

# İmmünosuppresif Tedaviye Bağlı Hepatitis B Virüs Reaktivasyonu

Yasir Furkan ÇAĞIN, Yüksel SEÇKİN

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Malatya.

## GİRİŞ

Hepatit B virüsü (HBV), tüm dünya nüfusunu ilgilendiren global bir sorundur. HBV'nin doğal seyri HBV'nin viral replikasyonu ile konakçının immün cevabı arasındaki etkileşim sonucunda oluşmaktadır. HBV serolojik olarak tam iyileşmiş olsa bile enfekte tüm hastaların vücudunda hepatosit nükleosunda kalmaya devam etmektedir. Bu yüzden HBV öyküsü olan bireyler immünosupresif tedavi aldıklarında; HBV reaktivasyonu ve akut alevlenme açısından risk altındadırlar. Bu durum artmış transaminaz seviyesi, fulminant hepatit ve/veya ölüme yol açabilmektedir (1). Buna ek olarak reaktivasyon, immünosupresif tedavinin bırakılması sonucunda, alttaki hastalık tedavisinin gecikmesine sebep olabilmektedir.

Burada immünosupresif tedavi alan hastalarda ortaya çıkan HBV reaktivasyonunun klinik bulguları, tanı, tedavi ve profilaksisi tartışılacaktır.

## HBV REAKTİVASYONU

### Genel Bakış

İmmünosupresif tedavi başlamadan önce hastalar HBV açısından test edilmektedir. Yalnız steroid tedavisi alan erişkin hastalar için, sadece prednizon  $\geq 20$  mg/gün, en az 4 hafta süre ile tedavi alacak olanlara test yapılmaktadır. Bu yaklaşım pek çok klavuz tarafından desteklenmektedir (2,3). Serolojik testler olarak anti-HBc ve HBsAg testlerini içermesi gerekmektedir.

Ancak rutin olarak anti-HBs bakılmamaktadır. Çünkü bu test, profilaktik tedavinin endikasyonu için kullanılmamakta ve HBV reaktivasyonundaki rolü henüz iyi anlaşılamamıştır (4).

Başlangıç testlerin sonuçlarına göre aşağıdakiler geçerlidir:

Serolojik olarak HBV enfeksiyonu (HBsAg-pozitif veya anti-HBc-pozitif) olan tüm hastalarda başlangıç HBV DNA seviyesine bakılmalıdır. Bazıları HBV reaktivasyon riskini belirlemek için anti-HBs de bakılmasını önermektedir. Ancak profilaktik antiviral tedavi kararını etkilememektedir.

Eğer hasta HBsAg pozitif bir hasta ise; HBV enfeksiyonun ileri testi olarak HBV DNA'ya ek olarak HBeAg ve anti-HBe testlerini de içermelidir. Hatta hepatit Delta virüsü (HDV), hepatit C virüsü (HCV), insan bağışıklık yetmezlik virüsü (HIV) gibi eş zamanlı enfeksiyonlar da test edilmelidir.

HBV enfeksiyonuna ait kanıtı olmayan hastalar, eğer mümkünse, immünosupresif tedavi başlamadan önce aşılanmalıdır. Çünkü immünosupresif alanlarda etkili olmayabilmektedir. HBV ile enfekte olan hastalarda, eğer profilaktik tedavi almaları gerekliliği tanımlanacak ise HBV reaktivasyonunun risk değerlendirilmesinin yapılması gerekmektedir. HBV replikasyonunda ani ve belirgin artış görüldüğünde HBV reaktivasyon tanısı konmaktadır. HBV reaktivasyon tanısında kullanılan kriterler aşağıda açıklanmıştır.

HBV reaktivasyonlu bireylerin bir kısmı, asemptomatik ve normal karaciğer biyokimyasına sahip iken geri kalan hastalar, artan transaminaz artışı ve karaciğer hastalığının semptom ve bulgularına sahip olabilmektedir. Nadir durumlarda alevlenme ölümcül olabilir. Alevlenmeli veya alevlenmesiz HBV reaktivasyonlu hastalar entekavir veya tenofovir ile tedavi edilmektedir. Tedavi süresi, kullanılan immünsupresif tedavi tipi, HBV DNA seviyesi ve alttaki karaciğer hastalık derecesine bağlıdır.

### **HBV Reaktivasyonu İçin Kimler Risk Altındadır?**

Serolojik olarak HBV enfekte olan hastalar (HBsAg-pozitif veya anti-HBc-pozitif) eğer immünsupresif tedavi alacaklarsa HBV reaktivasyonu açısından risk altındadır. Bunlar malignite veya bir otoimmün hastalığın tedavisi yanında solid organ veya hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastaları da içermektedir.

