

## Romatolojik hastalarda biyolojik ilaç kullanımı öncesi (viral) hepatit tarama kılavuzu

### Guideline of the viral hepatitis screening before biologic agents use in patients with rheumatic diseases

Ömer Karadağ<sup>1</sup>, Timuçin Kaşifoğlu<sup>1</sup>, Birol Özer<sup>2</sup>, Sabahattin Kaymakoglu<sup>3</sup>, Yeşim Kuş<sup>4</sup>, Murat İnanç<sup>1</sup>, Gökhan Keser<sup>1</sup>, Sedat Kiraz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Türkiye Romatoloji Derneği; <sup>2</sup>Türk Gastroenteroloji Derneği; <sup>3</sup>Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği; <sup>4</sup>Bristol Myers Squibb İlaçları, Kıdemli Medikal Müdür, İstanbul

Biyolojik ilaçlar, hastalık gelişimi sürecinde rol alan immün veya genetik mediyatörlerden birini spesifik olarak hedef alan ilaçlardır.<sup>[1]</sup> Bu ilaçlar Romatoloji’de özellikle dirençli hastalarda önemli tedavi alternatifleri olmuştur.<sup>[2]</sup> Biyolojik ilaçlar [tümör nekrozis faktör (TNF) inhibitörleri, rituksimab, tosilizumab, abatasept, tofasitinib] hastalık aktivitesini etkin şekilde baskılamaktadırlar. Buna karşın hedefe yönelik moleküller oldukları için latent tüberküloz (TB) reaktivasyonu, hepatit B virüs (HBV) reaktivasyonu ve demiyelinizan hastalıklar gibi çeşitli yan etkilere neden olabilmektedir.<sup>[3]</sup> Bu nedenle biyolojik tedavi öncesi hastaların belirli hastalıklar açısından taranması ve özellikle latent TB veya HBV açısından gerektiğinde profilaktik tedavi uygulanması önerilmektedir.

HBV parenteral, vertikal, seksüel ve horizontal yolla bulaşır. Dünya nüfusunun üçte bir nüfusu HBV ile enfekte olmuştur.<sup>[4]</sup> Halen tüm dünyada 240 milyon kişinin HBV taşıyıcısı olduğu tahmin edilmektedir. HBV’nin bulaştığı yaşa göre değişen oranlarda, HBV enfeksiyonu kronikleşmektedir (6 aydan uzun süreli HBsAg pozitifliği). Hastanın HBV taşıyıcısı olarak kalma oranları vertikal bulaşmadan sonra %95, adölesan çağıdaki bulaşmadan sonra %15-20, erişkin yaşta bulaşmadan sonra %4-5 civarın-

dadır. Hepatit C virusu (HCV) parenteral, vertikal ve seksüel yolla bulaşan bir RNA virusudur. Dünya nüfusunun 185 milyondan fazlasının halen HCV ile enfekte olduğu hesaplanmaktadır.<sup>[5,6]</sup> HCV, bulaşmadan sonraki 6 ay içinde hastaların %30-50’sinde vücuttan atılmakta, buna karşılık %50-70’inde ise enfeksiyon kronikleşmektedir.

Ülkemizde HBV ve HCV prevalans çalışması sonuçlarına göre HBV taşıyıcılığı oranı %3.9, HBV ile karşılaşma oranı %30.4 ve anti-HCV pozitifliği %0.9 olarak bulunmuştur.<sup>[7]</sup> Romatoid artrit ve ankilozan spondilit hastalarında HBV ve HCV sıklığı da prevalans çalışmasıyla benzer bulunmuştur.<sup>[8]</sup>

Romatolojik hastalıklarda hastalık modifiye edici veya biyolojik ilaç kullanımı ile HBV ve HCV reaktivasyonu gelişebilmektedir.<sup>[9,10]</sup> İnaktif HBsAg taşıyıcısı veya iyileşmiş HBV enfeksiyonlu birinde HBV DNA’nın negatiften pozitifleşmesi veya >1 log<sub>10</sub> IU/mL artışı ± HBeAg reversiyonu ve ALT’nin 5 katı yüksekliği ile karakterli aktif nekroinflamatuvar karaciğer hastalığının ortaya çıkmasına ‘**HBV reaktivasyonu**’ denir. Serum ALT seviyesinin bazalin 2-3 katından fazla, HCV RNA seviyesinin de ≥1 log’dan fazla artması durumunda **HCV reaktivasyonundan** bahsedilir. HBV ve HCV reaktivasyonu bazen

