



ARAŞTIRMA / RESEARCH

İmmünsüpresif hastalarda HBV reaktivasyonunun önlenmesi için tenofovir alafenamid profilaksisi: çok merkezli bir çalışma

Tenofovir alafenamid prophylaxis for the prevention of HBV reactivation in immunosuppressed subjects: a multicenter study

Şebnem Şenol Akar¹, Ufuk Sönmez², Tuna Demirdal³, Pınar Şen³, Deniz Özer¹, Sabri Atalay⁴, Deniz Akyol⁵, Çiğdem Mermutluoğlu⁶, Mustafa Kemal Çelen⁶, Tansu Yamazhan⁵, Hüsnü Pullukçu⁵

¹Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Manisa, Turkey

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir, Turkey

³İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Turkey

⁴Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir, Turkey

⁵Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Turkey

⁶Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, Turkey

Cukurova Medical Journal 2022;47(1):446-454

Abstract

Purpose: Reactivation of hepatitis B may be prevented by antiviral therapy in immunosuppressed high risk patients. Entecavir (ETC) and tenofovir disoproksil fumarat (TDF) have been used for a long time and recently introduced tenofovir alafenamid (TAF) seems to be a good alternative with rare side effects. This multicentered study with a large patient population aimed to investigate the effectiveness of tenofovir alafenamid (TAF) in immunosuppressed subjects.

Materials and Methods: The records of six training and research hospitals between January 1, 2019 and September 30, 2021 were retrospectively reviewed, and patients who were started antiviral prophylaxis for hepatitis B and followed up for at least 6 months while under immunosuppressive therapy were included in the study. Risk groups were determined according to the immunosuppressive treatment or chemotherapy they received, as well as hepatitis B serology, and were examined in terms of the presence of hepatitis B reactivation and its side effects.

Results: The mean age of patients was found as 62.5±29. Out of 148 patients, 85 (57.4%) received TAF, 63 (42.6%) received either Entecavir (ETC) or tenofovir disoproksil fumarat (TDF). The majority (83.1%) was found as HBsAg (-) antiHBc (+) and 16.9% was HBsAg (+). HBV DNA was traced in 36% of chronic HBV patients. Most

Öz

Amaç: İmmünsüpresif tedavi altındaki yüksek riskli hastalarda hepatit B reaktivasyonu antiviral profilaksi ile önenebilir. Antiviral seçiminde entekavir (ETC) veya tenofovir disoproksil fumarat (TDF) uzun zamandır kullanılabilmekteyken yakın zamanda kullanıma giren tenofovir alafenamid (TAF) güvenli yan etki profili ile iyi bir alternatif olmuştur. Bu çok merkezli geniş hasta sayılı çalışmada immünsüpresif hasta grubunda tenofovir alafenamidin (TAF) etkinliği ve güvenliği araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Altı eğitim ve araştırma hastanesinin 1 Ocak 2019- 30 Eylül 2021 arasındaki kayıtları retrospektif olarak incelenerek immünsüpresif tedavi altında iken hepatit B için antiviral profilaksi başlanan ve en az 6 ay süre ile takip edilen hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Aldıkları immünsüpresif tedavi veya kemoterapiye ayrıca hepatit B serolojilerine göre risk grupları belirlenmiş, hepatit B reaktivasyon varlığı ve yan etkileri yönünden incelenmiştir.

Bulgular: Yaş ortalaması 62.5±29 yıl olan 148 hastanın 85'i (%57.4) TAF, 63'ü (%42.6) tenofovir disoproksil fumarate (TDF) veya entekavir (ETC) ile profilaksi almaktaydı. %83.1'i HBsAg (-) antiHBc (+) %16.9'u HBsAg (+) olarak bulundu; kronik HBV'li hastaların %36 sının HBV DNA'sı saptanabilir düzeyin üzerindeydi. Çoğu (%69.6) hematolojik bir malinite nedeni ile immünsüpresif alırken %89.2'sinin aldığı tedavi yüksek riskli ilaç grubunda

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Şebnem Şenol Akar, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Manisa, Turkey, E-mail: sebsenol@yahoo.com
Geliş tarihi/Received: 26.01.2022 Kabul tarihi/Accepted: 14.03.2022

of the patients (69.6%) were receiving immunosuppressives for treatment of a haematologic malignancy and 89.2% was in the high risk treatment group. There was no difference between TAF and the other drugs in terms of risks. Reactivation was not seen in any of the treatment groups.

Conclusion: TAF is as effective as TDF and ETC when used for prophylaxis in immunosuppressed HBV patients. Side effects on kidney and bone are not seen in TAF treatment groups which will probably play a role in preferring this new drug.

Keywords: tenofovir alafenamide, hepatitis B prevention and control, immunosuppressive agents

idi. Riskler açısından TAF ve diğer tedavileri alanlar arasında farklılık yoktu. Tedavi gruplarının hiçbirinde reaktivasyon ya da yan etkiye rastlanmadı.

