



İmmünsüpresif İlaçlar ve HBV Reaktivasyonu
Immunsuppressive Drugs and HBV Reactivation

Betül ERSÖZ ACAR ^{1*} 

¹Balıkesir Susurluk Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Balıkesir, Türkiye

Geliş Tarihi (Received): 31.12.2021

Kabul Tarihi (Accepted): 25.03.2022

Yayın Tarihi (Published): 29.04.2022

Öz

Dünyada iki milyardan fazla insanın Hepatit B virüsü (HBV) ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Hepatit B virüs reaktivasyonu (HBVr), immünsüpresif tedaviden sonra potansiyel olarak ölümcül olabilen bir komplikasyondur. İmmünsüpresif tedavi görenlerde, HBV reaktivasyon riski, HBV enfeksiyonunun durumuna ve kullanılan ilacın immünsüpresif etkinlik derecesine göre değişmektedir. İmmünsüpresif tedaviye bağlı HBVr önlenemez bir durum olduğundan, hangi hastaya nasıl ve ne zaman antiviral ilaç tedavisi verileceği önemlidir. Bu nedenle bu derlemede, HBVr ile ilgili risk gruplarının belirlenmesi ve antiviral tedavi yönetim stratejilerinin literatür eşliğinde gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Hepatit B Virüsü, Reaktivasyon, Profilaksi

&

Abstract

It is estimated that more than two billion people worldwide are infected with the Hepatitis B Virus (HBV). Hepatitis B virus reactivation (HBVr) is a potentially fatal complication after immunosuppressive therapy. The risk of HBV reactivation in those receiving immunosuppressive therapy varies according to the status of HBV infection and the degree of immunosuppressive effectiveness of the drug used. Since HBVr due to immunosuppressive therapy is a preventable condition, it is important how and when antiviral drug treatment will be given to which patient. Therefore, in this review, it is aimed to determine the risk groups related to HBVr and to review the antiviral treatment management strategies in the current literature.

Keywords: Hepatitis B Virus, Reactivation, Prophylaxis

Atıf/Cite as: Ersöz Acar B. İmmünsüpresif ilaçlar ve HBV reaktivasyonu. Abant Med J. 2022; 11(1): 173-183. doi:10.47493/abantmedj.1051982

Copyright © Published by Bolu Abant İzzet Baysal University, Since 2022 – Bolu

Sorumlu Yazar (Corresponding Author): Betül ERSÖZ ACAR, e-mail: ersozacar@gmail.com

Giriş

İnflamatuvar, otoimmün ve malign hastalıkların tedavisinde immünsüpresif (IS) ilaç kullanımı her geçen gün artmaktadır. Hepatit B Virüs reaktivasyonu (HBVr), sıklıkla uzun süreli immünsüpresif ilaç tedavisinin tetiklediği ve potansiyel olarak akut karaciğer yetmezliğine neden olabilen ciddi bir durumdur. HBVr daha çok hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) ve hepatit B core antikoru (anti Hbc) pozitif kişilerde görülmekle birlikte, HBsAg negatif ve anti Hbc pozitif olan kişilerde de görülmektedir (1). HBVr ilk olarak yaklaşık 50 yıl önce kanser kemoterapisi alan hastalarda tanımlanmıştır (2). Reaktivasyona neden olan spesifik hücresel immünolojik mekanizmalar tam olarak aydınlatılmamış olsa da ilk olayın hepatit B virüs (HBV) replikasyonunu kontrol eden konakçının bağışıklık sisteminde bozulma olduğuna inanılmaktadır (3). Reaktivasyonun en iyi belirleyicisinin başlangıçtaki HBV DNA seviyesi olduğu gösterilmiştir (4). HbsAg pozitif olan hastalarda HBVr görülme olasılığı OBİ (okült hepatit b enfeksiyonu) olanlara göre 5 ila 8 kat daha fazladır (5). Reaktivasyon sıklıkla tedaviden birkaç hafta sonra, alanin aminotransferaz (ALT) artışı ve HBV DNA seviyesindeki ani yükselmeye karakterize, hepatit alevlenmesi olarak görülür (3). Bu nedenle, bu derlemenin amacı, HBVr ile ilgili literatürde sunulan verileri özetlemek ve HBVr riski farklı olan kişilerde takip ve profilaktik tedavi stratejilerini belirlemektir.

Tanım

HBV reaktivasyonunun tanımı klavuzlar arasında farklılık göstermektedir, ancak genel yaklaşım benzerdir. Kronik Hepatit B (KHB)'li (en az altı ay süre ile HBsAg'nin pozitif olması) hastalarda reaktivasyon, HBV DNA'nın başlangıç seviyesinin üzerinde bir artış olarak tanımlanır. Serokonversiyon (HBsAg negatif ve anti Hbc pozitif olan) olan kişilerde ise reaktivasyon HBV DNA'nın kanda tekrar saptanması ya da HBsAg'nin tekrar pozitifleşmesi olarak tanımlanır. Reaktivasyon spontan olarak gelişebilse de çoğunlukla IS tedavi nedeniyle gelişir (6-9). Farklı klavuzların reaktivasyon ile ilgili tanımlamaları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1
Klavuzlara göre Hepatit B reaktivasyonu