#### İletişim / Correspondence:

Doç. Dr. Ömer Karadağ. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı, Ankara.

e-posta: omerk@hacettepe.edu.tr

**Çıkar çakışması / Conflicts of interest:** Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir. / No conflicts declared.

www.raeddergisi.org  
doi:10.2399/raed.15.40085  
Karekod / QR code:



fibrozan kolestatik hepatit formunda olabilir. İlâveten daha önceden HBV'ye maruz kalan ve bağışıklık kazanan hastalarda immunsupresif kullanımı sonrası reaktivasyon geliştiği de rapor edilmektedir. HBV enfeksiyonu geçiren her hastanın hepatositlerindeki nukleusta HBV'nin replikasyonu sırasında şablon vazifesi gören "covalent closed circular DNA" (cccDNA) bulunur. cccDNA üzerindeki immün kontrol ortadan kalktıkça HBV replikasyonu artan seviyelerde yeniden başlar. Öte yandan okült hepatit B virüs enfeksiyonunun bulunduğu durumlarda da reaktivasyon riski yüksektir.<sup>[11]</sup> HBsAg negatif kişilerde çok düşük titrelerde (<200 IU/ml) serumda, lenfatik sistem hücrelerinde ve/veya karaciğer dokusunda HBV DNA'nın pozitif bulunmasına **okült HBV enfeksiyonu** denir.

Bu kılavuz Türkiye'de biyolojik ilaç verilmesi planlanan romatoloji hastalarında viral hepatitler açısından tedavi öncesi tarama ve gerekiyorsa bu yönden takip önerilerini kapsamaktadır. Bu kılavuz biyolojik DMARD'lar için hazırlanmakla birlikte, hedefe yönelik DMARD'lar ve orta-yüksek doz kortikosteroid (>7.5 mg prednizolon/gün eşdeğeri) için de kullanılması tavsiye edilir. Birden fazla immunsupresif kullanımında reaktivasyon riskinin daha yüksek olacağı da göz önünde bulundurulmalıdır.

HBV reaktivasyon riski yönünden hastalar HBV serolojisi ve kullanılacak immunsupresif rejime göre dört gruba ayrılırlar: çok yüksek, yüksek, orta ve düşük riskliler.<sup>[10,12]</sup>

1. Çok yüksek riskli (reaktivasyon riski >%20) hastalar: HBsAg(+)/Anti-HBc(+) olup rituksimab (RTX), ofatumumab alanlar.
2. Yüksek riskli (reaktivasyon riski %11–20) hastalar:
  - HBsAg(-)/Anti-HBc(+) olup rituksimab, ofatumumab alanlar.
  - HBsAg(+)/Anti-HBc(+) olup antrasiklin deriveleri (doksorubisin, epirubisin) ve >10 mg prednizolon  $\geq$ 4 hafta kullananlar.
3. Orta derecede (reaktivasyon riski %1–10) riskli hastalar:
  - HBsAg(+)/Anti-HBc(+) veya HBsAg(-)/Anti-HBc(+) olup anti-TNF ajanlar (etanersept, adalimumab, sertolizumab, infliksimab) alanlar, T hücre ko-stimulasyon inhibitörü (abatasept), IL-12/IL-23 inhibitörü (ustekinumab), integrin inhi-

bitörleri (natalizumab, vedolizumab) ve tirozin kinaz inhibitörleri (imatinib, nilotinib) alanlar

- HBsAg(+)/Anti-HBc(+) olup <10 mg prednizolon  $\geq$ 4 hafta kullananlar;
  - HBsAg(-)/Anti-HBc(+) olup da antrasiklin deriveleri (doksorubisin, epirubisin) ve >10 mg prednizolon  $\geq$ 4 hafta kullananlar.
4. Düşük riskli (reaktivasyon riski <%1) hastalar:
- HBsAg(+) veya HBsAg(-)/anti-HBc(+) olup da azatioprin, 6-merkaptopurin, metotreksat, intra-artiküler steroid, herhangi bir dozda kortikosteroidi  $\leq$ 1 hafta kullananlar;
  - HBsAg (-)/anti-HBc tot (+) olup da <10 mg prednizolon  $\geq$ 4 hafta kullananlar.