**Kemoterapi (KT) alan hastalar** — HBV reaktivasyonu çeşitli hematolojik ve solid tümörler için kanser kemoterapisi alan hastalarda tanımlanmıştır (5-7). Hepatosellüler karsinoma (HCC) için kemoembolizasyon ve kemoradyasyon alan hastalar bile risk altındadır (8). HBV reaktivasyon oranı, standard KT alan HBsAg pozitif hastalarda %70 olarak rapor edilmiştir (7, 9). Solid tümör için KT alan hastaların sistemik derlemesinde, HBsAg pozitif olan hastalarda HBV reaktivasyon riski %4-68 arasında değişmektedir. Ancak çoğu çalışmada bu oran %10'dan yüksek olarak rapor edilmiştir (9). İyileşme fazında olan HBV enfekte hastalarda (HBsAg-negatif, anti-HBc-pozitif, HBV DNA-negatif) ise bu oran %0.3 ile %9 arasında değişmektedir. Herhangi bir KT rejimi potansiyel olarak HBV reaktivasyonuna neden olurken risk kısmen rejim tipine bağlı olmaktadır. Risk, anti-CD20 monoklonal antikor ve/veya glukokortikoid içeren rejimin kullanımında daha yüksektir (10).

**Otoimmün hastalıklar için tedavi edilen hastalar** — Çeşitli raporlar, değişik immünsupresif ajanlar ile tedavi edilen otoimmün hastalıklar arasında HBV reaktivasyonunu tarif etmiştir. Örnek olarak:

Olgu serileri tümör nekrozis faktör (TNF) inhibitörü infliximab ile tedavi edilen Crohn hastalığında HBV reaktivasyonu gösterilmiştir. Bir örnek olarak, infliximab alan 80 Crohn hastasını içeren bir çalışmada HBsAg pozitif olarak belirlenen 3 kişinin ikisinde infliximab tedavisini kestikten sonra ciddi

hepatit (birinin ölümüne yol açan) gelişmiştir. Normal transaminazlı anti-HBs pozitif 3 hastada reaktivasyon gelişmemiştir (11).

Otoimmün durumlardan dolayı tedavi gören çeşitli hastalarda hepatit alevlenmesi görülmüştür. TNF inhibitörlerine ek olarak metotreksat (12) (özellikle kesilmesinden sonra), abatacept (13) ve ustekinumab (14) gibi immünsupresif ilaçlar ile tedavi edilen hastalarda hepatit alevlenmesi görülmüştür.

**Transplantasyon yapılan hastalar** — Solid organ veya hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalarda HBV replikasyonun reaktivasyonu ortaya çıkabilir. HBsAg pozitif hastalar yanında negatif hastalarda da HBV reaktivasyonu ortaya çıkmaktadır. Allojenik nakil geçiren HBsAg negatif bazı hastalar ters serokonversiyona uğramıştır (15). HBV reaktivasyonu için erkeklerin kadınlardan daha yüksek risk altında oldukları görülmektedir (16). Bununla birlikte, risk düzeyi hastanın HBsAg durumu ve aldığı immünsupresif ilaç tipine bağlı olmaktadır.

### **Riski Nasıl Değerlendirelim?**

1. HBV serolojik durum — İmmünsupresif alan hastalarda reaktivasyon riski hastanın HBsAg durumuna bağlıdır.

**HBsAg-pozitif** — HBV reaktivasyonu için HBsAg-pozitif bireyler negatif bireyler ile karşılaştırıldığında daha büyük risk altındadır. HBeAg pozitif ve/veya yüksek HBV DNA seviyesine sahip HBsAg pozitif hastalar en yüksek riskli risk grubunu oluşturmaktadır (17). Örnek olarak, hematopoetik hücre nakli geçiren 137 ardışık hasta (23 HBsAg-pozitif, 37 anti-HBs-pozitif, ve 77 HBV'nin serolojik kanıtı olmayan hasta) içeren bir rapor değerlendirilmiş (17). Bu raporda transplantasyondan ortalama 136 gün sonra 32 (%23) hastada hepatit geliştiği görülmüş. Bu 32 hastanın 13'ü (%40) HBV reaktivasyonu ile sonuçlanmış. HBV reaktivasyonuna bağlı hepatit, HBsAg-pozitif bireylerde, negatif bireyler ile karşılaştırıldığında daha sık imiş. Reaktivasyon için en önemli risk faktörü HBV DNA düzeyi  $> 10^5$  kopya/mL ölçülmüş.

**HBsAg-negatif** — İyileşme fazındaki (HBsAg-negatif, anti-HBc-pozitif) immünsupresif alan HBV enfekte hastalar bile reaktivasyon için risk altındadır. HBsAg-negatif bireylerdeki reaktivasyon raporlarının çoğunu anti-CD20 ajan alanlar oluşturmaktadır. Reaktivasyon anti-HBs-pozitif bireylerde bile ortaya çıkabilir. Ancak bu hastalardaki risk daha düşüktür.