	KHB reaktivasyonu	HBsAg negatif kişide reaktivasyon
Başlangıç seroloji	HBsAg+, Anti Hbc+	HBsAg-, Anti Hbc+
AASLD 2018(6)	-Başlangıç HBV DNA bilinmiyorsa: HBV DNA>10.000 IU/mL -Başlangıç HBV DNA biliniyor, ancak saptanamayacak düzeyde ise: HBV DNA >1000 IU/mL -Başlangıç HBV DNA biliniyor ve saptanabilen düzeyde ise: HBV DNA >100 kat artış	-HBV DNA'nın saptanabilir düzeye gelmesi veya -HBsAg'nin yeniden pozitifleşmesi
AGA 2015(7)	-Başlangıç HBV DNA bilinmiyorsa: Klavuzda açıkça tanımlanmamış -Başlangıç HBV DNA biliniyor, ancak saptanamayacak düzeyde ise: HBV DNA'nın saptanabilir düzeye gelmesi -Başlangıç HBV DNA biliniyor ve saptanabilen düzeyde ise: >10 kat artış	-HBV DNA'nın saptanabilir düzeye gelmesi veya -HBsAg'nin yeniden pozitifleşmesi
APASL 2016(8)	-Başlangıç HBV DNA bilinmiyorsa: HBV DNA>20.000 IU/mL -Başlangıç HBV DNA biliniyor, ancak saptanamayacak düzeyde ise: HBV DNA >100 IU/mL -Başlangıç HBV DNA biliniyor ve saptanabilen düzeyde ise: HBV DNA >100 kat artış	-HBV DNA'nın saptanabilir düzeye gelmesi veya -HBsAg'nin yeniden pozitifleşmesi
EASL 2017(9)	-Klavuzda açıkça tanımlanmamış	-Klavuzda açıkça tanımlanmamış

Patofizyoloji

HBV yaşam döngüsü: Viral partiküller ilk olarak reseptör aracılı endositoz ile hücreye girerler. Nükleokapsidler çözülerek kısmen çift sarmallı viral genomu sitoplazmaya salarlar. Viral genomlar çekirdeğe geçer ve burada ccc DNA moleküllerine dönüştürülür. cccDNA, mRNA için bir şablon görevi görür, sonra oluşan mRNA'lar sitoplazmaya geçer. Sitoplazmik mRNA, virüsün yüzey, core, polimeraz ve X proteinlerini üretir. Viral kapsidler bir araya gelir ve reverse transkriptaz ile genomik viral RNA, viral DNA'ya dönüştürülür. Sonuçta oluşan yeni virüsler ya endoplazmik retikulum aracılığıyla hücre dışına çıkar, ya da tekrar cccDNA rezervuarını yenilemek için çekirdeğe geri döner (10).

Akut HBV enfeksiyonu geçiren kişiler iyileştikten sonra cccDNA hepatositlerde kalmaya devam eder. Bu yüzden HBV enfeksiyonu geçiren tüm kişiler, IS ilaç kullandıklarında reaktivasyon açısından risk altındalar.

Enfeksiyondan aylar ve yıllar sonra, çoğu HBV enfekte kişi immun kontrol ile düşük düzeyde HBV DNA stabilizasyonunu ve karaciğerde inflamasyonun azalmasını sağlar. İmmün kontrol üç ana mekanizmaya dayanır: 1- Etkili HBV spesifik CD4 ve CD8 cevabı, 2-B hücreleri tarafından antikor sentezi, 3-Doğal bağışıklık yanıtı. IgG sınıf anti-HBs antikorlarının üretimi, HBV nötralizasyonunu sağladığı için, humoral yanıtta büyük öneme sahiptir. HBV enfeksiyonu sırasında bağışıklık mekanizmaları, bağışıklık kontrolünü sağlamak için yeterince etkindir, ancak HBV'yi vücuttan atmak için yetersizdir (11).

Farklı İmmünespresif İlaçlarda Hbvr Risk Sınıflaması

HBV reaktivasyon riski, yüksek >%10, orta %1-10 ve düşük <%1 grup ilaç olarak sınıflandırılır. Düşük risk sınıflaması, uzun yıllardır kullanılmakta olan IS ilaçların (örneğin, azatıyoprin) tek başlarına HBVr sorumlu olmadığı (çoğu zaman kortikosteroid ilaçlarla kombine durumlarda reaktivasyonun görüldüğü) veya ilacın pazarlanmasından sonra reaktivasyonun düşük düzeyde raporlandığı ilaçları kapsamaktadır. Düşük riskli bir ilaç demek için, bu kategorideki tüm ilaçlar için HBVr vakalarının <%1 sonuçlanması anlamına gelmektedir. Orta riskli bir ilaç için, %1<HBVr'unun<%10 ve yüksek riskli grup ilaçlarda HBVr >%10 olmaktadır (12). İlaçların HBVr riskine göre sınıflandırılması Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 1

Klavuzlara göre Hepatit B reaktivasyonu

	KHB reaktivasyonu	HBsAg negatif kişide reaktivasyon
Başlangıç serolojisi	HBsAg+, Anti HBe+	HBsAg-, Anti HBe+
AASLD 2018(6)	-Başlangıç HBV DNA bilinmiyorsa: HBV DNA: >10.000 IU/mL -Başlangıç HBV DNA biliniyor, ancak saptanamayacak düzeyde ise: HBV DNA >1000 IU/mL -Başlangıç HBV DNA biliniyor ve saptanabilen düzeyde ise: HBV DNA >100 kat artış	-HBV DNA'nın saptanabilir düzeye gelmesi veya -HBsAg'nin yeniden pozitifleşmesi
AGA 2015(7)	-Başlangıç HBV DNA bilinmiyorsa: Kılavuzda açıkça tanımlanmamış -Başlangıç HBV DNA biliniyor, ancak saptanamayacak düzeyde ise: HBV DNA'nın saptanabilir düzeye gelmesi -Başlangıç HBV DNA biliniyor ve saptanabilen düzeyde ise: >10 kat artış	-HBV DNA'nın saptanabilir düzeye gelmesi veya -HBsAg'nin yeniden pozitifleşmesi
APASL 2016(8)	Başlangıç HBV DNA bilinmiyorsa: HBV DNA>20.000 IU/mL -Başlangıç HBV DNA biliniyor, ancak saptanamayacak düzeyde ise: HBV DNA >100 IU/mL -Başlangıç HBV DNA biliniyor ve saptanabilen düzeyde ise: HBV DNA >100 kat artış	-HBV DNA'nın saptanabilir düzeye gelmesi veya -HBsAg'nin yeniden pozitifleşmesi
EASL 2017(9)	Kılavuzda açıkça tanımlanmamış	Kılavuzda açıkça tanımlanmamış