American Gastroenterology Association (AGA) 2015 klavuzunda yüksek ve orta derecede riskli hastalarda rutin oral antiviral profilaksi önerilirken, düşük riskli hastalarda rutin profilaksi önerilmez.<sup>[10]</sup>

HBV taraması biyolojik tedavi planlanan tüm hastalara yapılmalıdır. HBV ile ilgili ilk tarama testlerine göre hastalar beş gruba ayrılır (**Tablo 1**).

HCV taraması ise tüm hastalara değil, özellikle **Tablo 2**'de belirtilen hastalara yapılmalıdır.

## Romatolojik Hastalarda Biyolojik İlaç Kullanımı Öncesi (Viral) Hepatit Tarama Önerileri

Toplam öneri sayısı on olup, ilk sekiz tanesi HBV, son iki tanesi HCV taraması ile ilgilidir.

### Öneri 1

Biyolojik tedavi (TNF inhibitörleri, RTX, tosiluzumab, abatasept, tofasitinib) öncesi tüm hastalara mutlaka hepatit B virüsü taraması yapılmalıdır. Bu taramada HBsAg, Anti HBs ve Anti HBc total bakılmalıdır. Daha önceden tarama yapılmamışsa hasta görüldüğü anda taranmalıdır.

### Öneri 2

Tüm hepatit B göstergeleri negatif olan hastalara (**Grup 1**) HBV aşısının ilk dozu mümkünse tedavi başla-

**Tablo 1.** Viral hepatit taramasına göre hasta grupları.

	HBsAg	Anti-HBs	Anti-HBc total
Grup 1. HBV seronegatifler	-	-	-
Grup 2. Aşı ile bağışıklananlar	-	+	-
Grup 3. Geçirilmiş HBV enfeksiyonlular	-	-	+
Grup 4. Kronik HBV enfeksiyonlular	+	-	+
Grup 5. İlyeşmiş HBV enfeksiyonlu-Doğal bağışıklıklar	-	+	+

madan önce yapılmalıdır. İmmünesupresif tedavi alan hastalarda aşı yanıtı düşük olduğu için,<sup>[13]</sup> aşılanmanın 0., 1., 2. ve 6. aylarda çift doz (2 erişkin doz HBV aşısı birden) olarak yapılması önerilir.

### Öneri 3

Grup 2'deki hastalar önceden aşılandır (HBsAg-, Anti-HBs+, Anti-HBc tot-). Anti-HBs titresi  $\geq 100$  IU/ml ise koruyucu olduğundan ek bir işlem gerekmemektedir, biyolojik tedavi başlanabilir. Ancak anti-HBs  $< 100$  IU/ml ise çift doz, tek uygulama halinde aşı önerilir, biyolojik tedavi başlanabilir.

### Öneri 4

Tarama testleri HBsAg+, anti HBs-, anti HBc tot+ olan hastalar (Grup 3) devam eden HBV enfeksiyonlu-kronik HBV enfeksiyonlu olarak adlandırılır. Bu aşamada karaciğer hastalığı için değerlendirme amaçlı HBeAg, anti-HBe, HBV DNA, anti-Delta tot, karaciğer fonksiyon testleri yapılır ve ultrasonografi ile karaciğer görüntülenir. Bu hastalara antiviral profilaksi gereklidir. İdeali bu aşamada hepatolojik değerlendirilmesinin yapılmasıdır.

- HBV DNA titresi ne olursa olsun genetik bariyeri yüksek ve potent olan oral antiviraller (entekavir 0.5 mg ve tenofovir 245 mg, günde 1 tablet) ile profilaksiye başlanır. Profilaksiye immunosupresiflerden tercihan 2 hafta önce ya da en geç eş zamanlı başlanmalıdır.<sup>[12]</sup>
- Tedavi süresi, kronik B hepatiti olanlar için HBsAg negatifleşinceye kadar olmalıdır. Koruyucu amaçlı oral antiviraller, immünesupresif ve/veya biyolojik tedavi sonlandırıldıktan sonra 6–12 ay daha sürdürülmelidir. Rituksimab ve ofatumumab gibi B lenfositlerine yönelik ilaç kullanılan durumlarda profilaksiye mutlaka tedavi bitiminden 12 ay sonrasında kadar devam edilmelidir.

