

HEPATİT B VİRUS (HBV) REAKTİVASYONU: GÖZDEN KAÇIRDIKLARIMIZ



Dr. Bilgehan AYGEN

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı
KAYSERİ

HBV reaktivasyonu tanımı



- Kronik veya geçirilmiş HBV infeksiyonu olanlarda viral replikasyon artışı ile beraber nekroinflamatuvar karaciğer hastalığının ortaya çıkması - - - **HBV immün kontrolünün kaybolması**
 - ✦ HBsAg pozitif kronik HBV infeksiyonunun alevlenmesi
 - HBV DNA düzeyinde bazale göre ≥ 2 log artış
 - HBV DNA negatif olguda düzeyin > 100 İÜ/ml saptanması (AASLD ve ASCO: ≥ 3 log artış, bazal değeri olmayanda ≥ 4 log DNA düzeyi)
 - ✦ Geçirilmiş infeksiyon aktivasyonu (HBsAg negatif, anti-HBc pozitif)
 - Revers HBsAg serokonversiyonu
 - HBV DNA pozitifleşmesi

APASL. Hepatol Int 2021;15:1031-48.

ASCO. J Clin Oncol 2020;38:3698-715.

AASLD. Hepatology 2018;67:1560-99.

Aygen B, et al. Turk J Gastroenterol 2018;29:259-69.



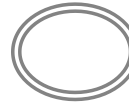
Hepatitis B virus reactivation associated with new classes of immunosuppressants and immunomodulators: A systematic review, meta-analysis, and expert opinion

George V. Papatheodoridis^{1,2}, Vasileios Lekakis^{1,1}, Thodoris Voulgaris^{1,2}, Pietro Lampertico^{2,3}, Thomas Berg⁴, Henry L.Y. Chan⁵, Jia-Horng Kao⁶, Norah Terrault⁷, Anna S. Lok^{8,9,*}, K. Rajender Reddy^{10,11}

HBV reaktivasyonu ve ilişkili sonuçlar için önerilen yeni tanımlamalar












	HBsAg pozitif hastalar	HBsAg negatif, anti-HBc pozitif hastalar
HBV reaktivasyonu	<p>HBV DNA bazal değeri olmayanlarda ≥ 10.000 İÜ/ml saptanması</p> <p>HBV DNA negatif olanlarda ≥ 1000 İÜ/ml saptanması</p> <p>HBV DNA pozitif olanlarda $\geq 2\log_{10}$ bulunması</p>	<p>HBsAg negatifken pozitifleşmesi (seroreversiyon)</p> <p>Daha önce negatifken kantitatif HBV DNA pozitifleşmesi</p> <p>HBV DNA daha önce bilinmiyorsa veya kantitatif yöntem dışında pozitif saptandıysa ≥ 100 İÜ/ml bulunması, kantitatif olarak pozitif saptandıysa $\geq 1\log_{10}$ artış saptanması</p>
Reaktivasyon ile ilişkili hepatit		
Bazal ALT normal ise	$\geq 3xNÜL$	
Bazal ALT yüksek ise	$\geq 3x$ bazal değer	
Reaktivasyon ile ilişkili ağır hepatit		
ALT, total bilirubin, INR	<p>ALT $\geq 10xNÜL$ (veya bazal değer) veya</p> <p>ALT $\geq 3xNÜL$ (veya bazal değer) ve bilirubin $> 2xNÜL$ veya INR > 1.5</p>	



REVIEW

Immunosuppressive therapy and the risk of hepatitis B reactivation: Consensus report

Bilgehan Aygen¹ , Ahmet Muzaffer Demir² , Mahmut Gümüř³ , Oğuz Karabay⁴ , Sabahattin Kaymakoğlu⁵ , Aydın Şeref Köksal⁶ , İftihar Köksal⁷ , Necati Örmeci⁸ , Fehmi Tabak⁹ 

¹Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Erciyes University School of Medicine, Kayseri, Turkey

²Division of Hematology, Department of Internal Diseases, Trakya University School of Medicine, Edirne, Turkey

³Division of Oncology, Department of Internal Diseases, İstanbul Medeniyet University School of Medicine, İstanbul, Turkey

⁴Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Sakarya University School of Medicine, Sakarya, Turkey

⁵Division of Gastroenterology, Department of Internal Diseases, İstanbul University İstanbul School of Medicine, İstanbul, Turkey

⁶Division of Gastroenterology, Department of Internal Diseases, Sakarya University School of Medicine, Sakarya, Turkey

⁷Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Karadeniz Technical University School of Medicine, Trabzon, Turkey

⁸Division of Gastroenterology, Department of Internal Diseases, Ankara University School of Medicine, Ankara, Turkey

⁹Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, İstanbul University Cerrahpařa School of Medicine, İstanbul, Turkey



Klinik Dergisi 2023; 36(Özel Sayı 1): 23-42

Özel Hasta Gruplarında Kronik Hepatit B Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaş Raporu-2023 Güncellemesi

Management of Chronic Hepatitis B in Special Patient Groups: A Consensus
Report of the Study Group for Viral Hepatitis of the Turkish Society of Clinical
Microbiology and Infectious Diseases-2023

Süda Tekin¹ , Faruk Karakeçili² , Umut Devrim Binay² , İlhami Çelik³ , Necla Tülek⁴ , Ediz Tütüncü⁵ ,
Orhan Yıldız⁶ , Emel Yılmaz⁷ , Neşe Demirtürk⁸ 

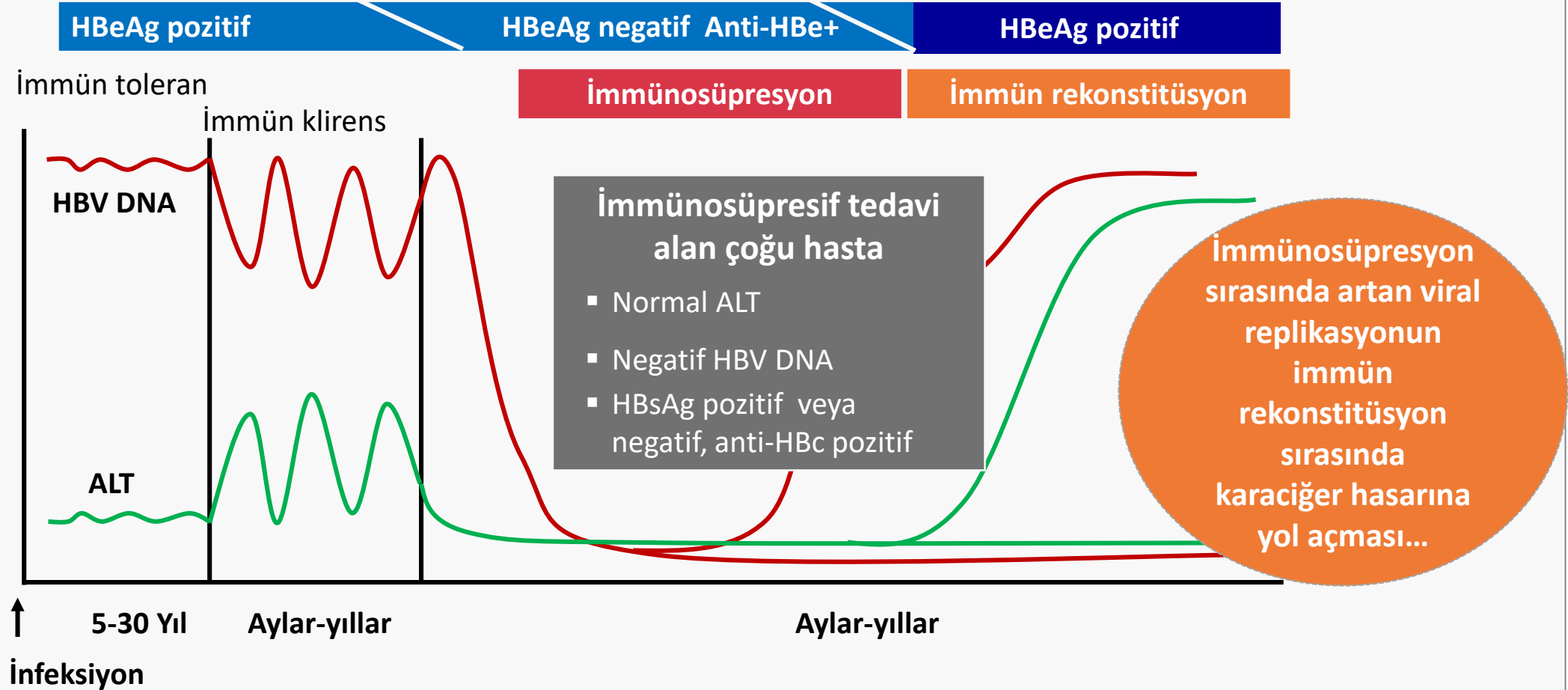
UZLAŞI RAPORU
CONSENSUS REPORT

Nedenler?

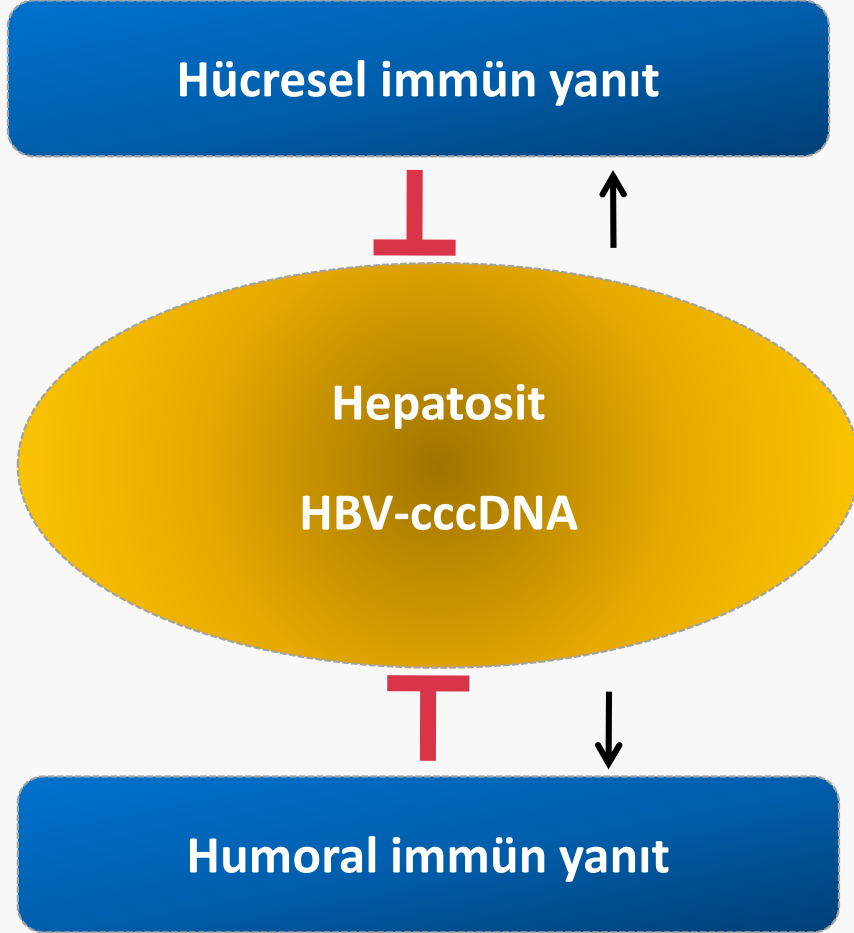


- İmmünosüpresyon altında
 - ✘ İmmünosüpresif tedavi / kanser kemoterapisi
 - ✘ Transplantasyon
 - ✘ Gebelik sonrası
 - ✘ HIV koinfeksiyonu
- İlaça bağılı
 - ✘ İnterferon tedavisi sırasında
 - ✘ Oral antivirallere direnç gelişmesi veya ilaç kesilmesi sırasında
- Doğal seyir sırasında
 - ✘ İmmün toleran fazdan immün klirens fazına geçiş
 - ✘ HBeAg ve HBsAg serokonversiyonları sırasında
 - ✘ “Basal core promoter” ve “precore” mutasyonları sırasında