Azatiyoprin

Otoimmün hepatitin idame tedavisinde monoterapi olarak kullanılmakta olan azatiyoprin, HBVr yaptığına dair bir veri literatür taramasında saptanmamış. Azatiyoprin, gecikmiş hipersensitivite ve hücrel sitotoksik cevabı etkiler, ancak humoral yanıt üzerinde (antikor cevabı) etkisi sınırlıdır. Bu nedenle anti HBs konsantrasyonunu nötralize etmede etkisiz olması ve HBVr riski <%1 olması beklenmektedir. Tek başına yüksek doz (>2,5 mg/kg) etkileri, mevcut literatür verileri ile değerlendirilememektedir (13).

Metotreksat

Metotreksat (Mtx) kullanımı yaygındır ve diğer geleneksel immünsüpresif ilaçlara göre bu ilacta daha fazla HBVr vakası rapor edilmiştir. Bununla birlikte rapor edilen vakaların çoğunda Mtx başka bir monoklonal antikör veya kortikosteroid (KS) ilaçla birlikte kullanılmıştır. Ancak üç vakada düşük doz (7,5 mg) mtx'ın neden olduğu HBVr görülmüş. Bunlardan birinde ani serum aminotransferaz yükselmesi olmuş, diğerinde fulminan hepatit gelişmiş ve hastaya karaciğer nakli yapılmış. Karaciğer nakli yapılan olguda serumda HBV DNA bakılmamış, ancak karaciğerde HBV DNA'nın replikasyon kanıtları saptanmış. Bu iki olguda da MTx tedavisi kesilince karaciğer testlerinde hızla düzelme görülmüş, bu da HBV'ye yönelik immünolojik fonksiyonda bozulma olarak düşünülmüş (14). Diğer üçüncü vakada ise anti HBc pozitif romatoid artrit olan yaşlı bir kadın hasta, 10 ay Mtx tedavisi almış, ALT değerinde 10 kat ve HBV DNA değerinde 5 log artış görülmüş. Ayrıca bu olguda anti HBs düzeyi, Mtx tedavisi başlamadan önce düşük düzeyde pozitifmiş. Hastaya entekavir tedavisi başlanmış ve Mtx tedavisi devam edilmesine rağmen, hasta sorunsuz bir şekilde iyileşmiş (15).

Özetle, Mtx 50 yıldan fazla süredir klinik kullanımdadır ve yayınlanmış raporlarda, tek başına kullanıldığında HBVr'nin bu ajana atfedilebildiği çok az sayıda vaka tanımlanmıştır. Bu bulgulara dayanılarak, Mtx için HBVr riskinin <%1 olduğu söylenebilir.

Kortikosteroidler

Kortikosteroidlerin hepatit B'li hastalarda zararlı olduğu ilk olarak 1970'lerin ortalarında gözlenmiş (16). KS'ler iki muhtemel mekanizma ile viral replikasyonu arttırır; sitotoksik T hücre fonksiyonlarını baskılama ve HBV genomik sekansını direkt uyarılması (17).

KS 30-60 mg/gün dozda başlanıp, 4-12 haftada azaltarak verildiğinde, hastalarda sıklıkla HBVr ve karaciğer histolojisinde kötüleşme görülmüş. Viral replikasyondaki artış, AST alevlenmelerinden birkaç hafta önce olmuş ve AST değerleri KS tedavisi kesildikten birkaç hafta sonra pik düzeylerine çıkmış (18).

Kronik inflamatuvar hastalıkların idame tedavisinde KS kullanımıyla görülen HBVr ile ilgili yeterli veri yoktur. Bununla birlikte astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan, inhale(n=126) ve sistemik(n=72) KS kullanan, 198 hastada HBVr'u retrospektif olarak araştırılmış. İn hale KS kullanan hastaların %3,2'inde, sistemik KS kullananların %11'inde HBVr'nu görülmüş. Ayrıca araştırmacılar 3 ay boyunca devamlı KS kullananlarda, aralıklı 20mg/gün KS kullananlara göre daha fazla HBVr'unu saptamışlardır (19).

Literatürde intraartiküler KS kullananlarda HBVr olan vaka raporlanmamıştır (12).

Sonuç olarak, 3 ay boyunca orta düzey dozda (10-20 mg/gün) KS kullanımı, HBsAg pozitif hastalarda artmış HBVr riski ile ilişkili bulunmuş. HBsAg taşıyıcılarında ise uzun süreli KS kullanımı>%10 HBVr riski ile ilişkili bulunmuş. HBsAg negatif, anti HBc pozitif hastalarda ise yeterli veri raporlanmadığı için risk belirtilememektedir (12).

Tümör Nekrozis Faktör Alfa İnhibitörleri (Anti TNF)

İnfliximab, adalimumab, etanersept ve golimumab; romatoid artrit, inflamatuvar barsak hastalıkları ve psöriyazis gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda yaygın olarak kullanılmakta olan anti TNF ilaçlardır ve hepsi HBVr ile ilişkili bulunmuştur. Deneysel çalışmalarda TNF'in, hepatositlerde viral replikasyonu

inhibe ettiği ve virüsü enfekte hepatositlerden temizlemek için HBV spesifik T hücrelerini uyardığı saptanmıştır. Böylece TNF inhibisyonunun HBV antijenlerinin ekspresyonuna neden olacağı düşünülmüştür (20).

