

# İmmünsüpresif hastalarda hepatit B virüs tarama sıklığı ve gerçek yaşam verileri

## Hepatitis B virus screening frequency and real life data in immunosuppressive patients

Bahar Engin,<sup>1</sup> Süleyman Günay,<sup>2</sup> Ömer Burçak Binicier,<sup>2</sup> Gözde Derviş Hakim,<sup>2</sup>  
Coşkun Yıldız,<sup>2</sup> Zehra Betül Paköz<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup>Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, İzmir, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmada immünsüpresif tedavi alan hastalarda hepatit B virüsü (HBV) tarama ve uygun tedaviye yönlendirilme oranlarının incelenmesi amaçlandı.

**Hastalar ve yöntemler:** Çalışmamızda Aralık 2015 - Mayıs 2016 tarihleri arasında farklı immünsüpresif tedaviler alan 445 hasta tarandı. Hastaların tedavi başlanmadan önce hepatit B yüzey antijeni (HbsAg), hepatit B yüzey antikoru (AntiHBs) ve hepatit B core protein antikoru (AntiHBcIgG) tarama oranları ve tarama sonuçlarına göre profilaksi veya aşıya yönlendirilme oranları retrospektif olarak incelendi.

**Bulgular:** Yüz üç hastanın HbsAg, AntiHBs ve AntiHBcIgG değerlerinin tam olarak tarandığı, 213 hastanın ise hiç taranmadığı saptandı. Elli sekiz hastada HBV ile karşılaşmamış ve sadece sekiz hastaya aşı önerilmişti. AntiHBcIgG pozitif hastalarda ise 31 hastadan sadece üç hastaya profilaksi önerilmişti. İmmünsüpresif tedavi alan hastalarda, HBV tarama ve uygun korunma yöntemlerine yönlendirilme oranları düşük bulundu.

**Sonuç:** Hepatit B virüsü tedavisi ile ilgilenen derneklerin, kemoterapi ve biyolojik tedavi uygulayan derneklerle yakın işbirliği ile ortak eğitim toplantıları düzenlenmesi ve bu programlarla HBV konusunda farkındalık yaratılması önerilen çözümler arasındadır.

**Anahtar sözcükler:** Sitotoksik kemoterapi; Hepatit B; immünsüpresyon; tarama; steroid.

### ABSTRACT

**Objectives:** This study aims to examine the ratio of hepatitis B virus (HBV) screening and appropriate treatment recommendation in patients receiving immunosuppressive therapy.

**Patients and methods:** Between December 2015 and May 2016, we screened 445 patients who received different immunosuppressive therapies. We retrospectively examined the patients' hepatitis B surface antigen (HbsAg), hepatitis B surface antigen (AntiHBs) and hepatitis B core protein antibody (AntiHBcIgG) screening ratios and the ratio of recommendation of prophylaxis or vaccination, according to the scan results prior to the therapy.

**Results:** While the HbsAg, AntiHBs and AntiHBcIgG values of 103 patients were fully screened, we found that 213 patients not to have been scanned at all. Fifty-eight patients did not have HBV and only eight patients were recommended vaccination. In AntiHBcIgG positive patients, only three out of 31 patients were recommended prophylaxis. We found that the ratio of screening for HBV and directing to appropriate prevention methods were low in patients receiving immunosuppressive therapy.

**Conclusion:** It is among the proposed solutions that the associations dealing with hepatitis B virus treatment should be in close cooperation with associations that apply chemotherapy and biotherapy to organize joint training meetings and to raise awareness of HBV with these programs.

**Keywords:** Cytotoxic chemotherapy; Hepatitis B; immunosuppression; scanning; steroid.

Hepatit B virüsü (HBV) tüm dünyada yaygın bir enfeksiyondür.<sup>[1]</sup> Tüm dünyada yaklaşık 250 milyon insanın hepatit B yüzey antijeni (HBSAg) pozitif olduğu düşünülmektedir.<sup>[1,2]</sup> Hastalık seyri heterojenite göstermekle birlikte

immünsüpresif tedavi alan hastalarda, HBV bağışıklığı ortadan kalkabilmekte ve immün süprese dönemde HBV deoksiribonükleik asit (DNA) düzeyi artış göstermektedir. İmmünsüpresif tablo ortadan kalktıktan sonra HBV