HBV reaktivasyonu (1)



HBV reaktivasyonu (2)



İmmünosüpresif durumlar

- ✓ HBV'ye özgü sitotoksik T hücre kontrolünün ortadan kalkması
- ✓ B lenfositlerin baskılanması ve antijen sunumunda azalma
 - İndirekt etkiler -
- ✓ HBV genomundaki glukortikoid yanıtı genetik elemanların uyarılması sonucu HBV gen ekspresyonu artış
 - Direkt etki -

HBV reaktivasyonunda immün hücre yanıtlarının mekanizmaları

İmmün hücreler	Bozulma mekanizması	Sonuçlar
Doğal bağışıklığın hücresel tepkileri		
Doğan öldürücü hücreler	Aktive edici reseptörlerin (NKp30, NKp46 ve CD56dim) ve inhibitör sitokin üretiminin (İFN ve TNF) regülasyonunun bozulması	Viral klirensin azalması, reaktivasyon riskinin artması
Dentiritik hücreler	Antijen sunumunun azalması (CD8+ sitotoksik T lenfositler), sitokin üretiminin bozulması (İL-12 ve İL-18)	Antiviral yanıtın bozulması, viral persistansın artması
Makrofajlar	Sitokin salgılanmasının bozulması (İL-1 β , İL-6 ve TNF- α)	İmmün dengede değişme, inflamasyonda artış
Nötrofiller	Kemotaksisin bozulması, fagositozun azalması	Viral klirensin bozulması, vireminin uzaması
Adaptif bağışıklığın hücresel tepkileri		
CD8+ T hücreler	CD8+ T hücrelerinde ve sitotoksik aktivitede azalma	Viral kontrolün yetersizliği ve viral persistansın devam etmesi
CD4+ T hücreler	B ve CD8+ T hücrelerine yönelik desteğin azalması	Adaptif immün yanıtın bozulması
B hücreler	Antikor üretiminin değişmesi	Nötralizan antikorların azalması, vireminin uzaması
Düzenleyici T hücreler	Fonksiyon bozukluğu ve baskılanmanın azalması	İmmün yanıtın bozulması, inflamasyonun artması

İmmünosüpresif durumda reaktivasyon ne zaman?



- Tedavi altındayken
 - ✦ Nadir ancak, hızla artan viral yükün hepatositlerde direkt sitolitik etkisi
- Tedavi sonrası (tedavi azaltılırken veya kesilmesi sırasında)
 - ✦ Uzayan immün yeniden yapılanma nedeniyle 6-12 ay sonra

Reaktivasyon fazları



Faz 1: Viral replikasyon artışı

- İmmünosüpresyondan hemen sonraki faz
 - HBV DNA artışı, HBeAg negatif olanlarda pozitifleşme ve revers serokonversiyon ile HBsAg pozitifleşmesi

Faz 2: Hepatik hasar

- İmmünosüpresyonun sonlanması, ara verilmesi veya doz azaltılması aşamalarında (nadiren immünosüpresyon devam ederken)
 - ALT artar
 - HBV DNA düşmeye başlar
 - Ağır olgularda sarılık ve diğer hasar semptomları

Faz 3: İyileşme

- KC hasarı geriler
- HBV DNA, ALT başlangıç düzeylerine döner, geç dönemde HBsAg negatifleşebilir
 - Bazen kronik hepatite progresyon...

Reaktivasyon kliniği



- Kemoterapiye bağlı reaktivasyon nedeniyle immünosüpresif tedavinin kesilme oranı %71
 - ✦ Primer hastalığa bağlı morbidite ve mortalite artışı
 - ✦ İmmün aktivasyona bağlı hepatit tablosu
 - ALT seviyelerinin deđiřmediđi **sessiz tip**
 - Sarılık gelişmeden ALT seviyelerinin arttığı **hafif tip**
 - ALT artışı ile sarılığın olduğu **orta derecede-şiddetli tip**
 - Sarılık ile beraber karaciğer yetmezliğinin olduğu **şiddetli tip**
 - **Fatal seyirli tip**



Reaktivasyon riskini belirleyen faktörler



- Hastanın serolojik ve virolojik belirteçleri
- İmmünoşüpresif hastalıklar
- İmmünoşüpresif ajanlar

- HBsAg pozitif olanlarda izole anti-HBc pozitif olanlara göre yüksek
- HBsAg ve/veya anti-HBcIgG pozitif, HBV DNA > 2000 İÜ/ml olan hastalar
- HBeAg pozitif olanlar
- Genotip B ve C ile infekte hastalar
- HBsAg mutasyonu olanlar

Table 2. Risk of reactivation by serological status

Risk status	Serology
High	HBsAg-positive, HBeAg-positive/negative, HBV DNA>2000 IU/mL
Medium	HBsAg-negative, Anti-HBc IgG-positive, Anti-HBs-negative
Low	HBsAg-negative, Anti-HBc IgG-positive, Anti-HBs-positive

İmmünoşüpresif hastalığa göre HBV reaktivasyon oranları

Hastalık	Profilaksi almayanlarda HBV reaktivasyon insidansı	
	HBsAg pozitif (%)	HBsAg negatif / anti-HBc pozitif (%)
Lenfoma	<u>18-73</u>	<u>34-68</u>
Akut lösemiler	<u>61</u>	<u>2.8-12.5</u>
Kronik lösemi	-	-
Multipl miyeloma	-	6.8-8
K. iliği/hematopoetik kök hücre nakli	<u>66-81</u>	<u>6-10</u>
Meme kanseri	<u>21-41</u>	-
Nazofarenks kanseri	33	-
HSK (sistemik kemoterapi)	<u>36</u>	<u>11</u>
HSK (kemoembolizasyon)	21-30	9.3
Romatoid artrit	12.3	3-5
Psöriyazis psoriyatik artrit	-	-
İnflamatuvar bağırsak hastalığı	36	0-7
Otoimmün hastalıklar	-	17
Renal transplantasyon	<u>45-70</u>	0.9

Profilaksi olmayanlarda immünoşüpresif tedaviye göre HBV reaktivasyon oranları

Tedavi	HBsAg pozitif		HBsAg negatif / anti-HBc pozitif	
	n/N	%	n/N	%
Anti-TNF	–	–	16/1564	1
İmmün “check point” inhibitörleri	6/56	11	2/1006	0
Tirozin kinaz inhibitörleri	20/189	11	0/72	0
Sitokin inhibitörleri	16/45	<u>36</u>	6/235	3
T hücre azaltıcı ajanlar	4/42	9.5	0/34	0
Kimerik antijen reseptörü T-hücre immünoterapisi	–	–	4/112	4
Kortikosteroidler	8/72	11	41/2138	3
Antiproliferatif ajanlar	9/50	18	0/37	0
Alkilleyici ajanlar	17/133	13	0/8	0
Kalsinörin inhibitörleri	1/4	<u>25</u>	14/137	10
“mTOR” inhibitörleri	4/26	<u>15</u>	–	–
“Janus” kinaz inhibitörleri	–	–	30/213	<u>14</u>

Serolojik profil ve uygulanacak tedavilere göre HBV reaktivasyon sıklığı



- HBsAg ve anti-HBc pozitif hastalar
 - ✦ Antikanser tedavi olacaklarda %41-53 (karaciğer yetmezliği oranı %13.9)
 - ✦ Antiromatolojik tedavi alacak olanlarda %12.3
- HBsAg negatif, anti-HBc pozitif hastalar
 - ✦ Antikanser tedavi alacaklarda %8-18
 - ✦ Antiromatolojik tedavi alacaklarda %1.7

Kanser hastalarında HBV tarama testlerinin yapılma oranı %19-55!

Table 4 Risk stratification of HBV reactivation among HBsAg-positive patients and HBsAg-negative/anti-HBc-positive patients

Risk level	HBV serology	
	HBsAg(+)	HBsAg(-)/anti-HBc(+)
High (> 10%)	Anti-CD20 monoclonal antibodies: Rituximab, Ofatumumab, Obinutuzumab Steroid (high dose) ≥ 20 mg/day for ≥ 4 weeks Anti-TNF agents with higher potency: Adalimumab, Infliximab, Golimumab, Certolizumab Anthracyclines Hematopoietic stem cell transplantation (both allogeneic and autologous) DAA for HBV/HCV coinfection (high risk in meta-analysis and prospective study), except non-cirrhotics with HBsAg < 10 IU/ml Immune Checkpoint inhibitors (moderate to high risk): Anti-PD-1: nivolumab, pembrolizumab Anti-PD-L1: atezolizumab Anti-CTLA-4: ipilimumab Tyrosine kinase inhibitors (moderate-to-high): Imatinib, Nilotinib, Dasatinib, Erlotinib, Gefitinib, Osimertinib, Afatinib	Anti-CD20 monoclonal antibodies: Rituximab, Ofatumumab, Obinutuzumab Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation
Moderate (1–10%)	Cytotoxic chemotherapy (except anthracyclines) Anti-TNF agents with lower potency: Etanercept Steroid (median dose): 10–20 mg/day for ≥ 4 weeks Proteasome inhibitor: Bortezomib Ustekinumab	Anthracyclines Autologous hematopoietic stem cell transplantation Anti-TNF agents with higher potency: Adalimumab, Infliximab, Golimumab, Certolizumab Proteasome inhibitor: Bortezomib Ustekinumab
Low (< 1%)	Methotrexate Azathioprine Steroid (low dose < 10 mg/day) DAA for HBV/HCV coinfection for non-cirrhotic patients with HBsAg < 10 IU/ml	Cytotoxic chemotherapy (except anthracyclines) Steroid (high dose) ≥ 20 mg/day Anti-TNF agents with lower potency: Etanercept Tyrosine kinase inhibitors Imatinib, Nilotinib, Dasatinib DAA for HCV
Uncertain (More studies needed, no prophylaxis recommendation until further evidence)	Abatacept Tocilizumab Ibrutinib Alemtuzumab Natalizumab Ocrelizumab Ibritumomab	Immune Checkpoint inhibitors Anti-PD-1: nivolumab, pembrolizumab Anti-PD-L1: atezolizumab Anti-CTLA-4: ipilimumab

Hepatitis B virus reactivation associated with immunosuppressive therapy

AUTHORS: Anna SF Lok, MD, Peter A L Bonis, MD SECTION EDITOR: Rafael Esteban, MD DEPUTY EDITOR: Jennifer Mitty, MD, MPH

Contributor Disclosures

All topics are updated as new evidence becomes available and our [peer review process](#) is complete.