Anti TNF kullanan hastalarda HBVr'u yapılan çalışmalarda, HBsAg taşıyıcılarında %0-40 arasında ve okült hepatit B enfeksiyonu olan hastalarda %0-5 arasında bulunmuş. Perez Alvarez ve ark.'larının (21) anti TNF alan 257 hastada yaptıkları çalışmada, HBsAg taşıyıcısı olan 89 hastadan 35'inde(%39) HBVr'u saptanmış, anti HBc pozitif olan 168 hastadan ise 9'unda(%5) HBVr'u saptamışlar. Alfredo Papa ve ark.'larının (22) inflamatuvar barsak hastalığı olup anti TNF tedavisi verilen hastalarda yaptıkları çalışmada hiçbir hastada HBVr'u saptamamışlar. Caroline Charpin ve ark.'larının (23) yaptıkları çalışmada da, HBsAg negatif ve antiHBc pozitif olan 21 hastanın hiçbirinde reaktivasyon saptamamışlar.

HBVr insidansının anti TNF kullanan 87 inflamatuvar artriti olan hasta üzerinde yapılmış bir çalışmada, hastalar iki gruba ayrılmış. HbsAg negatif ve antiHbc pozitif 50 hastanın olduğu grupta anti TNF tedavi sonrası hiç kimsede HBVr'u görülmemiş. Kronik HBV enfeksiyonu olan (HBsAg pozitif) 37 hastada kendi arasında iki gruba ayrılmış, kronik Hepatit B(HBsAg pozitif, HBV DNA >105 kopya/mL ve ALT yüksekliği) grubu(6 hasta) ve inaktif taşıyıcı(HBsAg pozitif, HBV DNA<104 kopya/mL, ALT normal) grubu(31 hasta). Kronik Hepatit B grubunda antiviral profilaksi verilen 4 hastanın hiçbirinde HBVr'u görülmemiş iken, profilaksi verilmeyen her iki hastada da HBVr'u görülmüş. İnaktif taşıyıcı grupta ise profilaksi verilen 9 hastanın hiçbirinde HBVr'u görülmemiş iken, profilaksi verilmeyen 22 hastadan ise 6 hastada (%27.3) HBVr'u görülmüş (24).

Anti TNF tedavisi alan romatoid artriti olan 88 hastanın yer aldığı başka bir çalışmada hastalar üç gruba ayrılmış. Birinci grup HBsAg ve HBV DNA pozitif olan 18 hasta, 10 hastaya profilaksi verilmiş, hiçbirinde HBVr'u görülmemiş, 8 hastaya ise profilaksi verilmemiş ve bunların 5'inde HBVr'u görülmüş. İkinci grupta HBsAg negatif ve AntiHBs negatif olan 12 hastada, HBV DNA pozitif olan 4 hastanın birinde HBVr'u görülmüş, HBV DNA negatif olan 8 hastanın ise hiçbirinde reaktivasyon görülmemiş. Üçüncü grupta HBsAg negatif ve AntiHBs pozitif olan ve HBV DNA negatif olan 58 hastanın hiçbirinde HBVr'u görülmemiş (25).

Yine romatolojik hastalıklar nedeniyle anti TNF tedavi verilen hastalarda HBVr'nun araştırıldığı başka bir çalışmada 8 inaktif taşıyıcı (HBsAg pozitif, HBV DNA negatif) hastadan sadece birinde (%12,5) HBVr'u görülmüş (26).

Anti TNF tedavinin verildiği, HBsAg negatif ve anti HBc pozitif 468 hastanın yer aldığı başka bir çalışmada, HBVr'nu 8 hastada (8/468=%1,7) görülmüş. Bu hastalara HBVr sonrası, antiviral tedavi verilmiş ve hepsinin iyileştiği görülmüş (27).

Sonuç olarak HBV taşıyıcılarında anti TNF monoterapisinin HBVr riski, %1 ila %10 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Okült HBV enfeksiyonu olanlarda ise bu riskin %1'in altında olduğu saptanmış (12).

İmmün Checkpoint İnhibitörleri (ICU)

Bu ilaçlar (İpilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab, Durvalumab, Avelumab, Tremelimumab) programlanmış hücre ölüm protein 1(PD-1) /ligand 1(PD-L1) ve sitotoksik T lenfosit antijen 4'ü(CTLA-4) hedefler ve birçok kanserin tedavinde kullanılır. Karaciğer ilişkili yan etkiler %2 ila %30 arasında değişmektedir (28). Genellikle hasardan immünite ilişkili mekanizmalar sorumlu olmaktadır (İmmünite ilişkili T hücre aktivasyonu ve sitolitik CD8 T hücrelerinin doku infiltrasyonu) (29).

Zhang ve ark.'ları (30) ICI alan ve HBsAg pozitif olan 114 hastada HBVr'nuna bakmışlar. Altı (%5,3) hastada HBVr gelişmiş, bu altı hastanın tamamında tedavi öncesinde HBV DNA saptanamayacak düzeydeymiş. İleri evre kanser ve Hepatit B enfeksiyonu olan hastalarda, ICI etkinlik ve güvenilirliği sistematik bir derlemede araştırılmış. 89 HBV hastasının yer aldığı bu çalışmada, HBVr'u iki (%3,4) hastada saptanmış, virüs yükü 65 hastada değişmezken, yedi hastada ise azalmış. Ayrıca 15 hastada karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik saptanmış. Reaktif olan hastalarda ICI kesilmeden tenofovir tedavisi

verilmiş ve reaktivasyon baskılanmış (31). Shah ve ark.'ları da (32) ileri evre kanser hastalarında ICI verilen ve HBV enfeksiyonu olan hastaları retrospektif olarak incelemiş ve hiçbir hastada reaktivasyon saptamamışlardır. 16 hastanın yer aldığı bu çalışmada, sekiz hasta HBsAg pozitifmiş, 4 hasta HBsAg negatif/ anti Hbc pozitif ve üç hasta AntiHBs pozitif/anti Hbc pozitifmiş.

