Ocrelizumab Kullanan Multipl Skleroz Hastalarında Hepatit B Virüs Seroprevalansı ve Reaktivasyonu

Muammer Çelik[1], Cavid Baba[2], Çağlar Irmak[1], Serkan Özakbaş[3], Vildan Avkan-Oğuz[1]

1 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

2 Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir

3 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir

Giriş-Amaç

Ocrelizumab, multipl skleroz (MS) tedavisinde kullanılan bir anti-CD20 monoklonal antikorudur ve diğer anti-CD20 ilaçlar gibi hepatit B virüsü (HBV) reaktivasyon riski oluşturmaktadır (1). B hücre deplesyonu yapan ilaçlar sadece HBsAg pozitif olan hastalarda değil, HBsAg negatif olup Anti HBc total ve Anti HBs pozitif veya izole Anti HBc total pozitif olan kişilerde de HBV reaktivasyonuna neden olabilmektedir (2). Hematolojik malignitesi olup rituksimab tedavisi alanlarda reaktivasyon riski iyi tanımlanmış olup HBsAg pozitif olanlarda %40'a varan oranda, geçirilmiş veya okkült HBV enfeksiyonu olanlarda da %2-23 aralığında saptanmıştır (3). Romatolojik hastalıklar gibi diğer endikasyonlarda anti-CD20 monoklonal antikor kullanımı ile HBV reaktivasyon riski daha düşük saptanmıştır (4).

MS tanısıyla ocrelizumab alan hastalarda HBV reaktivasyon riskinin değerlendirilmesi açısından yeterli veri yoktur. Ocrelizumab'ın MS hastalarında yapılan faz III çalışmalarında HBsAg pozitif hastalar dışlanmış ve geçirilmiş HBV enfeksiyonu olan hastalar HBV DNA düzeyi ile takip edilmiş ve HBV reaktivasyonu gözlenmemiştir (5, 6). Ancak, literatürde geçirilmiş HBV enfeksiyonu olup ocrelizumab kullanımına bağlı HBV reaktivasyonu gelişen MS olgusu bildirilmiştir (7).

Uluslararası ve ulusal rehberlerde MS hastalarında HBV profilaksisine yönelik öneriler olmamakla birlikte, diğer endikasyonlarda kullanılan anti-CD20 tedavilere göre yapılan öneriler doğrultusunda profilaksi planlanmaktadır. Bu çalışmada, MS tanısıyla ocrelizumab alan hastalarda HBV seroprevalansı ve antiviral profilaksi alan ve almayan grupta HBV reaktivasyonunun değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntem

Tek merkezli, retrospektif ve kesitsel çalışmamıza, MS tanısıyla en az bir doz ocrelizumab tedavisi almış 18 yaş ve üstü tüm hastalar dahil edildi. Merkezimizde ocrelizumab tedavisi öncesi her hasta HBV açısından HBs Ag, Anti HBc total ve Anti HBs bakılarak taranmaktadır. Hastaların demografik ve klinik verileri, HBV tarama sonuçları ve diğer laboratuvar sonuçlarına hastane bilgi yönetim sistemi veya e-nabız'dan ulaşıldı. Başlangıç taramasında HBs Ag negatif, Anti HBc total pozitifken, takipte HBs Ag ve/veya HBV DNA pozitifleşen hastalar reaktivasyon olarak değerlendirildi. İstatiksel analizler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 24.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapıldı.

Bulgular

Başvuran toplam 400 hastanın yaş ortalaması 50,5±1,3 olup 243'ü (%60,8) kadındı. MS tanı süresi ortalama 13,8±0,7 yıl ve ocrelizumab tedavi süresi ortanca 31 (5-55 arası) aydı. Ocrelizumab başlanmadan önceki HBV tarama sonuçları Tablo 1'de verildi.

Tablo 1. Ocrelizumab başlanmadan önceki hepatit B virüs tarama sonuçları

Hepatit B virüs tarama sonucu			**Toplam, n (%) ***	**Antiviral profilaksi/tedavi, n (%) ****	**Reaktivasyon, n (%) ****
HBs Ag	**Anti HBc total**	**Anti HBs**			
Negatif	Negatif	Negatif	279 (69,8)	-	-
Negatif	Negatif	Pozitif	63 (15,8)	-	-
Negatif	Pozitif	Pozitif	48 (12,0)	43 (89,6)	2 (4,2)
Negatif	Pozitif	Negatif	8 (2,0)	6 (75,0)	1 (12,5)
Pozitif	Pozitif	Negatif	2 (0,5)	2 (100,0)	-
Toplam			400 (100,0)	51 (12,8)	3 (0,8)

* Sütun yüzdesi
** Satır yüzdesi

Ocrelizumab başlanmadan önce, HBs Ag pozitif olan hastaların biri entekavir, diğeri tenofovir disoproksil fumarat (TDF) kullanıyordu ve tedavi takiplerinde HBV DNA negatif, ALT düzeyleri normal seyretti. HBs Ag negatif ve Anti HBc total pozitif olan 56 (%14,0) hastadan 49'una (%87,5) antiviral profilaksi başlandı: 36 (%64,3) TDF, 7 (%12,5) tenofovir alafenamit fumarat ve 6 (%10,7) entekavir. Düzenli profilaksi alan hastaların takibinde reaktivasyon gözlenmedi (Ortanca süre 24 ay, 6-60 ay arası).