Literature review current through: **Jul 2024**.

This topic last updated: **May 30, 2024**.

Very high risk

(ie, rituximab, ~~trastuzumab, pembrolizumab, or undergo hematopoietic cell transplantation.~~

CD20 therapy

High risk — Patients are considered at high risk for reactivation (11 to 20 percent risk of reactivation) if they are HBsAg positive and are going to receive high-dose glucocorticoids (eg, ≥ 20 mg/day for at least four weeks) or the anti-CD52 agent, alemtuzumab.

Moderate risk — HBsAg-positive individuals are at moderate risk of reactivation (1 to 10 percent) if they are going to receive any of the following: cytotoxic chemotherapy **without** glucocorticoids; anti-TNF therapy; or anti-rejection therapy for solid organ transplant.

Patients who are HBsAg negative and anti-HBc positive are at moderate risk for reactivation if they are going to receive anti-CD20 therapy or undergo hematopoietic cell transplantation.

Hepatitis B Reactivation in the Setting of Immunosuppression

Low risk — HBsAg-positive individuals are at low risk (<1 percent) for reactivation if they receive methotrexate or azathioprine. HBsAg-negative and anti-HBc-positive individuals are at low risk if they receive high-dose glucocorticoids (eg, ≥ 20 mg/day) or the anti-CD52 agent, alemtuzumab.

Very low risk — HBV reactivation occurs rarely in HBsAg-negative and anti-HBc-positive patients receiving the following: cytotoxic chemotherapy without glucocorticoids, anti-TNF therapy, methotrexate, or azathioprine.

Uncertain risk — There are certain groups in which the risk of reactivation remains uncertain. As an example, the available data suggest that patients with resolved infection (HBsAg-negative and anti-HBc-positive) undergoing solid organ transplant may be at low risk for reactivation, but the magnitude of risk has not been well defined and may be impacted by the type of immunosuppressive therapy that is being used. As a result, the approach to preventing HBV reactivation in such patients varies. (See 'Preventing HBV reactivation' below.)

HHS Public Access
Author manuscript
Hepatology. Author manuscript; available in PMC 2017 July 05.

Published in final edited form as:
Hepatology. 2015 February ; 61(2): 703–711. doi:10.1002/hep.27609.

Recent US Food and Drug Administration Warnings on Hepatitis B Reactivation With Immune-Suppressing and Anticancer Drugs: Just the Tip of the Iceberg?

Adrian M. Di Bisceglie¹, Anna S. Lok², Paul Martin³, Norah Terrault⁴, Robert P. Perrillo⁵, and Jay H. Hoofnagle⁶

HBsAg-Pozitif ve HBsAg Negatif/Anti-HBc Pozitif Hastalar Arasında HBV Reaktivasyonu Risk Sınıflandırması

Risk Düzeyi	HBV Serolojisi	
	HBsAg (+)	HBsAg (-) / anti-HBc (+)
Çok Yüksek; Reaktivasyon Riski >%20	<ul style="list-style-type: none">-Anti-CD20 tedavisi (Ritüksimab, ofatumumab, obinutuzumab, vb.)-Hematopoyetik kök hücre nakli (allojenik ve otolog)	
Yüksek; Reaktivasyon Riski >%11-20	<ul style="list-style-type: none">-Kortikosteroidler $\geq 10-20$ mg/gün, ≥ 4 hafta-Yüksek potensli anti-TNF ajanlar (Adalimumab, infliximab, golimumab, certolizumab)-Anthrasiklin türevleri (Doksorubicin, epirubicin)-Nonsirotikler ve HBsAg < 10 İU/ml olanlar <u>haricinde HBV/HCV koinfeksiyonunda DAA</u>-İmmün kontrol noktası inhibitörleri (orta-yüksek risk): Anti-PD-1: Nivolumab, pembrolizumab Anti-PD-L1: Atezolizumab Anti-CTLA-4: İpilimumab-Tirozin kinaz inhibitörleri (orta-yüksek): Imatinib, nilotinib, dasatinib, erlotinib, gefitinib, osimertinib, afatinib	<ul style="list-style-type: none">-Anti-CD20 monoklonal antikorlar: <u>Rituximab, ofatumumab, obinutuzumab</u>-<u>Allojenik hematopoyetik kök hücre nakli</u>

HBsAg-Pozitif ve HBsAg Negatif/Anti-HBc Pozitif Hastalar Arasında HBV Reaktivasyonu Risk Sınıflandırması

Risk Düzeyi	HBV Serolojisi	
	HBsAg (+)	HBsAg (-) / anti-HBc (+)
Orta; Reaktivasyon Riski %1-10	<ul style="list-style-type: none"> -Antrasiklinler hariç sistemik sitotoksik kemoterapiler -Düşük potensli anti-TNF ajanlar (Etanercept) -Proteazom inhibitörleri: Bortezomid -Sitokin temelli tedaviler; Abatacept, ustekinumab, mogamulizumab, natalizumab, vedolizumab -İmmunofilin inhibitörleri (siklosporin) 	<ul style="list-style-type: none"> -Antrasiklinler <u>-Otolog hematopoietik kök hücre nakli</u> -Uzun süreli yüksek doz glukokortikoid -Yüksek potensli anti-TNF ilaçlar: Adalimumab, infliksimab, golimumab, certolizumab -Proteazom inhibitörleri: Bortezomib -Sitokin temelli tedaviler: Abatacept, ustekinumab, mogamulizumab, natalizumab, vedolizumab -CAR T hücre tedavisi -İmmunofilin inhibitörleri (siklosporin) -Tirozin kinaz inhibitörleri
Düşük; Reaktivasyon Riski < %1	<ul style="list-style-type: none"> -Methotreksat -Azathioprin -6-merkaptopurin -Düşük doz glukokortikoid < 10 mg/gün -Nonsirotik hastalarda HBV/HCV koinfeksiyonu için <u>DAA alan ve HBsAg < 10 İÜ/ml</u> -İntraartiküler glukokortikoidler veya herhangi bir dozda bir hafta veya daha az oral kortikosteroid 	<ul style="list-style-type: none"> -Dört hafta süreli düşük doz glukokortikoid < 10 mg/gün -Antrasiklinler hariç sitotoksik kemoterapiler -Düşük potensli anti-TNF ilaçlar: Etanercept -Methotreksat -Azathioprin -İmmun kontrol noktası inhibitörleri; Anti-PD-1: Nivolumab, pembrolizumab Anti-PD-L1: Atezolizumab Anti-CTLA-4: İpilimumab
Belirsiz*	<ul style="list-style-type: none"> Abatacept, tocilizumab, ibrutinib, natalizumab, ocrelizumab, ibritumomab 	

Tarama nasıl yapılmalı?



- HBsAg
 - Anti-HBc
 - Anti-HBs
- } iki göstergeden biri pozitifse HBV DNA



Nefroloji

Onkoloji

Romatoloji
Fizik Tedavi



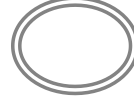
İnfeksiyon Hastalıkları
Gastroenteroloji

Hematoloji

Dermatoloji

Nöroloji

Ne kadar farkındayız? (1)



37 merkez, 430 hekim katılımcı

Immünosüpresif Tedavi Veren Hekimlerin Hepatit B Virüsü Reaktivasyonu İlgili Farkındalıklarının ve Klinik Pratiklerinin Değerlendirilmesi

Klimik Dergisi 2019; 32(2): 146-53

Awareness of Hepatitis B Virus Reactivation Among Physicians Administering Immunosuppressive Treatment and Related Clinical Practices

Pınar Korkmaz¹, Neşe Demirtürk², Güle Aydın³, Sabahat Çeken⁴, Bilgehan Aygen⁵, Onur Toka⁶, Kıymet Gündoğdu⁷, Aysel Kocagül-Çelikbaş⁷, Dilara İnan⁸, Ziya Kuruüzüm⁹, Oya Özlem Eren-Kutsoylu⁹, Ayşe Batirel¹⁰, Fatma Sırmatel¹¹, Güliden Ersöz¹², İsmail Necati Hakyemez¹³, Zerrin Aşçı¹⁴, Zuhal Yeşilbağ¹⁵, Meliha Çağla Sönmezer¹⁶, Necla Tülek¹⁶, Bahar Örmen¹⁷, Fatma Yılmaz-Karadağ¹⁸, Gülşen Yörük¹⁹, Nesrin Türker¹⁷, Hacer Deniz Özkaya²⁰, İrem Akdemir-Kalkan²¹, Hüseyin Kaya Süer²², Süda Tekin²³, Neşe Saltoğlu²⁴, Alper Şener²⁵, Ercan Yenilmez²⁶, Rıza Aytaç Çetinkaya²⁶, Selcan Arslan-Özel²⁷, Celal Ayaz²⁸, Ergenekon Karagöz²⁹, Mehtap Aydın³⁰, Ali Acar³¹, Eyüp Arslan³², Mehmet Reşat Ceylan³³, Nazlım Aktuğ-Demir³⁴, Selmin Dirgen-Çaylak³⁵, Özgür Günal³⁶, Aslı Haykır-Solay³¹, Sinan Öztürk³⁷, Onur Ural³⁴, Şua Sümer³⁴, Ayten Kadanalı³⁷, Vuslat Ecem Güneş-Altıparmak³⁸, Sila Akhan³⁸, Murat Sayan^{38,40}, Şükran Köse⁴¹

Uzmanlık alanı

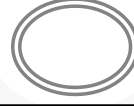
Hematoloji	93 (21.6)
Tıbbi Onkoloji	86 (20)
Romatoloji	54 (12.6)
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	106 (24.7)
Deri ve Zührevi Hastalıklar	91 (21.2)

Ne kadar farkındayız? (2)



Özellik	Sayı (%)
Kemoterapi/immünoşüpresif tedavi öncesi hepatit B taraması yapanlar	410 (95.4)
Hepatit B yönünden tarama yapmayanlarda nedenler (çoklu seçenek)	
Taramanın fayda sağladığına dair yeterli kanıt yok	17 (89.5)
Tarama maliyet etkin değil	2 (10.5)
Reaktivasyon sık karşılaştığım bir komplikasyon değil	10 (52.6)
Tedavi başlamayı geciktirmesi	-
Diğer	5 (26.3)
İmmünoşüpresif tedavi öncesi hepatit B yönünden	
Tüm hastalara tarama	361 (88.5)
Seçilmiş bazı hastalara tarama	47 (11.5)
Hastaları taramada kullanılan testler (çoklu seçenek)	
HBsAg	398 (97.3)
Anti-HBc	259 (63.3)
Anti-HBs	352 (86.1)
HBV DNA	51 (12.5)
HBeAg	65 (15.9)
Diğer	14 (3.5)

