

İMMÜNSUPRESİF HASTA YÖNETİMİ

Dr. Müge Toygar Deniz



Özel Hasta Gruplarında Kronik Hepatit B Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzman 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

Review > J Hepatol. 2022 Dec;77(6):1670-1689. doi: 10.1016/j.jhep.2022.07.003. Epub 2022 Jul 16.

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

George V Papatheodoridis¹, Vasileios Lekakis¹, Thodoris Voulgaris¹, Pietro Lampertico², Thomas Berg³, Henry L Y Chan⁴, Jia-Horng Kao⁵, Norah Terrault⁶, Anna S Lok⁷, Vassilios Dardas⁸

Gastroenterology 2025;168:267-284

GUIDELINES

AGA Clinical Practice Guideline on the Prevention and Treatment of Hepatitis B Virus Reactivation in At-Risk Individuals

Faisal S. Ali,¹ Mindie H. Nguyen,^{2,3,4} Ruben Hernaez,^{5,6,7} Daniel Q. Huang,^{8,9} Julius Wilder,^{10,11} Alejandro Piscoya,¹² Tracey G. Simon,^{13,§} and Yngve Falck-Ytter^{14,15,§}



related to the

Clinical Practice Guidelines



EASL JOURNAL OF HEPATOLOGY

EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection[☆]

European Association for the Study of the Liver*

by

Alexander Thompson⁵, Hasmik Ghazianian⁶, Jin-Lin Hou⁷, Ni¹⁰, Gregory Cheng^{2,11}, Guo-Feng Chen¹², Zhen-Wen Liu¹³, Ng¹⁶, Patrick Lau¹, Tony Mok¹⁷, Jer-Ming Chang¹⁸, Saeed A Payawal²², Pierce Chow²³, Joong-Won Park²⁴, Simone I Lin²⁷, Tanwandee Tawesak²⁸, Shiv Kumar Sarin²⁹, Masao

EPİDEMİYOLOJİ

- 882 onkoloji hastası değerlendirilmiş. Erişkin kanserli hastaların %2,5' inde HBsAg seropozitif, %17,0'sinde ise Anti HBs seropozitif olarak bulunmuş.
- Solid tümörler için kemoterapi alan hastalara ilişkin sistematik bir incelemede, HBsAg pozitif olan hastalarda reaktivasyon riski %4 ila %68 arasında değişmiş olup, çoğu çalışma reaktivasyon riskinin %10'dan fazla olduğunu bildirmiştir.
- Meme kanseri hastaları arasında reaktivasyon insidansı %41-56 gibi yüksek oranlarda bildirilmiştir
- Çeşitli endikasyonlar için anti-TNF ajanı alan 257 vakanın incelendiği geniş bir çalışmada, HBsAg pozitif hastaların %39'unda HBV reaktivasyonu rapor edilmiş

İnci H ve ark.Türk Aile Hek Derg 2022

Paul S, et al.Hepatitis B Virus Reactivation and Prophylaxis During Solid Tumor Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2016;164(1):30-40

Pérez-Alvarez R,, et al. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in patients receiving tumor necrosis factor (TNF)-targeted therapy: analysis of 257 cases.

Medicine (Baltimore). 2011;90(6):359-371.

HBV REAKTİVASYONU

Kronik veya geçirilmiş HBV enfeksiyonu olanlarda viral replikasyon artışı ile beraber nekroinflamatuvar karaciğer hastalığının ortaya çıkması

- İmmünosüpresif tedavi / kanser kemoterapisi
- Transplantasyon
- Kemik iliği nakli
- Gebelik
- HIV,HCV ve HDV koinfeksiyonu
- Oral antivirallere direnç gelişmesi veya ilaç kesilmesi sırasında

