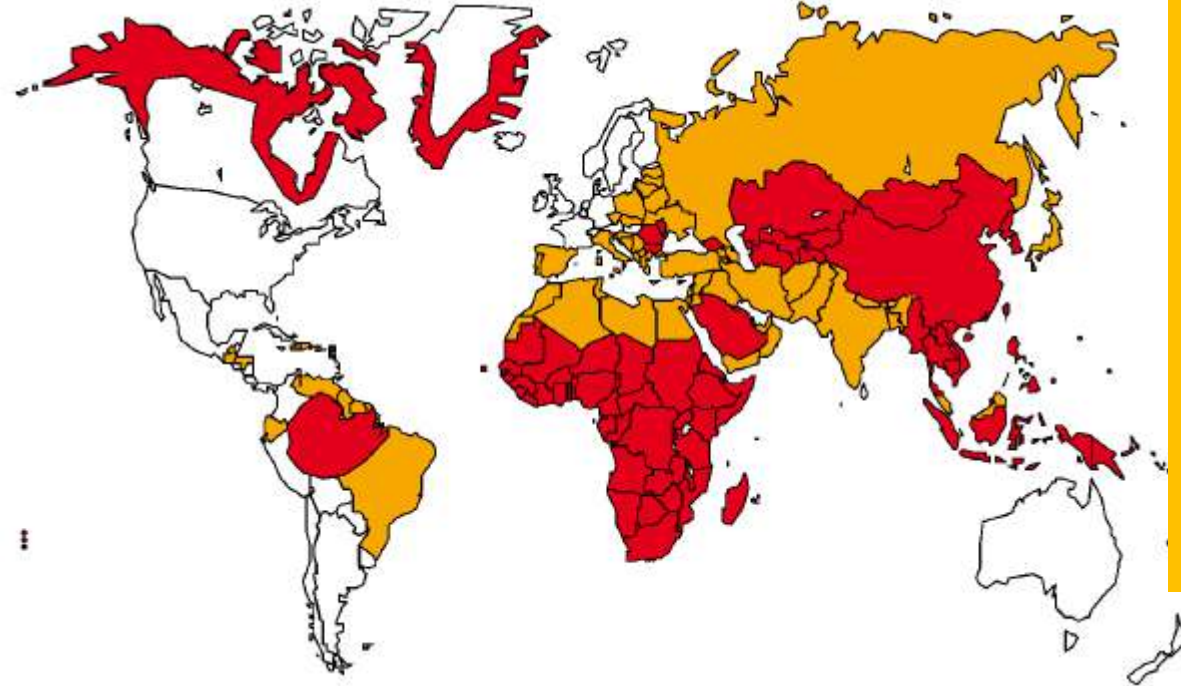


İmmünsüpresif hastalarda hepatit B yönetimi

Dr Özlem Altuntaş Aydın
Bakırköy Dr Sadi Konuk EAH

HBV: Küresel bir sağlık sorunu



- 2 milyar kişi HBV ile enfekte
- ~ 350 milyon kronik taşıyıcı
- Tüm dünyada siroz ve HSK'nın ana nedeni
- HSK'in %30-50'si HBV'ne bağlı
- Ölüme yol açan kanserler arasında tütünden sonra ikinci sırada
- HBV HIV'den 50-100 kat daha enfeksiyözdür

Dünya nüfusunun 1/3'ü HBV ile enfekte

- Yüksek (HBsAg prevalansı $\geq 8\%$)
- Orta (HBsAg prevalansı 2 - 7%)
- Düşük (HBsAg prevalansı $< 2\%$)