Örnek olarak, lenfoma için rituximab-içeren KT ilacı alan 150 HBsAg-negatif ve anti-HBc-pozitif hasta bir prospektif çalışmada reaktivasyon riski açısından değerlendirilmiştir. Anti-HBs pozitif 116 hastanın 9'unda (%8), anti-HBs negatif 35 hastanın 8'inde (%23) HBV reaktivasyon ortaya çıktığı görülmüş (18).

**2. İmmünesupresif tedavi tipi —** HBV reaktivasyon riski kullanılan immünesupresif ajana da bağlıdır. HBV reaktivasyonu ile ilgili ilaç sayısı sürekli genişlemektedir. Bunlar klasik kemoterapötik ajanlar ve glukokortikoidler yanında biyolojik ajanlar (ör; anti-CD 20 ajanlar, anti-TNF ajanlar) ve tirozin kinaz inhibitörleri ve mechanistic target of rapamycin (mTOR)-inhibitörleri gibi yeni sınıf ilaçları kapsamaktadır. Örnek olarak:

**Anti-CD 20 ajanlar —** FDA tarafından, HBsAg veya anti-HBc pozitif hastalar arasında HBV reaktivasyonun artan riski ile ilişkili monoklonal anti-CD20 antikorları rituximab ve ofatumumab için uyarı kutuları yayınlandı. Bu uyarı, bu ajanların ciddi hepatit alevlenmesi yaptığına dair metaanalizleri içeren birkaç rapora dayanmaktadır (19). HBsAg pozitif hastalarda rituximab ile HBV reaktivasyonu riski iyi tanımlanmış değildir. Ancak çoğu uzman, immünesupresif tedavi alanlar arasında HBV reaktivasyonu riskinin anti-CD20 ajanlarda en yüksek olduğuna inanılmaktadır (7). HBsAg negatif hastalar için rituximab, siklofosfamid, hidroksidaunorubisin, onkovin ve prednizon rejimleri alan hastalar arasında HBV reaktivasyonu raporları %3-41 arasında değişmektedir (20). 15 çalışmayı içeren bir metanalizde, lenfoma için rituximab alan hastalarda kliniksel HBV reaktivasyon tahmini riski yaklaşık %6'dır (20). Kliniksel HBV reaktivasyonu, alanin aminotransferaz (ALT) > 3x normalin üst sınırı (NÜS) veya HBV DNA başlangıç değere göre artması ya da HBsAg seroreversiyonu olarak tanımlanmaktadır. Bu riski yeterince değerlendirmek için veriler yetersiz olmasına rağmen, romatolojik durumlar için ilaç alan HBsAg negatif hastalar için reaktivasyon sıklığı daha az olabilir (21). Bu tür hastalar için, düşük risk onkoloji hastalarına karşın romatolojide kullanılan immünesupresif ilaçlara eşlik eden ilaçların farklı oluşu ile ilgili olabilmektedir.

**Glukokortikoidler —** Glukokortikoid alan HBsAg pozitif hastalar arasında HBV reaktivasyonu hem yüksek doz alanlarda, hem de hızlı doz ayarı yapılanlar ile orta doz uzun süre alanlarda ortaya çıkmaktadır (7). Bununla birlikte, düşük dozlarda (<20 mg veya hergün prednizon) hatta bunu uzun süre alanlarda reaktivasyon iyi tanımlanmamıştır. HBV replikasyonu glukokortikoid varlığında artmaktadır. Artan viral replikasyon kısmen viral replikasyon ve transkripsiyonel aktivitesini uyararak HBV genomunda glukokortikoid cevap elementine bağlıdır (22). Artan viral replikasyona rağmen serum aminotransferazlar düşme eğilimindedir. Steroidler, bir kez kesildiğinde viral replikasyonun düşüp aminotransferazların arttığı tersi durum ortaya çıkmaktadır (22). Aminotransferazlardaki pik yükselme tipik olarak kesildikten 4-6 hafta sonra oluşmaktadır (23). Steroidler, tek başına kullanıldıklarında ortaya çıkabildikleri gibi KT rejiminin bir parçası olarak kullanıldığında da HBV reaktivasyonu riskini artırabilmektedir. Rastgele steroid alan veya almayanın dağıtıldığı 50 HBsAg pozitif NHL'li hastayı içeren bir çalışmada 9 ayda HBV reaktivasyonunun kümülatif insidansı steroid almayanlarda önemli oranda daha düşük bulunmuştur (%38'e karşın %73). Ancak tümör yanıt oranı steroidsiz rejimde de daha düşük olduğu görülmüştür (24).

**TNF inhibitörleri —** TNF inhibitörleri de HBV reaktivasyonu ile ilişkilendirilmiştir. Çoğu raporlar Crohn, romatik hastalıklar ve psöriazis ile ilgili küçük gözlemsel çalışmalardan kaynaklanmaktadır (11,25). Anti TNF ajanları alan hastalarda HBV'e bağlı karaciğer yetmezliği ve ölüm, HBsAg pozitif hastaların yanısıra HBsAg negatif anti-HBcAg pozitif hastalarda da bildirilmiştir (26).