HBsAg pozitif kronik HBV infeksiyonunun alevlenmesi

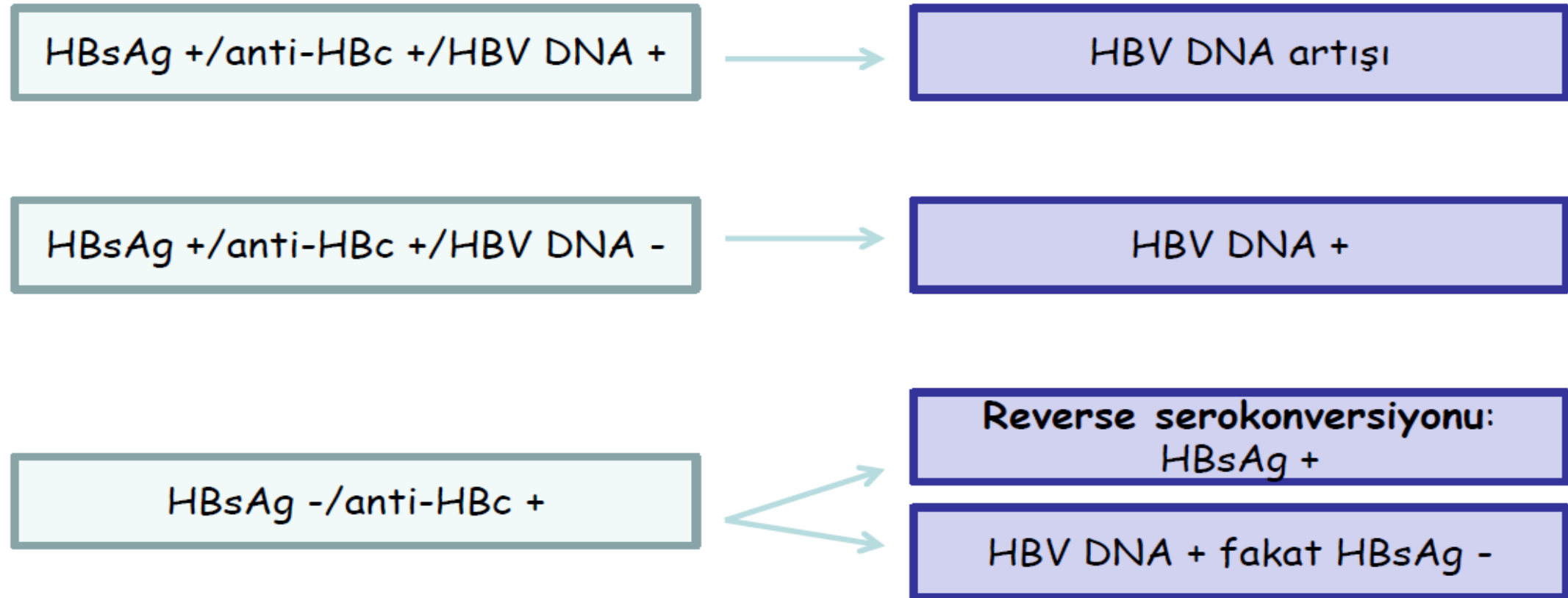
HBV DNA düzeyinde bazale göre ≥ 2 log artış