Sonuç: Kronik HBV tedavisinde olduğu gibi immünsüpresif tedavi alan bireylerde HBV reaktivasyonunun önlenmesinde de TAF en az TDF ve ETC kadar etkindir. TDF nin böbrek ve kemik yan etkilerinin TAF da görülmemesinin etkin ve güvenli bu tedavi seçeneğini immünsüpresif hastalarda öne çıkaracağını düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: tenofovir alafenamid, hepatit B önlem ve kontrol, immünsüpresif ajanlar

GİRİŞ

Ölenebilir bir hastalık olan hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu açısından ülkemiz orta derecede endemik bölgeler arasında sayılır ve 18 yaş üstü bireylerde Hepatit B virüs yüzey antijeni (HBsAg) pozitifliğinin %4 ve hepatit B “core protein” antikor (anti-HBc) pozitifliğinin %31 olduğu bildirilmiştir¹⁻³.

Hem HBsAg hem de anti-HBc pozitif hastaların immünsüpresif tedaviye maruz kaldıklarında yüksek oranda HBV re-aktivasyonu (HBVr) riski taşıdıkları bilinmektedir. Bu hastalarda immün kontrolün kaybı HBV replikasyonunda artışla kendini gösterir. HBV enfeksiyonunun durumu ve immünsüpresyonun ağırlığı ve süresi HBVr kliniğinin ağırlığını belirler. HBVr subklinik olabileceği gibi fulminan hepatitle de sonuçlanabilir⁴. Ülkemizde sadece 3 milyon civarında kişinin HBsAg taşıyıcısı olduğu tahmin edilmektedir. Hastaların sadece %12’sinin bu durumdan haberdar olduğu bilindiğinden ve HBsAg / anti HBsAg antikor (anti-HBs) saptanamayan hastaların varlığı da hesaba katıldığında bu sayı çok daha yükselmektedir³. Günümüz hekimliğinde ilerleyen tıbbi teknoloji sayesinde hem kanser kemoterapileri hem de immünsüpresif veya biyolojik ajanlar ile yapılan malinite, romatolojik hastalıklar, inflamatuvar barsak hastalıklarının tedavileri; organ ve kemik iliği nakilleri nedeniyle daha sık karşılaştığımız immün sistemi baskılanmış hastaların reaktivasyondan göreceği hasarı tahmin etmek güç değildir. Ülkemizde immünsüpresif hastalar hepatit B mortalite ve morbiditeleri açısından hala son derece hassas bir konumda olduklarından bu tedaviler öncesinde gerekli taramaların yapılması önemlidir^{4,5}.

İmmünsüpresif tüm HBsAg pozitif hastaların HBV enfeksiyonu için tedavi ya da profilaksi almaları gereklidir. HBsAg-negatif, anti-HBc-pozitif kişiler için ise HBVr için yüksek risk taşıyanlarda profilaksi gerekliliği doğar⁴⁻⁷. Sayıları giderek artan

immünsüpresif ilaçlar ile çok sayıda hastanın HBVr açısından riskli olup olmadığı konusunda güncel bilgilere ihtiyaç duyulmaktadır. Bununla birlikte rehberlerin kiminde HBVr açısından orta riskli hastalarda yakın monitörizasyonu incelemesi “hangi hastaya ne zaman profilaksi” çelişkisini ortaya çıkarmaktadır^{7,8}. Tablo 1’de immünsüpresif ilaçlar, risk grupları ve profilaksi önerileri verilmiştir.

Profilaksiye ideal olarak immünsüpresif tedavinin en az 2-4 hafta öncesinde başlanması ve son dozundan sonra en az altı ay daha devam etmesi önerilir. Özellikle rituksimab gibi ajanlarda ve anti kanser tedavilerde HBVr olasılığı yüksektir profilaksinin kişinin immün toparlanmasından sonra 12 aya uzatılması önerilmektedir^{9,10}. Ülkemizden yapılan bir çalışma, B hücrelerini etkileyen ve çok çeşitli endikasyonlarda kullanılan bir immünsüpresif olan rituksimab tedavisi alan hastalarda yetersiz HBV taraması ve profilaksi yaklaşımının ölüm gibi ciddi komplikasyonları arttırdığını bildirmektedir⁹. Entekavir ve tenofovir HBVr profilaksisinde ilk seçenek ilaçlardır, profilaksi için kullanıldığında tek doz seçenekleri vardır. Tedavi seçimi hasta bazında yapılmalıdır. Önceden lamivudinle tedavi öyküsü olan hastalarda tenofovir tercih edilmesi önerilmektedir¹⁰⁻¹². Tenofovir disoproksil fumarat (TDF) uzun yıllardır HIV ve HBV enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan nükleotid analogu revers transkriptaz inhibitörüdür. Tenofovir alafenamid (TAF) ise çok daha düşük dozlarda TDF kadar antiviral etki gösteren bir ön ilaçtır, tek doz seçeneği vardır. TAF’ın plazmada daha stabil olması ve aktif metabolitlerini hepatositlere daha etkili şekilde ulaştırması, daha düşük dozlarda TDF ile benzer etkinlik sağlar. Böylelikle tenofovir sistemik maruziyet azalır. Renal toksisite ve iskelet sistemi ile ilgili yan etkiler açısından TAF daha emniyetlidir. İmmünsüpresif ve genellikle çoklu ilaç kullanımı nedeni ile bu hastaları özellikle renal ve iskelet sistemi yan etkilerinden korumak

oldukça önemlidir^{13,14}. Ülkemizde önce belirli kısıtlamalarla SGK ödeme kapsamına alınan TAF, 2020 yılı Haziran ayından bu yana HBV enfeksiyonu için tedavi endikasyonu olan her hastada kullanılabilir.