Diğer Biyolojik Ajanlar:

Abatacept

Romatoid artritli hastalarda kullanılan bir ilaç olan Abatacept, T lenfositlerinin kostimülasyonunu bloke ederek etki eder. Yapılan bir çalışmada HBsAg pozitif olup antiviral tedavi alan 4 hastanın hiç birinde HBVr'u gelişmez iken, profilaksi verilmeyen diğer 4 hastanın tamamında HBVr'u görülmüş (33).

Tirozin Kinaz İnhibitörleri (İmatinib ve Nilotinib)

Bu ilaçlar spesifik tirozin kinaz inhibitörleri olup kronik miyeloid lösemi ve gastrointestinal stromal tümörlerin tedavisinde kullanılmaktadır. Bu ilaçların birkaç vakada HBVr'u yaptığı bulunmuş. Guan-Min Lai ve ark.'ları (34) HBsAg pozitif olan ve tirozin kinaz kullanan üç hastada HBVr'nu saptamışlardır.

Ustekinumab

Ustekinumab bir insan monoklonal antikorudur ve interlökin 12 ve 23'ü direkt olarak inhibe eder. HBsAg pozitif hastalarda HBVr'u yaptığı ile ilgili birkaç olgu raporu bulunmaktadır. Küçük bir seride HBsAg pozitif olan 7 hastanın ikisinde HBVr'u saptanmış, bunlardan biri inaktif taşıyıcı iken diğeri HBeAg negatif kronik hepatitmiş. HBsAg negatif ve anti Hbc pozitif hastalarda ise reaktivasyon görülmemiş (35).

CD 20 Hedefli İlaçlar

Bu grupta başta Rituksimab (Rtx) olmak üzere Ofatumumab, Ocrelizumab, 90Y-İbritimumab, Tiuxetin ve Obinutuzumab yer alır. Bu ilaçlar CD20 pozitif B hücreli malignitelerde ve birçok otoimmün hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. B hücrelerini güçlü bir şekilde baskılar (Kanda neredeyse tamamen ve kemik iliğinde kısmen baskılama). Amerika Gıda ve İlaç kurumu (FDA), 2013 yılında Rituksimab ve Ofatumumab ile tedavi gören bireylerin, HBVr açısından yüksek risk altında olduklarını bildirmiştir (36). Rituksimab ve HBVr ilişkisinin araştırıldığı bir metaanalizde, 971 hastanın 384'ünde HBVr'nu görülmüş, reaktivasyon olanların 83'ünde HBsAg pozitif ve 304'ünde de anti Hbc pozitif/HBsAg negatifmiş. İzole anti Hbc pozitif olanlarda rölatif risk 5.52 bulunmuş (%95 güvenlik aralığında 2.05-14.85) (37). HBsAg negatif/anti Hbc pozitif ve tedavi öncesi HBV DNA <10 IU/mL olan, 260 kişinin yer aldığı prospektif bir çalışmada, hematolojik maligniteleri olan hastalara Rtx içeren kemoterapi rejimlerini verilmiş, hastalar 4 haftada bir 2 yıl boyunca takip edilmiş. 9 hastada kemoterapi sırasında ve 10 hastada da kemoterapi tedavisi bittikten sonra HBVr görülmüş. Bu on hastadan üçünde kemoterapi bittikten 12 ay sonra HBVr'nu görülmüş (HBV DNA >10 IU/mL olması reaktivasyon olarak kabul edilmiş) (38).

Hemopoietik Kök Hücre ve Organ Nakli

Bu iki grup hasta da HBVr açısından yüksek riskli grupta yer alır. Bu hastalar yoğun bir immünsüpresif tedavi alırlar. Retrospektif bir çalışmada 137 HBsAg negatif ve anti Hbc pozitif olgu izlenmiş, Hemopoietik kök hücre naklinden ortanca 19 ay sonra (9-77 ay aralığında) hastaların %10,2'sinde (14/137) HBVr'u gelişmiştir (39). Ayrıca transplant hastalarında verici antiHbc durumu da önemlidir ve pozitif ise alıcıya antiviral profilaksi verilmelidir (40).

Çeşitli Hastalıklarda Hbvr İnsidansı:

Lenfoma

Lenfoma tanılı hastalarda Chiun Hsu ve ark.'nın (41) yaptıkları çalışmada, Lenfoma tedavisi için siklofosamid, doksorubisin, vinkristin ve prednol içeren kemoterapi rejiminden önce hastalar iki gruba

ayrılmış. Birinci gruba Lamivudin profilaksisi verilmiş, bu grupta 26 hastanın üçünde HBVr'u görülmüş, Profilaksi verilmeyen grupta ise 25 hastanın 14'ünde HBVr'u görülmüş.

Meme Kanseri

Meme kanseri ve HBsAg pozitif olan toplam 154 hastanın yer aldığı üç çalışmada, antrasiklin içeren kemoterapi rejimlerinin verildiği 28 hastada HBVr'u saptanmış (42-44).

Hepatoselüler Kanseri

Jeon Wong Jang ve ark.'larının (45) yaptıkları randomize kontrollü çalışmada hepatoselüler kanseri (HSK) olan ve transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE) tedavisi verilen 37 hastanın 15'inde HBVr'u saptanmış. Reaktif olan hastaların %75'i profilaktik antiviral tedavi almamış. Başka bir gözlemsel çalışmada, TAKE alan (epirubisin veya mitomisin) 320 HSK hastasında 56 hastada HBVr'u saptanmış (46).