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



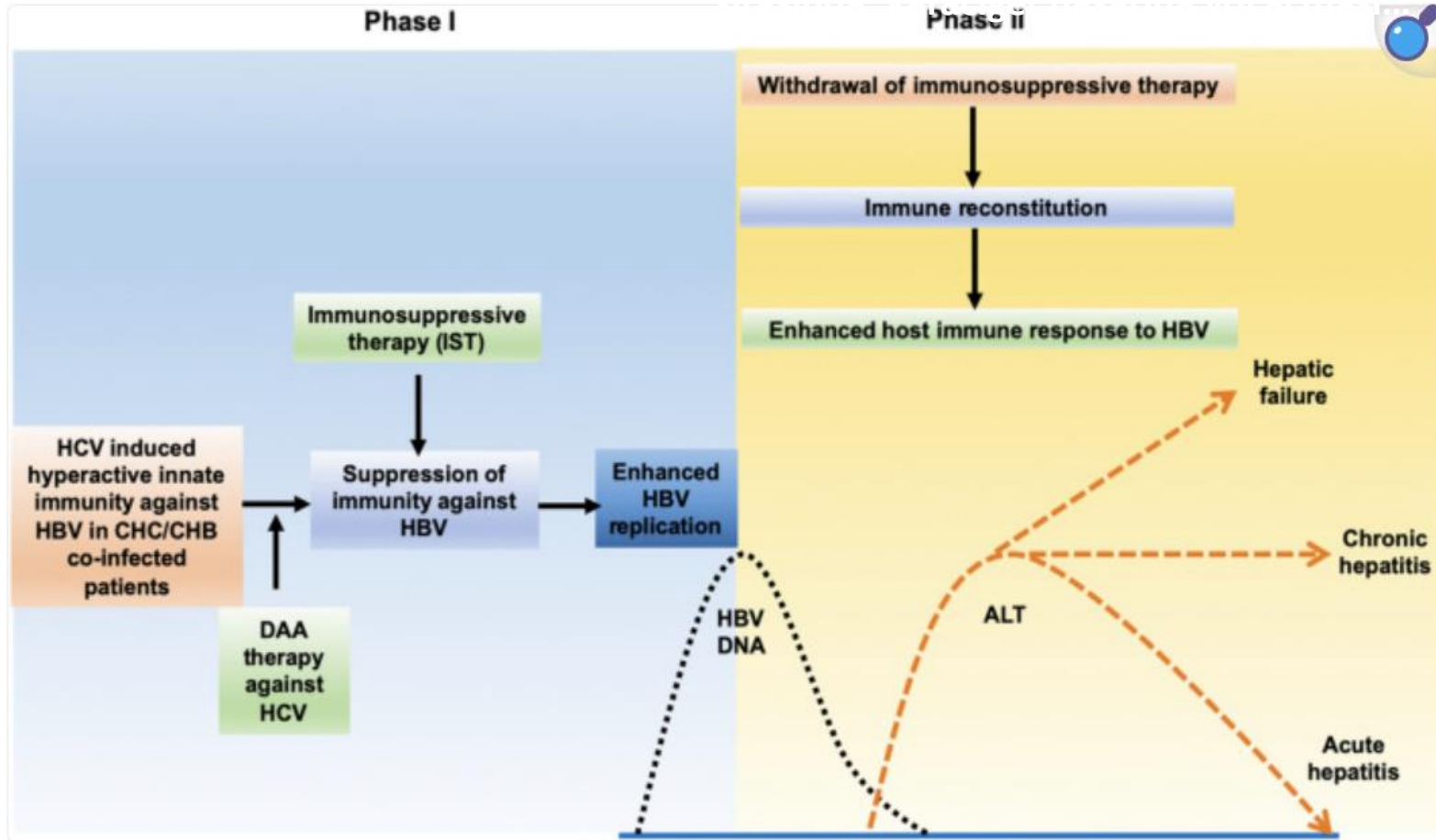
Ne Kadar Farkındayız?

- 2011-2012 yılları arasında Tayvan'daki tek bir hastanede HBV için daha önce taranmamış ve sistemik kanser tedavisi görmüş 965 kanser hastası üzerinde yapılan bir çalışmada, onkoloji doktorlarına kanser tedavisi öncesi HBsAg istemeleri ve testin pozitif çıkması durumunda antiviral tedaviye başlamaları ve hepatolojiye sevk etmeleri için hatırlatıcılar göndermek amacıyla bilgisayar destekli bir sistem kullanıldı.
- HBV taraması, kanser türüne göre önemli farklılıklar olmaksızın %8'lik bir başlangıç seviyesinden %86'lık (825/965) genel bir orana yükseldi. Ancak, genel antiviral profilaksi oranı yalnızca %46 idi (61/134).
- Antiviral profilaksi oranları, hematolojik maligniteleri tedavi edenlere göre akciğer, meme ve kolorektal kanserleri tedavi eden doktorlarda daha düşüktü ($p<0,05$). Antiviral profilaksi alan hastalarda HBV reaktivasyon oranı almayanlara göre daha düşüktü (%1,6 - %15,1; $p<0,01$).

Rheumatologists' awareness of hepatitis B reactivation before immunosuppressive therapy

Bilal Toka¹, Ahmet Tarik Eminler², Emel Gönüllü³, Mukaddes Tozlu², Mustafa Ihsan Uslan², Erkan Parlak², Oğuz Karabay⁴, Aydın Seref Koksall²

- Türk Romatoloji Derneği'nin 270 üyesine e-posta yoluyla bir anket gönderildi. Anket, büyük toplum kılavuzları hakkındaki farkındalıkları, farklı immunsupresif (IS) rejimlerine göre hepatit B virüsü (HBV) taramasına yaklaşımları, HBV için hastaları tarama karar süreci, HBV için antiviral tedaviler hakkındaki bilgileri, takip stratejileri, HBVr konusunda deneyimleri ve lisansüstü eğitimleri hakkında on dört sorudan oluşuyordu. Ankete kırk sekiz (%17,8) romatolog yanıt verdi. Katılımcıların %93,8'i IS tedavisinden önce tüm hastaları taradıklarını, %6,2'si ise yalnızca HBV enfeksiyonu riski yüksek hastaları taradıklarını bildirdi.. Tüm katılımcılar HBsAg taraması yaptı ve %83,3 (40/48) anti-HBc IgG ve anti-HBs taraması yaptı.
- Kırk dört (%91,7) romatolog daha önce antiviral profilaksi başlatmıştı ve 14 (%29,2)ü en az bir hastada HBVr tespit etmişti. Romatologlar IS tedavisinden önce HBV taramasının gerekliliği konusunda yüksek bir farkındalığa sahipti.
- Ancak tarama oranları, özellikle orta veya düşük reaktivasyon riski olan IS tedavisi gören hastalarda hala istenenden düşüktü.