Kılavuzlarda TAF, ETC ve TDF ile birlikte kronik HBV enfeksiyonu tedavisinde ilk aşamada önerilen

oral antivirallerdendir^{10,17}. Ancak literatürde profilaksisteki etkinliği ile ilgili veri sınırlıdır. Bu çalışmada retrospektif olarak immünsüpresif hastalarda HBV enfeksiyonu profilaksisinde kullanılan TAF ile diğer rejimlerin etkinliğinin ve yan etkilerinin karşılaştırılması planlanmıştır.

Tablo 1 Hastaların hepatit serolojileri ve immünsüpresif tedavilerine göre reaktivasyon açısından risk durumları ve profilaksi önerileri ^{7,8,18,19}

	HBsAg (+)	HBsAg(-)/anti-HBc(+)
Yüksek risk \geq %10	B hücre tüketen ajanlar: Ritüksimab Alemtuzumab Ofatumumab Kortikosteroidler: günlük yüksek doz >1 ay	
Öneri	Profilaksi başlanır	
Orta risk %1-10	TNF α^* inhibitörleri: Etanercept Adalimumab Sertolizumab İnfliksımab Sitokin ya da integrin inhibitörleri: Abatasept Ustekinumab Natalizumab Vedolizumab Tosilizumab Tirozin kinaz İnhibitörleri: Imatinib Nilotinib	B hücre tüketen ajanlar: Ritüksimab Alemtuzumab Ofatumumab
Öneri	Profilaksi başlanabilir ya da HBV DNA negatifse yakın monitörizasyon yapılabilir	HBV DNA negatifse yakın monitörizasyon yapılır
Düşük risk \leq %1	Geleneksel immünsüpresif ajanlar: Azatiyoprin 6-merkaptopurin Metotreksat Kortikosteroidler: Intra-artiküler 1 haftadan daha az herhangi bir oral doz	TNF α^* inhibitörleri: Etanercept Adalimumab Sertolizumab İnfliksımab Sitokin ya da integrin inhibitörleri: Abatasept Ustekinumab Natalizumab Vedolizumab Tosilizumab Tirozin kinaz İnhibitörleri: Imatinib Nilotinib Geleneksel immünsüpresif ajanlar: Azatiyoprin 6-merkaptopurin Metotreksat Kortikosteroidler: Intra-artiküler 1 haftadan daha az herhangi bir oral doz
Öneri	Profilaksi başlanabilir ya da HBV DNA negatifse yakın monitörizasyon yapılır	HBV DNA negatifse yakın monitörizasyon yapılır

*TNF α : tümör nekrozis faktör alfa

GEREÇ VE YÖNTEM

Örnekleme

Çalışma altı eğitim ve araştırma hastanesinin (alfabetik sıra ile; Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi'ne bağlı İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi) Enfeksiyon Hastalıkları polikliniklerinin 1 Ocak 2019- 30 Eylül 2021 arasındaki kayıtları retrospektif olarak incelenerek yapılmıştır. Çalışmada olgu seçimi yapılmamış, belirtilen süreç içinde polikliniğe başvuran ve immünsüpresif tedavi nedeni ile ETC, TDF veya TAF ile hepatit B profilaksisi için tedavi başlanan ve tedavi başlangıcının üzerinden en az 6 ay geçen bütün hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. HIV, kronik HBV nedeni ile bu ilaçları alan kişiler çalışmaya dahil edilmemiştir. Olgular çalışmaya dahil edildikleri birimin adının ilk harfleri kullanılarak tanımlanmış (DÜ-1, KÇÜ-1 gibi), isimleri TC kimlik numaraları vb veriler birimler arasında paylaşılmamıştır. Veriler hazırlanan ortak bir Excell formuna çalışmaya dahil edildiği birimde kaydedilmiştir. Çalışmanın veri analizinden sorumlu ekibi tarafından tüm Excellformları verileri birleştirilerek kaydedilmiştir.