%3-4
2-3 Milyon

Viral hepatit seyri

- Virusün replikasyonu
- İmmün sistemin virüse cevabı

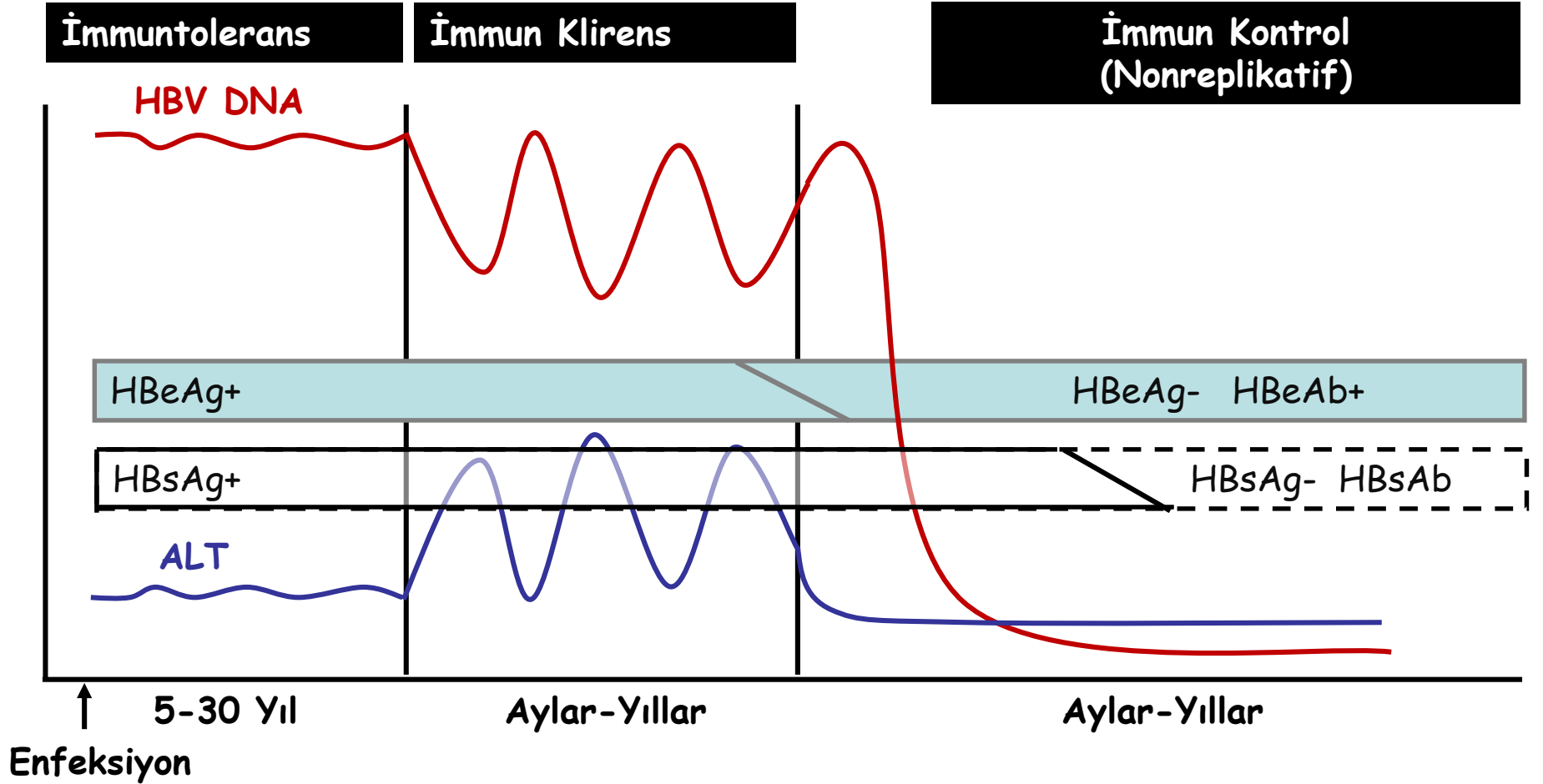
İmmünite bozursa

Viral replikasyon hızı artar  Kc alevlenme

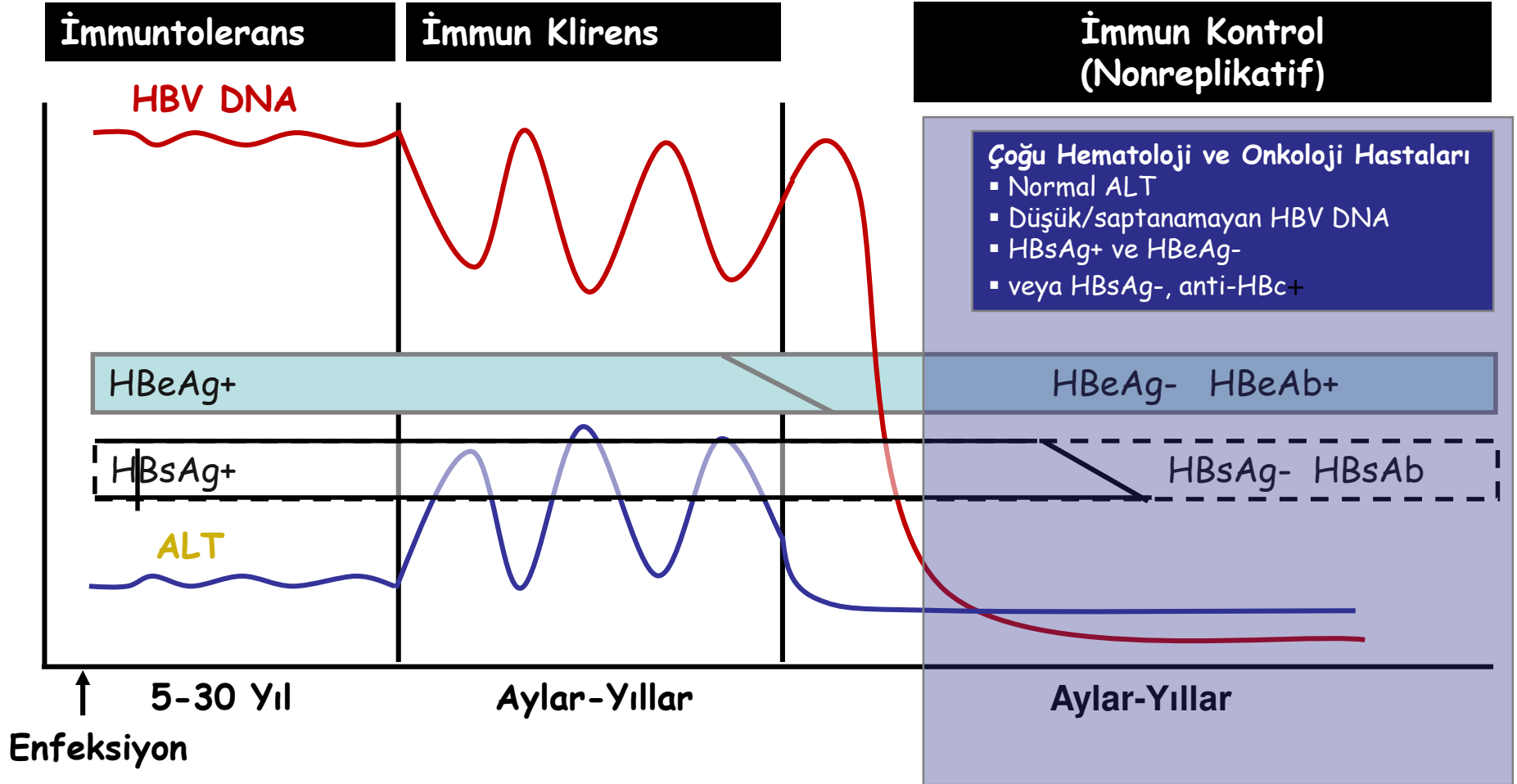
Alevlenme

Asemptomatik enzim yüksekliği  Ölüm

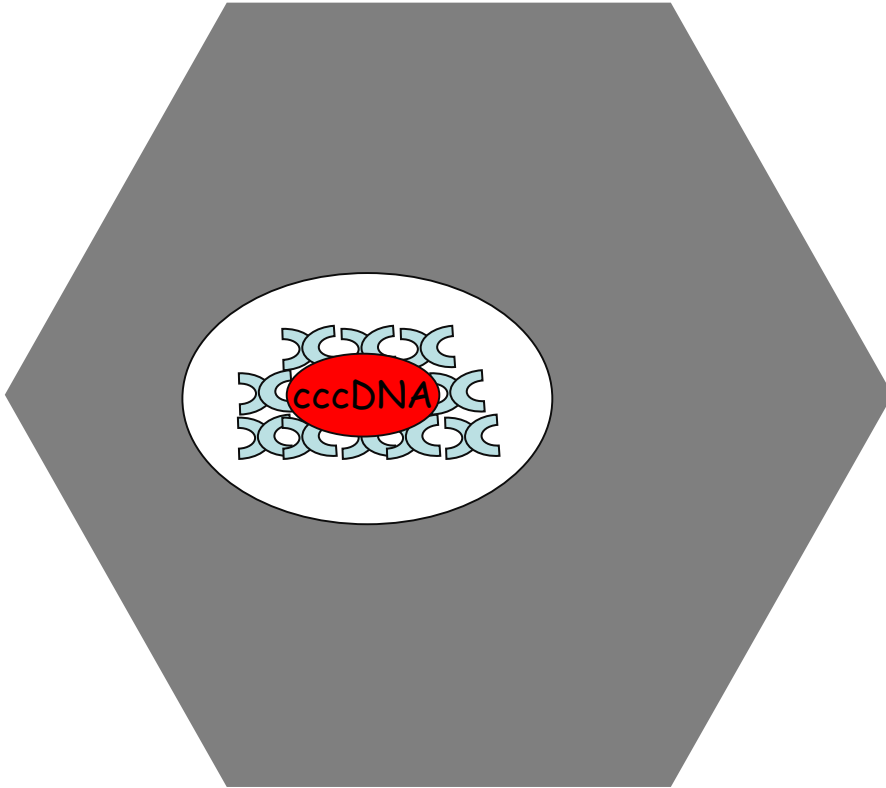
Kronik HBV Enfeksiyonunun Doğal Seyri



Kronik HBV Enfeksiyonunun Doğal Seyri

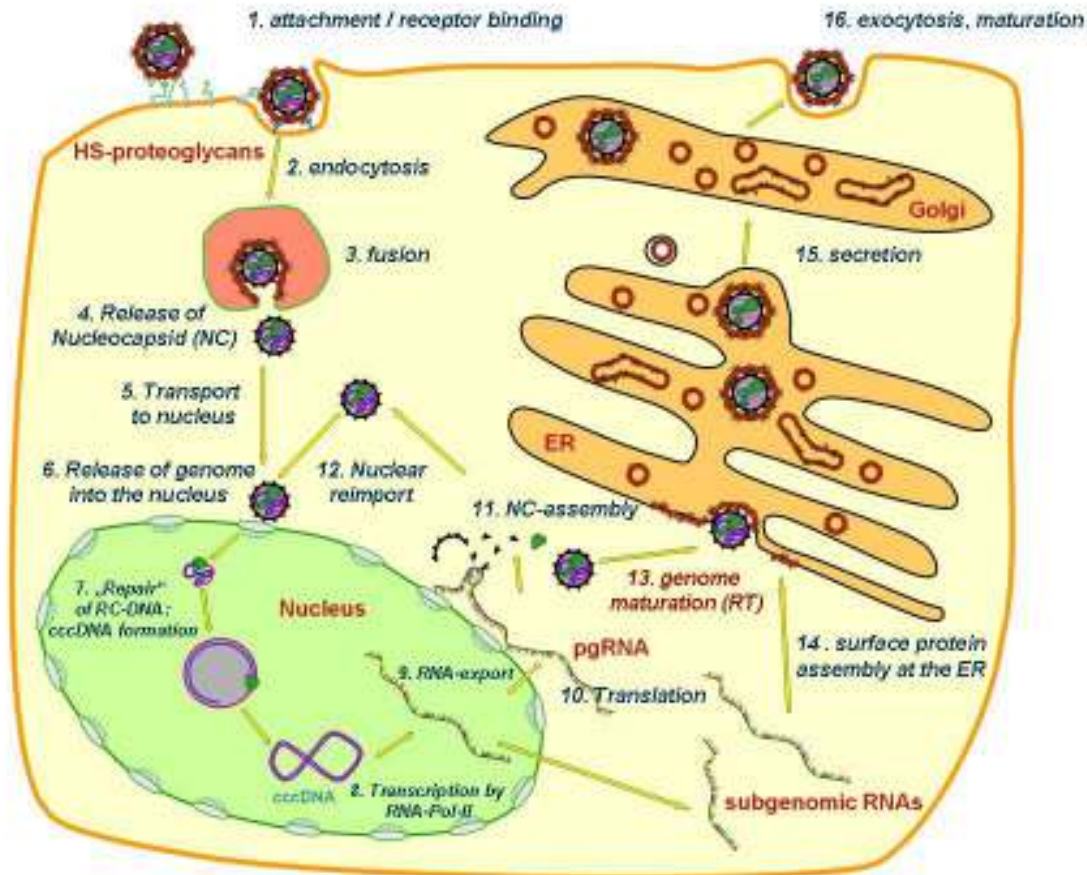


HBV'den kurtuluş var mı?



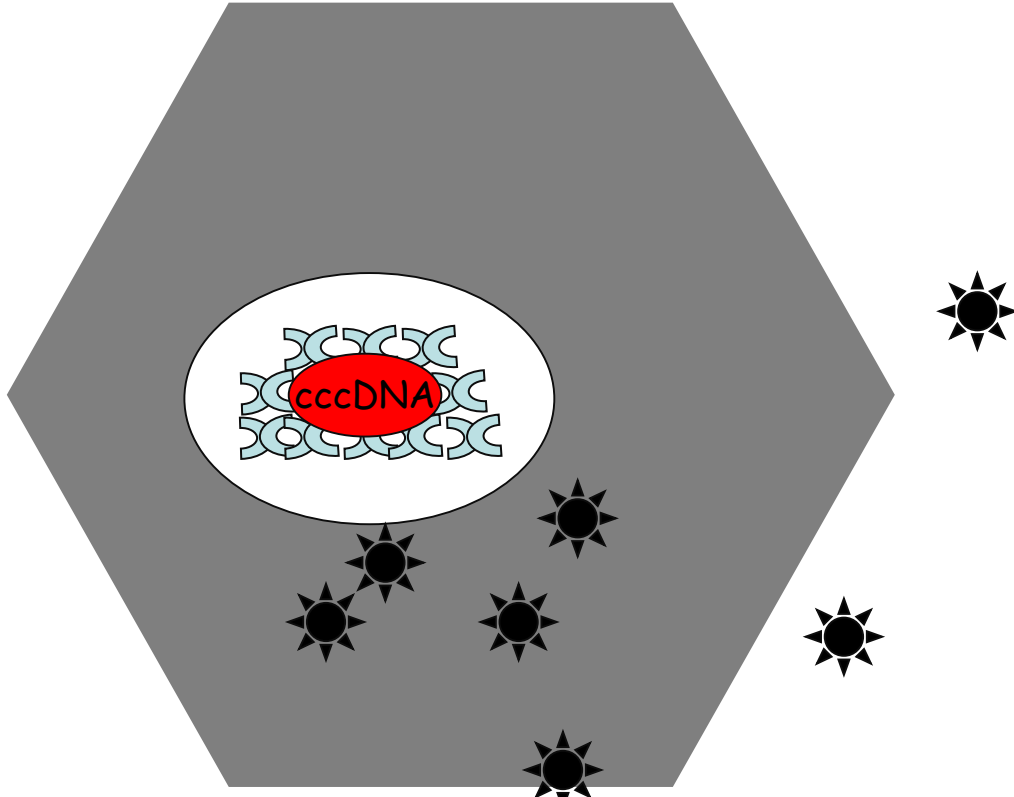
- İmmun kontrol—Klirens değildir
- "Çözölmüş, iyileşmiş HBV enfeksiyonu" yanlış bir kullanımdır—cccDNA hepatosittedir

The "true love" principle - once HBV, forever HBV ?!



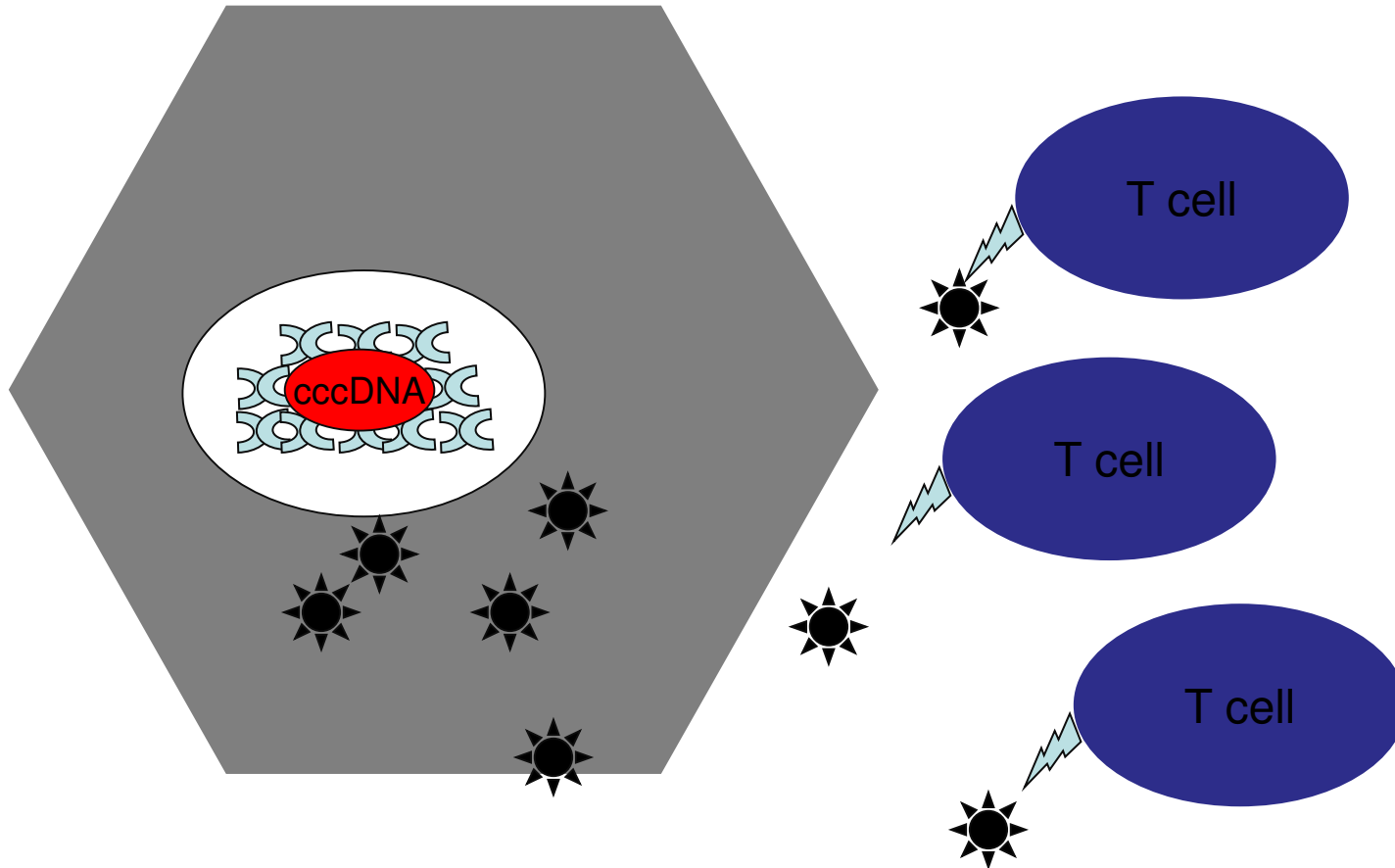
Antiviraller cccDNA'yı etkilemez

HBV'den kurtuluş var mı?

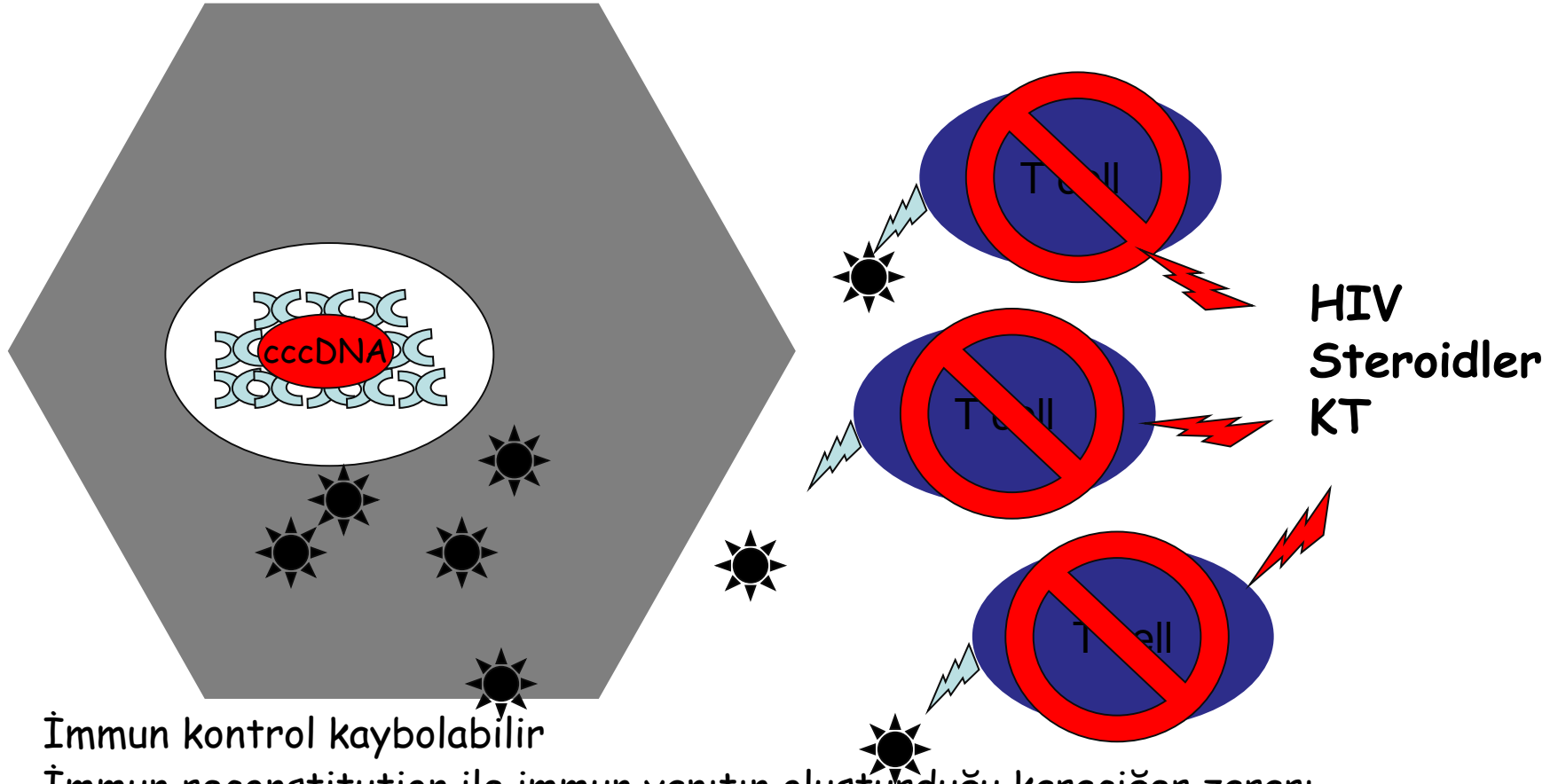


- İmmun kontrol—Klirens değildir
- "Çözülmüş, İyileşmiş HBV enfeksiyonu" yanlış bir kavramdır—cccDNA hepatosittedir

HBV'den kurtuluş var mı?