### Öneri 5

Tarama testleri HBsAg-, anti-HBs-, anti-HBc tot+ olan hastalar (Grup 4) geçirilmiş HBV enfeksiyonludur. Ancak bu hastalarda okült enfeksiyon açısından HBV DNA bakılmalıdır.

- HBV DNA pozitif ise antiviral tedavi 4. öneriye uygun olarak başlanmalıdır. HBV DNA negatif ise aşılanma yukarıdaki önerilere uygun olarak yapılmalıdır.
- HBV DNA negatif olan grupta 1–6 ay arası aralıklarla ortalama üç ayda bir HBV DNA bakılmalıdır. HBV DNA pozitifleşirse antiviral tedavi başlanır.
- Eğer hastaya rituksimab ve ofatumumab verilecekse HBV DNA negatif olsa bile anti-viral profilaksi uygulanmalıdır.

### Öneri 6

Tarama testleri HBsAg-, anti-HBs+, anti-HBc tot+ olan hastalar (Grup 5) iyileşmiş HBV enfeksiyonlu-doğal bağışık olarak adlandırılır. Bu gruptaki hastalarda HBV DNA bakılır.

- HBV DNA pozitif ise yukarıdaki öneriler doğrultusunda anti-viral profilaksi verilir.
- HBV DNA negatif ise, anti-HBs titresi  $< 100$  IU/ml ise çift doz rapel aşı yapılır.
- Anti-HBs titresi antiviral profilaksi için karar verdirici bir gösterge değildir.
- HBV DNA negatif olanlarda HBV DNA testi 1–6 ay arası aralıklarla, ortalama 3 ayda bir tekrarlanır. HBV DNA pozitifleşirse antiviral profilaksi başlanır.
- Eğer hastaya RTX ve ofatumumab verilecekse HBV DNA negatif olsa bile anti-viral profilaksi uygulanmalıdır.

### Öneri 7

Oral antiviral başlanan hastalar 3–6 ayda bir takip edilir. Önceden lamivudin ile antiviral profilaksi başlanan hastalarda HBV DNA pozitifleşmesi durumunda, ilaç direnci açısından sorgulanmalı ve tenofovir geçilmelidir.