Uygulama

Malin, inflamatuvar veya otoimmün hastalıklar nedeni ile immünsüpresif tedavi öncesi hepatit B profilaksisi gerekliliği açısından enfeksiyon hastalıkları polikliniğine yönlendirilen ve profilaktik tedavi başlanan, en az 6 ay profilaktik tedavi almış olan, 18 yaş üzeri hastaların tümü çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların tedavi öncesi hepatit B ile ilgili serolojik göstergeleri taranarak HBsAg (+) hastalar ve HBsAg (-) / anti-HBc(+) hastalar olmak üzere iki grupta tanımlanmıştır. Yine hastane kayıtlarından, aldıkları immünsüpresif tedavi veya kemoterapiye göre yüksek, orta veya düşük olarak sınıflanmıştır. Sınıflama kriterleri tablo 1 de verilmiştir^{18,19}. Bunların dışında yaş, cinsiyet, immünsüpresif tedavi almasını gerektiren hastalık, profilaksi başlandığındaki glomerüler filtrasyon hızı (GFR), alanin amino transferaz (ALT) düzeyi saptanarak, ALT düzeyi için her hastanenin kendi normal değerlerini esas alması ve normal ve yüksek olarak bildirmesi istenmiştir. HBV DNA miktarı, kayıtlardan, profilaksi başlangıcında, üçüncü, altıncı ayı ve birinci yılında

ayrıca immünsüpresif tedavi bittikten sonra olmak üzere taranmış, hastalarda bakılan HBV DNA miktarıyla tedavi sırasında reaktivasyon yaşanıp yaşanmadığı çalışma ekibince hazırlanan excell tablosuna kaydedilmiştir. HBV DNA tüm merkezlerde RT PCR yöntemi ile bakılmakta olup birimi IU/ ml olarak alınmıştır.

HBVr HBV DNA'nın immünsüpresif tedavi sırasında artışı (> 1 log₁₀ IU/ ml), önceden HBeAg pozitifliği bulunmayan hastada HBeAg pozitifleşmesi veya önceden HBsAg pozitifliği bulunmayan hastada HBsAg pozitifleşmesi olarak tanımlanmıştır. HBV DNA takibi yapılamayan ve serolojik olarak ters serokonversiyon görülmeyen durumlarda da ALT seviyesinde 3 kat ve üzerinde artışın olması ayrıca herhangi bir hepatik yetmezlik bulgusunun olması HBVr olarak tanımlandı.

Çalışmaya HBVr bağlı hepatik yetmezlik dışında herhangi bir nedenle 6 aydan önce kaybedilen veya takipten çıkan hastalar alınmamıştır. Bunun dışında çalışma grubundan çıkarılma kriteri yoktur. Yedi hasta çalışmadan bu nedenle çıkarılmıştır.

Çalışma için Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 25.06.2021 tarih ve E.207645 sayısı ile onay alınmıştır. Çalışmanın dizaynı retrospektif olduğundan hastane kayıtlarına ulaşabilmek için kurum yöneticilerinin izinleri alınmış, çalışma sırasında "Helsinki Deklarasyonu" prensiplerine uyulmuştur.

İstatistiksel analiz

Veriler SPSS 22.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) kullanılarak analiz edilmiştir. Tanımlayıcı analizler yapılırken normal dağılıma uyan sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapma; normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler içinse ortanca değer ve minimum-maksimum değerler kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-kare testinden yararlanılmıştır. Bağımsız değişkenlerin karşılaştırılmasında; normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için Student t testi, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Tüm çözümlenmelerde tip 1 hata sınır değeri 0.05 olarak alınmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya altı merkezden toplam 148 hasta dahil edilmiştir. Yaş ortalaması 62.5±29 yıl olan hastaların %39.2'si (n=58) kadındır. Hastaların %83.1'i (n=123)

HBsAg (-) antiHBc (+), %16.9'u (n=25) HBsAg pozitifdir. Hastaların %41.9 (n=62)' unun serolojisi geçirilmiş hepatit ile uyumlu iken %41.2 (n=61)' si salt anti HBc olumluluğu olarak değerlendirildi. Salt Anti HBc olumlu bulunan hastaların altısı (%9.8) hariç hepsine HBV DNA bakılmış, tümünün sonucu saptanabilir düzeyin altında gözlenmiştir. Kronik HBV enfeksiyonu olduğu bilinen 25 hastanın %92 (n=23)' sinin HBV DNA'sı dokümanite edilmişti, bunların %36 (9/23)' si saptanabilir düzeyin üzerindeydi. Dokuz hastanın HBV DNA düzeyi minimum 200 maksimum 10000 IU/ ml olarak bulundu.

Salt Anti HBc pozitifliği çalışma grubunun %41.2'sini oluşturduğundan bu grup ile diğer gruplar (HBsAg pozitifler ve anti HBs pozitifler) arasında alt analiz yapılmış, bu hastalarda alta yatan hastalık açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0.05). Hastaların %69.6 (n=103)' sı hematolojik malinite veya hastalıklar, %20.3 (n=30) 'ü solid organ tümörü, %10.1 (n=15)'i inflamatuvar veya romatolojik bir hastalık nedeniyle immünsüpresif tedavi almaktaydı.

Profilaksi başlandığında hastaların %95.9 (n=142) 'unun başlangıç ALT düzeyi normal ve %84.5 (n=125) 'inin GFR'si 50 ml/dakika'nın üzerindeydi.

İmmünsüpresif ilaca bağlı risk durumlarına göre değerlendirildiğinde 132 (%89.2) hasta yüksek, 14 hasta orta, 2 hasta düşük risk grubundadır.