İmmüsupresyon sırasında artan viral replikasyonun immün rekonstitüsyon sırasında karaciğer hasarına yol açması

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

HBV reaktivasyonu ilişkili hepatit

- ALT > 3x NÜS veya >100 U/L
- Sarılık, asit, ensefalopati gibi tablolar eşlik edebilir.

Ayrıca immünsupresif tedavi kesilmek
zorunda olacağından altta yatan
hastalığa bağlı morbitidede artış

Incidence of Hepatitis B reactivation due to immunosuppression according to disease		
Disease	Incidence of HBV reactivation without HBV prophylaxis	
	HBsAg positive (%)	HBsAg negative/anti-HBc positive (%)
Lymphoma	18-73	34-68
Acute leukaemias	61	2.8-12.5
Chronic leukaemias	NA [*]	NA [*]
Multiple myeloma	NA	6.8-8
Bone marrow/haematopoietic stem cell transplantation	66-81	6-10
Breast cancer	21-41	NA
Nasopharyngeal cancer	33	NA
Hepatocellular cancer (systemic chemotherapy)	36	11
Hepatocellular cancer (trans-arterial chemoembolization)	21-30	9.3
Rheumatoid arthritis	12.3	3-5
Psoriasis/psoriatic arthritis	NA [*]	NA [*]
Inflammatory bowel disease	36	0-7 [*]
Autoimmune diseases	NA [*]	17 [*]
Renal Transplantation	45-70	0.9

İmmunsupresif tedavi tipleri

- Kortikosteroid
- Anti CD20
- Tirozin kinaz inhibitörleri
- Bağışıklık kontrol noktası inhibitörleri
- Sitokin inhibitörleri
- DMARD
- TNF antagonisti
- Proteazom inhibitörleri
- c-ART tedavisi

Kimler Taranmalıdır

- İmmünesupresif tedavi planlanan tüm hastalarda başlangıçta HBsAg, anti-HBs ve anti-HBc testleri yapılmalıdır
- HBsAg pozitif hastalar için serum HBV DNA'sı ve qHBsAg kontrol edilmeli ve izlenmelidir. Ek olarak; HBeAg ve anti-HBe'nin yanı sıra eş zamanlı olabilecek HDV, HCV ve HIV gibi diğer enfeksiyonlar için de test yapılmalıdır
- Fibroscan ile önemli fibrozu (F2 veya daha fazla) olan hastaların antiviral tedavi almasını önerirken, önemli fibrozu olmayan hastalar için yakın izlem gerekebilir
- APRI, FIB-4

Risk Faktörleri

Konak Faktörleri

Virusa Ait Faktörler

İmmüsupresyonun
derecesi



Konağa Ait Faktörler

- Erkek cinsiyet
 - İleri yaş
 - Siroz varlığı
-

VİRUSE AİT FAKTÖRLER

- HBsAg seropozitifliği
- Yüksek bazal HBV DNA düzeyleri
- HBe Ag seropozitifliği
- HCV, HDV veya HIV koenfeksiyonu



Anti HBs varlığı reaktivasyon olmayacağı anlamına gelmez

Anti HBs önemli mi?

- HBV alevlenmesi yönünden yüksek riskli tedavi alacak olan HBsAg negatif, anti-HBc IgG pozitif hastalarda, alevlenme riski anti-HBs pozitifliğinden bağımsız yüksek olduğu için, anti-HBs pozitif olup olmamasının profilaksi kararında önemi yoktur.
- Ancak HBsAg negatif ve orta risk taşıyan hastalarda anti-HBs pozitif olanların alevlenme riski, anti-HBs negatif olanlara göre çok düşüktür.
- Lenfoma hastası HBsAg negatif/anti-HBc pozitif bir kohortta, rituksimab bazlı kemoterapiden önce anti-HBs negatif olan hastaların, anti-HBs pozitif olanlara kıyasla 2 yıllık kümülatif HBV reaktivasyonu insidansının daha yüksek olduğu gözlemlendi (%68,3'e karşı %34,4; P=0,01)

VHSD 2023 HEPATİT B

Seto WK, et al. Hepatitis B reactivation in patients with previous hepatitis B virus exposure undergoing rituximab-containing chemotherapy for lymphoma: a prospective study.