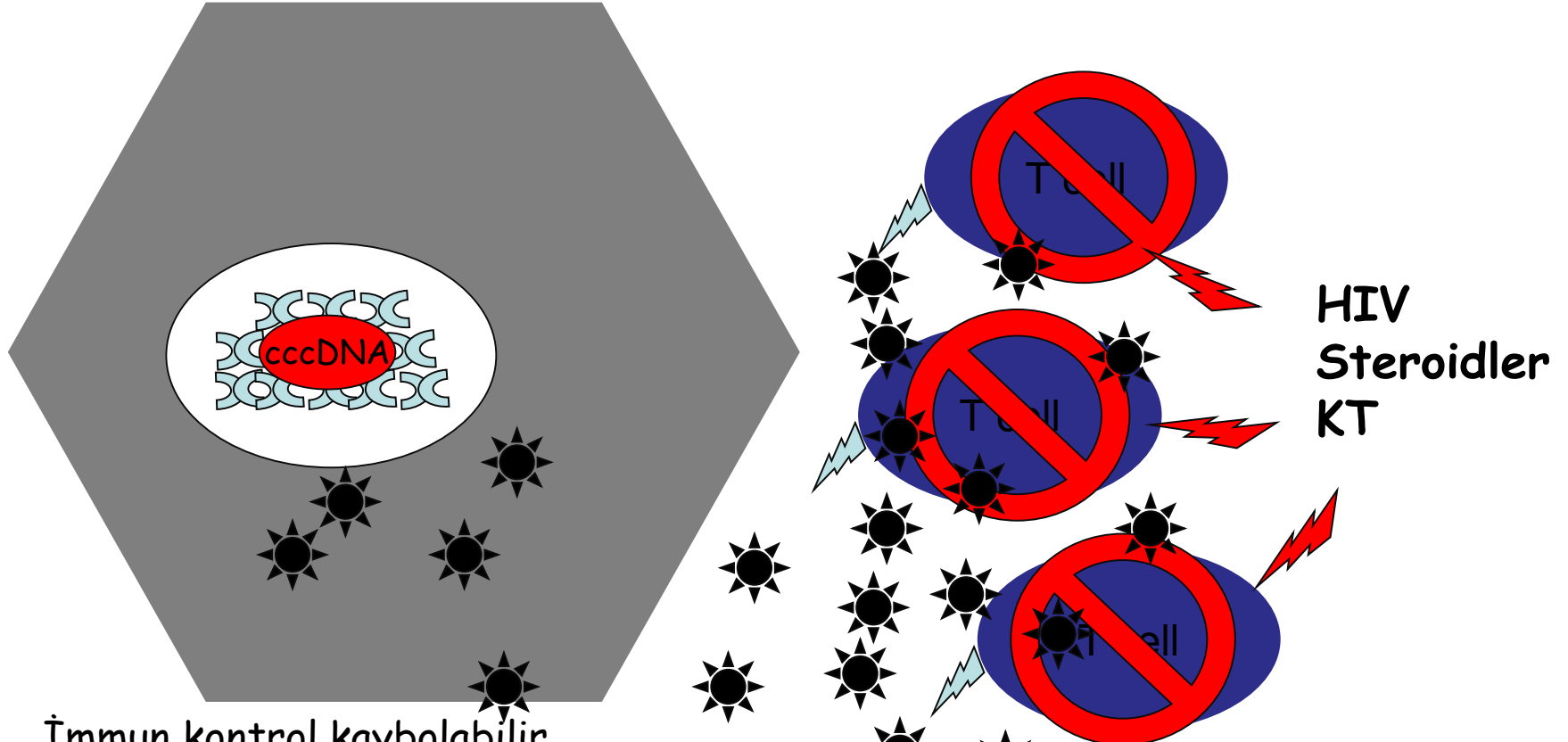


İmmunsupresyon süresince



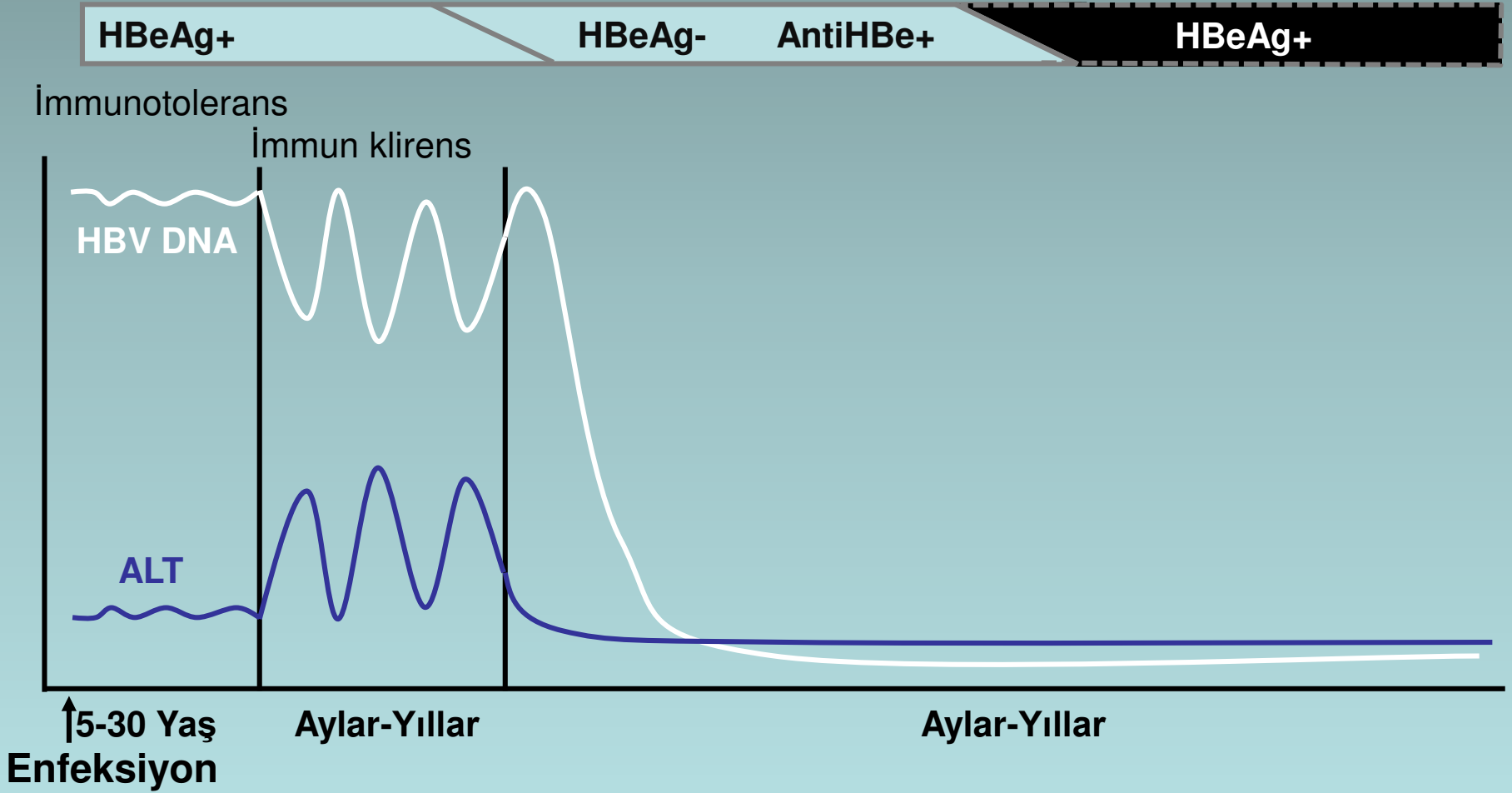
- İmmun kontrol kaybolabilir
- İmmun reconstitution ile immün yanıtın oluşturduğu karaciğer zararı

İmmunsupresyon süresince

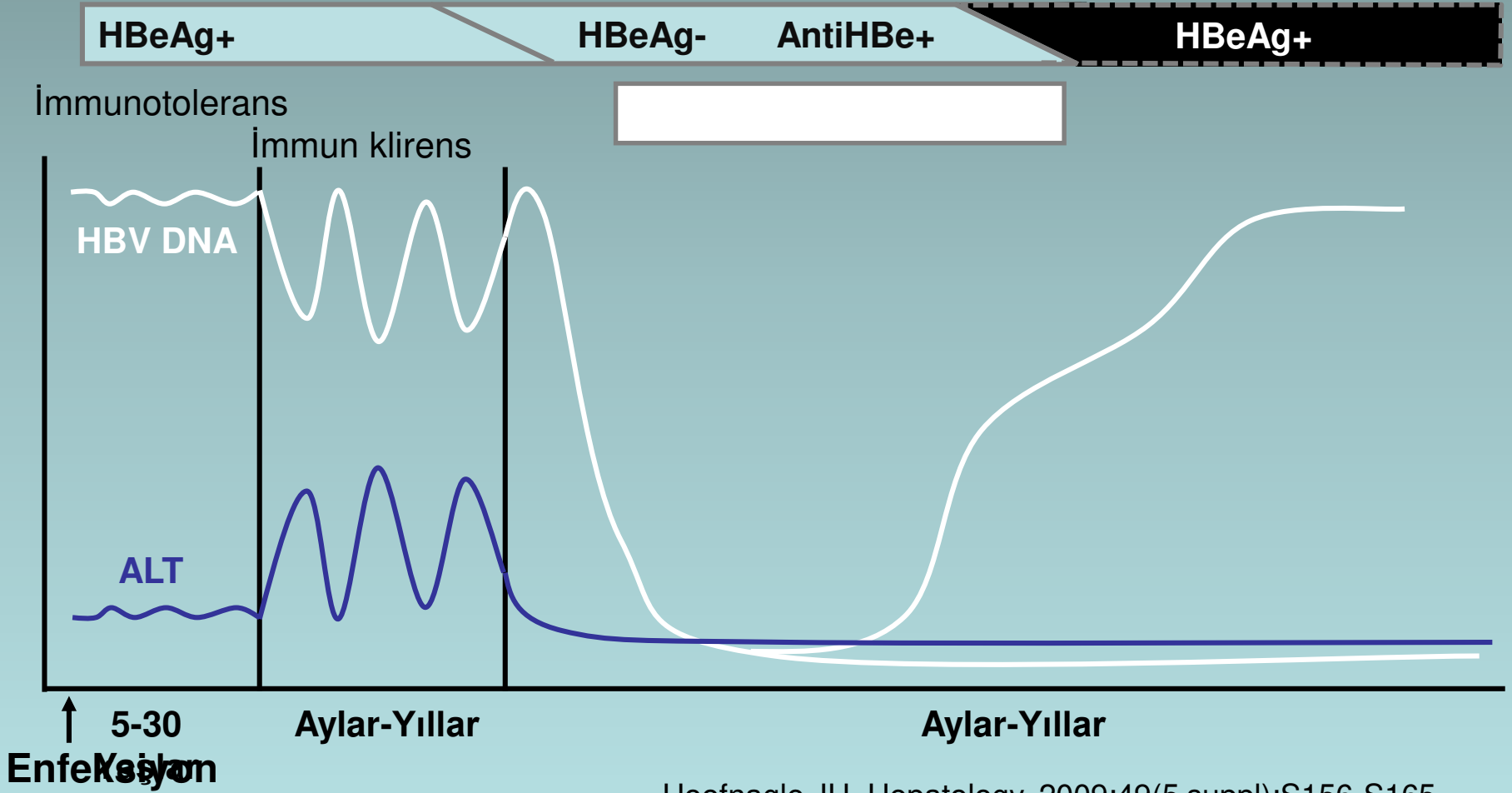


- İmmun kontrol kaybolabilir
- İmmun reconstitution ile immün yanıtın oluşturduğu karaciğer zararı