Hastaların 85 (%57.4)'i TAF, 55 (%37.2) 'i ETC, 8 (%5.4) 'i TDF ile profilaksi almaktaydı. TDF başlanmış hastaların tümünün GFR si >50 idi ve öncesinde lamivudin ile tedavi veya profilaksi öyküsü mevcuttu. TDF grubu sayıca az olduğundan ve her ikisi de konvansiyonel tedaviler olduğundan bu hastalar TDF/ETC grubu olarak birlikte değerlendirildi.

Hastaların aldıkları profilaksilere göre demografik verileri, ayrıntılı serolojik durumları alta yatan hastalıkları ve diğer bilgiler tablo 2'de görülmektedir. Tablo 2'de değerlendirilen parametreler açısından TAF ve ETC/TDF alan gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Tablo 2 Profilaksi gruplarına göre hastaların özellikleri

	TAF* n (%)	ETC†/TDF‡ n (%)	Toplam n (%)
Hasta sayısı	85 (%57.4)	63 (%42.6)	148 (%100)
Erkek cinsiyet	54 (%63.5)	36 (%57.1)	90 (%60.8)
Yaş (ort)	67.9±22	58.7±26	62.5±29
Alta yatan hastalık			
Hematolojik malinite ve hastalıklar	58(%56.3)	45(%43.7)	103(%100)
Solid organ tümörleri	17(%56.7)	13(%43.3)	30(%100)
Romatolojik ve inflamatuvar hastalıklar	10 (%80)	5 (%20)	15 (%100)
Hepatit serolojisi			
HBsAg(+)	15(%60)	10(%40)	25(%100)
Salt anti HBc olumlu	40(%65.6)	21(%34.4)	61(%100)
Anti HBc(+), Anti HBs (+)	30(%48.4)	32(%51.6)	62(%100)
İlaça bağlı HBVr riski			
Orta ve düşük	8(%50)	8(%50)	16(%100)
Yüksek	76(%57.6)	56(%42.4)	132(%100)
Başlangıç ALT düzeyi			
Normal	83(%58.5)	59(%41.5)	142(%100)
Yüksek	2(%33.3)	4(%66.7)	6(%100)
Başlangıç GFR			
>50	82(%65.6)	43(%34.4)	125(%100)
≤50	3(%13)	20(%87)	23(%100)
Başlangıç HBV DNA			
Bakılmamış	11(%32.4)	23(%67.6)	34(%100)
Saptanamayan düzeyde	72(%68.6)	33(%31.4)	105(%100)
Saptanabilir	2(%22.2)	7(%77.8)	9(%100)

*TAF: tenofovir adefenamid, †ETC: entekavir, ‡TDF: tenofovir disoproksil fumarat

Anti HBc (+), Anti HBs (+) olumluluğu bulunan hastaların %9.7 (6/62)'sine immünsüpresif tedaviye bağlı HBVr riski orta ve düşük düzeyde tanımlanmasına rağmen antiviral profilaksi başlanmıştı. Bu hastalarda en sık tercih edilen ajan ETC (4/6) idi.

Profilaksi alan hastaların tümünde ALT takibinin olduğu fakat %50,6 (75/148)'sında 3-6 ay ve immünsüpresif tedavi sonunda HBV DNA takibi yapıldığı gözlemlendi. Hatta HBsAg pozitif bulunan 2 hastada (2/25, %8) başlangıçta HBV DNA düzeyi kayıtlarda görülmemiş, bu hastalardan birinin HBV DNA düzeyinin üçüncü ay takibinde 50 IU/ml olduğu ve altıncı ay takibinde saptanabilir düzeyin altına indiği, diğerinin hem üç hem de altıncı ay takiplerinde HBV DNA saptanamadığı gözlemlenmiştir.

Gerek TAF ile gerekse TDF/ETC ile profilaksi alan hastaların hiçbirinde HBVr gözlenmemiştir. Takipte ALT progresyonu (3 kat ve üzerinde) ve hepatik

yetmezlik belirtisi görülmemiştir. HBV DNA takibi yapılan hastalarda ise HBV DNA pozitifleşmesi veya progresyonuna rastlanmamıştır. Profilaksi sırasında düzenli HBV DNA takibi yapılan hastaların HBV DNA pozitiflik oranlarının profilaksi kollarına göre dağılımı tablo 3 'de görülmektedir.

Hemato-onkolojik hastalıklar dışında immünsüpresif ilaçlar alan hastaların %66,7 sine TAF, %33.3'üne diğer antiviraller ile profilaksi başlanmıştır. Bu hastaların çoğu HBsAg negatif olmalarına rağmen (9/15) aldıkları ilaçtan dolayı yüksek, diğerleri de HBsAg pozitif olduklarından HBVr açısından orta risk grubunda değerlendirilmiştir. Tablo 3'de Hemato-onkolojik hastalıklar dışında immünsüpresif ilaçlar alan hastaların (15/148) aldıkları ilaç türlerine göre aldıkları profilaksi ve serolojik durumları görülmektedir.