J Clin Oncol. 2014;32:3736–3743.

İMMÜNSUPRESYONUN DERECESESİ

- Rituksimab ve ofatumumab gibi B hücresi tüketen tedaviler, doksorubisin ve epirubisin gibi antrasiklin türevleri, orta doz (10–20 mg/gün) veya yüksek doz (≥ 20 mg/gün) prednizon tedavisi ≥ 4 hafta
- Bu ajanlarla HBsAg negatif/anti-HBc pozitif hastalarda HBV reaktivasyon oranı %16,9, seroreversiyon oranı ise %20-40 olarak bildirilmiştir.

Evaluation for HBV reactivation in at-risk individuals

Establish baseline serology

Suggested tests:

- Hepatitis B surface antigen
- Hepatitis B core antibody
- HBV-DNA

HBsAg positive

Low Risk (< 1%)

- Corticosteroid therapy*
 - Duration: ≤ 1 week
 - Dose: low/moderate/high
- Intra-articular corticosteroid therapy*

Moderate Risk (1%–10%)

- Anti-T cell therapy*
- Corticosteroid therapy*
 - Duration: ≥ 4 weeks
 - Dose: low

High Risk (> 10%)

- Anthracycline derivatives*
- Anti-TNF therapy
- Anti-IL-6 therapy*
- B cell-depleting agents
- CAR-T cell therapy
- Cytokine/Integrin inhibitors
- TACE
- TKI therapy
- JAK inhibitor therapy*
- HCV co-infection undergoing DAA therapy
- Corticosteroid therapy*
 - Duration: ≥ 4 weeks
 - Dose: moderate/high

HBsAg negative; anti-HBc positive

Low Risk (< 1%)

- Immune checkpoint inhibitors
- Anti-TNF therapy
- HCV co-infection undergoing DAA therapy
- Corticosteroid therapy*
 - Duration: ≥ 4 weeks
 - Dose: low
- Intra-articular corticosteroid therapy*
- Corticosteroid therapy*
 - Duration: ≤ 1 week
 - Dose: low/moderate/high

Moderate Risk (1%–10%)

- Anthracycline derivatives*
- Anti-IL-6 therapy
- Anti-T cell therapy*
- CAR-T cell therapy
- Cytokine/Integrin inhibitors
- TKI therapy*
- JAK inhibitor therapy*
- TACE*
- Corticosteroid therapy*
 - Duration: ≥ 4 weeks
 - Dose: moderate/high

High Risk (> 10%)

- B cell-depleting agents

Tablo 1. Biyolojik ajanlar ve diğer immünsüpresif tedavi alan hastalarda HBV reaktivasyon riski*

İmmünsüpresif Tedavi

HBsAg (+) hastalarda reaktivasyon riski

Reaktivasyon riski yüksek

B-hücre hedefli tedaviler (rituximab, ofatumumab, natalizumab, ibritumomab, obinutuzumab, alemtuzumab)
Yüksek-doz kortikosteroidler β
Antrasiklinler (doxorubicin ve epirubicin)
Daha potent TNF- α inhibitörleri (infliximab, adalimumab, certolizumab, ve golimumab)
TACE ile HCC için lokal tedavi

- Japonya ve Hong Kong'dan alınan veriler, antiviral profilaksi olmaksızın kemik iliği nakli yapılan HBsAg pozitif hastalarda %45-100 HBVr riski ve %15 karaciğer yetmezliği olduğunu göstermiştir
- Asya-Pasifik bölgesinde yapılan iki meta-analiz, rituksimab içeren rejimler alan HBsAg pozitif lenfoma hastalarında >%30 HBVr riski göstermiştir
- Steroid içeren rejim alan HBsAg pozitif kanser hastalarında HBVr riski %26-72 iken, steroid içermeyen rejim alan hastalarda bu oran %13-36 bulunmuştur.