Kronik Hepatit B Enfeksiyonunda Profilaktik İlaç Tedavisi

HBV profilaksisi, immünesüpresif ilaç tedavisinden 1-3 hafta kadar önce başlanmalıdır. Antiviral tedavinin başlanmasından iki hafta sonra, HBV DNA'nın 2 log'dan fazla baskılanması hastalarda hayatta kalma olasılığını arttırmaktadır. Aktif hepatiti olan hastalarda transaminaz düzeyleri normal düzeyin 3 katından daha az olana kadar, kemoterapi ertelenmelidir (47). İmmün süpresif ilaçlar kesildikten sonra profilaktik tedaviye 12 ay daha devam edilmelidir (48).

Lamivudin, bir yıldan fazla kullanıldığında yüksek oranda ilaç direnci ile ilişkilidir. Bağışıklık sistemi baskılanmamış kişilerde lamivudin direnci birinci yılda %20, ikinci yılda %30 düzeyindedir ve bu oranların IS kişilerde daha yüksek olması beklenmektedir (49). Bununla birlikte, çoğu kanser kemoterapi rejimlerinin bir yıldan kısa sürmesi nedeniyle, bu süre zarfında Lamivudin direncinin az olması beklendiğinden, özellikle sosyoekonomik durumu iyi olmayan ülkelerde, düşük maliyet ve erişilebilirlik açısından, Lamivudin profilaksisinin ilk ilaç olarak verilmesi düşünülebilir.

Rituksimab içeren kemoterapi rejimlerinin verildiği Lenfoma'lı hastalarda yapılan bir çalışmada, entekavir ve lamivudin ilaç profilaksisi karşılaştırılmış. HBVr'u entekavir grubunda %0, Lamivudin grubunda ise %12,4 görülmüş (50). EASL IS ilaç alacak hastalarda profilakside güçlü antiviral ilaç (Entekavir, Tenofovir Disoprosil Fumarat ve Tenofovir Alafenamid) kullanımını önermektedir (9).

Hastalar karaciğer testleri ile izlenmeli ve profilaksi sırasında HBV DNA her üç ayda bir ve IS tedavi bitiminden sonra 12 aya kadar takip edilmelidir. Profilaksi verilmeyen hastalarda ise karaciğer testleri her 1-3 ayda bir ve HBV DNA her üç ayda bir izlenmelidir (9).

İmmünesüpresif ilaç kullanımı sırasında HBVr önlenmesi ve tedavisi için klavuz önerileri Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3

İmmünesüpresif ilaç kullanımı sırasında HBVr önlenmesi ve tedavisi için Amerika Gastroenteroloji Birliği Kılavuzunun önerileri (12)

HBVr Riski	Tarama Testi	Antiviral ilaç Profilaksi önerisi		Antiviral ilaç önerisi
		HBsAg Pozitif	HBsAg negatif ve AntiHBc pozitif	
Yüksek (>%10)	HBsAg ve Anti HBc, seroloji pozitif ise HBV DNA	Evet(B1)	Evet(B1)	Yüksek Bariyerli ilaçlar (Entekavir, Tenofovir)
Orta (%1-10)	HBsAg ve Anti HBc, seroloji pozitif ise HBV DNA	Evet(B2)	Evet(B2)	Yüksek Bariyerli ilaçlar (Entekavir, Tenofovir)
Düşük (<%1)	Rutin Tarama Önerilmemekte	Önerilmemekte(B2)	Önerilmemekte(B2)	

Kanıt düzeyi; A: Yüksek, B: Orta C: Düşük

Öneri düzeyi; 1: Güçlü, 2: Zayıf

Hepatit B Virüsü Reaktivasyonunda Tedavi Yönetimi

Kemoterapi veya IS tedavi sırasında HBVr gelişirse, mevcut tedaviye ara verilebilir veya tamamen kesilebilir. Bu karar hastanın klinik durumuna ve karaciğer hasarı şiddetine bağlıdır. Serum transaminaz seviyeleri normal değerın 5 katına çıktığında, tedaviye ara verilmesi düşünülmelidir. Kemoterapinin kesilmesi, HBVr hızını azaltabilir veya durdurabilir. Ayrıca mümkün olan en kısa zamanda antiviral tedaviye başlanmalıdır ve tercihen güçlü antiviral ilaçlar kullanılmalıdır (51). Hastaların çoğunda karaciğer fonksiyonları iyileşse de bazı hastalar antiviral tedaviye yanıt vermemekte (özellikle Lamivudin ile) ve ölümler olabilmektedir (52,53).