İmmünoşüpresif hastalara yaklaşım (1)



Rehberler	HBsAg pozitif hastalar	HBsAg negatif, anti-HBc pozitif hastalar
Avrupa	Tüm hastalara antiviral profilaksi verilmelidir	Reaktivasyon riski yüksek ise antiviral profilaksi verilmelidir
Asya	HBsAg veya HBV DNA pozitif hastalara antiviral profilaksi başlanmalıdır	HBV DNA negatif ise süreç boyunca HBV DNA ve HBsAg izlenmeli, reaktivasyon olursa oral antiviral başlanmalıdır
Amerika	Antiviral profilaksi verilmelidir Ritüksimab gibi anti-CD20 antikor tedavisi alacak veya kök hücre nakli yapılacak hastalara antiviral profilaksi önerilmelidir	Tedavi gereksinimi kararı için ALT, HBV DNA ve HBsAg izlemi yapılmalıdır
Japonya	HBsAg pozitif veya HBV DNA ≥ 20 İÜ/ml olan hastalara antiviral profilaksi başlanmalıdır, HBV DNA < 20 İÜ/ml olan hastalar izlenmelidir	HBV DNA ≥ 20 İÜ/ml olan hastalara antiviral profilaksi başlanmalıdır, HBV DNA < 20 İÜ/ml olan hastalar izlenmelidir
Kore	HBsAg veya HBV DNA pozitif hastalara antiviral profilaksi başlanmalıdır	HBV DNA negatif ise süreç boyunca HBV DNA ve HBsAg izlenmeli, reaktivasyon olursa oral antiviral başlanmalıdır

EASL. *J Hepatol* 2017;67:370-98. APASL. *Hepatol Int* 2016;10:1-98.
AASLD. *Hepatology* 2018;67:1560-99. JSG. *Hepatol Res* 2020;50:892-923.
KASL. *Clin Mol Hepatol* 2019;25:93-159.

İmmünosüpresif hastalara yaklaşım (2)

Klinik Dergisi 2023; 36(Özel Sayı 1): 23-42

Özel Hasta Gruplarında Kronik Hepatit B Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşma Raporu-2023 Güncellemesi

Management of Chronic Hepatitis B in Special Patient Groups: A Consensus Report of the Study Group for Viral Hepatitis of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases-2023

Süda Tekin¹, Faruk Karakeçili², Umut Devrim Binay², İlhami Çelik³, Necla Tülek⁴, Ediz Tütüncü⁵, Orhan Yıldız⁶, Emel Yılmaz⁷, Neşe Demirtürk⁸

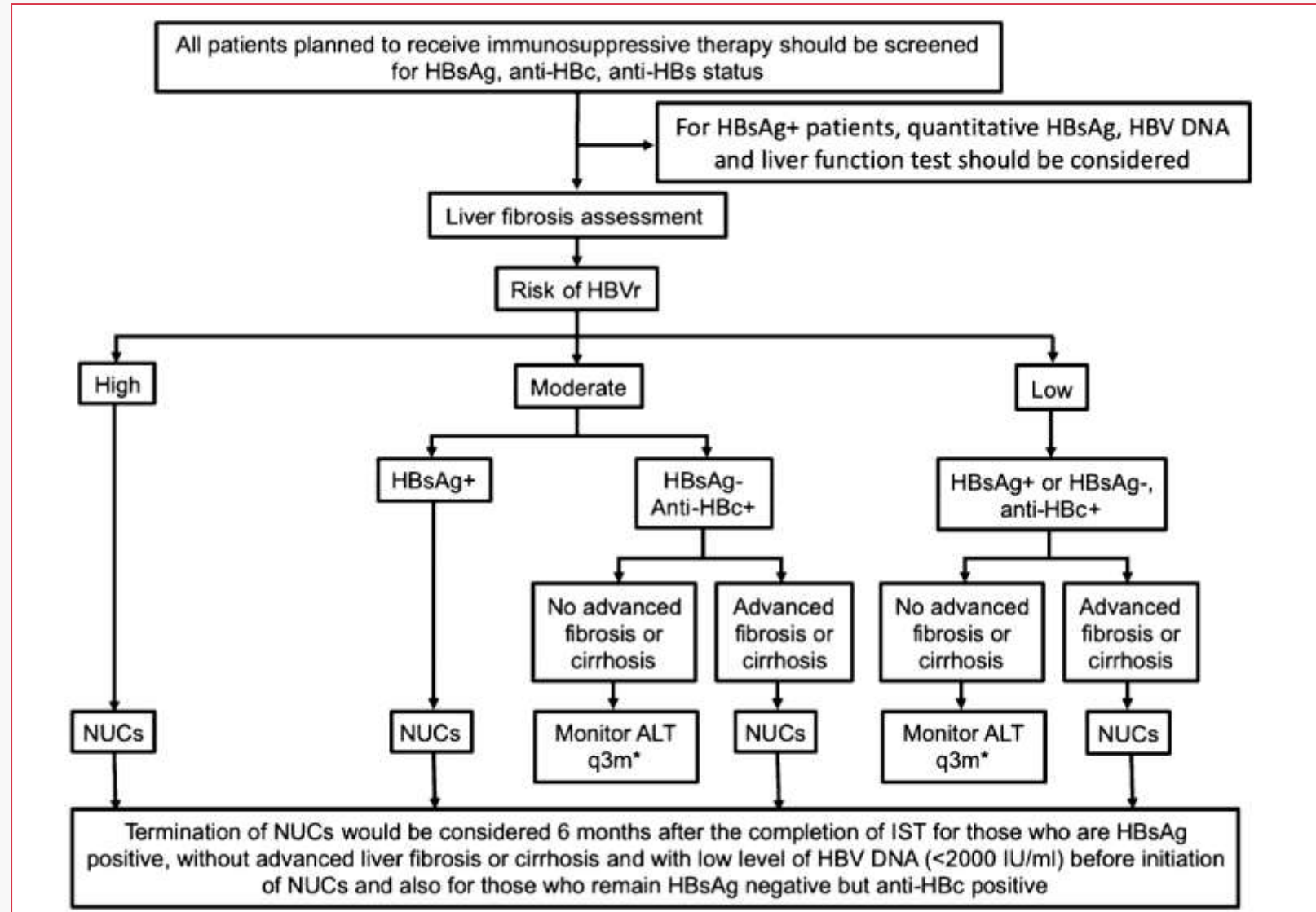
UZLAŞI RAPORU CONSENSUS REPORT

3. Serolojik bulgusu olan tüm hastalar HBV reaktivasyon riski ve önleyici tedavi açısından değerlendirilmelidir.
4. Antiviral profilaksi, tarama test sonuçları ve alınacak immünosüpresif tedaviye göre belirlenerek risk sınıfına göre değerlendirilir. HBsAg pozitif veya HBsAg negatif/anti-HBc pozitif orta-yüksek riskli gruba antiviral profilaksi başlanmalıdır. HBV DNA düzeyi yüksek olanlarda ($>4 \log_{10}$ İÜ/ml), mümkün olduğunca immünosüpresif tedavi HBV DNA düzeyleri baskılanıncaya dek ($<3 \log_{10}$ İÜ/ml) ertelenmelidir.
5. Düşük risk grubundaki hastalarda risk; virolojik profil, altta yatan hastalık, immünosüpresyonun tipi ve süresi ile de ilgilidir. Bu hastalarda mutlaka başlangıç HBV DNA düzeyine bakılmalıdır.



APASL clinical practice guideline on hepatitis B reactivation related to the use of immunosuppressive therapy

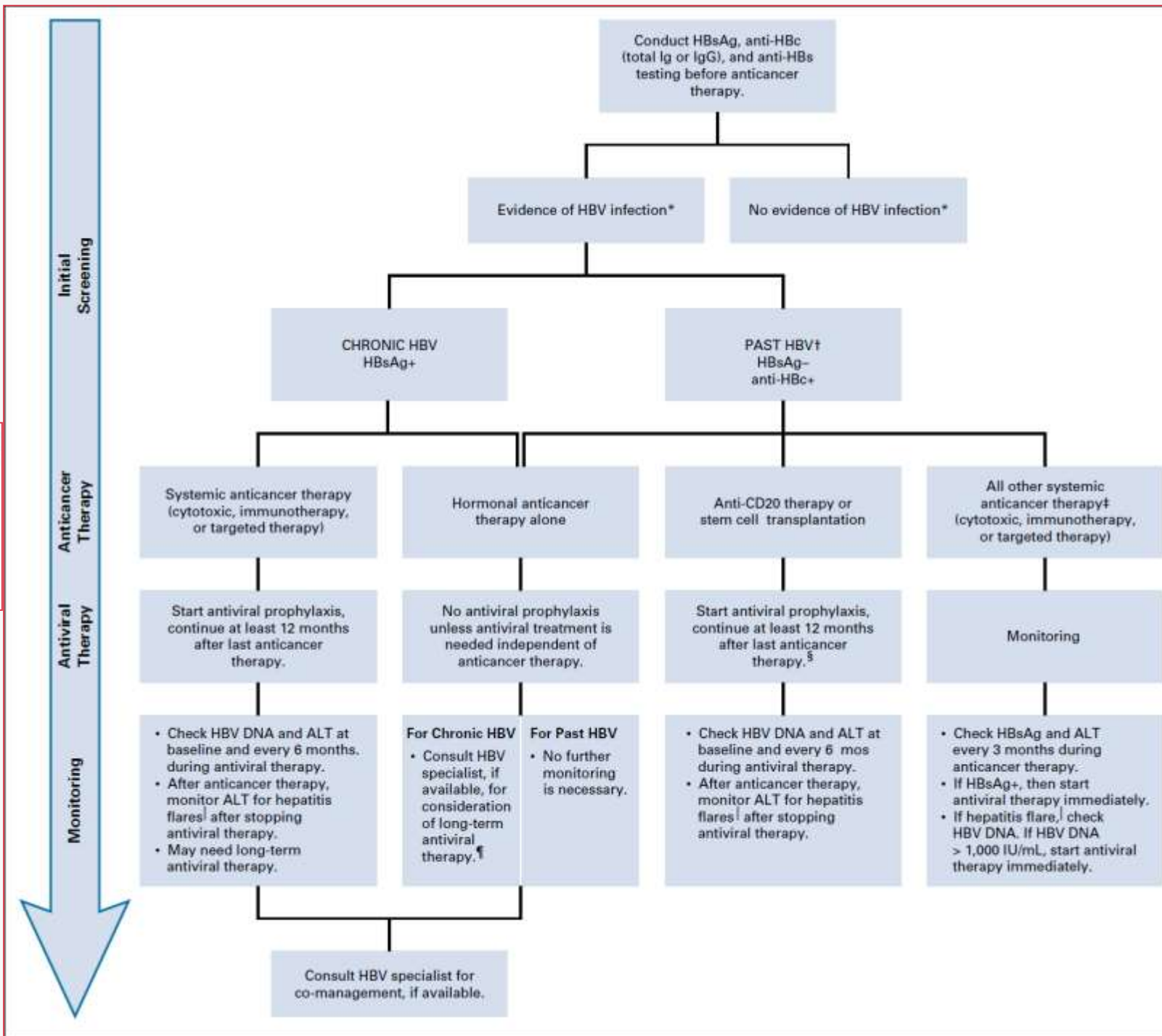
George Lau^{1,2} · Ming-Lung Yu¹ · Grace Wong⁴ · Alexander Thompson⁷ · Hasmik Ghazinian⁸ · Jin-Lin Hou⁷ · Teerha Piratvisuth³ · Ji-Dong Jia⁹ · Masashi Mizokami¹⁰ · Gregory Cheng^{2,11} · Guo-Feng Chen¹² · Zhen-Wen Liu¹³ · Oidov Baatarakhuu¹⁴ · Ann Li Cheng¹⁵ · Woon Leung Ng¹⁶ · Patrick Lau¹ · Tony Mok¹⁷ · Jer-Ming Chang¹⁸ · Saeed Hamid¹⁹ · A. Kadir Dokmeci²⁰ · Rino A. Gani²¹ · Diana A. Payawal²² · Pierce Chow²³ · Joong-Won Park²⁴ · Simone I. Strasser²⁵ · Rosmawati Mohamed²⁶ · Khin Maung Win²⁷ · Tanwandee Tawesak²⁸ · Shiv Kumar Sarin²⁹ · Masao Omata^{30,31}