All patients planned to receive immunosuppressive therapy should be screened for HBsAg, anti-HBc, anti-HBs status

For HBsAg+ patients, quantitative HBsAg, HBV DNA and liver function test should be considered

Liver fibrosis assessment

Risk of HBVr

High

Moderate

Low

HBsAg+

HBsAg-
Anti-HBc+

HBsAg+ or HBsAg-,
anti-HBc+

No advanced
fibrosis or
cirrhosis

Advanced
fibrosis or
cirrhosis

No advanced
fibrosis or
cirrhosis

Advanced
fibrosis or
cirrhosis

NUCs

NUCs

Monitor ALT
q3m*

NUCs

Monitor ALT
q3m*

NUCs

Termination of NUCs would be considered 6 months after the completion of IST for those who are HBsAg positive, without advanced liver fibrosis or cirrhosis and with low level of HBV DNA (<2000 IU/ml) before initiation of NUCs and also for those who remain HBsAg negative but anti-HBc positive

- Tüm HBsAg pozitif hastalar HBV tedavi endikasyonu açısından değerlendirilip, gerekli olanlara tedavi başlanmalıdır.
- Yüksek ve orta risk grubundaki tüm HBsAg pozitif hastalar karaciğer fibrozis durumundan bağımsız olarak profilaksi almalıdır.
- İleri evre fibrozis veya sirozu olan hastalar risk grubundan bağımsız olarak profilaksi almalıdır.
- İleri evre fibrozis veya sirozu olmayan düşük risk grubundaki HBsAg pozitif hastalar 3 aylık periyotlarla takip edilmelidir.
- İleri evre fibrozis veya sirozu olmayan orta – düşük risk grubundaki HBsAg negatif hastalar 3 aylık periyotlarla takip edilmelidir.

HCV REAKTİVASYONU

HCV RNA düzeyinde bazale göre ≥ 1 log artış

ALT ≥ 3 X NÜS (Bu artışa neden olacak başka neden olmaması Karaciğerde metastaz, hepatotoksik ilaç, HBV reaktivasyonu diğer viral enfeksiyonlar)

Rituksimab ve yüksek doz steroid

Tirozin kinaz inhibitörleri?

TNF-alfa inhibitörleri: Düşük risk

- 100 HCV RNA sı pozitif hasta çalışmaya alınmış. (50 hematolojik malignite ,50 solid tümör)
- Hastaların 23 ünde (%23) HCVr (18'i hematolojik malignite)
- Rituksimab, yüksek doz steroid, bendamustin, pürin analogları reaktivasyon ile en fazla ilişkili bulunmuş.

Torres HA et al Blood. 2016;128(11):1449-1457 Torres HA et al Hepatology. 2018 January ; 67(1): 36–47.

Tirozin kinaz inhibitörleri

- KML ve Akciğer kanserinde
- Tayvan ve Kore çalışmalarından imatinib alan KML hastaları arasında HBVr riski %26-38,5 bulunmuş.
- Yakın zamanda yapılan bir Tayvan çalışmasında, epidermal büyüme faktörü reseptör inhibitörü alan küçük hücreli olmayan akciğer kanserli hastalarda %9,4'lük orta düzeyde bir HBVr riski gözlemlenmiştir

- Yao ZH, Liao WY, Ho CC, et al. Incidence of hepatitis B reactivation during epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor treatment in non-small-cell lung cancer patients. *Eur J Cancer*. 2019;117:107-115. Wang
- YH, Liang JD, Sheng WH, Tien FM, Chen CY, Tien HF. Hepatitis B reactivation during treatment of tyrosine kinase inhibitors-Experience in 142 adult patients with chronic myeloid leukemia. *Leuk Res*. 2019;81:95-97.

Sitokin inhibitörleri

- Anti CD52: Alemtuzumab
- HBs Ag:+ olanlarda %11-20 oranında risk taşıyon gruptadır.
- HBsAg pozitif romatizmal hastalarda, bir IL-6 reseptör monoklonal antikoru olan tocilizumab alan hastalarda HBVr, hepatit alevlenmesi ve hatta fulminan karaciğer yetmezliği gözlemlenmiştir.

Bağıışıklık Kontrol Noktası İnhibitörleri

- HBsAg pozitif kanser hastalarında HBVr ve bununla ilişkili hepatit riskinin sırasıyla %14 (aralığı %9,1-17) ve %11,7 (aralığı %9,1-17) olduğunu göstermiştir.
- NA profilaksisi alan 1.001 HBsAg+ hastayı içeren 8 çalışmanın incelenmiş ve HBVr oranının %2 olduğu gösterilmiştir.
- NA profilaksisi almayan HBsAg+ hastalarda HBVr riski daha yüksekti, toplam oran %11'di .