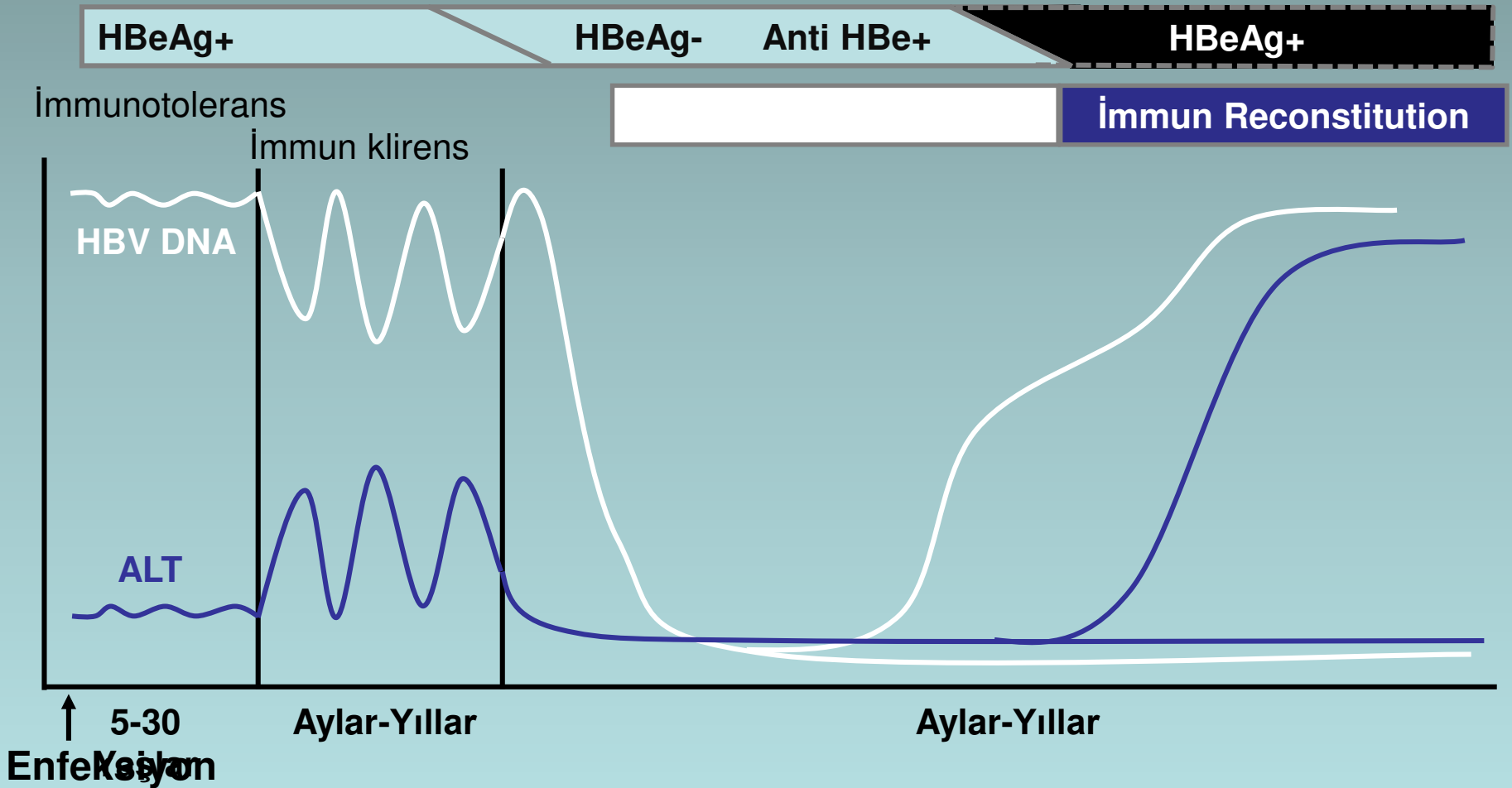
HBV Reaktivasyon



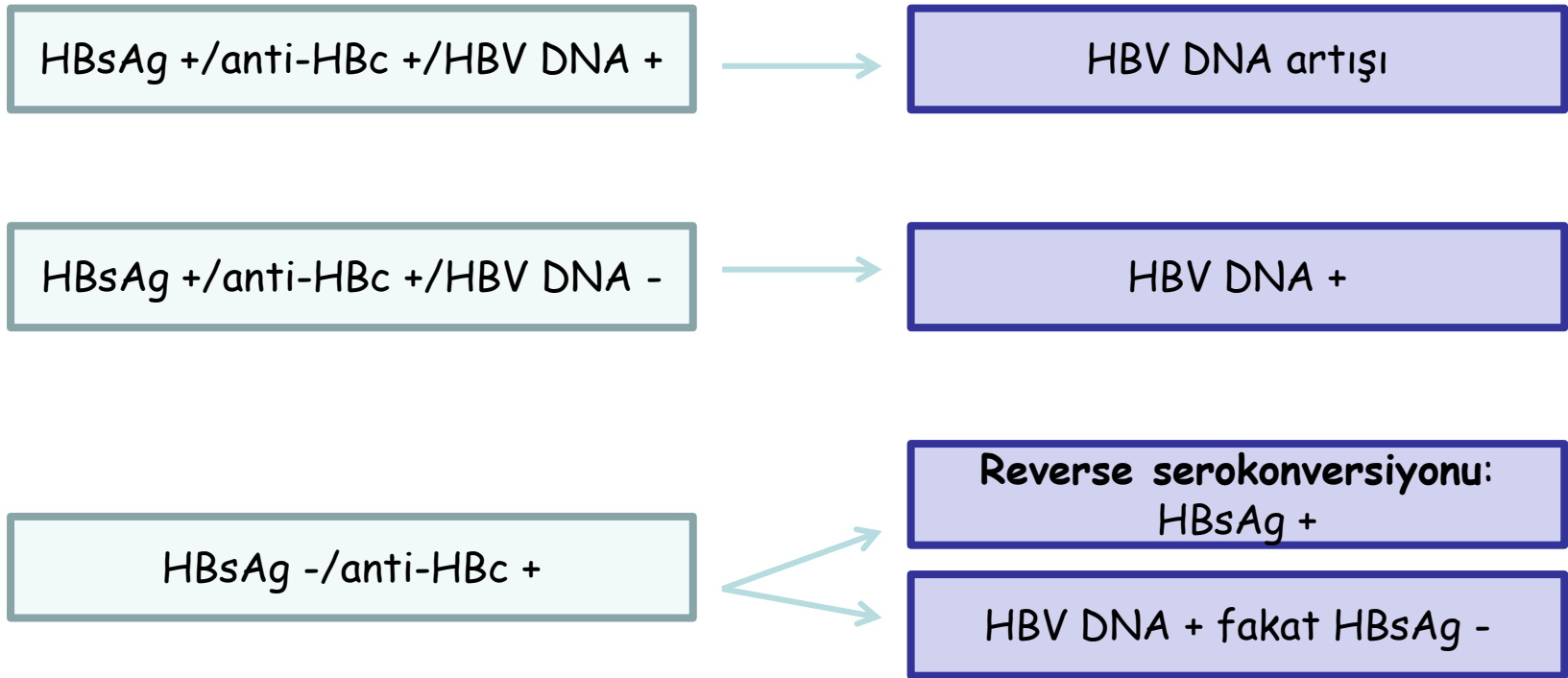
HBV Reaktivasyonu



HBV Reaktivasyon



HBV Reaktivasyonun Tipleri



HBV Reaktivasyonu

Tanım

- İnaktif veya çözülmüş HBV enfeksiyonlu bir hastada HBV'ne yönelik immün kontrolün kaybı
- İmmün Yeniden Yapılanma esnasında ve/veya izleyerek karaciğer hasarına yol açan viral replikasyonda artış

Klinik olarak

- Çoğu olgu asemptomatik, tek bulgu HBVDNA artışı
Subklinik form ciddi/fatal hepatit
(sarılık, hepatik dekompenzasyon)

- HBV DNA artışı \pm HBeAg pozitifleşmesi
 - Tespit edilemeyen HBVDNA'nın tespit edilmesi
 - Baz HBVDNA değerinin 2 log₁₀ IU/ml (AASLD 2013)
10X artışı
- HBV reaktivasyonuna sekonder alevlenmede
ALT artışı (hafif/çok dramatik)
(Normalin >5X veya bazal değerinde >3X)

- İmmünsüpresif tedavi sonrası rekonstitüsyonda karaciğer hücresinde hasar HBVDNA düzeyinde azalma ile beraberdir
- Şiddetli alevlenmede AntiHBcIgM titresi artabilir
Akut HB enf AntiHBcIgM yüksek, viral yük düşük
Reaktivasyonda AFP>5000 ng/mL

İmmünsüpresif tedavi alan hastalarda HBVDNA ve/veya ALT yüksekliği

Akut HBV enf

Kr HBV enf immünlirens fazı

HBV antiviral direnç gelişimi

Koenfeksiyonlar

- Hepatit A, C, D, E
- CMV
- Herpes virus

Hepatotoksinler

- Kemoterapotikler, Radyasyon
- Alkol, ilaçlar

GVHD, hepatik veno-oklusif hast, akalküloz kolesistit,
metastaz, tümör inf, sepsis, enfakt

HBV Reaktivasyonu neden önemli? tanısında gecikmenin sonuçları

Hepatit

- Fulminant olabilir !!
- ALT yükselişi sonrası HBVDNA azalır
Nadiren HBV DNA yükselişi atlanabilir
 - Yanlış tanıya neden olabileceği gibi takiben HBV DNA alevlenmeleri olabilir (KT kürleri arasında)

KT nin kesilmesi

(ALT / bilirubin yükselmesi)

- Hastalığın kontrolünün bozulması

Kimler HBV reaktivasyonu riski altındadır?

HBsAg (+) veya Anti HBc (+) olgular

- **KT alanlar**

Standart KT alan

HBsAg (+) %4-68

HBsAg (-), Anti HBc (+) %0.3-9

- **Otoimmün hastalık tedavisi alanlar**

Crohn-psoriasis ted TNF inhb infliximab

80 Crohn olgusu, 3 HBsAg (+) olgudan 2'sinde ciddi hepatit, biri ex

Esteve M, Saro C, Gonzalez-Huix F, et al. Gut 2004;53:1363.

- **Transplantasyon hastaları**

HBV Reaktivasyonunun risk faktörleri

- **Viral faktörler**

HBsAg (+), HBeAg (+), HBVDNA > 10⁵ kp/mL

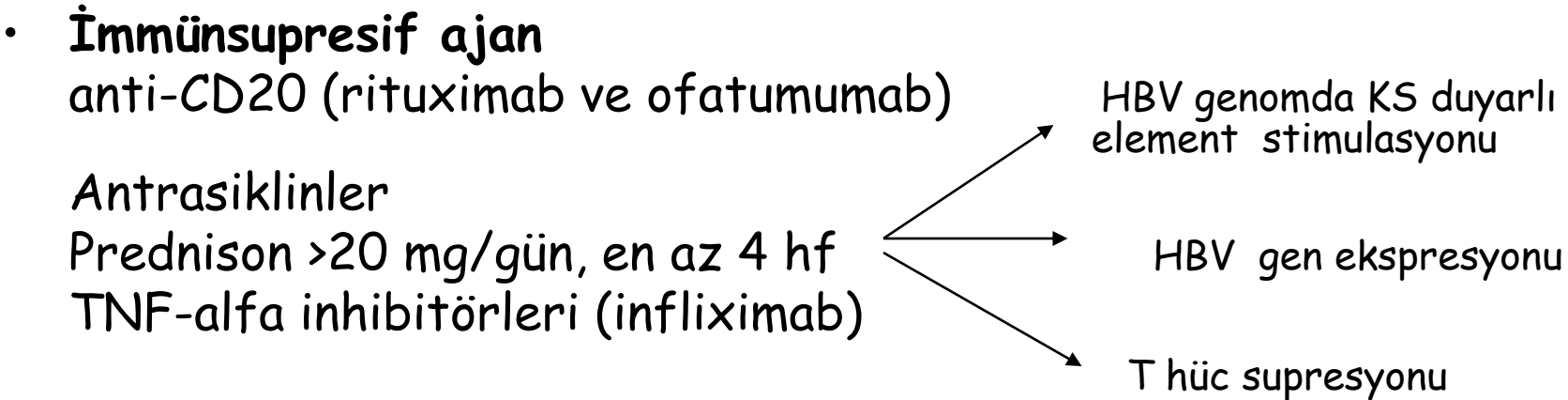
AntiHBc (+) ± AntiHBs (+) rituximab kullanımı

AntiHBs titresi X HBVr

Lenfoma-rituximab kullanılan 151 Anti-HBc (+) olgu

AntiHBs (+) olan 9/116 (%8)

AntiHBs (-) olan 8/35 (%23) HBV reaktivasyonu !!