### Öneri 8

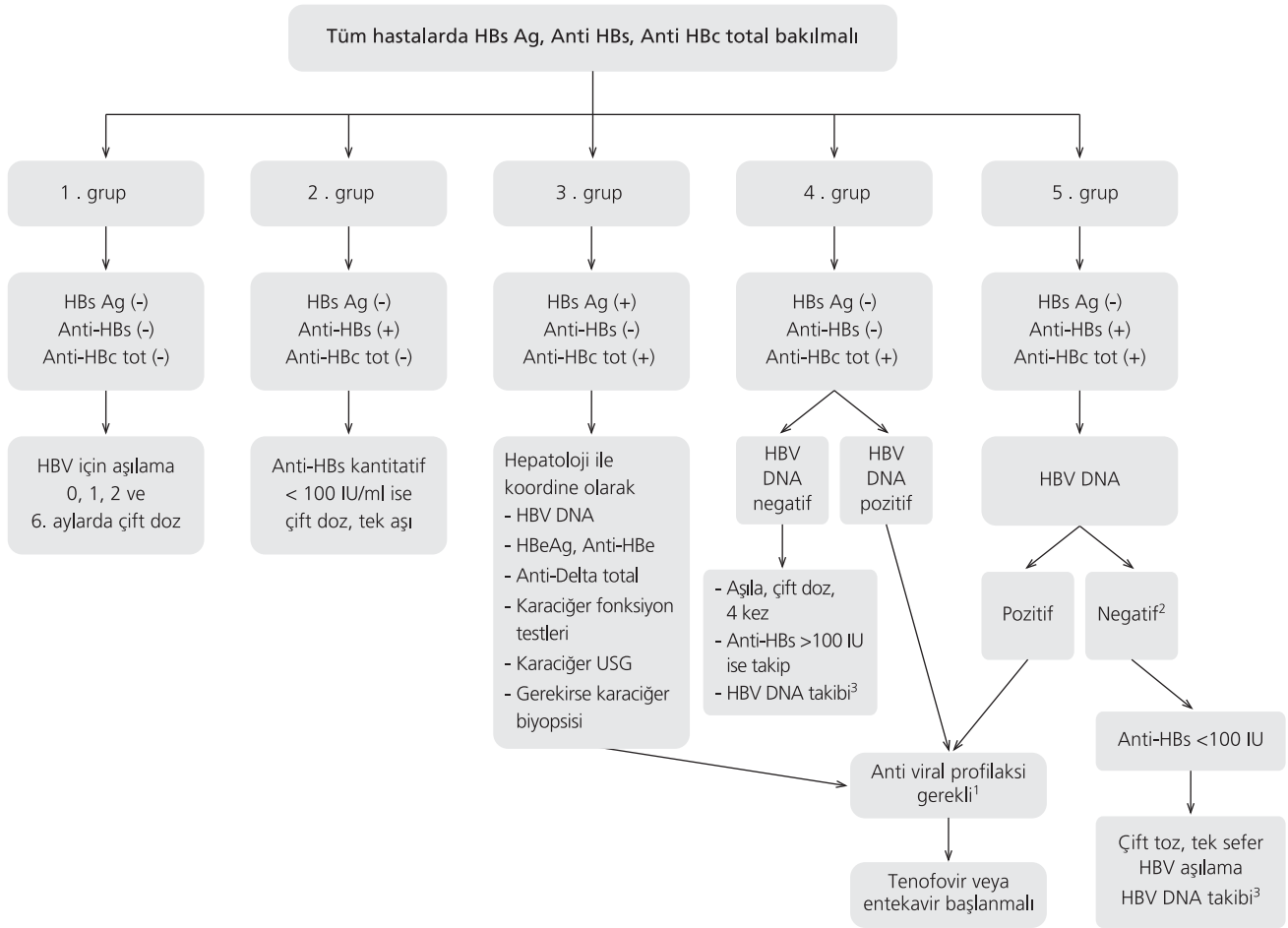
Anti-HCV testi HCV enfeksiyonu için risk grubundan olan kişilerde bakılmalıdır (Tablo 2). Ancak RTX alacak tüm hastalarda anti-HCV taraması yapılmalıdır.

### Öneri 9

Anti HCV pozitif bulunan kişilerde HCV RNA bakılmalıdır.

**Tablo 2.** HCV enfeksiyonu için tarama yapılacak hastalar.

<b>Riskli davranışlarda bulunanlar</b> IV ve intranazal madde bağımlıları
<b>Riske maruz kalanlar</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Hemodiyaliz hastaları</li><li>• Dövme yaptırınlar</li><li>• HCV'li kanla temas riskindeki güvenlik personeli ile sağlık çalışanları</li><li>• HCV pozitif anneden doğanlar</li><li>• 1994'den önce kan-kan ürünü transfüzyonu yapılanlar, cerrahi girişim geçirenler</li></ul>
<b>Diğer durumlar</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• HIV pozitifler</li><li>• Aminotransferaz yüksekliği veya kronik karaciğer hastalığı tanısıyla tetkik edilenler</li></ul>



<sup>1</sup>Tedavi süresi kronik B hepatiti (karaciğer hastalığı) olanlarda HBs Ag negatifleşinceye kadardır, karaciğer hastalığı olmayanlarda anti viral tedaviye immünespresif ve/veya biyolojik tedavi sonlandıktan sonra 6-12 ay devam edilmelidir (rituksimab, ofatumumab tedavilerinde mutlaka 12 ay sonrasına kadar).

<sup>2</sup>RTX verilecekse HBV DNA (-) olsa bile antiviral profilaksi verilmelidir.

<sup>3</sup>HBV DNA 1-6 ayda bir, ortalama 3 ayda bir tekrarlanır.