Sonuç

HBVr'u biyolojik, hedefe yönelik veya diğer immünsüpresif ilaç tedavilerinden sonra gelişebilmektedir. Reaktivasyon asemptomatik karaciğer enzim yüksekliği ve HBV DNA artışından, şiddetli karaciğer yetmezliği ve ölümcül klinik tabloya kadar değişkenlik gösterebilmektedir. Bu yüzden iyatrojenik HBVr'unun farkında olmak esastır. İmmünsüpresif tedaviye bağlı hepatit B reaktivasyon riski, hastalardaki hepatit B seroloji ile yakından ilişkilidir. Bu nedenle hastalara immünsüpresif tedavi başlamadan önce ayrıntılı hepatit serolojisi istenmelidir, başlangıç taramada mutlaka tüm hastalarda HBsAg ile birlikte antiHBc de bakılmalıdır. HBsAg pozitif ve HBV DNA saptanabilir olan hastalar reaktivasyon açısından yüksek risklidir, HBsAg negatif ve anti HBc pozitif hastalar ise reaktivasyon açısından düşük risklidir. Ancak HBVr riski immünsüpresif ilaçların sınıfına göre değiştiğinden, öncelikle IS ilaç sınıfına bakılmalıdır. B hücrelerini baskılayan ilaçlar, antrasiklin türevleri ve yüksek doz kortikosteroidler kullanıldığında reaktivasyon riski>%10 olduğundan bu hastalarda sadece anti HBc pozitifliği olsa bile antiviral profilaksi verilmelidir. TNF- α , sitokin ve tirozin kinaz inhibitörleri gibi orta risk ilaçlar verildiğinde ise hastanın hepatit B başlangıç serolojisine göre profilaktik tedavi planlanmalıdır. Düşük doz veya intraartiküler kortikosteroid ve konvansiyonel immünsüpresif ilaçlar (azatiyopürin, Mtx) verildiğinde ise profilaktik antiviral tedavi başlanmasına gerek yoktur. Profilaktik tedavide HBV DNA'yı güçlü bir şekilde baskılayan ve direnç gelişimine karşı güçlü bir genetik bariyere sahip olan ve hızlı etki eden, yüksek bariyerli ilaçlar (entekavir ve tenofovir) verilmelidir. Profilaktik antiviral tedavinin başlangıç zamanı ile yeterli veri bulunmamakla birlikte, ideal yaklaşım immünsüpresif ilaç kullanımından önce HBV profilaksisine başlanmalıdır. Ayrıca reaktivasyon ortaya çıktığında hastanın kliniğik durumuna ve reaktivasyonun şiddetine göre immünsüpresif ilaçların kesilmesi veya ara verilmesi düşünülmelidir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B. *Hepatology* 2009; 49:156-65.
2. Galbraith RM, Eddleston AL, Williams R, et al. Fulminant hepatic failure in leukaemia and choriocarcinoma related to withdrawal of cytotoxic drug therapy. *Lancet* 1975; 2:528-30.
3. Perillo RP. Acute flares in chronic hepatitis B: the natural and unnatural history of an immunologically mediated liver disease. *Gastroenterology* 2001; 120:1009-22.
4. Yeo W, Zee B, Zhong S, et al. Comprehensive analysis of risk factors associating with Hepatitis B virüs(HBV) reactivation in cancer patient undergoing cytotoxic chemotherapy. *Br J Cancer* 2004; 90:1306-11.
5. Shouval D, Shibolet O. Immunsuppression and HBV reactivation. *Semin Liver Dis* 2013; 33:167-77.
6. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* 2018; 67:1560-99
7. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: A 2015 update. *Hepatology* 2016; 10:1-98

8. Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Prevention and Treatment of Hepatitis B virüs Reactivation During Immunosuppressive Drug Therapy. *Gastroenterology* 2015; 148:215-19.
9. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virüs infection. *J Hepatol* 2017; 67:370-98.
10. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virüs infection-natural history and clinical consequences. *N Eng J Med* 2014; 350:1118-29.
11. Ferrari C. HBV and Immune response. *Liver Int* 2015; suppl 1: 121-128.
12. Perillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. American gastroenterological association institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virüs reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology* 2015; 148:221-44.
13. Tiede I, Fritz G, Strand S, et al. CD28 dependent Rac1 activation is the molecular target of azathioprine in primary human CD4 T lymphocytes. *J Clin Invest* 2003; 111:1133-45.
14. Flowers MA, Heathcote J, Wanless IR, et al. Fulminant hepatitis as a consequence of reactivation of hepatitis B virüs infection after discontinuation of low dose methotrexate therapy. *Ann Intern Med* 1990; 112:381-2.
15. Tamori A, Koike T, Goto H, et al. Prospective study of reactivation of hepatitis B virüs in patient with rheumatoid arthritis who received immunosuppressive therapy: evaluation of both HBsAg positive and HBsAg negative cohorts. *J Gastroenterol* 2011; 46:556-64.
16. Schalm SW, Summerskill WH, Gitnick GL, et al. Contrasting features and responses to treatment of severe chronic active liver disease with and without hepatitis B S antigen. *Gut* 1976; 17:781-6.
17. Tur-Kaspa R, Shaul Y, Moore DD, et al. The glucocorticoid receptor recognises a specific nucleotide sequence in hepatitis B virüs DNA causing increased activity of the HBV enhancer. *Virology* 1988; 167:630-3.
18. Hoofnagle JH, Davis GL, Pappas SC, et al. A short course of prednisolone in chronic type B hepatitis. Report of a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1986; 104:12-7.
19. Kim TW, Kim MN, Kwon JW, et al. Risk of hepatitis B virüs reactivation in patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease treated with corticosteroids. *Respirology* 2010; 15:1092-7.
20. Nathan DM, Angus PW, Gibson PR. Hepatitis B and C virüs infections and anti-tumor necrosis factor-alpha therapy: guidelines for clinical approach. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 9:1366-71.
21. Perez-Alvarez R, Diaz-Lagares C, Garcia-Hernandez F, et al. Hepatitis B virüs(HBV) reactivation in patients receiving tumor necrosis factor(TNF)-targeted therapy: analysis of 257 cases. *Medicine(Baltimore)* 2011;90:359-71
22. Papa A, Felice C, Marzo M, et al. Prevalence and natural history of hepatitis B and C infections in a large population of IBD patients treated with anti tumor necrosis factor-alpha agents. *J Crohns Colitis* 2013;7:113-119.
23. Charpin C, Guis S, Colson P, et al. Safety of TNF blocking agents in rheumatic patients with serology suggesting past hepatitis B state: results from a cohort of 21 patients. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R179.
24. Ye H, Zhang XW, Mu R, et al. Anti TNF Therapy in patients with HBV İnfection- analysis of 87 patients with inflammatory arthritis. *Clin Rheumatol* 2014; 1: 119-23.
25. Lan JL, Chen YM, Hsieh TY, et al. Kinetics of viral loads and risk of hepatitis B virüs reactivation in hepatitis B core antibody-positive rheumatoid arthritis patients undergoing anti-tumour necrosis factor alpha therapy. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(10):1719-25.
26. Chung SJ, Kim JK, Park MC, Park YB, Lee SK. Reactivation of hepatitis B viral infection in inactive HBsAg carriers following anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *J Rheumatol* 2009; 36(11): 2416-20.
27. Lee YH, Bae SC, Song GG. Hepatitis B virüs(HBV) reactivation in rheumatic patients with hepatitis core antigen(HBV occult carriers) undergoing anti-tumor necrosis factor therapy. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31:118-21.