HBsAg pozitif hastalar arasında HBV reaktivasyonu riski %0-40 arasında değişmektedir (7). Eş zamanlı veya önceden immünesupresif tedavi alan hastalarda reaktivasyon riskini etkileyebilmektedir (27). Buna karşılık olarak HBsAg negatif hastalarda HBV reaktivasyonu sık değildir (21). Örnek olarak 146 romatolojik hastalık için anti-TNF alan HBsAg-negatif, anti-HBc-pozitif hastalar prospektif bir çalışmada 56 ay takip edilmiş. Bu süre sonunda HBV DNA düzeyinde bir artış olmadığı görülmüş (21).

### Risk Düzeyi Sınıflandırması

Reaktivasyonun tahmini riski, hastanın serolojik durumu (HBsAg pozitif veya negatif) yanında alacağı immünsupresif tedavi tipine bağlıdır. Amerikan Gastroenteroloji Derneği (AGA) ve Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Derneği (AASLD), immünsupresif alan bireyler arasında, HBV reaktivasyon risk seviyesini kategorize etmiştir (6). Risk seviyesi erken tanı ve tedaviden çok profilaktik tedavi alıp almamasını belirlemekte ve bunun yapılmaya başlanması gerekmektedir. Ancak tedavi kriterlerini karşılayan kronik hepatit B (KHB)'li hastalar, alacakları immünsupresif tedavi ne olursa olsun antiviral ilaç almaları gerekmektedir. Bu tür hastalarda antiviral tedaviye immünsupresif tedavi sonrasında tedavinin son noktasına kadar devam edilmesi gerekmektedir. AGA ve AASLD, belli hastalar için özellikle HBsAg negatif hastalarda risk seviyesine göre farklı davranmaktadır. AASLD, immünsupresif tedavi süresince tahmini risk düzeyini 5 gruba ayırmaktadır (4).

**Çok yüksek risk** — Eğer hasta HBsAg pozitif ve anti-CD20 tedavi (ör; rituximab, ofatumumab, obinutuzumab) alıyorsa veya hematopoitik hücre transplantasyonu yapılan hastalar tahmini reaktivasyon riski çok yüksek (>%20) hasta grubuna girmektedir.

**Yüksek risk** — Eğer hasta HBsAg pozitif ve yüksek doz glukokortikoid (ör;  $\geq 20$  mg/gün, en az 4 hafta) veya anti-CD52 ajan (alemtuzumab) alıyorsa yüksek risk (%11-20) grubundadır.

**Orta risk** — Eğer hasta HBsAg pozitif ve aşağıdaki ilaçlardan herhangi birini alıyorsa orta risk (%1-10) grubundadır.

- glukokortikoidsiz sitotoksik kemoterapi
- anti-TNF tedavi
- anti-rejeksiyon tedavi (solid organ transplantasyonları için)

HBsAg-negatif ve anti-HBc-pozitif hastalar, eğer anti-CD20 tedavi veya hematopoitik hücre transplantasyonu yapılacaksa orta risk olarak kabul edilmektedir.

**Düşük risk** — HBsAg pozitif bireyler eğer metotreksat veya azathioprine alacaksa düşük risk (<%1) altındadır. HBsAg-negatif ve anti-HBc-pozitif hastalar eğer yüksek doz steroid (ör;  $\geq 20$  mg/gün) veya anti-CD52 ajan (alemtuzumab) alacaksa düşük risk altındadır.

**Çok düşük risk** — HBsAg-negatif ve anti-HBc-pozitif hastalar aşağıdaki ilaçları aldıklarında reaktivasyon nadiren ortaya çıkar.

- steroidsiz sitotoksik kemoterapi
- anti-TNF tedavi
- anti-rejeksiyon tedavi (solid organ transplantasyonları için) metotreksat veya azathioprin.

### Reaktivasyonun Klinik Bulguları

Reaktivasyonun üç fazı vardır. Bunların ilkinde hastaların çoğu hasta asemptomatikdir, tek bulgusu HBV DNA seviyesinde artıştır. İkinci fazda konakçı immünite ile HBV arasında etkileşim vardır. Klinik bulgu ve semptom (bulantı, kusma) olsun veya olmasın aminotransferaz artışı şeklindeki alevlenme ile kendini gösterir. Ciddi alevlenme, sarılık, hepatik dekompanseasyon ve ölüm ile ilişkili olabilir. Kötü sonuçlar daha çok alttaki sirozun varlığında ortaya çıkmaktadır. Ardından son faz olan rezolüsyon fazı oluşmaktadır. Burada hepatik hasar ya kendiliğinden ya da immünsupresif tedavinin kesildiği veya oral antiviral tedavinin başlaması ile sonlanmaktadır (26).