Tablo 3. Hemato-onkolojik hastalıklar dışında kullanılan immünsüpresif tedavi alan hastaların değerlendirilmesi

İmmünsüpresif ajan	Toplam hasta (n)	HBsAg(+)	anti HBc(+)	TAF* profilaksisi alan hasta sayısı
Steroid	4	1	3	2
Ritüksimab	2		2	2
Ritüksimab + steroid	1		1	1
Adalimumab	2	1	1	1
csDMARD + steroid	2	1	1	1
Diğer biyolojik ajanlar	4	1	3	2
Toplam	15	4	11	9

*TAF: tenofovir adefenamid

TARTIŞMA

İmmünsüpresif tedavi alan hastalarda HBV replikasyonunun yeniden aktivasyonu ile ortaya çıkan HBVr iyi bilinen ve sık karşılaşılan bir komplikasyondur¹⁹. Özellikle ülkemiz gibi HBV enfeksiyonunun orta derecede endemik olduğu ülkelerde bu önlenilebilir komplikasyondan korunma tedavi öncesi tarama ve uygun hastada HBV profilaksisi ile mümkündür⁴. Çünkü araya giren bir hepatik yetmezlik mortaliteye veya immünsüpresif tedavinin kesilmesine neden olur²⁰. Çalışmamız immünsüpresif hastalarda TAF profilaksisinin diğer alternatifleri ile karşılaştırıldığı en geniş hasta sayısını sağlayan çok merkezli bir pilot çalışmadır.

Araştırma hastalarımızın yaklaşık %90'ını hemato-onkolojik hastalıklar nedeni ile immünsüpresif tedavi alan olgular oluşturmaktadır. Onkolojik hastalıklar ve organ nakillerinde HBV tarama takip ve gerekli hastalarda profilaksi uygulamaları günümüz tıp pratiğinde oturmuş bir uygulama olarak görülmektedir.

İmmünsüpresif tedavi gerektiren romatolojik ve diğer inflamatuvar hastalıklarda ise artan tedavi seçenekleri hastaya ve aldıkları ilacın risk durumuna göre HBVr riskini hesaplamak gün geçtikçe önem taşımaktadır²¹. Nitekim konvansiyonel sentetik temel etkili ilaçlar olarak bilinen (csDMARD= conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs) ilaç grubunu kullanan romatolojik hastalarda HBVr prevalansı 0.014 olarak bulunmuştur²². Ancak uzun süreli

steroid kullanımı ve yaygın olarak uygulanan kombine ve biyolojik ajanlar olarak adlandırılan yeni tedavi seçenekleri ile HBVr riski belirgin derecede artabilmektedir (18,19). Günümüzde oldukça artan bu grup hastalara rağmen çalışma grubumuzun %10'unu oluşturduğu görülmektedir. Bunun nedeni HBV taramasının günlük pratiğimize yeteri kadar akla gelmemesi olabileceği gibi romatolojik hastalıklarda halen csDMARD ların ilk seçenek ilaçlar olarak tercih edilmesi olabilir.

Kılavuzlar yüksek riskli grupta immünsüpresif veya sitotoksik tedavi başlangıcında HBsAg ve anti-HBc taraması önermektedir. Eğer HBsAg (+) ve anti-HBc (+) ise profilaktik antiviral başlanması, HBsAg (-) ve anti-HBc (+) ise yakın izlem veya hekimin kararına göre profilaktik antiviral başlanmasını önermektedir. Eğer bu hastalarda izlem tercih edilirse, serolojik göstergeler, karaciğer fonksiyon testleri ve HBV DNA'nın bir ila üç ayda bir takip edilmesi önerilmektedir. Herhangi bir reaktivasyon bulgusu (HBV DNA yükselmesi, HBsAg seroreversiyonu) görüldüğünde zaman kaybetmeden profilaksiye başlanmalıdır^{4, 10, 16-20}. Ancak ülkemiz koşullarında HBV DNA testinin düzenli yapılması ve hızlı sonuç vermesi merkezler göre değişiklik göstermektedir. Bu nedenle orta riskli immünsüpresif tedavilerde bile güvenli seçenek olan profilaksi tercih edilmektedir. Ayrıca anti-CD20 (örn, rituksimab) ya da kök hücre nakli yapılan tüm hastalar HBsAg durumuna bakılmaksızın anti-HBV profilaksisi almalıdır. Çalışmamızda hematolojik hastalıklar nedeni ile tedavi gören hastaların çok olması ve HBV DNA testine ulaşmada yaşanan sıkıntılar nedeniyle HBsAg olumluluğu olmayan hasta yoğunluğu yüksektir (%83,1).