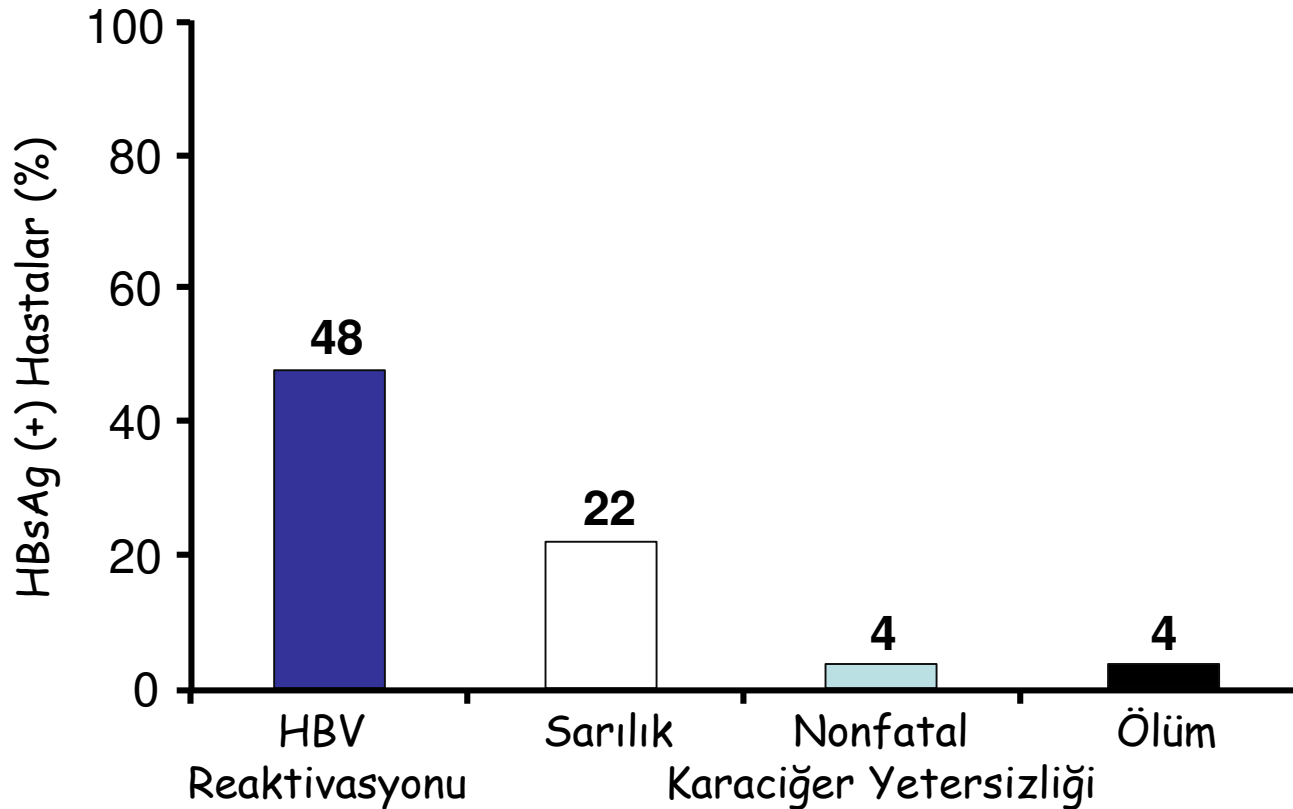


- **Altta yatan hastalık**
NHL (R-CHOP) HBsAg pozitiflerin %40-58'inde
Meme kanseri HBsAg pozitiflerin %41'inde
(antrasiklin ve KS)

Hastaya ait faktörler
Erkek > Kadın

Hematolojik Maligniteler: En büyük risk

CHOP alan NHL tanılı 100 hasta; 27 HBsAg (+)



HBV Reaktivasyonuna yol açan ajanlar

Sınıf	Ajanlar
Kortikosteroidler	Dexamethasone, methylprednisolone, prednisolone
Antitumor antibiyotikler	Actinomycin D, bleomycin, daunorubicin, doxorubicin, epirubicin, mitomycin-C
Plant alkaloidler	Vinblastine, vincristine
Alkilleştiriciler	Carboplatin, chlorambucil, cisplatin, cyclophosphamide, ifosfamide
Antimetabolitler	Azauridine, cytarabine, fluouracil, gemcitabine, mercaptopurine, methotrexate, thioguanine
Monoklonal antikorlar	Alemtuzumab, rituximab
Diğerleri	Colaspase, docetaxel, etoposide, fludarabine, folinic acid, interferon, procarbazine

Kimler HBsAg açısından taramalı?

- CDC ve EASL: KT başlamadan önce tüm hastalar
- AASLD: Yüksek riskli bireyler^[1]
 - Immigrants
 - Asya, Afrika, **Orta Doğu, Doğu Avrupa**, Güney Amerika
 - Göçmenlerin çocukları
 - MSM
 - HIV/HCV pozitifliği
 - IVDU
 - Hemodiyaliz hastaları

Table 4. Recommendations of Various Authoritative Bodies Regarding Screening for Hepatitis B to Mitigate the Risk of HBV Reactivation

Organization	Recommendation	Tests to Be Done
Centers for Disease Control and Prevention ²	Persons needing immunosuppressive therapy, including chemotherapy, immunosuppression related to organ transplantation, and immunosuppression for rheumatologic or gastroenterologic disorders	HBsAg, anti-HBc, anti-HBs
American Academy of Dermatology ¹⁵	Hepatitis B reactivation after treatment with tumor necrosis factor inhibitors has been reported; in the appropriate clinical setting, patients should be screened for hepatitis B infection.	Not stated
American Association for the Study of Liver Diseases ^{16,17}	All patients before beginning immunosuppressive therapy	HBsAg, anti-HBc
Asian Pacific Association for the Study of the Liver ¹⁸	Before receiving immunosuppression or chemotherapy, patients should be screened for HBsAg. Patients who are going to receive biologic agents such as anti-CD20 or anti-tumor necrosis factor- α should be screened for anti-HBc.	HBsAg, anti-HBc
European Association for the Study of the Liver ¹⁹	All candidates for chemotherapy and immunosuppressive therapy should be screened.	HBsAg, anti-HBc
American Society of Clinical Oncology ²⁰	Physicians may consider screening patients belonging to groups at heightened risk for chronic HBV infection or if highly immunosuppressive therapy is recommended.	Consider HBsAg, consider anti-HBc
US Preventive Services Task Force ¹³	Screen persons who are immunosuppressed.	HBsAg

Hematopoietik Kök Hücre Nakli (HSCT) Hastalarında HBsAg ve Anti-HCV Pozitifliği

- Ağustos 2010- Ocak 2014 tarihleri arasında Şişli Florence Nightingale Hastanesi Kök Hücre Nakli Merkezi verileri
- 171 Otolog ve 114'ü Allojeneik KH Nakli
- HBsAg ve Anti-HCV taraması

HSCT yapılan hastalarda HBsAg ve Anti-HCV seropozitiflik oranları

	HSCT sayısı	HBsAg		Anti-HCV	
		Sayı	%	Sayı	%
Otolog HSCT	171	4	2,3	1	0,6
Allojenik HSCT	114	5	4,4	2	1,8
Toplam	285	9	3,2	3	1,1

Optimal tarama strajesi nedir?

- Yüksek risk gruplarının taranması yüksek risk gruplarının tanınmasını gerektirir
- Tüm hastaların taranması uygulaması kolay ve maliyet etkin
- **HBsAg** testi tüm hastalara yapılmalı ve HBV DNA takibi HBsAg pozitif hastalara yapılmalıdır
- **Anti-HBc** testi daha seyrek önerilir

Table 4. Recommendations of Various Authoritative Bodies Regarding Screening for Hepatitis B to Mitigate the Risk of HBV Reactivation

Organization	Recommendation	Tests to Be Done
Centers for Disease Control and Prevention ²	Persons needing immunosuppressive therapy, including chemotherapy, immunosuppression related to organ transplantation, and immunosuppression for rheumatologic or gastroenterologic disorders	HBsAg, anti-HBc, anti-HBs
American Academy of Dermatology ¹⁵	Hepatitis B reactivation after treatment with tumor necrosis factor inhibitors has been reported; in the appropriate clinical setting, patients should be screened for hepatitis B infection.	Not stated
American Association for the Study of Liver Diseases ^{16,17}	All patients before beginning immunosuppressive therapy	HBsAg, anti-HBc
Asian Pacific Association for the Study of the Liver ¹⁸	Before receiving immunosuppression or chemotherapy, patients should be screened for HBsAg. Patients who are going to receive biologic agents such as anti-CD20 or anti-tumor necrosis factor- α should be screened for anti-HBc.	HBsAg, anti-HBc
European Association for the Study of the Liver ¹⁹	All candidates for chemotherapy and immunosuppressive therapy should be screened.	HBsAg, anti-HBc
American Society of Clinical Oncology ²⁰	Physicians may consider screening patients belonging to groups at heightened risk for chronic HBV infection or if highly immunosuppressive therapy is recommended.	Consider HBsAg, consider anti-HBc
US Preventive Services Task Force ¹³	Screen persons who are immunosuppressed.	HBsAg

HBV reaktivasyonunun önlenmesi ve tedavisi

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

¹Division of Gastroenterology and Hepatology, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania; ²Division of Gastroenterology and Hepatology, Medical University of South Carolina, Charleston, South Carolina; ³Division of Infectious Diseases, Brigham & Women's Hospital, Dana-Farber Cancer Institute and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; ⁴Division of Gastroenterology and Hepatology, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut; and ⁵Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, Case and VA Medical Center, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio

Moderate-Risk Patients (Anticipated Incidence of HBV Reactivation, 1%-10% of Cases).

- HBsAg-positive/anti-HBc-positive or HBsAg-negative/anti-HBc-positive patients treated with tumor necrosis factor alpha inhibitors (eg, etanercept, adalimumab, certolizumab, infliximab);
- HBsAg-positive/anti-HBc-positive or HBsAg-negative/anti-HBc-positive patients treated with other cytokine or integrin inhibitors (eg, abatacept, ustekinumab, natalizumab, vedolizumab);
- HBsAg-positive/anti-HBc-positive or HBsAg-negative/anti-HBc-positive patients treated with tyrosine kinase inhibitors (eg, imatinib, nilotinib);
- HBsAg-positive/anti-HBc-positive patients treated with low-dose (< 10 mg prednisone daily or equivalent) corticosteroids for ≥ 4 weeks;
- HBsAg-negative/anti-HBc-positive patients treated with moderate-dose (10-20 mg prednisone daily or equivalent) or high-dose (> 20 mg prednisone daily or equivalent) corticosteroids daily for ≥ 4 weeks; and
- HBsAg-negative/anti-HBc-positive patients treated with anthracycline derivatives (eg, doxorubicin, epirubicin).

Recommendation: Provide antiviral therapy rather than monitor for relapse. Continue treatment for 6 months after discontinuation of immunosuppressive therapy.

High-Risk Patients (Anticipated Incidence of HBV Reactivation, > 10% of Cases).

- Hepatitis B surface antigen (HBsAg)-positive/anti-hepatitis B core antibody (HBc)-positive patients treated with B-cell-depleting agents (eg, rituximab, ofatumumab);
- HBsAg-positive/anti-HBc-positive patients treated with anthracycline derivatives (eg, doxorubicin, epirubicin); and
- HBsAg-positive/anti-HBc-positive patients treated with moderate-dose (10-20 mg prednisone daily or equivalent) or high-dose (> 20 mg prednisone daily or equivalent) corticosteroids daily for ≥ 4 weeks.

Recommendation: Continue antiviral therapy for at least 6 months after discontinuation of immunosuppressive therapy (or at least 12 months for B-cell-depleting agents).

Low-Risk Patients (Anticipated Incidence of HBV Reactivation, < 1% of Cases).

- HBsAg-positive/anti-HBc-positive or HBsAg-negative/anti-HBc-positive patients treated with traditional immunosuppressive agents (eg, azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexate);
- HBsAg-positive/anti-HBc-positive or HBsAg-negative/anti-HBc-positive patients treated with intra-articular corticosteroids;
- HBsAg-positive/anti-HBc-positive or HBsAg-negative/anti-HBc-positive patients treated with any dose of oral corticosteroids daily for ≤ 1 week; and
- HBsAg-negative/anti-HBc-positive patients treated with low-dose (< 10 mg prednisone or equivalent) corticosteroids for ≥ 4 weeks.

Recommendation: No routine antiviral prophylaxis.