### Reaktivasyon Tanısı

Daha önce HBV inaktif veya iyileşme fazındaki bir hastada HBV DNA seviyesindeki ani ortaya çıkması veya artışı şeklinde iyi karakterize bir sendromdur (10). HBV DNA, immünsupresif tedavi alan hastalarda yapılan rutin taramanın bir parçası olarak ölçülmektedir. HBV DNA, anormal karaciğer fonksiyon testlerinin bir parçası olarak da ölçülmektedir. Serolojik olarak HBV enfeksiyonu olan bir hastada HBV reaktivasyonu tanısı şöyle konulmaktadır (4,7):

- Daha önce HBV DNA negatif olan hastalarda pozitif olması
- Daha önce HBV DNA pozitif olan bir hastada HBV DNA'nın  $2 \log_{10}$  international units/mL artması. Bazı çalışmalarda HBV DNA'nın başlangıca göre  $\geq 10$  kat artması olarak tarif edilmektedir.

### HBV Reaktivasyonunun Tedavisi

Biz HBV reaktivasyonu gelişen tüm hastalara antiviral tedavi öneriyoruz. Asemptomatik hastalar arasında hedef, hastalığın alevlenmesini önlemektir. HBV reaktivasyonlu hastaların %25-50'sinde ciddi hepatit ve/veya hepatik yetmezlik gelişebilmektedir (28). Sınırlı bilgiler bu riskin hematolojik

malignensiler ve/veya rituximab bazlı KT alan hastalarda daha yüksek olabileceğini göstermektedir (28). Naif (tedavi görmemiş) hastalarda tenofovir veya entekavirin uygulanabileceği düşünülmektedir. Hangi ajanın kullanılacağı kararı kısmen renal fonksiyona bağlıdır. Renal fonksiyonu bozuk olan hastalarda tenofovir vermekten kaçınılmaktadır.

- Lamivudin alan hastalarda gelişen yüksek dirençten dolayı lamivudinden çok bu iki ilaç tercih edilmektedir.
- Önceden lamivudin alan hastalarda entekavirden çok tenofovir tercih edilmektedir. Çünkü entekavir monoterapisi, lamivudine refrakter hastalarda yüksek dirence sahiptir.

Eğer antiviral tedavi başlanmamışsa bu hastalar yakın takip edilir. HBV reaktivasyonlu hastalarda mortalite ve morbiditeyi azaltılmasında antiviral tedavinin etkinliği ile ilgili veriler yetersizdir. Olgu sunumları özellikle antiviral tedavinin hastalığın erken döneminde verildiğinde bazı hastalarda klinik iyileşme olduğunu göstermiştir (29). Ancak karaciğer yetmezliği, karaciğer nakli ve ölüme yol açabileceği de rapor edilmiştir (30). Örnek olarak, HBsAg pozitif KT alan hastaları içeren bir çalışmada, HBV virolojik reaktivasyon anında 8 hastaya lamivudin başlanmış, ardından 7 hastada hepatit, 1 hastada hepatic yetmezlik geliştiği görülmüştür (31).

**HBV reaktivasyonunun profilaktik tedavisi —** Antiviral tedavinin immünsupresif tedavi ile eş zamanlı veya öncesinde başlanması HBV reaktivasyonu riskini düşürebilmektedir. Pek çok çalışma profilaktik tedavinin etkinliğini değerlendirmiştir (32-34). 16 çalışmanın metaanalizinde solid tümörlü 774 HBsAg pozitif hasta KT sırasında antiviral profilaksi almış ve HBV reaktivasyonu riski yaklaşık %90 azalmış (9). Antiviral tedavi HBV hepatiti ve KT bırakma zorunluluğunu azalttı. Bununla birlikte, akut karaciğer yetmezliğinde ve ölümden anamlı azalma olmadığı görülmüştür.

Profilaktik tedavi kararı reaktivasyon risk seviyesine bağlı olarak oluşturulmaktadır.

**Orta veya çok yüksek risk —** İmmünsupresif tedavi ile eş zamanlı veya öncesinde antiviral tedavinin başlanması önerilmektedir. Bu tür hastalarda, bu strateji, reaktivasyon kanıtından sonra başlama seçeneğinden daha çok tercih edilmektedir. Çünkü çalışmalar reaktivasyondan sonra antiviral tedavinin başlanmasının akut alevlenmeyi önlemediğini göstermektedir (35,36). Örnek olarak, lenfoma için rituximab,