Hepatitis B Virus Screening and Management for Patients With Cancer Prior to Therapy: ASCO Provisional Clinical Opinion Update

Jessica P. Hwang, MD, MPH¹; Jordan J. Feld, MD, MPH²; Sarah P. Hammond, MD³; Su H. Wang, MD, MPH⁴; Devena E. Alston-Johnson, MD, MMM⁵; Donna R. Cryer, JD⁶; Dawn L. Hershman, MD⁷; Andrew P. Loehrer, MD, MPH⁸; Anita L. Sabichi, MD⁹; Banu E. Symington, MD, MACP¹⁰; Norah Terrault, MD, MPH¹¹; Melisa L. Wong, MD, MAS¹²; Mark R. Somerfield, PhD¹³; and Andrew S. Artz, MD¹⁴

J Clin Oncol 2020;38:3698-715.



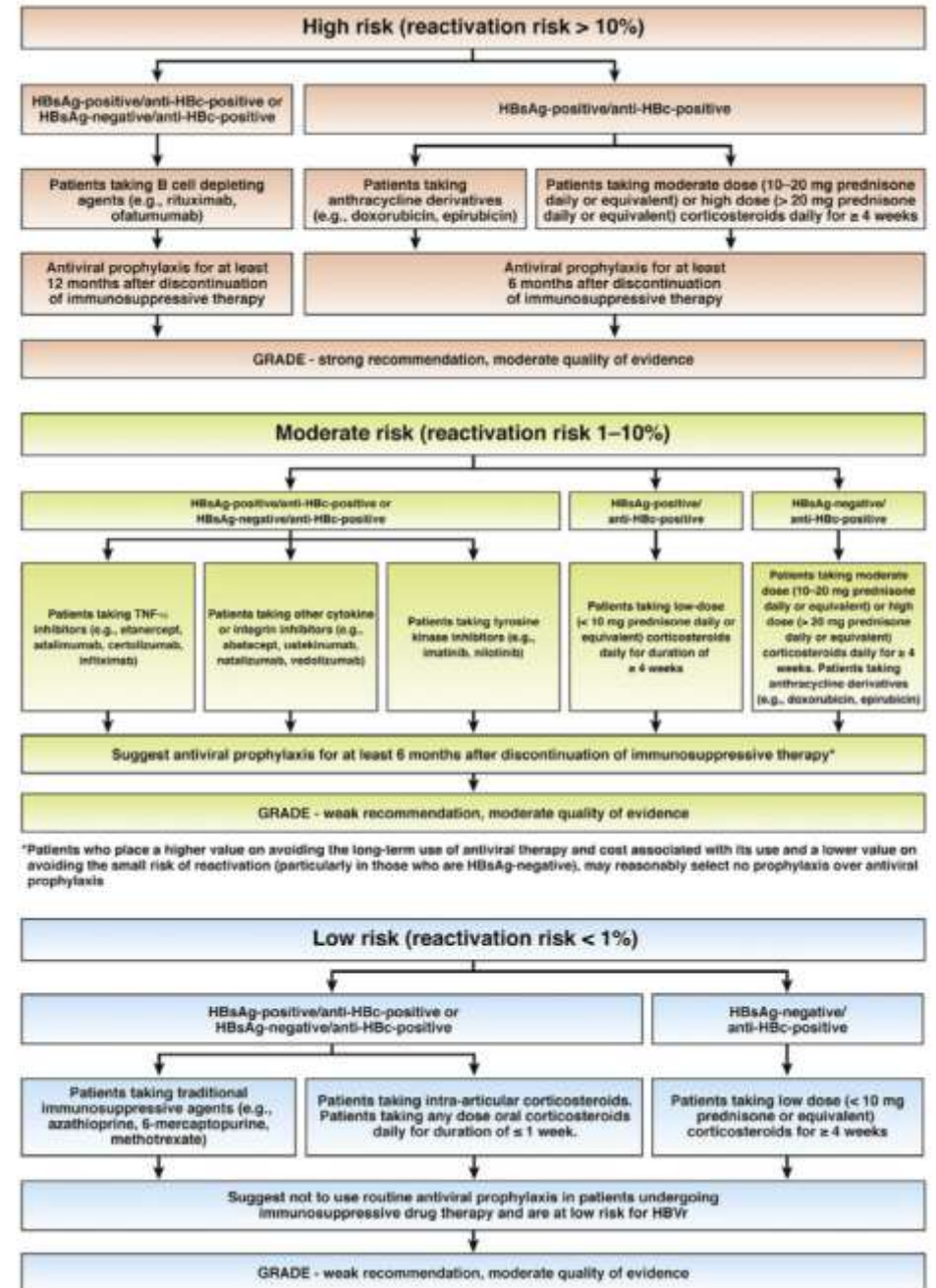
AGA SECTION

American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Prevention and Treatment of Hepatitis B Virus Reactivation During Immunosuppressive Drug Therapy



K. Rajender Reddy,¹ Kimberly L. Beavers,² Sarah P. Hammond,³ Joseph K. Lim,⁴ and Yngve T. Falck-Ytter⁵

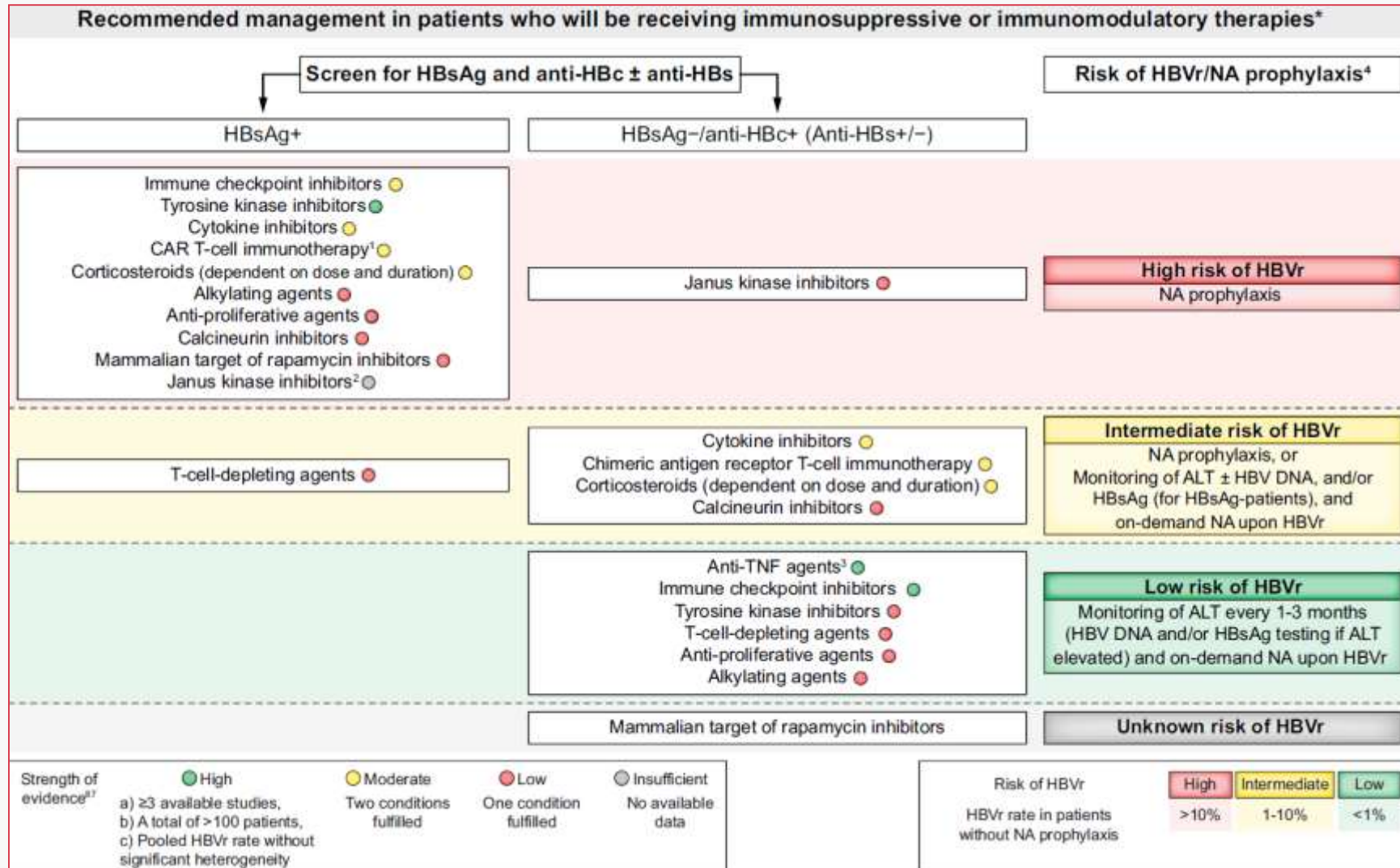
AGA Institute Guidelines on Hepatitis B Reactivation (HBVr) Clinical Decision Support Tool





Hepatitis B virus reactivation associated with new classes of immunosuppressants and immunomodulators: A systematic review, meta-analysis, and expert opinion

George V. Papatheodoridis^{1,2}, Vasileios Lekakis^{1,2}, Thodoris Voulgaris^{1,2}, Pietro Lampertico^{2,3}, Thomas Berg⁴, Henry L.Y. Chan⁵, Jia-Horng Kao⁶, Norah Terrault⁷, Anna S. Lok^{8,9,*}, K. Rajender Reddy^{9,10,*}





Risk of Hepatitis B Virus Reactivation in Rheumatoid Arthritis Patients Undergoing Tocilizumab-Containing Treatment

Meng Hsuan Kuo¹ · Chih-Wei Tseng^{2,3} · Ming-Chi Lu^{2,4} · Chien-Hsueh Tung^{2,4} · Kuo-Chih Tseng^{2,3} · Kuang-Yung Huang^{2,4} · Chi-Hui Lee¹ · Ning-Sheng Lai^{2,4}

- HBsAg pozitif hastalarda risk yüksektir ve antiviral profilaksi başlanmalıdır!
- HBsAg negatif, anti-HBc pozitif hastalarda risk düşüktür ve yakın izlem (HBV DNA...) gerekir!