Immune checkpoint inhibitors by mechanism

Drug mechanism	Drug name
Anti-PD-1	▪ Cemiplimab ▪ Dostarlimab ▪ Nivolumab ▪ Pembrolizumab ▪ Penpulimab ▪ Retifanlimab ▪ Tislelizumab ▪ Toripalimab
Anti-PD-L1	▪ Atezolizumab ▪ Avelumab ▪ Cosibelimab ▪ Durvalumab
Anti-CTLA-4	▪ Ipilimumab ▪ Tremelimumab
Anti-LAG-3/anti-PD-1	▪ Relatlimab and nivolumab

Lee PC, Chao Y, Chen MH, et al. Risk of HBV reactivation in patients with immune checkpoint inhibitor-treated unresectable hepatocellular carcinoma. *J Immunother Cancer*. 2020;8(2):e001072.

TNF inhibitörleri

- Romatizmal bozukluklar ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi otoimmün hastalıklar için kullanılan TNF- α inhibitörlerinin, %14 ila %63 arasında HBVr riskleriyle ilişkili olduğu bildirilmiştir.
- İnfliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab, golimumab

DMARDS

- Bir çalışmada hastalığı değiştiren antiromatizmal ilaçların HBsAg pozitif hastalarda yaklaşık %22'lik (aralığı %9-63) bir HBVr riski oluşturduğunu göstermiştir.

Janus Kinaz İnhibitörleri

Romatoid artrit, inflamatuvar bağırsak hastalığı, atopik dermatit ve miyelofibrozis ve greft-versus-host hastalığı gibi hematolojik bozukluklar da dahil olmak üzere birçok bağışıklık aracılı ve inflamatuvar hastalığın tedavisinde kullanılır.

HBsAg-/ anti-HBc+ hastada NA profilaksisi almayan 30/213 (14%) hastada HBVr görülmüş ancak hiçbirinde HBVr ile ilişkili hepatit, hepatik dekompanzasyon veya ölüm yaşanmadı

Anti CD20

- Rituksimab (RTX), ofatumumab, obinutuzumab, ocrelizumab
- Rituksimab: CD20'ye karşı monoklonal antikör
- B-hücre sayısını ve antikör seviyelerini azaltır
- Artan sıklıkta CHOP-R, EPOCH-R rejimlerinin bir parçası olarak kullanılmakta
- HBV reaktivasyonu için yüksek risk

➤ [Gut Liver](#). 2023 Mar 15;17(2):288-298. doi: 10.5009/gnl210551. Epub 2022 Oct 21.

Risk of Hepatitis B Virus (HBV) Reactivation in HBsAg-Negative, Anti-HBc-Negative Patients Receiving Rituximab for Autoimmune Diseases in HBV Endemic Areas

Ting-Yuan Lan ¹, Yen-Chun Lin ², Tai-Chung Tseng ^{3 4 5}, Hung-Chih Yang ³, Jui-Hung Kao ², Chiao-Feng Cheng ², Tai-Ju Lee ⁶, Shang-Chin Huang ⁷, Cheng-Hsun Lu ⁶, Ko-Jen Li ⁶, Song-Chou Hsieh ⁶

Kortikosteroidler

- Örneğin, glukokortikoidli veya glukokortikoidsiz kemoterapiye rastgele atanan Hodgkin olmayan lenfoma hastası 50 HBsAg pozitif birey üzerinde yapılan bir çalışmada dokuz ayda HBV reaktivasyonunun kümülatif insidansı "steroidsiz" rejimi alanlar için önemli ölçüde daha düşüktü (%38'e karşı %73). Ancak, tümör yanıt oranı da steroidsiz rejimle daha düşüktü.
- ≥ 20 mg/gün ve 4 haftadan fazla steroid yüksek doz olarak tanımlanmaktadır.

Proteazom İnhibitörleri

- Bortezomib içeren rejimler alan multipl miyelom (MM) hastalarında hepatit B virüsü (HBV) reaktivasyonunu ve sağ kalımını araştırmak için 139 MM
- 27 hasta HBsAg pozitif idi
- 9 hastanın HBV DNA seviyeleri > 500 IU/mL idi; bunlardan dördü > 1000 IU/mL idi.
- HBV reaktivasyonu 6 HBsAg+ hastada ve 2 HbsAg- ancak otolog kemik iliği nakli yapılan hastada oldu.
- HBsAg- hastaların genel sağ kalım ve progresyonsuz sağ kalım süreleri HBsAg+ hastalara göre anlamlı derecede daha uzundu (her ikisi de $p < 0,01$).
- Bortezomib içeren rejimler alan MM hastalarında, özellikle otolog kemik iliği nakli geçirenlerde HBV reaktivasyonu görülmektedir.