siklofosfamid, doxorubisin, vinkristin, ve prednizolon tedavisi alırken HBV reaktivasyonu gelişen 17 hastanın 10'unda akut alevlenme ortaya çıkmış. Entekavir başlanılmasından sonra 4 hastada akut alevlenme ortaya çıkmış ve bunlar ciddi imiş (18). Profilaktik tedavi en iyi KT alan hastalarda çalışılmasına rağmen diğer hastalık popülasyonlarında (Crohn hastalığı, romatoid artrit) da HBV reaktivasyonu için risk altında oldukları sonucu çıkarılabilmektedir. İmmünsupresif tedavi öncesi ne kadar süre antiviral tedavi kullanılacağı hususunda klavuzluk yapacak herhangi bir veri yoktur. Çoğu hasta için HBV tedavisi ile immünsupresif tedavinin eş zamanlı başlatılması önerilmektedir (26). Ancak yüksek bazal HBV DNA seviyesi ( $>4 \log_{10}$  international units/ml) olan hastalarda HBV DNA seviyesi  $<3 \log_{10}$  IU/mL olana kadar immünsupresif tedavinin geciktirilmesi önerilmektedir. Eğer immünsupresif tedavi ertelenemiyorsa, acil immünsupresif tedavinin risk ve faydalarına karşın HBV DNA supresyonun gecikmesi arasındaki denge iyi sorgulanmalıdır.

**Düşük risk veya çok düşük risk —** Biz erken dönemde reaktivasyonu tespit etmek ve uygun tedavi başlamak için sıkı takip yapıyoruz. HBV reaktivasyonu düşük riskli hastalarda profilaktik tedavi başlanılmasına dair çalışma yoktur.

**Hangi ajanları kullanalım —** Biz lamivudinden çok, tenofovir ve entekaviri tercih ediyoruz. Lamivudin sadece bu 1. basamak ajanlar bulunmadığında kullanılmaktadır. İnterferon asla kullanılmamalıdır. Profilaktik tedavideki deneyimlerin çoğu lamivudine kullanımı ile olmuştur (34, 37). Ancak, tenofovir ve entekavire karşı direnç daha azdır. Viral supresyonda lamivudine ile karşılaştırıldığında daha etkilidir. Bu bulgular rituximab, siklofosfamid, doxorubisin, vinkristin, ve prednizon (R-CHOP) içeren KT alan HBsAg pozitif 121 hastanın randomize kontrollü çalışmasının sonuçlarını desteklemektedir. Başlangıç HBV DNA  $<10^3$ , aminotransferazlar normal ve daha önce herhangi bir antiviral tedavi almamış hastalar, KT'den 1 hafta önce başlanılan ve KT'den 6 ay sonraya kadar devam eden 0.5 mg/gün entekavir, 100 mg/gün lamivudin ile karşılaştırıldığında HBV reaktivasyonu (HBV DNA  $>10$  kat, veya HBV DNA  $>10^5$  kopya/ml) ve HBV hepatit oranında önemli derecede azalma olduğu görülmüştür (38). Tenofovirin lamivudin ile karşılaştırıldığı çalışma yoktur. Ancak tenofovirin entekavir kadar iyi performans gösterdiğine inanılmaktadır. Buna ek olarak CHOP tedavisi alan 134 HBsAg pozitif hastanın retrospektif analizinde entekavir alanlar,

lamivudin ile karşılaştırıldığında daha az HBV reaktivasyonu (%39'a karşın %6.3) olduğu görülmüştür (39).

**Tedavi süresi** — Aktif reaktivasyon ile profilaktik tedavi süresi aynıdır. Bu kullanılan immüsupresif tedavi tipi, HBV DNA seviyesi ve alttaki karaciğer hastalığının şiddet derecesine bağlıdır.

#### Genel olarak:

- İmmüsupresif tedavi (anti-CD20 ajanlar hariç) kesildikten sonra en az 6 ay daha tedavi devam edilir
- Anti-CD20 ajanlar kesildikten sonra en az 12 ay tedavi devam ettirilir. Çünkü B hücre fonksiyonlarının iyileşmesi gecikebilir.

Anti viral tedavi, solid organ ve kök hücre nakli olan hastalarda immüsupresif tedavi genellikle devam ettiğinden uzun süre devam etmesi gerekebilir. Buna ek olarak açık HBsAg pozitif hastalarda (HBV DNA > 2000 IU/mL veya sirozlu) uzun süreli tedavi gerekebilir. Ancak profilaktik tedavi süresi iyi çalışmamıştır. En büyük çalışma 46 hastalık çalışmadır. KT öncesinde lamivudin başlanılan hastalarda KT kesildikten sonra ortalama 3.1 ay tedavi sürmüştür. Lamivudin kesildikten sonra

11 hastada (%23) HBV reaktivasyonu geliştiği görülmüştür. KT öncesi HBV DNA > 10<sup>4</sup> kopya/mL (yaklaşık 2000 IU/mL) olan hastaların %50'sinde, < 10<sup>4</sup> olanların %10'unda HBV reaktivasyonu gelişmiş (40).

#### Erken Tanı ve Tedavi

HBV reaktivasyonu için düşük risk ve çok düşük risk altındaki hastalarda profilaktik antiviral tedavisinden çok takip önerilmektedir.