Profilakside tenofovir veya entekavir önerilen ajanlardır ve tedavi kararı hastanın aldığı diğer ilaçlara, ek hastalık ve laboratuvar göstergelerine özellikle de kemik rezervine ve böbrek fonksiyonlarına göre verilir¹². Özellikle renal toksiste nedeni ile profilakside ETC TDF'ye göre daha sık tercih edilen bir ajan olmuştur. Çalışmamızda sadece %5.4 (8/148) hasta TDF almaktaydı. Karaciğer nakli yapılan hastaların tedavisinde TDF, ETC'ye kıyasla anlamlı ölçüde daha düşük rekürrens ve yüksek genel sağkalım oranlarıyla ilişkilendirilmiştir²³. TDF'ye oranla renal toksiste ve iskelet sistemi ile ilgili yan etkiler açısından daha güvenli olan TAF, 2020 yılı Haziran ayından bu yana HBV profilaksisinde geri ödeme almış ve ETC dışında güvenli ve etkin bir tedavi seçeneğimiz daha olmuştur. Bu çalışmadaki

hastalarda TAF profilaksisi de TDF/ETC profilaksisi gibi başarılı ve güvenli bulunmuştur.

Literatürde TAF ile ilgili çok fazla sayıda profilaksi deneyimi verisine rastlanmamıştır. Kronik HBV tedavisinde olduğu gibi karaciğer transplant alıcılarında da güvenli ve etkili bulunan TAF ile ilgili başarı ile tedavi edilen HBVr olguları da bildirilmiştir^{15,16}. Tüm üçüncü basamak hastaneler olan merkezlerin immünsüpresif hastalarda TAF profilaksisinin değerlendirildiği en yüksek olgu sayılı çalışma olan bu retrospektif analizde TAF güvenli ve etkili (%100, 85/85) bir seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır. Türe ve arkadaşlarının çalışmasında da malinite nedeni immünsüpresif tedavi gerekçesiyle TAF profilaksisi alan 20 hastanın tümünde virolojik yanıt görülmüş ve yan etki saptanmamıştır²⁴.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı profilaksi alan hastalarda HBV DNA takiplerinin düzenli yapılamamasıdır. Çalışma prospektif olmadığından ve özellikle de pandemi dönemini içerdiğinden düzenli takip yapılamadığı gözlenmiştir. Her ne kadar tüm merkezlerde HBV DNA ölçümü rtPCR ile yapılıyor olsa da merkezden merkeze ve zaman dilimine göre değişmek kaydı ile HBV DNA testine ulaşım olamamakta, neredeyse tüm merkezlerde HBV DNA sonuçları hızlı sonuçlanmamaktadır. Ayrıca bu hastaların büyük bir kısmı karaciğer hasarı ile ilgili herhangi bir bulgu olmadıkça primer hekimleri tarafından enfeksiyon hastalıkları polikliniğine yönlendirilmemektedir ve primer hekimler HBV DNA takibini gözden kaçırabilmektedir. Tüm bu gerekçeler ile ülkemiz koşullarında yakın monitörizasyon kaydı ile profilaksi alması şart olmayan hastalara profilaksi başlanması sözkonusu olabilmektedir. Çalışmamızda HBV DNA sonuçları görülmemeyle birlikte karaciğer fonksiyon testleri ve serolojileri primer hekimleri tarafından düzenli izlendiğinden bu hastaların hastane kayıtlarından HBVr olmadığı saptanmıştır.

Bu çalışma immünsüpresif tedavi alan hastalarda TAF profilaksisinin diğer alternatif antivirallere göre eşit etkinlik gösterdiğini kanıtlayan geniş hasta sayısına sahip ilk çalışmadır. HBVr, malinite ve malinite dışındaki immünsüpresif olgularda da görülebilecek önenebilir bir risktir. TAF en az diğer alternatifler kadar güvenli ve etkili bir seçenektir. HBVr için başlanan profilaksinin takibi tüm immünsüpresif hastalarda olduğu gibi bir ekip çalışması gerektirmektedir. Bu konuda standart sürelerde HBV DNA düzeylerinin takip edildiği, daha

çok hasta sayısına sahip retrospektif çalışmaların verilerine veya prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yazar Katkıları: Çalışma konsepti/Tasarımı: HP, DA; Veri toplama: ŞŞA, SA, US, DÖ, DA, TD; Veri analizi ve yorumlama: MKÇ, TY, HP, ŞŞA, SA, ÇM; Yazı taslağı: ŞŞA, TY, DÖ; İçeriğin eleştirel incelenmesi: ŞŞA, HP, TY, TD, SA, PŞ, US, MKÇ, ÇM, DÖ, DA; Son onay ve sorumluluk: ŞŞA, US, TD, PŞ, DÖ, SA, DA, ÇM, MKÇ, TY, HP; Teknik ve malzeme desteği: -; Süpervizyon: TY, HP, TD, MKÇ, ÇM; Fon sağlama (mevcut ise): yok.

Etik Onay: Bu çalışma için Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulundan 25.06.2021 tarih ve e.207645 sayılı kararı ile etik onay alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Author Contributions: Concept/Design : HP, DA; Data acquisition: ŞŞA, SA, US, DÖ, DA, TD; Data analysis and interpretation: MKÇ, TY, HP, ŞŞA, SA, ÇM; Drafting manuscript : ŞŞA, TY, DÖ; Critical revision of manuscript: ŞŞA, HP, TY, TD, SA, PŞ, US, MKÇ, ÇM, DÖ, DA; Final approval and accountability: ŞŞA, US, TD, PŞ, DÖ, SA, DA, ÇM, MKÇ, TY, HP; Technical or material support: -; Supervision: TY, HP, TD, MKÇ, ÇM; Securing funding (if available): n/a.