**Geliş tarihi:** 13 Temmuz 2016 **Kabul tarihi:** 29 Eylül 2016

**İletişim adresi:** Dr. Bahar Engin, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, 35120 Yenişehir, Konak, İzmir, Türkiye.  
Tel: 0554 - 353 09 28 e-posta: baharengin90@yahoo.com

reaktivasyonu görülebilmekte, asemptomatik seyirden fulminan hepatite uzanan geniş klinik spektrum ile hastalarda morbidite ve mortalite nedeni olmaktadır.<sup>[3-5]</sup> Özellikle T ve B lenfosit fonksiyonlarının baskılandığı steroid, rituksimab kullanımı, kemik iliği nakli gibi durumlar HBV reaktivasyonu veya akut HBV enfeksiyonu açısından yüksek riskli olarak kabul edilmektedir.<sup>[6]</sup> Tüm hastalara, immünsüpresif tedavi öncesi HBsAg, hepatit B core protein antikor (Anti-HBcIgG), hepatit B yüzey antijeninin antikor (AntiHBs), hepatit C virus antikor (AntiHCV) ve insan edinsel immün yetmezlik virüs antikor (AntiHIV) taraması yapılması önerilmektedir.<sup>[6]</sup> Hepatit B açısından seronegatif hastalar, mümkünse tedavi öncesi aşılama yönlendirilmelidir.<sup>[4,5,7]</sup> İmmünsüpresyon nedeni ile bu hastalar immün yanıt oluşturabilmek için yüksek doz ve ek aşı dozlarına ihtiyaç duyabilmektedir. HBsAg pozitif hastalara, HBV DNA düzeylerine ve genotipe bakılmaksızın preemptif tedavi önerilmektedir. Yüksek viral yüke sahip olanlar için nükleozid analogları gibi potent ajanlar tercih edilmelidir. Hepatit B virüsü DNA düşük saptanmış ise lamivudin ilk tercih edilecek ilaçtır. Hepatit B virüsü açısından seropozitif hastalara, AntiHBs ve Anti-HBcIg pozitif olsa bile kemoprofilaksiye yönlendirilmesi önerilir. AntiHBcIgG pozitif hastalarda HBV DNA düzeyi yüksek HBsAg pozitif hasta gibi takip ve tedavi edilmelidir. Hepatit B virüs DNA düşük, doğal bağışıklı hastalar maksimum 1-3 aylık periyotlar ile HBV DNA ve alanin aminotransferaz (ALT) takibine alınmalıdır. HBsAg negatif ve Anti-HBcIgG pozitifliği olan olgularda HBV DNA pozitifliğinde kemik iliği nakli veya rituksimab tedavisi alacak hastalarda ise preemptif tedavi önerilmelidir. İmmünsüpresif tedavi bitiminden sonra tedaviye en az 12 ay devam edilmelidir.<sup>[8]</sup> Hepatit B'ye bağlı aktif karaciğer hastalığı var ise genel hepatit B tedavi ilkelerine uyulmalıdır.<sup>[9,10]</sup> Tüm kılavuzlar ışığında sağlık hizmetine erişimde ve hasta takibinde engeller olduğu göz önünde bulundurulursa koruyucu hekimlik prensiplerinin optimal düzeyde uygulanması ve hepatit B ile karşılaşmış bireylerin uygun tedaviye yönlendirilmeleri önem kazanmıştır.

Yapılan çalışmalarda hepatit serolojisinin taraması ve takibi konusunda eksikler yaşandığı görülmüştür.<sup>[8,11]</sup> Çalışmamızda, kliniğimizde sekiz

aylık süre içinde immünsüpresif tedavi nedeni ile takipli hastalarda tedavi öncesi tarama ve tedavilere yönlendirilme sıklıkları konusunda gerçek yaşam verileri sunmayı amaçladık.

## HASTALAR VE YÖNTEMLER

Aralık 2015 - Mayıs 2016 tarihleri arasında; rituksimab, biyolojik ajan veya sitotoksik kemoterapi alan hastalar çalışmaya dahil edildi. Tedavi öncesi dönemde veya tedavi sırasında HBsAg, AntiHBs ve anti-HBcIgG açısından yapılan incelemeler tarama olarak kabul edildi. İmmünsüpresif tedavi öncesi her üç parametrenin bakıldığı hastalar tam taranmış, üç parametreden en az biri bakılmayan hastalar eksik taranmış, üç parametrenin de bakılmadığı hastalar ise hiç taranmamış olarak kabul edildi.

