 133-7.
6. Lok AS, Lai CL. Acute exacerbations in Chinese patients with chronic hepatitis B virus (HBV) infection. Incidence, predisposing factors and etiology. *J Hepatol* 1990; 10: 29-34.
7. Perrillo RP. Acute flares in chronic hepatitis B: the natural and unnatural history of an immunologically mediated liver disease. *Gastroenterology* 2001; 120:1009.
8. Dhédin N, Douvin C, Kuentz M, et al. Reverse seroconversion of hepatitis B after allogeneic bone marrow transplantation: a retrospective study of 37 patients with pretransplant anti-HBs and anti-HBc. *Transplantation* 1998; 66: 616-9.
9. Jang JW, Choi JY, Bae SH, et al. Transarterial chemo-lipiodolization can reactivate hepatitis B virus replication in patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2004; 41: 427-35.
10. Lau GK, Leung YH, Fong DY, et al. High hepatitis B virus (HBV) DNA viral load as the most important risk factor for HBV reactivation in patients positive for HBV surface antigen undergoing autologous hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2002; 99: 2324-30.
11. Lok AS, Liang RH, Chiu EK, et al. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study. *Gastroenterology* 1991; 100: 182-8.
12. Markovic S, Drozina G, Vovk M, Fidler-Jenko M. Reactivation of hepatitis B but not hepatitis C in patients with malignant lymphoma and immunosuppressive therapy. A prospective study in 305 patients. *Hepatology* 1999; 46: 2925-30.
13. Yeo W, Chan PK, Zhong S, et al. Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: a prospective study of 626 patients with identification of risk factors. *J Med Virol* 2000; 62: 299-307.
14. Yeo W, Lam KC, Zee B, et al. Hepatitis B reactivation in patients with hepatocellular carcinoma undergoing systemic chemotherapy. *Ann Oncol* 2004; 15: 1661-6.
15. Hoofnagle JH, Dusheiko GM, Schafer DF, et al. Reactivation of chronic hepatitis B virus infection by cancer chemotherapy. *Ann Intern Med* 1982; 96: 447-9.
16. Lau JY, Lai CL, Lin HJ, et al. Fatal reactivation of chronic hepatitis B virus infection following withdrawal of chemotherapy in lymphoma patients. *Q J Med* 1989; 73: 911-7.
17. Thung SN, Gerber MA, Klion F, Gilbert H. Massive hepatic necrosis after chemotherapy withdrawal in a hepatitis B virus carrier. *Arch Intern Med* 1985; 145: 1313-4.
18. Cheng AL, Hsiung CA, Su IJ, et al. Steroid-free chemotherapy decreases risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in HBV-carriers with lymphoma. *Hepatology* 2003; 37: 1320-8.
19. Yeo W, Chan TC, Leung NW, et al. Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. *J Clin Oncol* 2009; 27:605-11.
20. Evens AM, Jovanovic BD, Su YC, et al. Rituximab-associated hepatitis B virus (HBV) reactivation in lymphoproliferative diseases: meta-analysis and examination of FDA safety reports. *Ann Oncol* 2011; 22: 1170-80.
21. Ji D, Cao J, Hong X, et al. Low incidence of hepatitis B virus reactivation during chemotherapy among diffuse large B-cell lymphoma patients who are HBsAg-negative/ HBcAb-positive: a multicenter retrospective study. *Eur J Haematol* 2010; 85: 243-50.
22. Esteve M, Saro C, González-Huix F, et al. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut* 2004; 53: 1363-5.
23. Michel M, Duvoux C, Hezode C, Cherqui D. Fulminant hepatitis after infliximab in a patient with hepatitis B virus treated for an adult onset still's disease. *J Rheumatol* 2003; 30: 1624-5.
24. Lee YH, Bae SC, Song GG. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in rheumatic patients with hepatitis core antigen (HBV occult carriers) undergoing anti-tumor necrosis factor therapy. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31: 118-21.
25. Ito S, Nakazono K, Murasawa A, et al. Development of fulminant hepatitis B (precore variant mutant type) after the discontinuation of low-dose methotrexate therapy in a rheumatoid arthritis patient. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 339-42.