Management of patients with liver derangement during the COVID-19 pandemic: an Asia-Pacific position statement

Grace Lai-Hung Wong, Vincent Wai-Sun Wong, Alex Thompson, Jidong Jia, Jinlin Hou, Cosmas Rinaldi Adithya Lesmana, Adityo Susilo, Yasuhito Tanaka, Wah-Kheong Chan, Ed Gane, Arlinking K Ong-Go, Seng-Gee Lim, Sang Hoon Ahn, Ming-Lung Yu, Teerha Piratvisuth, Henry Lik-Yuen Chan, on behalf of the Asia-Pacific Working Group for Liver Derangement during the COVID-19 Pandemic

If systemic corticosteroids or other potent immunosuppressants (eg, tocilizumab) are used as COVID-19 therapy for 7 days or longer, screening for HBsAg is recommended; antiviral therapy for HBV should be initiated to avoid HBV reactivation and hepatitis flare in patients with known HBV infection

Hematolojik maligniteler ve HBV reaktivasyonu



W J G World Journal of Gastroenterology

Submit a Manuscript: <https://www.wjgpub.com> World J Gastroenterol 2023 September 7; 29(33): 4942-4961
DOI: 10.3748/wjg.v29.i33.4942 ISSN 1007-9327 (print) ISSN 2219-2840 (online)

REVIEW

Prevention and management of hepatitis B virus reactivation in patients with hematological malignancies in the targeted therapy era

Joyce Wing Yan Mak, Alvin Wing Hin Law, Kimmy Wan Tung Law, Rita Ho, Carmen Ka Man Cheung, Man Fai Law

W J G World Journal of Gastroenterology

Submit a Manuscript: <https://www.wjgpub.com> World J Gastroenterol 2024 February 7; 30(5): 509-511
DOI: 10.3748/wjg.v30.i5.509 ISSN 1007-9327 (print) ISSN 2219-2840 (online)

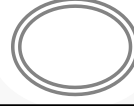
LETTER TO THE EDITOR

Prevention of hepatitis B reactivation in patients with hematologic malignancies treated with novel systemic therapies: Who and Why?

Matteo Tonnini, Clara Solera Horna, Luca Ielasi

- Son yıllarda hematolojik malignitelerin yönetimi için birçok yeni seçenekler ortaya çıkmıştır...
- Hangi hastaların antiviral profilaksi alması gerektiğine karar vermek için HBV aktivasyonu riskinin değerlendirilmesi çok önemlidir...
 - HBsAg pozitif hastalar profilaktik antiviral tedavi çok önemlidir!
 - Anti-HBc pozitif olup anti-CD20 ve anti-CD79 monoklonal antikolar, bispesifik antikolar, kimerik antijen reseptörü-T hücresi tedavisi veya hematopoetik kök hücre nakli gibi yüksek riskli tedavi alması planlanan kişiler de “pre-emptive” antiviral tedavi ile HBV DNA'nın seri izlenmesi uygun bir seçenektir.!

Klavuzlara göre antiviral seçimi (1)



Rehberler	HBsAg pozitif hastalar	HBsAg negatif, anti-HBc pozitif hastalar
Avrupa	Tüm hastalara antiviral profilaksi verilmelidir	Reaktivasyon riski yüksek ise antiviral profilaksi verilmelidir
Asya	HBsAg veya HBV DNA pozitif hastalara antiviral profilaksi başlanmalıdır	HBV DNA negatif ise süreç boyunca HBV DNA ve HBsAg izlenmeli, reaktivasyon olursa oral antiviral başlanmalıdır
<ul style="list-style-type: none">• ETV, TDF veya TAF tercih edilmelidir!		
Japonya	HBsAg pozitif veya HBV DNA ≥ 20 İÜ/ml olan hastalara antiviral profilaksi başlanmalıdır, HBV DNA < 20 İÜ/ml olan hastalar izlenmelidir	HBV DNA ≥ 20 İÜ/ml olan hastalara antiviral profilaksi başlanmalıdır, HBV DNA < 20 İÜ/ml olan hastalar izlenmelidir
Kore	HBsAg veya HBV DNA pozitif hastalara antiviral profilaksi başlanmalıdır	HBV DNA negatif ise süreç boyunca HBV DNA ve HBsAg izlenmeli, reaktivasyon olursa oral antiviral başlanmalıdır

EASL. *J Hepatol* 2017;67:370-98. APASL. *Hepatol Int* 2016;10:1-98.
AASLD. *Hepatology* 2018;67:1560-99. JSG. *Hepatol Res* 2020;50:892-923.
KASL. *Clin Mol Hepatol* 2019;25:93-159.

Klavuzlara göre antiviral seçimi (2)



Klinik Dergisi 2023; 36(Özel Sayı 1): 23-42

Özel Hasta Gruplarında Kronik Hepatit B Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaş Raporu-2023 Güncellemesi

Management of Chronic Hepatitis B in Special Patient Groups: A Consensus
Report of the Study Group for Viral Hepatitis of the Turkish Society of Clinical
Microbiology and Infectious Diseases-2023

Süda Tekin¹, Faruk Karakeçili², Umut Devrim Binay², İlhami Çelik³, Necla Tülek⁴, Ediz Tütüncü⁵,
Orhan Yıldız⁶, Emel Yılmaz⁷, Neşe Demirtürk⁸

UZLAŞI RAPORU CONSENSUS REPORT

6. Antiviral profilaksidede yüksek direnç bariyeri ve yüksek potensleri nedeni ile TDF, TAF veya entekavir kullanılmalı, interferonlar asla verilmemelidir. Nefrotoksisite riski olan hastalarda entekavir veya TAF tercih edilmelidir.

Profilaksi zamanlanması, sonlanması ve izlem



- İmmünosüpresif tedavi başlanmadan 1-3 hafta önce başlanmalı
- Aktif hepatiti olan hastalarda, immünosüpresif tedavi ALT < x3NÜL olana kadar ertelenmeli
- Profilaksi immünosüpresif tedavi sonlandıktan sonra 12 ay daha sürdürülmeli
- İmmün baskılanma devam ederse profilaksi kesilmemeli
- Profilaksi sürecinde ve sonrasında en az bir yıl süreyle, üç ay aralıklarla KCFT, HBV DNA izlenmeli



Anti-CD 20 tedavileri (1)



Leukemia Research 50 (2016) 46–49

Contents lists available at ScienceDirect

Leukemia Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/leukres

ELSEVIER

Delayed HBV reactivation in rituximab-containing chemotherapy: How long should we continue anti-virus prophylaxis or monitoring HBV-DNA?

Aya Nakaya*, Shinya Fujita, Atsushi Satake, Takahisa Nakanishi, Yoshiko Azuma, Yukie Tsubokura, Masaaki Hotta, Hideaki Yoshimura, Kazuyoshi Ishii, Tomoki Ito, Shosaku Nomura

First Department of Internal Medicine, Kansai Medical University, Japan

CrossMark

- 540 hasta (%2.5 HBsAg pozitif, %19.7 anti-HBc veya anti-HBs pozitif)
 - HBsAg pozitif olgularda 12 hastada reaktivasyon ve bu hastaların 5'inde kemoterapi kesildikten 1 yıl sonra
 - HBsAg pozitif olgularda reaktivasyon oranı %42.8, hepatit %14.3, diğer grupta sırasıyla %5.6 ve %1.9

Table 1

Reactivation from Carrier.

Age	Sex	Diagnosis	Stage	IPI	Regimen	Cycles of Rituximab	Onset at reactivation	HBV-DNA at reactivation peak) (log copy/mL)	ALT (U/L)	HBV prophylaxis	Outcome
60	F	FL	1	Low	R-CHOP	6	3 mo after Cx	6.5	775	lamivudine	breakthrough
74	F	DLBCL	4	High	R-CHOP	6	12 mo after Cx	5.3	601	lamivudine	breakthrough
70	F	DLBCL	4	HI	R-CHOP,ASCT	6	12 mo after ASCT	6.4	30	entecavir	reactivation
70	M	DLBCL	4	High	R-CHOP	6	20 mo after Cx	2.9	48	entecavir	reactivation
64	M	DLBCL	2	Low	R-CHOP	5	19 mo after Cx	3.4	22	-	reactivation
70	M	DLBCL	4	HI	R-CHOP, salvage regimens	16	9 mo after Cx	6.1	66	-	reactivation

IPI: International Prognostic Index, ALT: Alanine Aminotransferase, FL: follicular lymphoma, DLBCL: diffuse large B cell lymphoma, HI: high intermediate, R-CHOP: rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone, ASCT: autologous stem cell transplantation, mo: month, Cx: chemotherapy.

Table 2

Reactivation from resolved HBV infection.

Age	Sex	Diagnosis	Stage	I	Regimen	Cycles of Rituximab	Onset at reactivation	HBV-DNA at reactivation (peak) (log copy/mL)	ALT (U/L)	HBV prophylaxis	Outcome
69	M	DLBCL	4	HI	R-CHOP	4	During cycle 2	5.5	10	-	reactivation
80	M	DLBCL	4	HI	R-CHOP	6	During cycle 6	3.2	45	-	reactivation
81	M	DLBCL	2	Low	R-CHOP	6	During cycle 3	2.1	18	-	reactivation
66	M	DLBCL	2	Low	R-CHOP, salvage regimens, ASCT	12	12 mo after ASCT	6.2	41	-	reactivation
84	M	DLBCL	3	LI	R-CHOP,salvage regimen	9	3 mo after Cx	2.2	107	-	hepatitis
70	M	DLBCL	3	HI	R-CHOP	6	8 mo after Cx	7.3	630	-	hepatitis

IPI: International Prognostic Index, ALT: Alanine Aminotransferase, DLBCL: diffuse large B cell lymphoma, LI: low intermediate, HI: high intermediate, R-CHOP: rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone, ASCT: autologous stem cell transplantation, mo:month, Cx: chemotherapy.