İmmüsupresif tedavi uygulanırken ve tedavi kesildikten 6 ay sonrasına kadar HBV DNA düzeyi ve karaciğer biyokimyası bakılmasını öneriyoruz. Optimal takip frekansı tespit edilememiştir. Ancak başlangıç HBV DNA düzeyine göre bir interval belirlenmektedir.

Başlangıçta HBV DNA saptanan (pozitif olan) hastalarda aylık laboratuvar takip önerilmektedir.

Başlangıçta HBV DNA saptanamayan hastalar için her 3 ayda bir laboratuvar takip önerilmektedir.

HBV reaktivasyonu kanıtı olan hastalarda antiviral tedavi başlanmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Gupta S, Govindarajan S, Fong T-L, Redeker AG. Spontaneous reactivation in chronic hepatitis B: patterns and natural history. *Journal of clinical gastroenterology* 1990; 12: 562-8.
2. Liver EAFTSOT. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *Journal of hepatology* 2012; 57: 167-85.
3. Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, Lim JK, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology* 2015; 148: 215-9.
4. Bisceglie AM, Lok AS, Martin P, Terrault N, Perrillo RP, Hoofnagle JH. Recent US Food and Drug Administration warnings on hepatitis B reactivation with immune suppressing and anticancer drugs: Just the tip of the iceberg? *Hepatology* 2015; 61: 703-11.
5. Loomba R, Rowley A, Wesley R, Liang TJ, Hoofnagle JH, Pucino F, et al. Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. *Annals of Internal Medicine* 2008; 148: 519-28.
6. Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology* 2015; 148: 221-44. e3.
7. Perrillo RP, Martin P, Lok AS. Preventing hepatitis B reactivation due to immunosuppressive drug treatments. *JAMA* 2015; 313: 1617-8.
8. Cheng JCH, Liu MC, Tsai SY, Fang WT, Jer Min Jian J, Sung JL. Unexpectedly frequent hepatitis B reactivation by chemoradiation in postgastrectomy patients. *Cancer* 2004; 101: 2126-33.
9. Paul S, Saxena A, Terrin N, Viveiros K, Balk EM, Wong JB. Hepatitis B Virus Reactivation and Prophylaxis During Solid Tumor Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of internal medicine* 2016; 164: 30-40.
10. Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B. *Hepatology* 2009; 49.
11. Esteve M, Saro C, Gonzalez-Huix F, Suarez F, Forne M, Viver J. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut* 2004; 53: 1363-5.
12. Hagiyama H, Kubota T, Komano Y, Kurosaki M, Watanabe M, Miyasaka N. Fulminant hepatitis in an asymptomatic chronic carrier of hepatitis B virus mutant after withdrawal of low-dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *Clinical and experimental rheumatology* 2004; 22: 375.
13. Germanidis G, Hytioglou P, Zakalka M, Settas L. Reactivation of occult hepatitis B virus infection, following treatment of refractory rheumatoid arthritis with abatacept. *Journal of hepatology* 2012; 56: 1420-1.