26. Germanidis G, Hytiroglou P, Zakalka M, Settas L. Reactivation of occult hepatitis B virus infection, following treatment of refractory rheumatoid arthritis with abatacept. *J Hepatol* 2012; 56: 1420-1.
27. Navarro R, Vilarrasa E, Herranz P, et al. Safety and effectiveness of ustekinumab and antitumor necrosis factor therapy in patients with psoriasis and chronic viral hepatitis B or C: a retrospective, multicentre study in a clinical setting. *Br J Dermatol* 2013; 168: 609-16.
28. Chou CK, Wang LH, Lin HM, Chi CW. Glucocorticoid stimulates hepatitis B viral gene expression in cultured human hepatoma cells. *Hepatology* 1992; 16: 13-8.
29. Liaw YF, Tsai SL, Chien RN, et al. Prednisolone priming enhances Th1 response and efficacy of subsequent lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000; 32: 604-9.
30. Chu CM, Liaw YF, Pao CC, Huang MJ. The etiology of acute hepatitis superimposed upon previously unrecognized asymptomatic HBsAg carriers. *Hepatology* 1989; 9: 452-6.
31. Ahmed A, Keeffe EB. Lamivudine therapy for chemotherapy-induced reactivation of hepatitis B virus infection. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 249-51.
32. Dai MS, Wu PF, Lu JJ, et al. Preemptive use of lamivudine in breast cancer patients carrying hepatitis B virus undergoing cytotoxic chemotherapy: a longitudinal study. *Support Care Cancer* 2004; 12: 191-6.
33. Lau GK, Yiu HH, Fong DY, et al. Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy. *Gastroenterology* 2003; 125: 1742-9.
34. Loomba R, Rowley A, Wesley R, et al. Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. *Ann Intern Med* 2008; 148: 519-28.

35. Yeo W, Chan PK, Ho WM, et al. Lamivudine for the prevention of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B s-antigen seropositive cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22: 927-34.
36. Saab S, Dong MH, Joseph TA, Tong MJ. Hepatitis B prophylaxis in patients undergoing chemotherapy for lymphoma: a decision analysis model. *Hepatology* 2007; 46: 1049-56.
37. Jang JW, Choi JY, Bae SH, et al. A randomized controlled study of pre-emptive lamivudine in patients receiving transarterial chemo-lipiodolization. *Hepatology* 2006; 43: 233-40.
38. Hsu C, Hsiung CA, Su JJ, et al. A revisit of prophylactic lamivudine for chemotherapy-associated hepatitis B reactivation in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized trial. *Hepatology* 2008; 47: 844-53.
39. Pelizzari AM, Motta M, Cariani E, et al. Frequency of hepatitis B virus mutant in asymptomatic hepatitis B virus carriers receiving prophylactic lamivudine during chemotherapy for hematologic malignancies. *Hematol J* 2004; 5: 325-8.
40. Hui CK, Cheung WW, Au WY, et al. Hepatitis B reactivation after withdrawal of pre-emptive lamivudine in patients with haematological malignancy on completion of cytotoxic chemotherapy. *Gut* 2005; 54: 1597-603.
41. Liao CA, Lee CM, Wu HC, et al. Lamivudine for the treatment of hepatitis B virus reactivation following chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 2002; 116: 166-9.
42. Clark FL, Drummond MW, Chambers S, et al. Successful treatment with lamivudine for fulminant reactivated hepatitis B infection following intensive therapy for high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 1998; 9: 385-7.
43. Picardi M, Selleri C, De Rosa G, et al. Lamivudine treatment for chronic replicative hepatitis B virus infection after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21: 1267-9.
44. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009; 50: 661-2.
45. Artz AS, Somerfield MR, Feld JJ, et al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: chronic hepatitis B virus infection screening in patients receiving cytotoxic chemotherapy for treatment of malignant diseases. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3199-202.
46. European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012; 57: 167-85.
47. Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B. *Hepatology* 2009;49(5 Suppl):S156-65.
48. Weinbaum CM, Williams I, Mast EE, et al. Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *MMWR Recomm Rep* 2008;57(RR-8):1-20.



Tübaj (1904), Georges Chicotot
(*l'Assistance Publique Müzesi'nin izniyle kopyalanmıştır, Paris ve SIPA Press, Fransa*).