REVIEW

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 Bisceglie,¹ Anna S. Lok,² Paul Martin,³ Norah Terrault,⁴ Robert P. Perrillo,⁵ and Jay H. Hoofnagle⁶

HEPATOLOGY, Vol. 61, No. 2, 2015

DI BISCEGLIE ET AL 707

Table 3. Risk Stratification for HBV Reactivation

Therapy	HBsAg-Positive	HBsAg-Negative, Anti-HBc-Positive
Anti-CD20 Hematopoietic stem cell transplantation	Very high [†]	Moderate
High-dose corticosteroids* Other cytokine inhibitors (e.g., anti-CD52)	High	Low
Combination cytotoxic chemotherapy [‡] (without corticosteroids) Anti-tumor necrosis factor Anti-rejection therapy for solid organ transplant recipients	Moderate	Rare
Methotrexate Azathioprine	Low	Rare
Androgen deprivation therapy Estrogen and progesterone blockers	No known effect	No known effect

*Doses of corticosteroids in excess of 20 mg of prednisone (or equivalent) have been reported to have a high risk of HBV reactivation.

[†]Examples of combinations of cytotoxic therapy that have been associated with HBV reactivation include cisplatin-based chemotherapy for squamous cell carcinoma and CHOP (cyclophosphamide [Cytoxan], hydroxydoxorubicin [Adriamycin], vincristine [Oncovin], and prednisone) for lymphoma.

[‡]Although reported rates of HBV reactivation vary considerably, rough estimates of very high risk could be considered to be in excess of 20%, high in the 11%-20% range, moderate somewhere between 1% and 10%, and low less than 1%.

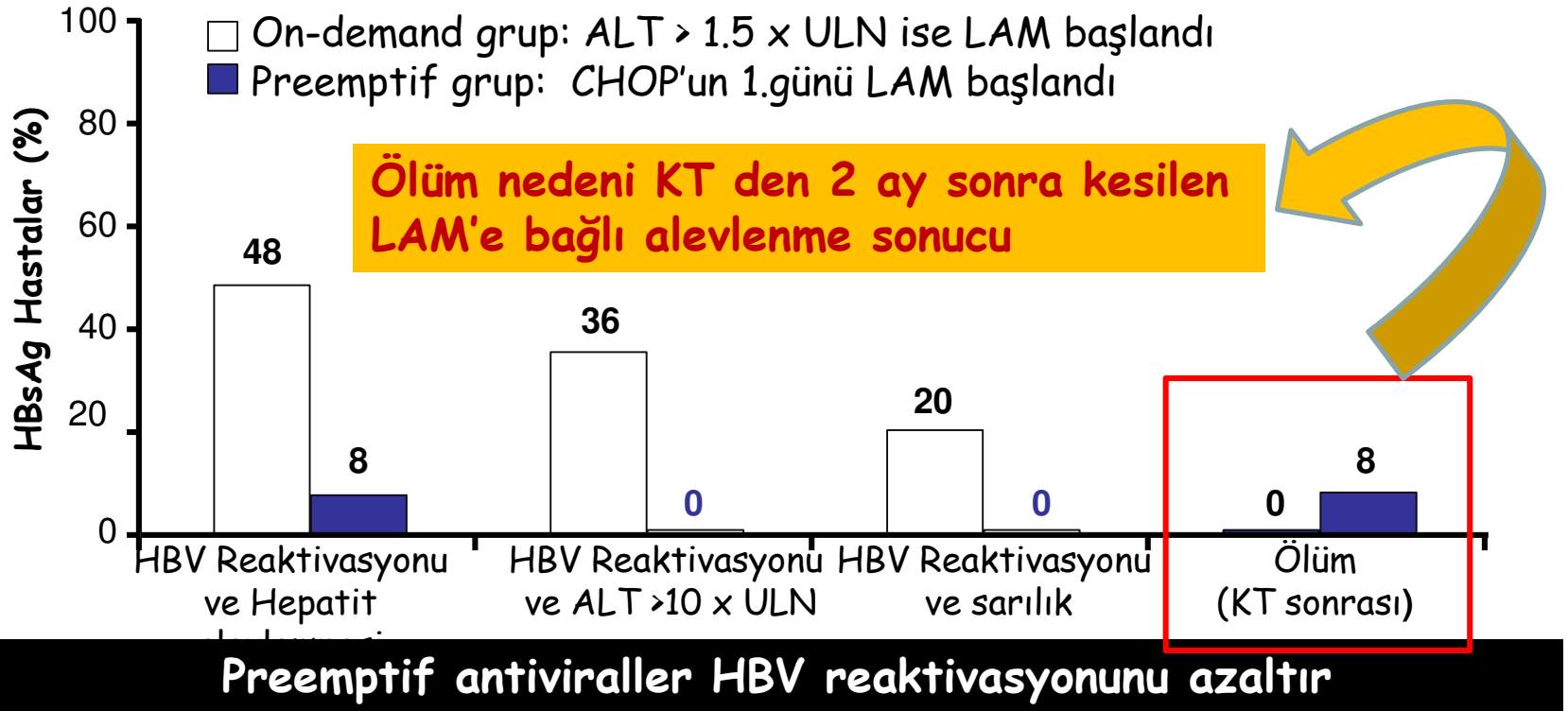
AASLD

- **Çok yüksek risk (>%20)**
HBsAg (+) ve rituximab kull veya KİT
 - **Yüksek risk (%11-20)**
HBsAg (+) ve yüksek doz KS veya alemtuzumab
 - **Orta risk (%1-10)**
HBsAg (+) KS içermeyen KT/antiTNF/antirejeksiyon
AntiHBc (+) rituximab kull veya KİT
 - **Düşük risk (<%1)**
HBsAg (+) metotreksat veya azotiyoprin
AntiHBc (+) yüksek doz KS veya alemtuzumab
 - **Çok düşük risk**
AntiHBc (+) KS içermeyen KT/antiTNF/antirejeksiyon
- antiviral
- sık
HBVDNA
ALT
takip

The American Association for the Study of Liver Diseases recommends routine use of appropriate antiviral therapy in all patients who are seropositive for HBsAg prior to or at the initiation of chemotherapy, immunosuppressive therapy, HSCT, or solid organ transplantation (Fig. 2). For patients who are seronegative for HBsAg but have anti-HBc in serum, we recommend routine antiviral prophylaxis in those receiving anti-CD20 therapies and in those undergoing HSCT or solid organ transplantation. Monitoring and initiation

Preemptif antivirallerin değeri

- CHOP ile tedavi edilen HBsAg-pozitif NHL hastaları
- Randomizasyon: "preemptif" vs "on-demand" lamivudin



Antiviral tedavinin seçimi ve izlemi

Proflaksi/HBVR tedavisinde en çok çalışılan OAV ajanlar

Lamivudin ve entekavir

Lamivudine proflaksi sürecinde direnç ve hepatik flare riski

Entekavire minimal direnç

Tenofovire direnç yok

EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection

European Association for the Study of the Liver*

HBsAg-positive candidates for chemotherapy and immunosuppressive therapy should be tested for HBV DNA levels and should receive pre-emptive NA administration during therapy (regardless of HBV DNA levels) and for 12 months after cessation of therapy (**A1**). There are limited data on the optimal options. Most experience with pre-emptive treatment has been with lamivudine, which may suffice for patients with low (<2000 IU/ml) HBV DNA levels when a finite and short duration of immunosuppression is scheduled [221,222]. In this setting, prophylactic lamivudine reduces the risk of HBV reactivation and the associated morbidity and mortality (**B1**). It is, however, recommended that patients, who have a high HBV DNA level and/or may receive a lengthy and repeated cycles of immunosuppression, should be protected with a NA with high antiviral potency and a high barrier to resistance, i.e. entecavir or tenofovir (**C1**).

Table 5. Prospective, Randomized Controlled Trials of Antiviral Therapy to Prevent HBV Reactivation

Author	No. of Patients	Disease and Treatment	Treatment	Antiviral Agent	Rate of HBV Reactivation (%)		P Value
					Prophylactic treatment	Control **	
Hwang et al. ²¹	42	Breast	Chemotherapy	Lamivudine	0.0	28.6	0.021
Huang et al. ²²	80	Lymphoma	Rituximab-containing chemotherapy	Entecavir	2.4	17.9	0.027
Lau et al. ²³	30	Lymphoma	Chemotherapy	Lamivudine	0.0	53	0.002
Hsu et al. ²⁴	52	Lymphoma	Chemotherapy	Lamivudine	11.5	56	0.001
Jang et al. ²⁵	76	HCC	TACE	Lamivudine	2.8	40.5	<0.001

*Control patients either remained untreated or had delayed treatment that began only after HBV reactivation had occurred.

Abbreviations: HCC, hepatocellular carcinoma; TACE, trans-arterial chemoembolization.

Lenfoma olgularında Lamivudin vs Entekavir profilaksisi ^{1, 2}

HBVr entekavir kull %0-6.3

lamivudin kull %12-39.3

KT duraklama

entekavir %6

lamivudin %20

¹ Li HR, et al. *J Viral Hepat* 2011;18:877-83

² Kim SJ, et al. *Eur J Cancer* 2013;49:3486-96

Antiviral tedavinin seçimi ve izlemi

- HBV DNA düzeyine göre seçim
 - HBV DNA < 2000 IU/mL: Lamivudin veya Telbivudin
 - HBV DNA > 2000 IU/mL: Entekavir veya Tenofovir
- Tedavi süresine göre seçim
 - > 12 ay: Entekavir veya Tenofovir
- HBV DNA ve ALT 3 ayda bir izlenir (genel öneri-guide yok)

4.2.13.C - İmmünesupresif ilaç tedavisi, sitotoksik kemoterapi, monoklonal antikor tedavisi uygulanmakta olan hastalarda tedavi

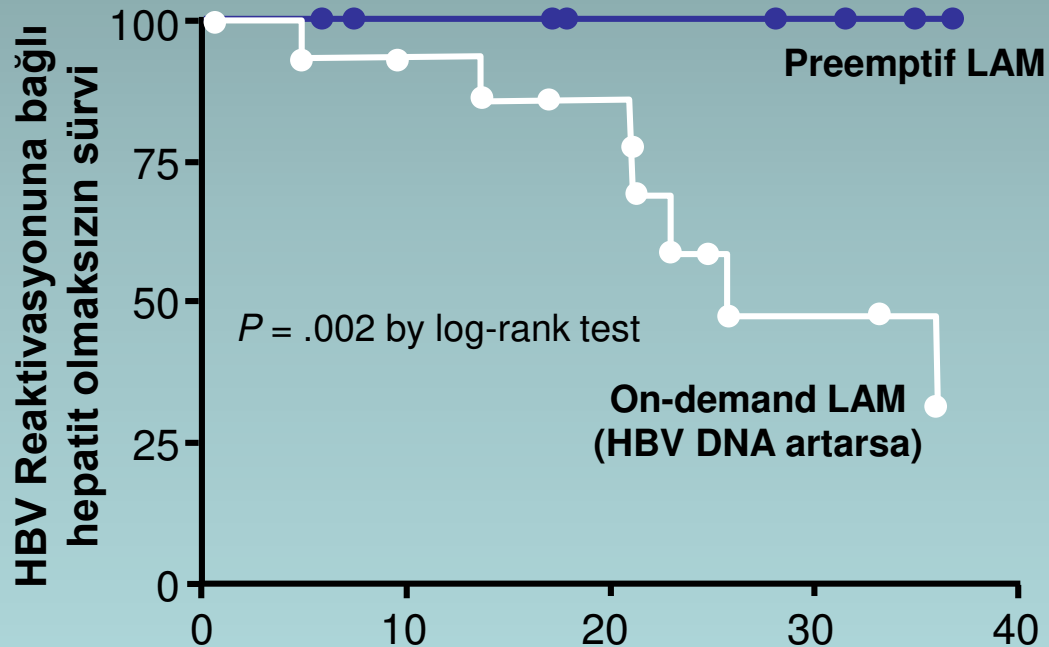
(1) İmmünesupresif ilaç tedavisi veya sitotoksik kemoterapi veya monoklonal antikor tedavisi uygulanmakta olan HBsAg (+) hastalarda, ALT yüksekliği, HBV DNA pozitifliği ve karaciğer biyopsisi koşulu aranmaksızın uygulanmakta olan diğer tedavisi süresince ve bu tedavisinden sonraki en fazla 12 ay boyunca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

(2) İmmünesupresif 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 immünesupresif ilaç tedavisi veya sitotoksik kemoterapi veya monoklonal antikor tedavisi uygulanmakta olan hastalara ALT yüksekliği ve karaciğer biyopsisi koşulu aranmaksızın lamivudin veya telbivudin veya tenofovir veya entekavir kullanılabilir. Söz konusu tedavilerin bitiminden sonraki en fazla 12 ay boyunca da antiviral tedavi kullanılabilir.