14. Navarro R, Vilarrasa E, Herranz P, Puig L, Bordas X, Carrascosa J, et al. Safety and effectiveness of ustekinumab and antitumour necrosis factor therapy in patients with psoriasis and chronic viral hepatitis B or C: a retrospective, multicentre study in a clinical setting. *British Journal of Dermatology* 2013; 168: 609-16.
15. Hammond SP, Borchelt AM, Ukomadu C, Ho VT, Baden LR, Marty FM. Hepatitis B virus reactivation following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2009; 15: 1049-59.
16. Yeo W, Chan TC, Leung NW, Lam WY, Mo FK, Chu MT, et al. Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. *Journal of Clinical Oncology* 2009; 27: 605-11.
17. Lau GK, Leung Y-h, Fong DY, Au W-y, Kwong Y-l, Lie A, et al. High hepatitis B virus (HBV) DNA viral load as the most important risk factor for HBV reactivation in patients positive for HBV surface antigen undergoing autologous hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2002; 99: 2324-30.
18. Hsu C, Tsou HH, Lin SJ, Wang MC, Yao M, Hwang WL, et al. Chemotherapy induced hepatitis B reactivation in lymphoma patients with resolved HBV infection: A prospective study. *Hepatology* 2014; 59: 2092-100.
19. Dong H-J, Ni L-N, Sheng G-F, Song H-L, Xu J-Z, Ling Y. Risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in non-Hodgkin lymphoma patients receiving rituximab-chemotherapy: a meta-analysis. *Journal of Clinical Virology* 2013; 57: 209-14.
20. Seto W-K, Chan TS, Hwang Y-Y, Wong DK-H, Fung J, Liu KS-H, et al. Hepatitis B reactivation in patients with previous hepatitis B virus exposure undergoing rituximab-containing chemotherapy for lymphoma: a prospective study. *Journal of Clinical Oncology* 2014; 32: 3736-43.
21. Barone M, Notarnicola A, Lopalco G, Viggiani MT, Sebastiani F, Covelli M, et al. Safety of long term biologic therapy in rheumatologic patients with a previously resolved hepatitis B viral infection. *Hepatology* 2015; 62: 40-6.
22. Chou CK, Wang LH, Lin HM, Chi CW. Glucocorticoid stimulates hepatitis B viral gene expression in cultured human hepatoma cells. *Hepatology* 1992; 16: 13-8.
23. Sheen I, LIAW YF, LIN SM, CHU CM. Severe clinical rebound upon withdrawal of corticosteroid before interferon therapy: incidence and risk factors. *Journal of gastroenterology and hepatology* 1996; 11: 143-7.
24. Cheng AL, Hsiung CA, Su IJ, Chen PJ, Chang MC, Tsao CJ, et al. Steroid free chemotherapy decreases risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in HBV carriers with lymphoma. *Hepatology* 2003; 37: 1320-8.
25. Ostuni P, Botsios C, Punzi L, Sfriso P, Todesco S. Hepatitis B reactivation in a chronic hepatitis B surface antigen carrier with rheumatoid arthritis treated with infliximab and low dose methotrexate. *Annals of the rheumatic diseases* 2003; 62: 686-7.
26. Hwang JP, Lok AS-F. Management of patients with hepatitis B who require immunosuppressive therapy. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2014; 11: 209-19.
27. Perrillo RP. Tumor necrosis factor inhibitor therapy for hepatitis B virus-infected individuals: How loud is the alarm bell? *Hepatology* 2015; 62: 16-8.
28. Shih C-A, Chen W-C, Yu H-C, Cheng J-S, Lai K-H, Hsu J-T, et al. Risk of severe acute exacerbation of chronic HBV infection cancer patients who underwent chemotherapy and did not receive anti-viral prophylaxis. *PLoS one* 2015; 10: e0132426.
29. Liao CA, Lee CM, Wu HC, Wang MC, Lu SN, Eng HL. Lamivudine for the treatment of hepatitis B virus reactivation following chemotherapy for non Hodgkin's lymphoma. *British journal of haematology* 2002; 116: 166-9.
30. Lok A, Liang R, Chiu E, Wong K-L, Chan T-K, Todd D. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study. *Gastroenterology* 1991; 100: 182-8.
31. Lau GK, Yiu HH, Fong DY, Cheng H-C, Au W-Y, Lai LS, et al. Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy. *Gastroenterology* 2003; 125: 1742-9.
32. Rossi G, Pelizzari A, Motta M, Puoti M. Primary prophylaxis with lamivudine of hepatitis B virus reactivation in chronic HbsAg carriers with lymphoid malignancies treated with chemotherapy. *British journal of haematology* 2001; 115: 58-62.
33. Kohrt H, Ouyang D, Keeffe E. Systematic review: lamivudine prophylaxis for chemotherapy induced reactivation of chronic hepatitis B virus infection. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2006; 24: 1003-16.
34. Hsu C, Hsiung CA, Su IJ, Hwang WS, Wang MC, Lin SF, et al. A revisit of prophylactic lamivudine for chemotherapy associated hepatitis B reactivation in non Hodgkin's lymphoma: A randomized trial. *Hepatology* 2008; 47: 844-53.
35. Yeo W, Ho WM, Hui P, Chan PK, Lam KC, Lee JJ, et al. Use of lamivudine to prevent hepatitis B virus reactivation during chemotherapy in breast cancer patients. *Breast cancer research and treatment* 2004; 88: 209-15.
36. Li YH, He YF, Jiang WQ, Wang FH, Lin XB, Zhang L, et al. Lamivudine prophylaxis reduces the incidence and severity of hepatitis in hepatitis B virus carriers who receive chemotherapy for lymphoma. *Cancer* 2006; 106: 1320-5.
37. Pelizzari AM, Motta M, Cariani E, Turconi P, Borlenghi E, Rossi G. Frequency of hepatitis B virus mutant in asymptomatic hepatitis B virus carriers receiving prophylactic lamivudine during chemotherapy for hematologic malignancies. *The Hematology Journal* 2004; 5: 325-8.
38. Huang H, Li X, Zhu J, Ye S, Zhang H, Wang W, et al. Entecavir vs lamivudine for prevention of hepatitis B virus reactivation among patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma receiving R-CHOP chemotherapy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 312: 2521-30.
39. Kim SJ, Hsu C, Song Y-Q, Tay K, Hong X-N, Cao J, et al. Hepatitis B virus reactivation in B-cell lymphoma patients treated with rituximab: analysis from the Asia Lymphoma Study Group. *European journal of cancer* 2013; 49: 3486-96.
40. Hui C, Cheung WW, Au W, Lie AK, Zhang H, Yueng Y, et al. Hepatitis B reactivation after withdrawal of pre-emptive lamivudine in patients with haematological malignancy on completion of cytotoxic chemotherapy. *Gut* 2005; 54: 1597-603.