Antiviral profilaksi almayan 7 (%14,3) hastanın 2'sinde (%28,6) ve profilaksiyi düzenli kullanmayan bir hastada HBV reaktivasyonu gelişti. Bu hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 2'de verildi. Profilaksi almayan ve izlemde HBV reaktivasyonu gelişmeyen 5 (%62,5) hasta (4'ü geçirilmiş enfeksiyonla uyumlu seroloji, birinde izole Anti HBc total pozitifliği) ocrelizumab tedavisinin ortanca 39. (5-45 arası) ayındadır.

Tablo 2. Hepatit B virüs reaktivasyonu gelişen hastaların demografik ve klinik özellikleri

Hasta özellikleri	**Hasta 1**	**Hasta 2**	**Hasta 3**
Yaş	45	62	64
Cinsiyet	Kadın	Kadın	Kadın
MS tanı süresi (yıl)	17	13	3
Ocrelizumab başlangıcından reaktivasyona kadar geçen süre (ay)	38	8	6
Ocrelizumab ile başlanan antiviral tedavi	Yok	TDF, düzensiz kullanmış	Entekavir, hiç kullanmamış
HBV DNA, IU/ml (Reaktivasyon sonrası)	136.921.591	Negatif	36.758.519
ALT, U/L (Reaktivasyon sonrası)	15	14	59
Reaktivasyon sonrası başlanan antiviral tedavi	TDF	TDF devam, düzenli kullanım	TDF
HBV DNA, IU/ml (1. ay kontrol)	132.387	Negatif	-
HBV DNA, IU/ml (3. ay kontrol)	4.359	Negatif	-

MS: Multipl skleroz, ALT: Alanin aminotransferaz, TDF: Tenofovir disoproksil fumarat

Sonuç ve Tartışma

Türkiye HBV seroprevalansı açısından orta endemisite göstermekte olup erişkinlerde HBs Ag pozitifliği %4, Anti HBc total pozitifliği %30 oranında saptanmaktadır (8). Avrupa rehberi HBsAg prevalansı >%2 olan ülkelerde, immunsupresif tedavi öncesinde HBV taraması (HBsAg, Anti HBc total ve Anti HBs) yapılmasını önermektedir (2). Bizim çalışmamızda MS tanısıyla ocrelizumab tedavisi alan hastalarda yapılan tedavi öncesi taramada Anti HBc total pozitifliği %14 oranında saptanmış olup, her yedi hastadan birine HBV profilaksisi başlanmıştır.

Ocrelizumab tedavisi alan MS hastalarında, Anti HBc total pozitifliği sebebiyle başlanan ve düzenli kullanılan antiviral profilaksi, HBV reaktivasyonunun önlenmesinde etkili olup çalışmamızda hastaların hiçbirinde reaktivasyon görülmedi. Antiviral profilaksi almayan hasta grubu az olması sebebiyle bu grupta reaktivasyon riski tam olarak değerlendirilemedi, ancak profilaksi almayan yedi hastanın ikisinde reaktivasyon saptandı. Antiviral profilaksiyi düzenli

kullanmayan bir hastada HBV reaktivasyonu gelişti. İtalya'da 15 merkezin katılımıyla yapılan çok merkezli bir çalışmada, hasta sayısı az olmakla birlikte HBsAg negatif, Anti HBc total pozitif olan ve antiviral profilaksi almayan hastalarda HBV reaktivasyonu gözlenmemiştir (9). MS tanısıyla ocrelizumab alan hastalarda HBV reaktivasyon riskinin değerlendirilmesi açısından çok merkezli prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Gelfand JM, Cree BAC, Hauser SL. Ocrelizumab and Other CD20+ B-Cell-Depleting Therapies in Multiple Sclerosis. Neurotherapeutics. 2017;14(4):835-841.
2. 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(2):370-398.
3. Viganò M, Serra G, Casella G, Grossi G, Lampertico P. Reactivation of hepatitis B virus during targeted therapies for cancer and immune-mediated disorders. Expert Opin Biol Ther. 2016;16(7):917-26.
4. Chen YM, Chen HH, Huang WN, Chen YH, Hsieh TY, Yang SS, et al. Reactivation of hepatitis B virus infection following rituximab treatment in HBsAg-negative, HBcAb-positive rheumatoid arthritis patients: A long-term, real-world observation. Int J Rheum Dis. 2019;22(6):1145-1151.
5. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, et al; OPERA I and OPERA II Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2017;376(3):221-234.
6. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, et al; ORATORIO Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2017;376(3):209-220.
7. Ciardi MR, Iannetta M, Zingaropoli MA, Salpini R, Aragri M, Annecca R, et al. Reactivation of Hepatitis B Virus With Immune-Escape Mutations After Ocrelizumab Treatment for Multiple Sclerosis. Open Forum Infect Dis. 2018;6(1):ofy356.
8. 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(11):1020-6.
9. Buonomo AR, Viceconte G, Calabrese M, De Luca G, Tomassini V, Cavalla P, et al; Raising Italian Researchers in Multiple Sclerosis (RIREMS) study group. Management of hepatitis B virus prophylaxis in patients treated with disease-modifying therapies for

multiple sclerosis: a multicentric Italian retrospective study. J Neurol. 2022;269(6):3301-3307.