- **izlem periyodunun 6-12 ay olması yeterli değil!**

Anti-CD 20 tedavileri (2)



- 67 yaşında, kronik lenfositler lösemili erkek hasta, HBsAg negatif, anti-HBc pozitif, anti-HBs ve HBV DNA negatif
 - Rituksimab içeren tedaviden önce entekavir profilaksisi ve kemoterapi bittikten 6 ay sonra profilaksi kesiliyor
 - Profilaksinin kesilmesinden 10 ay sonra HBV-DNA pozitifliği ve 1 ay sonrasında HBsAg pozitifliği (hepatit kliniği yok)
 - Tenofovir profilaksisi başlanıyor
 - Bir yıl sonra HBsAg negatif, anti-HBs pozitif
 - Bir yıl daha profilaksi sürdürülüyor

• **Antiviral profilaksiye rituksimab bazlı tedavilerin bitiminden sonra 18 aydan daha uzun süre devam edilmelidir!**

Monoklonal antikor tedavileri ve HBV reaktivasyonu



W J V World Journal of
Virology

Submit a Manuscript: <https://www.fapublishing.com> World J Virol 2024 March 25; 13(1): 88487
DOI: 10.5501/wjv.v13.i1.88487 ISSN 2220-3249 (online)

MINTREVIEW'S

Hepatitis B virus reactivation in patients treated with monoclonal antibodies

Silvia De Paulli, Martina Grando, Giovanni Miotti, Marco Zeppleri

- Üç derleme, iki prospektif kohort çalışma, bir meta-analiz, bir klinik çalışma ve bir çok merkezli çalışma
 - Monoklonal antikorlarla tedavi edilen hastalarda HBV reaktivasyonu riskinde de artış vardır!
 - Organ hasarı, doğrudan infeksiyon gibi inflamatuvar yanıt kaskadını aktive eden çeşitli mekanizmalar ve risk faktörlerinden kaynaklanabilir!
 - Tedavinin başarılı sonuçlanması, komplikasyonların önlenmesi ve mevcut ko-morbiditelerin yönetimi için risk altındaki hastalar **multidisipliner** yönetilmelidir!

Profilakside oral antiviral ajanların etkinlikleri



World Journal of
Gastroenterology

Submit a Manuscript: <https://www.iapublishing.com>

World J Gastroenterol 2024 March 14; 30(10): 1295-1312

DOI: 10.3748/wjg.v30.i10.1295

ISSN 1007-9327 (print) ISSN 2219-2840 (online)

REVIEW

Overview of the immunological mechanisms in hepatitis B virus reactivation: Implications for disease progression and management strategies

Hui Ma, Qing-Zhu Yan, Jing-Ru Ma, Dong-Fu Li, Jun-Ling Yang

İlaçlar	Etkinlik	Başarı oranları (%)
Lamivudin	Yüksek	80
Entekavir	Yüksek	90
Adefovir	Orta	70-80
Tenofovir	Yüksek	90

Profilakside ETV ve TDF etkinliğinin karşılaştırılması



Digestive Diseases and Sciences (2021) 66:2417–2426
<https://doi.org/10.1007/s10620-020-06506-w>

ORIGINAL ARTICLE

Check for updates

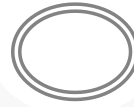
**Comparison of Tenofovir Disoproxil Fumarate and Entecavir
in the Prophylaxis of HBV Reactivation**

Bilal Toka¹ · Aydın Seref Koksall¹ · Ahmet Tarik Eminler¹ · Mukaddes Tozlu² · Mustafa Ihsan Uslan¹ · Erkan Parlak¹

- İmmünosüpresif tedavi alan ve 6-12 ay süreyle antiviral profilaksi (60 hasta ETV, 60 hasta TDF) verilen 120 hasta
 - ETV grubunda profilaksiyi tamamlayan 41, TDF grubunda 36 hasta ve iki grupta da reaktivasyon yok
 - Profilaksi kesildikten sonra ETV grubunda %10.1, TDF grubunda %14.3 oranlarında reaktivasyon
 - ETV grubunda %16.7, TDF grubunda %23.3 yan etki

ETV ve TDF reaktivasyon profilaksisinde benzer etkinliktedir!

Reaktivasyon profilaksisi



Conclusions: Both TDF and ETV prophylaxes are effective in preventing HBV reactivation in high-risk, HBsAg positive patients. No HBV reactivation in moderate-to-high risk, HBsAg negative patients receiving no prophylaxis suggests that anti-HBs has protective role. Our findings suggest that 6-12 month prophylaxis after immunosuppressive treatment is insufficient in high-risk, HBsAg positive patients. Higher rates of HBsAg seroconversion observed in high risk HBsAg positive patients receiving TDF prophylaxis is an important factor indicating effectiveness of antiviral prophylaxis.



HBV reaktivasyonunun önlenmesinde TAF



ORIGINAL ARTICLE

JGH Open
Journal of Gastroenterology and Hepatology

2021;5:1085-91.

Tenofovir alafenamide for prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation and de novo hepatitis

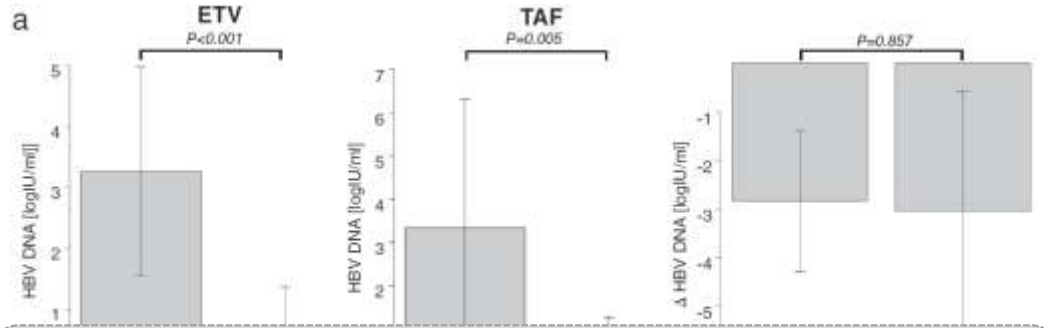
Kento Inada,* Shun Kaneko,* Masayuki Kurosaki,* Koji Yamashita,* Sakura Kirino,* Leona Osawa,* Yuka Hayakawa,* Shuhei Sekiguchi,* Mayu Higuchi,* Kenta Takaura,* Chiaki Maeyashiki,* Nobuharu Tamaki,* Yutaka Yasui,* Jun Itakura,* Yuka Takahashi,* Kaoru Tsuchiya,* Hiroyuki Nakanishi,* Ryuichi Okamoto[†] and Namiki Izumi*

*Department of Gastroenterology and Hepatology, Musashino Red Cross Hospital and [†]Department of Gastroenterology and Hepatology, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan

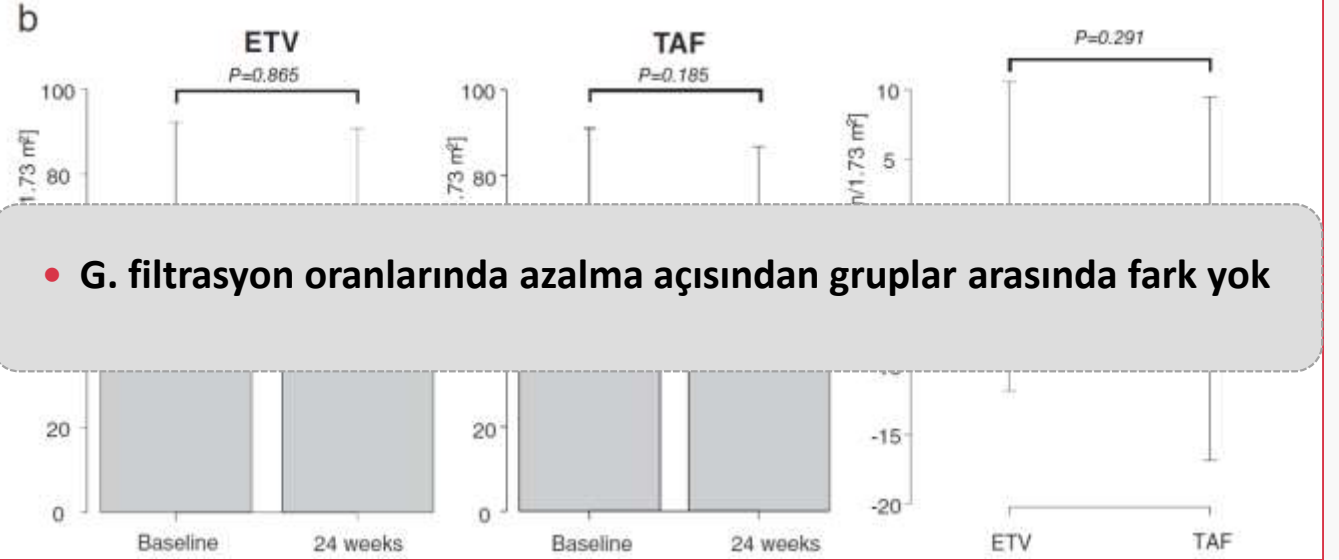
Table 1 Baseline characteristics of patients who received entecavir (ETV) or tenofovir alafenamide (TAF) for hepatitis B virus (HBV) reactivation

	ETV (n = 66)	TAF (n = 11)	P value
Age (years): Median	68 (39–87)	69 (52–81)	0.855
Sex: Male/female	34/32	7/4	0.528
Hepatitis B status: Carrier/previous infection	50/16	7/4	0.462
Genotype: B/C/unknown	14/22/30	0/3/8	0.159
HBV DNA (logIU/mL): Median	3.1 (0–8.3)	2.3 (0–9.1)	0.498
ALT (U/mL): Median	18.5 (7–1363)	17.0 (11–1489)	0.393
HBeAg: Positive/negative/missing	9/44/13	2/8/1	0.787
HBs Ag (IU/mL): Median	280.00 (0.00–24 114.97)	398.66 (0.005–113 000)	0.999
eGFR (mL/min/1.73 m ²): Median	72.9 (4.1–129.5)	70.9 (35.3–99.3)	0.856
Treatment duration (days): Median	1120 (126–3278)	216 (128–567)	<0.001
Original diseases: Malignant lymphoma/other cancer/ others (rheumatoid arthritis, interstitial pneumonia, sudden sensorineural hearing loss, etc.)	16/29/21	3/5/3	0.999
Purpose of treatment: Prevention/reactivation (de novo hepatitis)	50/16 (4)	8/3 (2)	0.999

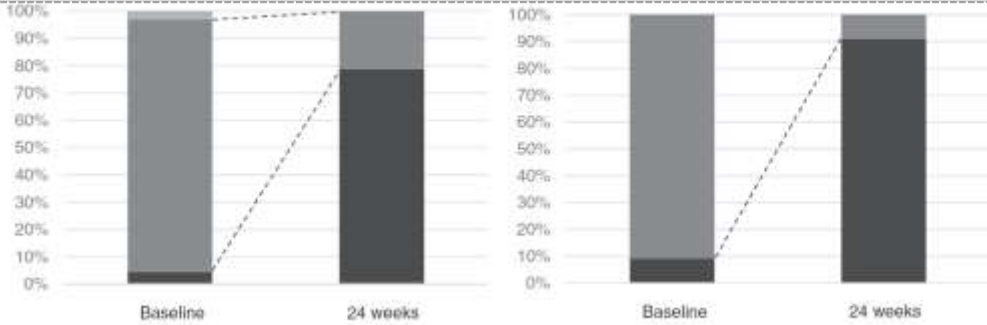
Bulgular



- HBV DNA düzeylerinde azalma ve negatifleşme açısından gruplar arasında fark yok