28. Jennings JJ, Mandaliva R, Nakshabandi A, Lewis JH. Hepatotoxicity induced by immune checkpoint inhibitors: a comprehensive review including current and alternative management strategies. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2019; 15(3):231-44.
29. Lleo A, Rimasa L, Colombo M. Hepatotoxicity of immune check point inhibitors: approach and management. *Dig Liver Dis* 2019; 51(8):1074-8.
30. Zhang X, Zhou Y, Chen C, et al. Hepatitis B virüs reactivation in cancer patients with positive hepatitis B surface antigen undergoing PD-1 inhibition. *J Immunother Cancer* 2019; 7(1):322.
31. Pu D, Yin L, Zhou Y, et al. Safety and efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with HBV/HCV infection and advanced stage cancer: a systematic review. *Medicine* 2020; 99(5):e19013.
32. Shah NJ, Al-Shbool G, Blackburn M, et al. Safety and efficacy of immune check point inhibitors (ICIs) in cancer patients with HIV, Hepatitis B, or Hepatitis C viral infection. *J Immunother Cancer* 2019; 7(1):353.
33. Kim PS, Ho GY, Prete PE, et al. Safety and efficacy of abatacept in eight rheumatoid arthritis patients with chronic hepatitis B. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64:1265-1268.
34. Lai GM, Yan SL, Chang CS, et al. Hepatitis B reactivation in chronic myeloid leukemia patients receiving tyrosine kinase inhibitor. *World J Gastroenterol* 2013; 19:1318-21.
35. Chiu HY, Chen CH, Wu MS, et al. The safety profile of ustekinumab in the treatment of patients with psoriasis and concurrent hepatitis B or C. *Br J Dermatol* 2013; 169: 1295-1303.
36. Mitka M. FDA: Increased HBV reactivation risk with ofatumumab or rituximab. *JAMA* 2013; 310:1664.
37. Dong HJ, Ni LN, Sheng GF, et al. Risk of hepatitis B virüs (HBV) reactivation in non-Hodgkin lymphoma patients receiving rituximab- chemotherapy: a meta-analysis. *J Clin Virol.* 2013; 57(3):209-14.
38. Seto WK, Chan TS, Hwang YY, et al. Hepatitis B reactivation in patients with previous hepatitis B virüs exposure undergoing rituximab containing chemotherapy for lymphoma: a prospective study. *J Clin Oncol* 2014; 32:3736-43.
39. Mikulska M, Nicolini L, Signori A, et al. Hepatitis B reactivation in HBsAg negative/HBcAb positive allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: risk factors and outcome. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20:694-701.
40. Reddy NM, Savani BN. Hepatitis B reactivation in patients with Hematological Malignancies and Stem Cell Transplantation. *J Blood Lymph* 2013; 4:114.
41. Hsu C, Hsiung CA, Su IJ, et al. A revisit of prophylactic lamivudine for chemotherapy-associated hepatitis B reactivation in non-Hodgkin's lymphoma: a randomised trial. *Hepatology* 2008; 47: 844-853
42. Long M, Jia W, Li S, et al. A single centre, prospective and randomised controlled study: Can the prophylactic use of lamivudine prevent hepatitis B virüs reactivation in hepatitis B s-antigen seropositive breast cancer patients during chemotherapy? *Breast Cancer Res Treat* 2011; 127:705-712.
43. Lee HJ, Kim DY, Keam B, et al. Lamivudine prophylaxis for hepatitis B virüs carrier patients with breast cancer during adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer* 2014;21:387-393.
44. Yeo W, Chan PK, Hui P, et al. Hepatitis B virüs reactivation in breast cancer patients receiving cytotoxic chemotherapy: a prospective study. *J Med Virol* 2003;70:553-561.
45. Jang JW, Choi JY, Bae SH, et al. A Randomized controlled study of preemptive lamivudine in patients receiving transarterial chemo-lipiodolization. *Hepatology* 2006; 43:233-240.
46. Lao XM, Luo G, Ye LT, et al. Effects of antiviral therapy on hepatitis B virüs reactivation and liver function after resection or chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2013; 33:595-604.
47. Hwang JP, Somerfield MR, Alston-Johnson DE, et al. Hepatitis B virüs Screening for patients With Cancer Before Therapy: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion Update. *J Clin Oncol* 2015; 33:2212-20.
48. Rapti IN, Hadziyannis SJ. Treatment of special populations with chronic hepatitis B infection. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 5:323-39.
49. Lok AS, Lai CL, Leung N, et al. Long term safety of Lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2003; 125:1714-22.
50. Li HR, Huang JJ, Guo HQ, et al. Comparison of entecavir and lamivudine in preventing hepatitis B reactivation in lymphoma patients during chemotherapy. *J Viral Hepat* 2011; 18:877-83.

51. Pattulo V. Hepatitis B reactivation in the setting of chemotherapy and immunosuppression prevention is better than cure. *World J Hepatol* 2015; 7:954-67.
52. Law JK, Ho JK, Hoskins PJ, et al. Fatal reactivation of hepatitis B post Chemotherapy for lymphoma in a hepatitis B surface antigen negative, hepatitis B core antibody positive patient: potential implication for future prophylaxis recommendations. *Leuk Lymphoma* 2005; 46:1085-9.
53. Hsu C, Hsiung CA, Su IJ, et al. A revisit of prophylactic lamivudine for chemotherapy associated hepatitis B reactivation in non-Hodgkin's lymphoma: a randomised trial. *Hepatology* 2008; 47: 844-53.