Preemptif Lamivudin kullanımı

- Yüksek-Doz KT alan Lenfomalı HBsAg-pozitif hastalara
- Randomizasyon: "preemptive" vs "HBV DNA artışı takiben" lamivudin



Riskteki hastalar, n					
	0	10	20	30	40
Preemptif LAM	15	12	10	9	6
On-demand LAM	15	13	10	4	2

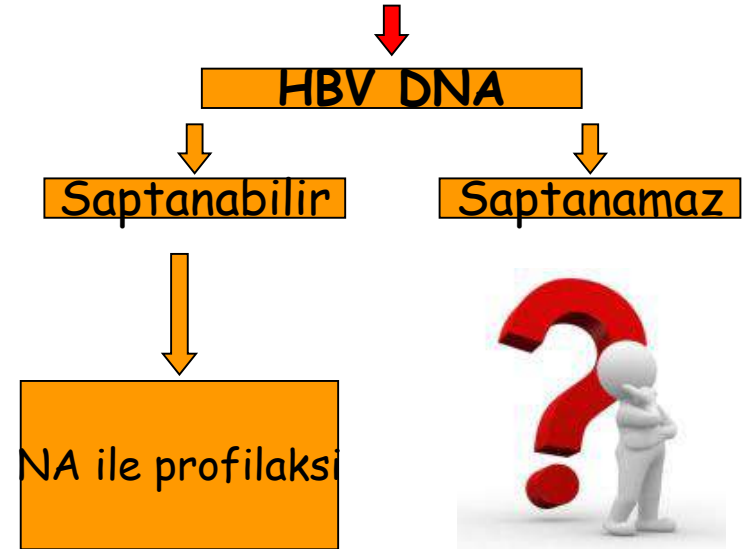
- Nezaman başlayalım?
 - KTden önce veya birlikte
- Ne zaman durduralım?
 - Başlangıç HBV DNA > 2000 IU/mL: Alevlenme riski yüksek
Kronik HBV enf gibi değerlendirilmeli
 - Başlangıç HBV DNA < 2000 IU/mL
 - KT sonrası 6-12. aylarda kesilebilir (öz.anti-CD20 kull 12 ay)
- Kesilme sonrası alevlenmeler açısından aylık HBV DNA ve ALT kontrolü (6 ay)

Tarama testleri ve sonuçları

Test	Önemi	Etki
HBsAg	HBV enfeksiyonu	Profilaksi endikedir
Anti-HBs +	HBV ne immunitite	-
Anti-HBc \pm anti-HBs	HBV ile karşılaşmış	<ul style="list-style-type: none">▪ HBsAg (-) ise, Standard KT için düşük risk▪ KİT veya rituximab, profilaksi düşün
HBV DNA		
▪ Saptanamaz	Çok düşük HBV DNA	Lamivudin yeterli
▪ < 2000 IU/mL	Düşük HBV DNA	Lamivudin yeterli
▪ \geq 2000 IU/mL	Yüksek HBV DNA	Güçlü ajanları düşün (Tenofovir, Entekavir)

İzole Anti-HBc Pozitifliğinin önemi

- HBV ile karşılaşmayı gösterir
- Yaşam boyu genellikle pozitiftir
- Reaktivasyon riski
 - Solid tümör rejimlerinde çok düşük risk
 - Sirotikse Preemptif tedavi düşün
 - Preemptif tedavi:
 - Rituximab
 - Kİ veya Kök Hücre transplantasyonu



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

EASL

HBsAg-negative patients with positive anti-HBc antibodies should be tested for HBV DNA. HBsAg-negative, anti-HBc positive patients with detectable serum HBV DNA should be treated similarly to HBsAg positive patients (**C1**).

HBsAg-negative, anti-HBc positive patients with undetectable serum HBV DNA and regardless of anti-HBs status who receive chemotherapy and/or immunosuppression should be followed carefully by means of ALT and HBV DNA testing and treated with NA therapy upon confirmation of HBV reactivation before ALT elevation (**C1**). The frequency of monitoring can range from 1–3 months depending on the type of immunosuppressive therapy

Rituximab: Özel bir problem

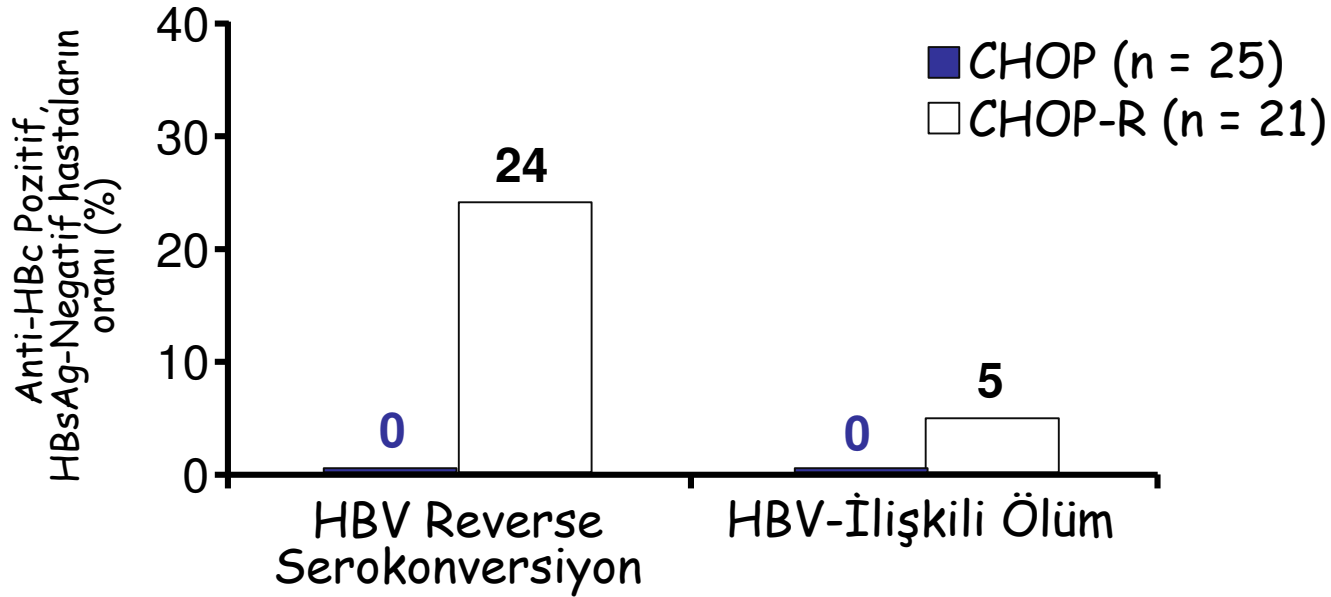
- CD20'ye (B-hücre markeri) karşı Monoklonal antikor
- B-hücre sayısını ve antikor seviyelerini azaltır
- Artan sıklıkta CHOP-R, EPOCH-R rejimlerinin bir parçası olarak kullanılmaktadır
- HBV reaktivasyonu için artmış bir risk taşır
- **Reverse serokonversiyon:** Önceden HBsAg negatifleşmiş hastada immun kontrolün kaybına bağlı HBsAg nin yeniden görünümü

Yeo W, et al. Hepatology. 2006;43:209-220.

Papamichalis P, et al. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2012;36:84-93.

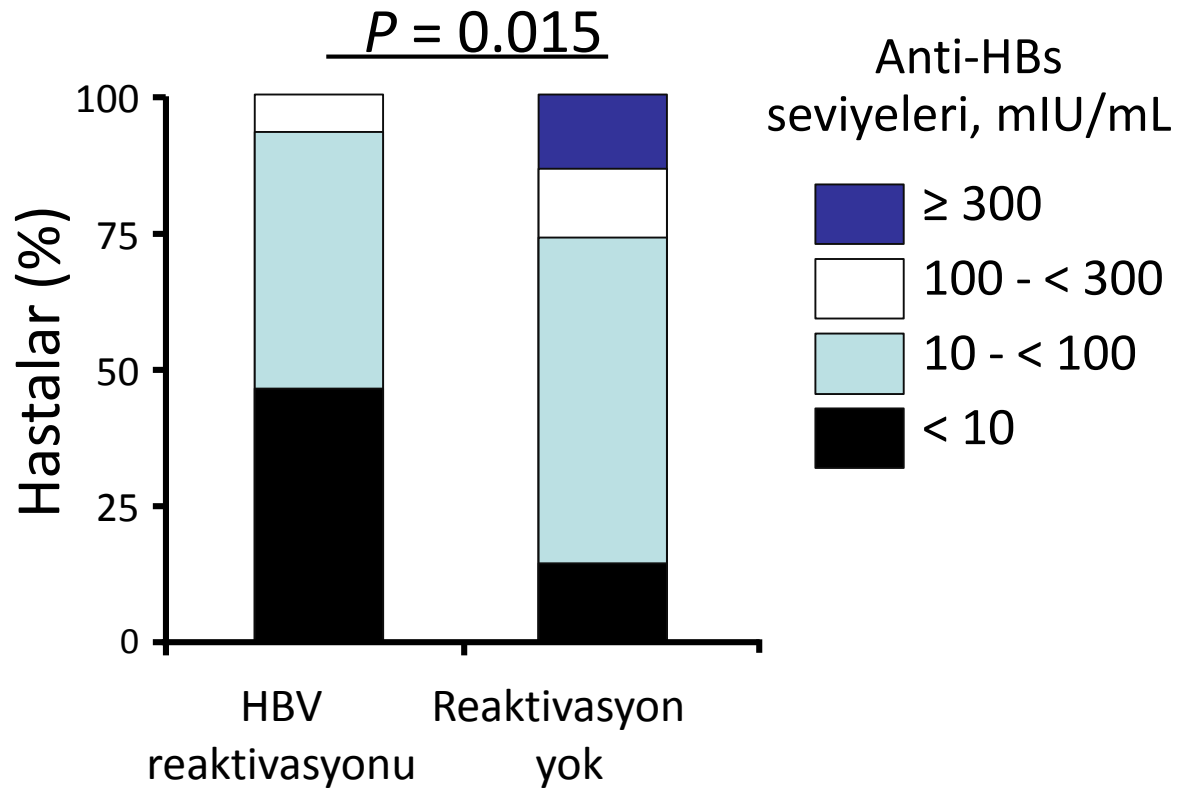
HBsAg negatif hastalarda Rituximab ile HBV Reaktivasyonu

- Diffüz Büyük B-Hücreli lenfomalı hastalar
 - CHOP veya CHOP-R ile tedavi edilen HBsAg-negatif, anti-HBc-pozitif hastalar



HBV reaktivasyon ve rituximab

Anti-HBs seviyesi ne kadar düşük ise reaktivasyon daha sık ($P = 0.015$)



Rituximab alan Anti-HBc (+) hastaların yönetimi

- Konsensus yok, sınırlı bilgi var
- Seçenekler
 - KT den önce antiviral başla
 - KT sırasında sıkı HBV DNA izlemi yap. HBV DNA pozitifleşirse tedaviye başla
 - KT sırasında sıkı HBsAg izlemi yap... Pozitifleşirse tedaviye başla
 - HBsAg ve HBV DNA'yı birlikte izle

KİT: Reaktivasyon için artmış risk

- Yüksek oranda reaktivasyon (HBsAg pozitif)
 - %30-50'e kadar^[1] → Preemptif tedavi gerekir
 - Uzun süreli komplikasyon: %10'unda siroz^[2]
- Anti-HBc pozitif ise reverse serokonversiyon sık^[3]
 - %3-70'e kadar HBsAg pozitifleşebilir → Preemptif antiviral kullan
 - Çok geç meydana gelebilir
- Vericinin HBV durumu da önemlidir^[1,4]
 - Doğal immuniteye sahip ise (anti-HBs, anti-HBc): HBsAg yi temizleyebilir
 - Aşılanmış ise (anti-HBs): Muhtemelen kısmi koruma