CAR-T

- BCMA hedefli kimerik antijen reseptörü-T hücresi (CAR-T) tedavisi, refrakter veya relaps multipl miyelom (r/r MM) için kullanılır.
- BCMA hedefli CAR-T hücre tedavisi ile tedavi edilen 99 r/r MM hastasını retrospektif olarak incelendi.
- 7'si (%7,1) kronik HBV enfeksiyonuna, 43'ü (%43,4) geçirilmiş HBV enfeksiyonuna sahipti ve kalan 49'u (%49,49) HBV enfeksiyonuna sahip değildi.
- Dört (%4,04) hasta HBV reaktivasyonu oldu.
- HBV reaktivasyonu olan 4 hastadan 2'sinde (%50) şiddetli hepatit vakası kaydedildi ve bildirildi.

Hbs Ag: -, anti HBc Ig G:+

- Son zamanlarda Hong Kong'da yapılan bir çalışma, izole anti-HBc seropozitifliği olan ve steroid tedavisi gören hastalarda HBsAg seroreversiyonunun bir yıllık insidansının %1,8 olduğunu gösterdi.
- Kortikosteroid dozajının ve süresinin 7 günden uzun olduğu tüm kombinasyonlar hepatit alevlenmesi riskini artırdı
- TKI veya ICI alan HBsAg (-)/anti-HBc (+) hastalar arasında HBVr riskiyle ilgili veriler sınırlıdır.
- Son zamanlarda Tayvan'da yapılan bir çalışmada, TKI alan 123 KML hastasının hiçbirinin HBVr yaşamadığı gözlemlenmiştir.
- TNF- α inhibitörleri ve DMARD'lar, Asya-Pasifik bölgelerinden gelen veriler yaklaşık %3,1'lik (aralığı %1,1-5,2) bir HBVr riski gösterdi

Wong GL, Wong VW, Yuen BW, Tse YK, Yip TC, Luk HW, Lui GC, Chan HL. Risk of hepatitis B surface antigen seroreversion after corticosteroid treatment in patients with previous hepatitis B virus exposure. J Hepatol. 2020;72(1):57–66.

	HbsAg: +	Hbs Ag- Anti Hbc +
Antrasiklin	Yüksek	Orta
Anti TNF (Adalimumab, infliksimab)	Yüksek	Düşük
Anti IL-6 (Tocilizumab)	Yüksek	Orta
C-ART	Yüksek	Orta
Sitokin inh (ustekinumab, sekukinumab)	Yüksek	Orta
TACE	Yüksek	Orta

TEDAVİ

- Yüksek potent, TDF, TAF veya ETV önerilmekte.
- 16 çalışmanın meta-analizinde, solid tümörlü HBsAg pozitif 774 hastaya kemoterapi sırasında antiviral profilaksi uygulandı ve HBV reaktivasyonu riski yaklaşık %90 oranında azaltıldı .
- Antiviral profilaksi ayrıca HBV ile ilişkili hepatiti ve kemoterapi kesintisini azaltmaktadır.

Tedavinin Sonlandırılması

- Antiviral profilaksi mümkünse immünosüpresif tedavinin 2-4 hafta öncesinde başlatılmalıdır ve eğer bu sağlanamamışsa immünosüpresif tedavi ile birlikte verilmelidir; immünosüpresif tedavinin kesiminden sonra en az 12 ay devam etmelidir.
- Başlangıç HBV DNA düzeyi düşük olan (<2000 İÜ/ml) veya sirozu olmayan hastalarda altı ay yeterli olabilir. Rituksimab gibi B hücrelerini baskılayan tedavi alan hastalarda tedavi süresi en az immünosüpresyonun kesilmesinden 18 ay sonraya dek uzatılmalıdır. (SUT 12 ay)
- İmmünosüpresif tedavi ya da kemoterapinin kesilmesi ya da ara verilmesi gerekebilir; bu durum hasta bazında değerlendirilmelidir. Özellikle transaminaz düzeylerinde ≥ 3 kat artış ve sarılık semptomları olan hastalarda HBV DNA düzeyi ve ALT düzeyi düşünceye kadar immünosüpresif tedavi ya da kemoterapiye ara verilmesi önerilir.

TEŞEKKÜR EDERİM.