Her üç parametrenin de tam bakıldığı hastalar arasında, HBsAg pozitif (+) hastalar HBV taşıyıcısı olarak kabul edildi ve bu hastaların ilgili branşlara yönlendirilip profilaksi veya tedavi başlanıp başlanmadığı araştırıldı. HBsAg negatif, antiHBcIgG pozitif hastalar; AntiHBs pozitif veya negatifliğine bakılmaksızın HBV'ye karşı doğal bağışıklık kazanmış olarak kabul edildi. Bu hastaların immünsüpresif tedavi öncesi ilgili branşlara profilaksi amaçlı yönlendirilip yönlendirilmediği araştırıldı. Tarama sırasında HBsAg ve AntiHBcIgG negatif olup AntiHBs pozitif saptanan hastalar aşı olarak kabul edildi. Her üç parametrenin de negatif saptandığı hastalar, hepatit B ile hiç karşılaşmamış naif hastalar olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan 445 hastanın 301'inin sitotoksik kemoterapi, 67'sinin sadece monoklonal antikor tedavisi, 57'sinin sitotoksik kemoterapi ile monoklonal antikor tedavisi, 20'sinin rituksimab tedavisi aldığı saptandı (Tablo 1).

Hastaların 213'ünün (%47.8) hepatit açısından hiç taranmadığı, 129'unun (%28.9) eksik tarandığı (HBsAg veya anti HBcIgG bakılmamış); 103'ünün (%23.3) (HBsAg, anti-HBcIgG ve AntiHBs) ise tam olarak tarandığı saptandı.

Sitotoksik kemoterapi alan 31 hastanın HBsAg ve anti-HBcIg'si negatif idi, bunlardan sadece dört hastaya aşı önerilmişti. Bu grupta 18 hastada anti-HBcIgG + saptanmış ve sadece

**Tablo 1.** İmmünsüpresif tedavi alan olguların, tedavi alt gruplarına göre taranma oranları

Alt grup/taranma durumu	Tam tarama		Eksik tarama		Tarama yapılmamış		Toplam	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Sitotoksik kemoterapi	58		99		144		301	
Sitotoksik kemoterapi+monoklonal antikor	14		8		35		57	
Monoklonal antikor	26		9		32		67	
Ritüksimab	5		13		2		20	
<i>Toplam</i>	103	23.1	129	29	213	47.9	445	100

**Tablo 2.** İmmünsüpresif tedavi öncesi tam tarama yapılan hastaların, tedavi alt gruplarına göre immunité durumu

	Karşılaşmamış		Aşılı	Anti-HBcIgG +		Akut HBV+	Toplam
	Aşı önerilmiş	Aşı önerilmemiş		Profilaksi var	Profilaksi yok		
Sitotoksik kemoterapi	4	27	7	2	17	1	58
Sitotoksik kemoterapi + monoklonal antikor	0	8	1	1	3	1	14
Monoklonal antikor	4	12	3	0	8	0	27
Ritüksimab	0	3	2	0	0	0	5
<i>Toplam</i>	8	50	13	3	28	2	104

Anti-HBcIgG: Hepatit B core protein antikorü; HBV: Hepatit B virüs.

iki hastaya profilaksi önerilmişti. Bir hastanın tedavi sırasında akut HBV enfeksiyonu geçirdiği saptandı (Tablo 2).

Sitotoksik + monoklonal antikor tedavisi alan 14 hasta ideal olarak tam taranmıştı. Bir hasta aşılı saptanmış, bir hasta tedavi sırasında akut HBV enfeksiyonu geçirmiş ve sadece bir hastaya da aşı önerilmişti.

Monoklonal antikor tedavisi alan 26 hasta ideal olarak tam taranmıştı (HBsAg ve anti-HBcIgG).

Ritüksimab tedavisi alan sadece beş hasta ideal olarak tam taranmıştı.