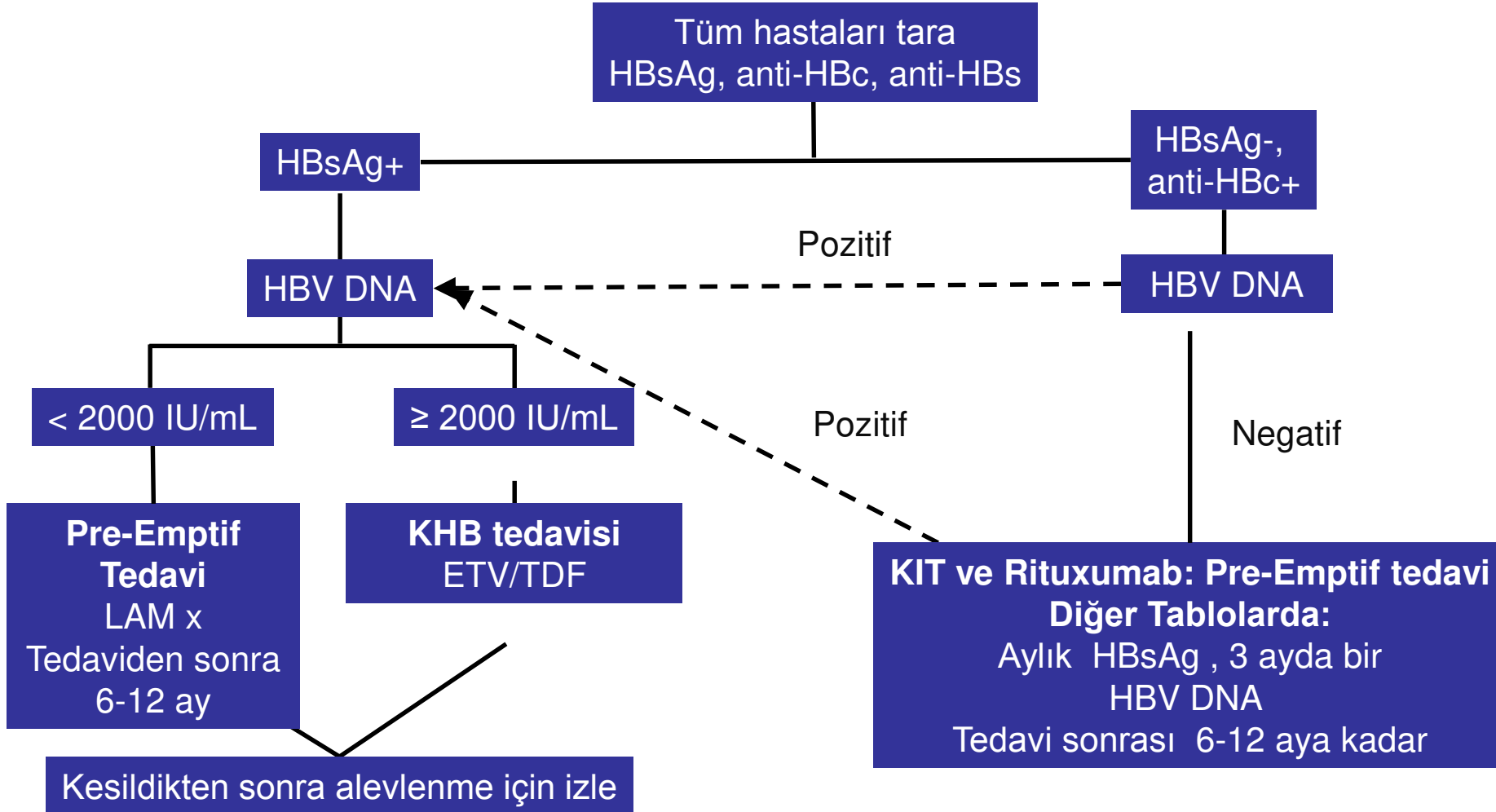
1. Lau GK, et al. *Bone Marrow Transplant.* 1997;19:795-799

2. Hui CK, et al. *Blood.* 2005;106:464-469.

3. Onozawa M, et al. *Transplantation.* 2005;79:616-619

4. Lau GK, et al. *J Infect Dis.* 1998;178:1585-1591.

Algoritma

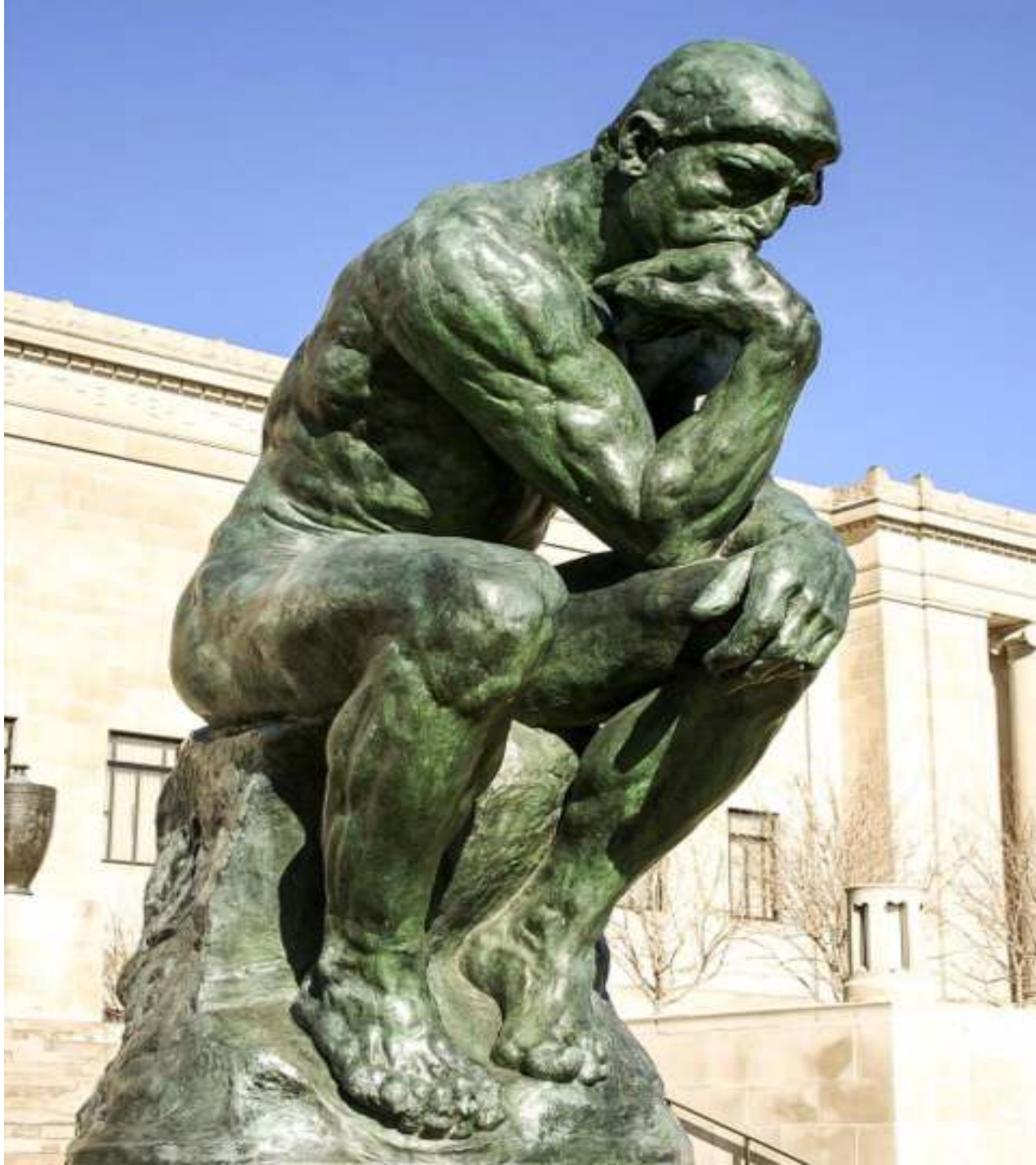


Sonuç ve Özet

- HBV reaktivasyonu HBsAg pozitif ise sık
- HBsAg-pozitif hastalar genellikle asemptomatik
- KİT için risk faktörleri
 - Rituximab
 - GVHD
 - Anti-HBs <10 mIU/mL
- HBV çözülmüş enfeksiyonlarda bile (anti-HBc pozitif, HBsAg negatif) reaktive olabilir
- En yüksek reaktivasyon riski rituximab ve Kİ/KHT ile dir

Sonuç ve Özet

- HBsAg testi ucuz ve ulaşımı kolaydır
- Preemptif tedavi maliyet-etkin, taramayı gerektirir
- Tarama CDC, EASL ve AASLD tarafından önerilir
- Standard KT alacak hastalar
 - HBsAg (\pm anti-HBc) taraması
- Kompleks KT alacak hastalar (rituximab/KIT)
 - HBsAg, anti-HBc, anti-HBs taraması
- İzole anti-HBc pozitifliği tartışmalı; sıkı izlem ve pre-emptif tedavi gerektirir
- HBV reaktivasyonunu önlemek için etkin tedavi mevcuttur
- Tedavi KT ile birlikte başlanmalıdır



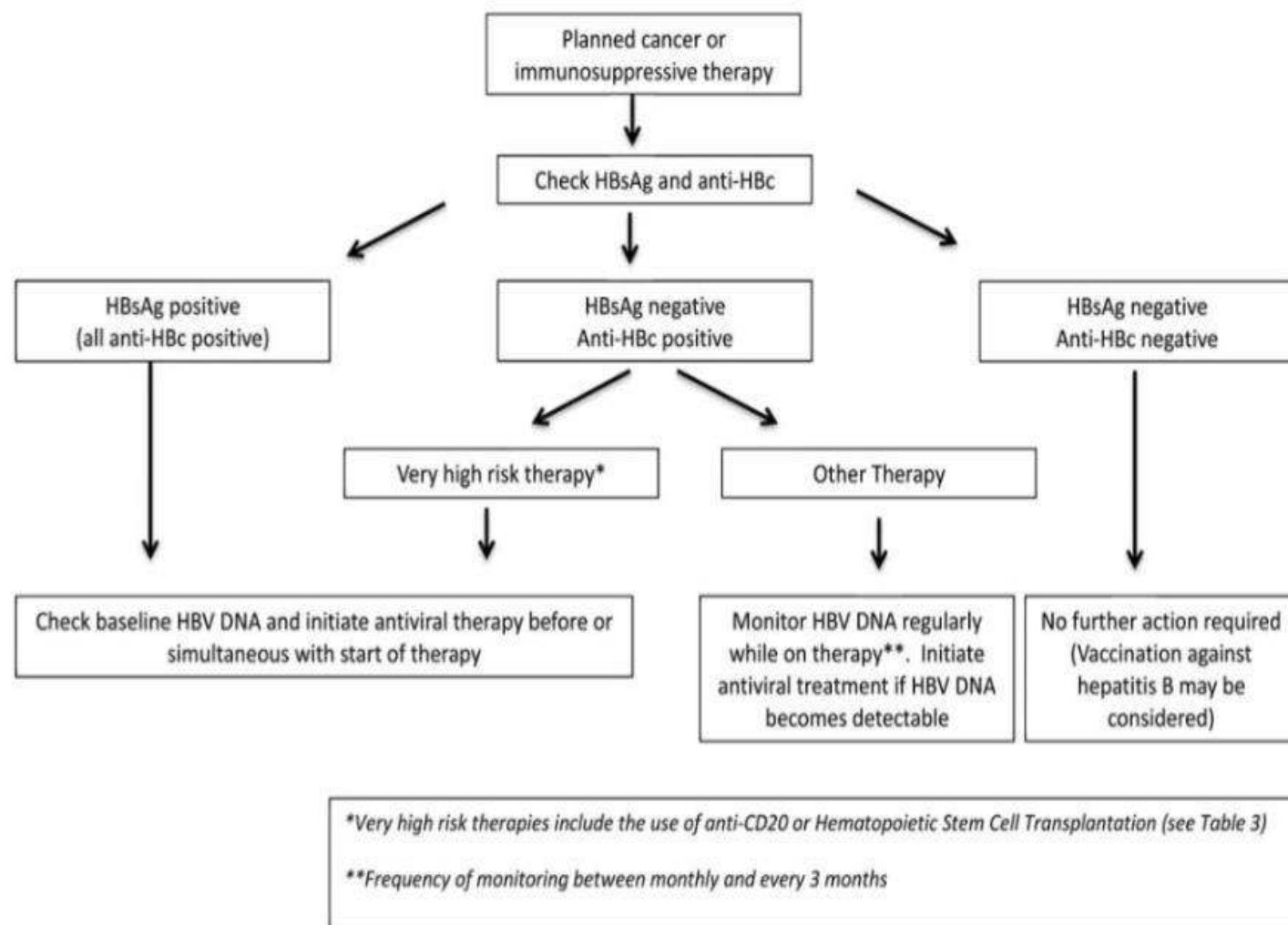


Fig. 2. Recommended algorithm for HBV testing and treatment in patients undergoing immunosuppressive therapy.

- **Kİ**
- **Organ tx**
- **Leukemia**
- **Lymphoma**
- **Myeloma**
- **Solid tumörler**
- **HIV**
- **Otoimmün hastalıklar**
- **Enflamatuvar barsak hastalığı**

İzole Anti-HBc Pozitifliği



HBV DNA



Saptanabilir



Saptanamaz



NA ile profilaksi

HBsAg-negative, anti-HBc positive patients with undetectable serum HBV DNA and regardless of anti-HBs status who receive chemotherapy and/or immunosuppression should be followed carefully by means of ALT and HBV DNA testing and treated with NA therapy upon confirmation of HBV reactivation before ALT elevation (C1). The frequency of monitoring can range from 1-3 months depending on the type of immunosuppressive therapy and comorbidities. Some experts recommend prophylaxis with lamivudine in all HBsAg-negative, anti-HBc positive patients who receive rituximab and/or combined regimens for hematological malignancies, if they are anti-HBs negative and/or if close monitoring of HBV DNA is not guaranteed [220,223-225] (C2). NA prophylaxis is also recommended for anti-HBc positive patients receiving bone marrow or stem cell transplantation [225,226] (C2). The optimal duration of prophylaxis for these indications is not known.

IS tedavinin herhangi bir zamanında alevlenme olabilir

SOT sonrası antirejeksiyon tedavi
KS, TNF-alfa inhibitörleri

IS tedavi alırken
IS tedavi sonrası