Ethical Approval: For this study, the Ege University Faculty of Medicine Dean's Office received a letter dated 25.06.2021 from the Medical Research Ethics Committee and e.ethical approval was obtained by decision No. 207645.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support

KAYNAKLAR

1. WHO. Global Hepatitis Report, 2017. Geneva, WHO, 2017.
2. European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis B. In: ECDC. Annual Epidemiological Report for 2019. Stockholm, ECDC, 2021.
3. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21:1020-6.
4. Aygen B, Demir AM, Gümüş M, Karabay O, Kaymakoglu S, Koksall AS et al. Immunosuppressive therapy and the risk of hepatitis B reactivation: Consensus report. *Turk J Gastroenterol.* 2018;29:259-69.
5. Loomba R, Jake Liang TJ. Hepatitis B reactivation associated with immune suppressive and biological modifier therapies: current concepts, management strategies and future directions. *Gastroenterology.* 2017;152:1297-309.
6. Smalls DJ, Kiger RE, Norris LB, Bennett CL, Love BL. Hepatitis B virus reactivation: risk factors and current management strategies. *Pharmacotherapy.* 2019;39:1190-203.
7. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017;67:370-98.
8. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology.* 2018;67:1560-99.
9. Bozkurt I, Ozturk Cerik H, Kir S, Ustaoglu M, Turgut M, Esen S. Evaluation of Hepatitis B screening and reactivation in patients receiving rituximab containing chemotherapy: A single-centre study. *Int J Clin Pract.* 2021;75:e14685.
10. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HL, Chen CJ, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int.* 2016;10:1-98.
11. Zhang MY, Zhu GQ, Shi KQ, Zheng JN, Cheng Z, Zou ZL et al. Systematic review with network meta-analysis: Comparative efficacy of oral nucleos(t)ide analogues for the prevention of chemotherapy-induced hepatitis B virus reactivation. *Oncotarget.* 2016;7:30642-58.
12. Lok A, Bonis P, Hepatitis B virus reactivation associated with immunosuppressive therapy. In *UpToDate* (Ed R Esteban). Waltham, MA. UpToDate, 2022.
13. Ogawa E, Furusyo N, Nguyen MH. Tenofovir alafenamide in the treatment of chronic hepatitis B: design, development and place in therapy. *Drug Des Devel Ther.* 2017;11:3197-204.
14. Tenofovir Alafenamide; Highlights of prescribing information. https://www.gilead.com/-/media/files/pdfs/medicines/liver-disease/vemlidy/vemlidy_pi.pdf. (Accessed 02.01.2022):
15. Takakusagi S, Takagi H, Yokoyama Y, Kizawa K, Marubashi K, Kosone T et al. Spontaneous reactivation of hepatitis B virus with a frameshift mutation in the precore region in an elderly hepatitis B virus carrier with lifestyle-related diseases. *Clin J Gastroenterol.* 2021;14:1202-10.
16. Rashidi-Alavijeh J, Straub K, Achterfeld A, Wedemeyer H, Willuweit K, Herzer K. Safety and efficacy of tenofovir alafenamide in liver transplant recipients: A single center experience. *Transpl Infect Dis.* 2021;23:e13522.
17. Agarwal K, Brunetto M, Seto WK, Lim YS, Fung S, Marcellin P et al. GS-US-320-0110; GS-US-320-0108 Investigators. 96 weeks treatment of tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2018;68:672-81.
18. Pisaturo M, Di Caprio G, Calò F, Fortunato F, Martini S, Coppola N. Management of HBV reactivation in non-oncological patients. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2018;16:611-24.
19. Onorato L, Pisaturo M, Camaioni C, Grimaldi P, Codella AV, Calò F et al. Risk and prevention of hepatitis b virus reactivation during immunosuppression for non-oncological diseases. *J Clin Med.* 2021;10:5201.
20. Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B. *Hepatology* 2009;49:156-65.

21. Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology*. 2015;148:221-44.
22. Moghoofei M, Mostafaei S, Ashraf-Ganjouei A, Kavosi H, Mahmoudi M. HBV reactivation in rheumatic diseases patients under therapy: A meta-analysis. *Microb Pathog*. 2018;114:436-43.
23. Choi J, Jo C, Lim YS. Tenofovir versus entecavir on recurrence of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma after surgical resection. *Hepatology*. 2021;73:661-73.
24. Türe Z, Kalın Ünüvar G, Kahveci HN, Ulu Kılıç A. Malignite nedenli immünsüpresif alan hastalarda HBV reaktivasyonunun önlenmesi için Tenofovir alafenamid'in etkisi, sözlü sunum. 4. GAEEK, Aralık 2020, p.21.