- G. filtrasyon oranlarında azalma açısından gruplar arasında fark yok



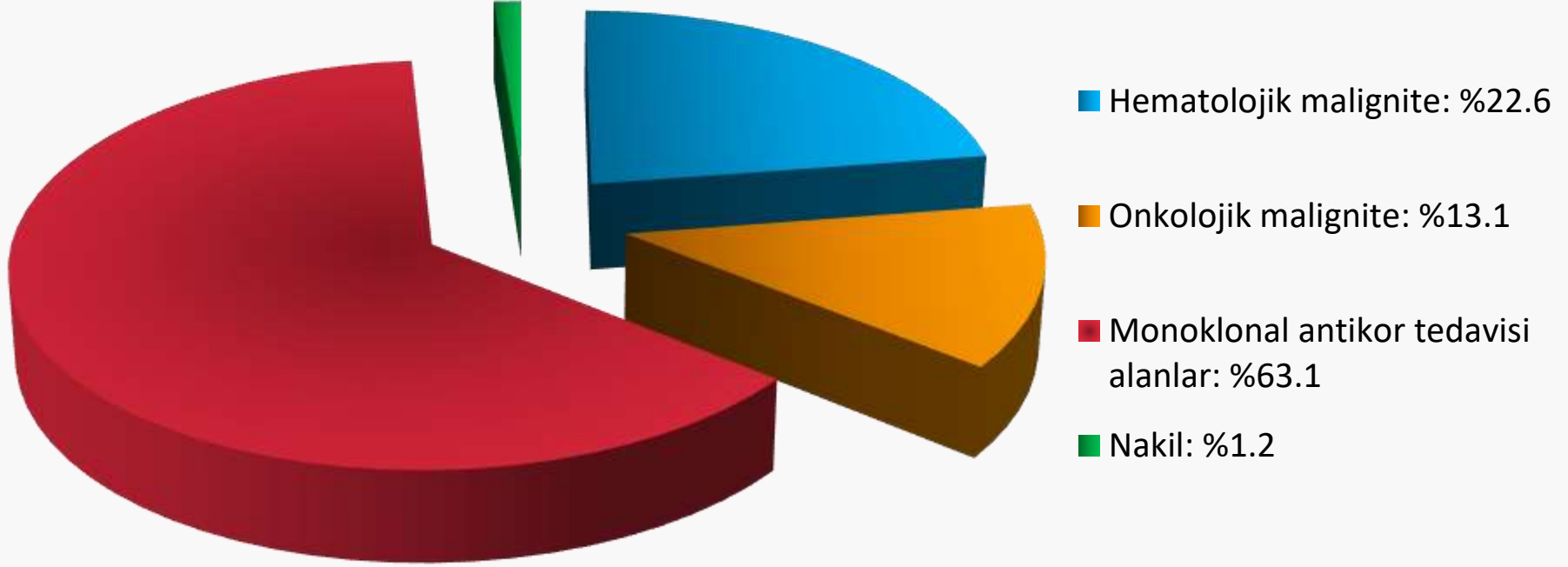
- TAF HBV reaktivasyonunu engellemede etkili ve güvenli bir antiviraldir!

Erciyes Üniversitesi İnfeksiyon Hastalıkları Kliniği deneyimi



- Haziran 2019 - Haziran 2022 yılları arasında TAF başlanan toplam 173 hasta
- İmmünoşüprese durumu nedeniyle profilaksi verilen 84 hasta
 - ✦ Hematolojik malignite: 19 hasta (2 hasta Hodgkin lenfoma, 9 hasta “non”- Hodgkin lenfoma, 4 hasta multipl miyelom, 2 hasta akut miyeloid lösemi)
 - ✦ Onkolojik malignite: 11 hasta
 - ✦ Monoklonal antikor tedavisi: 53 hasta (romatolojik hastalık 46, nörolojik hastalık 3, dermatolojik hastalık 3, gastroenterolojik hastalık 1)
 - ✦ Renal transplant sonrası: 1 hasta

Profilaksi verilen hastaların altta yatan hastalıkları



Monoklonal antikor tedavisi alan hastaların branşlara göre dağılımı



- Romatolojik hastalık: %86.8
- Nörolojik hastalık: %5.7
- Dermatolojik hastalık: %5.7
- Gastroenterolojik hastalık: %1.9

İmmünosüpresif durum nedeniyle profilaksi başlanan
ve en az 6 ay izlenen hastalar (n=84)

- Romatoid artritli, 54 yaşında kadın hasta
- immünosüpresif tedavi: Önce metotreksat (15 mg/gün) + metilprednizolon (2x16 mg/gün), sonrasında golimumab 1x50 mg/gün)
- İki yıl önce HBsAg pozitif, HBeAg negatif, anti-HBe pozitif, anti-HBs negatif, HBV DNA negatif ve TAF başlanıyor
- Hasta tedaviyi 1 ay kullanıp bırakmış ve 2 yıl takibe gelmemiş
 - HBsAg pozitif, HBeAg negatif, anti-HBe pozitif, anti HBs negatif HBV DNA: 44 iÜ/ml
 - Tekrar TAF başlandı...

- Multipl miyelom tanılı, 65 yaşında erkek hasta
- immünosüpresif tedavi: Lenalidomit (15mg/gün), deksametazon (1X20 mg/gün)
- Anti-HBc pozitif, HBeAg negatif, HBV DNA negatif, anti-HBe pozitif ve TAF başlanıyor
- Bir yıl düzenli ilacını alan, kontrollere gelen hasta sonrasında ilacı ve kontrolleri bırakıyor
 - Dokuz ay sonra HBsAg ve HBeAg pozitif, HBV DNA: 7.7×10^6 iÜ/ml
 - Tekrar TAF başlandı...

- 13 hastada HBV DNA negatif
- 1 hasta reaktivasyon
- İzlem süreci dolmayan, izleme gelmeyen ve kaybedilen 10 hasta

- 3 hastada da HBV DNA negatif

- 21 hastada reaktivasyon yok
- İzlem süreci dolmayan, izleme gelmeyen ve kaybedilen 12 hasta

- 14 hastada reaktivasyon yok
- 1 hasta reaktivasyon
- İzlem süreci dolmayan, izleme gelmeyen ve kaybedilen 9 hasta

Sağlık Uygulama Tebliği (16.06.2020)



4.2.13.1.2 - İmmüsupresif ilaç tedavisi, sitotoksik kemoterapi, monoklonal antikor tedavisi uygulanmakta olan hastalarda tedavi

(1) İmmüsupresif ilaç tedavisi veya sitotoksik kemoterapi veya monoklonal antikor tedavisi uygulanmakta olan **HBsAg (+) hastalarda, ALT yüksekliği, HBV DNA pozitifliği ve karaciğer biyopsisi koşulu aranmaksızın** uygulanmakta olan diğer tedavisi süresince ve bu tedavisinden sonraki **en fazla 12 ay boyunca** günde 100 mg lamivudin veya 600 mg telbivudin veya 245 mg tenofovir disoproksil fumarat veya 25 mg tenofovir alafenamid fumarat veya 0,5 mg entekavir kullanılabilir. İmmüsupresif, sitotoksik kemoterapi ve monoklonal antikor tedavisine ilişkin ilaç raporunun tarih ve sayısı reçetede belirtilir.

(2) İmmüsupresif ilaç tedavisi veya sitotoksik kemoterapi veya monoklonal antikor tedavisi uygulanmakta olan kronik hepatit B hastalarında ise tedavi süreleri ve ilaç seçimi kronik hepatit tedavi prensiplerinde belirlendiği şekildedir.

(3) **HBsAg negatif olduğu durumlarda HBV DNA pozitifliği ve/veya Anti HBc pozitifliği durumlarında** immüsupresif ilaç tedavisi veya sitotoksik kemoterapi veya monoklonal antikor tedavisi uygulanmakta olan **hastalara ALT yüksekliği ve karaciğer biyopsisi koşulu aranmaksızın** lamivudin veya telbivudin veya tenofovir disoproksil fumarat veya tenofovir alafenamid fumarat veya entekavir kullanılabilir. Söz konusu tedavilerin bitiminden sonraki **en fazla 12 ay boyunca** da antiviral tedavi kullanılabilir.

Profilakside yeni tedavi seçenekleri



Tedavi	Model	Mekanizma	Etkinlik	Başarı oranları (%)	Direnç
Monoklonal antikolar	Anti-HBV antikoları	Viral nötralizan	Orta	70	Nadir
Kombinasyon tedavisi	Tenofovir + emtrisitabin	Viral DNA sentez inhibisyonu	Yüksek	95	Düşük
İmmün modülatör tedavi	“Toll-like” reseptör agonistleri	İmmün aktivasyon	Orta	70	Değişken
	İnterferon	Antiviral ve immün aktivasyon	Yüksek	80	Nadir
Kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımları	“Tailored” tedavi	Genomik profile dayalı hedefe yönelik antiviral tedavi	Değişken	75-80	Değişken
Kombinasyon tedavisi	Nükleoz(t)id + immünmodülatör tedavi	Antiviral ve immün modülatör	Yüksek	90-95	Düşük
Monoklonal antikolar	Kişiselleştirilmiş tedavi	Antikor profiline dayalı hedefe yönelik viral nötralizasyon	Değişken	60-80	Nadir

SON SÖZLER...(1)



- HBV reaktivasyonu asemptomatik durumdan şiddetli fatal seyirli tipe kadar farklı klinik tablolara yol açabilir
- İmmünosüpresif ajanların kesilmesine neden olarak primer hastalığa bağlı morbidite ve mortalite artışı ile sonuçlanabilir
- Hastalarda reaktivasyon olasılığını belirleyen faktörler;
 - ✦ HBV serolojisi ve virolojik belirteçler
 - ✦ Hepatit açısından hastalık evresi
 - ✦ Altta yatan hastalıklar
 - ✦ Uygulanacak immünosüpresif tedavilerin türü, dozu ve süresi

SON SÖZLER...(2)



- HBV reaktivasyonu olasılığı için tarama testleri yapılmalıdır
- Reaktivasyon riski olan hastalara antiviral profilaksi başlanmalıdır
- Profilakside yüksek genetik bariyere sahip, potent antiviral etkinliği olan ilaçlar (TDF, ETV, TAF) öncelenmelidir
- Antiviral seçim kararında;
 - ✦ Hastanın yaşı, cinsiyeti
 - ✦ Karaciğer ve karaciğer dışı ko-morbiditeleri (böbrek hastalığı, osteoporoz ve komplikasyonlarının riskleri, diğer altta yatan hastalıkları)
 - ✦ Verilecek kemoterapötiklerin hepatit veya antiviral ilaçlar açısından istenmeyen etkileri, ilaç-ilaç etkileşimleri

dikkatle alınmalıdır!



Sağlığın başlangıcı hastalığı tanımaktır!

Miquel Cervantes