**Şekil 1.** TNF inhibitörü, rituksimab, tosilizumab, abatasept gibi biyolojik DMARD veya hedefe yönelik DMARD veya >7.5 mg/gün prednizolon başlanacak hastalarda HBV için öneriler.

- HCV RNA negatif ise üç ay sonra test tekrarlanmalıdır.
- Anti HCV ve HCV RNA pozitif bulunanlarda HCV genotipi tayin edilmeli ve karaciğer hastalığı yönünden değerlendirme yapılmalıdır.
- HCV RNA pozitif hastalarda, TNF inhibitörü içeren tedaviler genellikle hastalığı kötüleştirmez, takip altında kullanılabilir. RTX içeren rejimler tercih edildiğinde hastalar HCV reaktivasyonu açısından yakın izlenmelidir.
- Biyolojik ilaç başlanan HCV RNA pozitif hastalarda ayda bir ALT, AST ve 3 ayda bir HCV RNA testleri tekrarlanmalıdır. HCV reaktivasyonu durumunda (ALT seviyesinde  $\geq 3$  kat artış ve HCV RNA titresin-

de  $\geq 1$  log artış) immünespresif tedavinin sonlandırılması düşünülmelidir.<sup>[14,15]</sup>

## Öneri 10

HCV reaktivasyonunu önlemeye yönelik profilaktik bir tedavi yoktur. Ancak yakın gelecekte ülkemizde de kullanıma girecek olan direkt etkili antiviral ilaç kombinasyonlarından ibaret (hepsi oral tedaviler: sofosbuvir + ledipasvir, paritaprevir-ritonavir + ombutasvir + dasabuvir, sofosbuvir + simeprevir, sofosbuvir + daclatasvir, daclatasvir + asunaprevir, sofosbuvir + ribavirin) rejimlerle kür olan bir hastalık olması dolayısıyla, ilaçlara kontrendikasyonun bulunmadığı her durumda tedavi yapılabilecektir. ma yapılmamışsa hasta görüldüğü anda taranmalıdır.

## Kaynaklar

1. Staren ED, Essner R, Economou JS. Overview of biological response modifiers. *Semin Surg Oncol* 1989;5:379–84.
2. Kavanaugh AF. Anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody therapy for rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1998;24:593–614.
3. Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam JL, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014;73:529–35.
4. Winthrop KL, Calabrese LH. Let the fog be lifted: screening for hepatitis B virus before biological therapy. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1701–3.
5. 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.
6. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 2015;61:77–87.
7. Tozun N, Ozdogan OC, Cakaloglu Y, et al. A nationwide prevalence study and risk factors for hepatitis A, B, C and D infections in Turkey. The 61th Annual Meeting, The American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), 789, Boston, MA, USA, 2010.
8. Yilmaz N, Karadag O, Kimyon G, et al. Prevalence of hepatitis B and C infections in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis: a multicenter countrywide study. *Eur J Rheumatol* 2014;1:51–4.
9. Jansen TL, Mulder CJJ, Rheumatology meets hepatology in 2012: a clinician's guideline for TNF inhibitors in hepatitis B/C virus carriers. *Expert Opin Biol Ther* 2012;12:391–3.
10. Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, Lim JK, Falck-Ytter YT. American gastroenterological association institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology* 2015;148:215–9.
11. Raimondo G, Filomia R, Maimone S. Therapy of occult hepatitis B virus infection and prevention of reactivation. *Intervirology* 2014;57:189–95.
12. Di Bisceglie AM, Lok AS, Martin P, et al. Recent US Food and Drug Administration warnings on hepatitis B reactivation with immune-suppressing and anticancer drugs: just the tip of the iceberg? *Hepatology* 2015;61:703–11.
13. 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.
14. Mahale P, Kontoyiannis DP, Chemaly RF, et al. Acute exacerbation and reactivation of chronic hepatitis C virus infection in cancer patients. *J Hepatol* 2012;57:1177–85.
15. Pompili M, Biolato M, Miele L, Grieco A. Tumor necrosis factor-alpha inhibitors and chronic hepatitis C: a comprehensive literature review. *World J Gastroenterol* 2013;19:7867–73.