## TARTIŞMA

Hepatit B virüsü, immünsüpresif hastalarda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir.<sup>[6]</sup> Güncel kılavuzlarda, HBV açısından naif hastalara, mümkünse tedaviden önce çift doz aşı önerilmektedir.<sup>[5]</sup> Çalışmamızda naif hastaların sıklığı fazla olmakla birlikte bu hastaların aşılama yönlendirilme oranlarında ciddi düşüklük saptandı.

Hepatit B reaktivasyonu, HBsAg pozitif veya AntiHBcIgG pozitif bireylerde; HBV-DNA'da hızla

yükselme, ALT'de yükselme, sarılık ve karaciğer yetmezliği gibi klinik bulgularla seyreden ölümcül bir tablodur.<sup>[12,13]</sup> İmmünsüpresif tedavi alan kronik HBV hastaları veya HBV ile enfekte kişilerin %20-50'sinde HBV reaktivasyonu geliştiği çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir.<sup>[5,14]</sup> Çalışmamızda, taranan 445 hasta içinden iki hastada akut HBV enfeksiyonu saptandı. Bu durum, immünsüpresif olan hastaların kliniğinin silik olabilmesi nedeni ile tanı atlanmış olabileceğini düşündürmekle birlikte progresyon konusunda yeterli veri toplanmadığı için optimal değerlendirme yapılamamıştır.

Sonuç olarak, kemoterapi ve biyolojik ajan tedavisi alan hastalarda ideal taranma oranları çok düşük çıkmıştır. İdeal olarak taranan hastalarda da profilaksi ya da aşı yönlendirilmeleri eksiktir. Biyolojik tedavi alan hastalarda güvenlik uygulama formuna rağmen taranma ve korunma yöntemlerine yönlendirilme oranları tam değildir. Hepatit B virüsü tedavisi ile ilgilenen derneklerin, kemoterapi ve biyolojik tedavi uygulayan derneklerle yakın işbirliği ile ortak eğitim toplantılarının düzenlenmesi ve bu programlarla HBV konusunda farkındalık yaratılması önerilen çözümler arasındadır.

**Çıkar çakışması beyanı**

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

**Finansman**

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

**KAYNAKLAR**

1. Ludwig E, Cohen N, Papanicolaou GA, Seo SK. Screening and Prevention of Hepatitis B Virus Reactivation During Chemotherapy. *Oncology (Williston Park)* 2015;29. pii: 214806.
2. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine* 2012;30:2212-9.
3. Karadağ Ö, Kaşifoğlu T, Özer B, Kaymakoğlu S, Kuş Y, İnanç M ve ark. Romatolojik hastalarda biyolojik ilaç kullanımını öncesi (viral) hepatit tarama kılavuzu. *RAED Dergisi* 2015;7:28-32.
4. Kim DK, Bridges CB, Harriman KH. Advisory committee on immunization practices recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older-United States, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015;64:91-2.
5. 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.
6. Law MF, Ho R, Cheung CK, Tam LH, Ma K, So KC, et al. Prevention and management of hepatitis B virus reactivation in patients with hematological malignancies treated with anticancer therapy. *World J Gastroenterol* 2016;22:6484-500.
7. Yeo W, Johnson PJ. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. *Hepatology* 2006;43:209-20.
8. Ramirez J, Duddempudi AT, Sana MM, Hasan SS, de Los Santos M, Song J, et al. Screening for hepatitis B in patients with lymphoma. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2015;28:438-42.
9. Castéra L, Bernard PH, Le Bail B, Foucher J, Trimoulet P, Merrouche W, et al. Transient elastography and biomarkers for liver fibrosis assessment and follow-up of inactive hepatitis B carriers. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:455-65.
10. Lubel JS, Angus PW. Hepatitis B reactivation in patients receiving cytotoxic chemotherapy: diagnosis and management. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:864-71.
11. Day FL, Link E, Thursky K, Rischin D. Current hepatitis B screening practices and clinical experience of reactivation in patients undergoing chemotherapy for solid tumors: a nationwide survey of medical oncologists. *J Oncol Pract* 2011;7:141-7.
12. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009;50:661-2.
13. Yeo W, Chan PK, Zhong S, Ho WM, Steinberg JL, Tam JS, 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. Türkiye Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi; 2015.