



საქართველოს
ჰეპატოლოგთა
ასოციაცია

B ვირუსის რეაქტივაცია – იმუნოსპრესია

დავით მეტრეველი MD PhD

ჯაბა ზარქუა MD

მამაუკა ზაკალაშვილი MD

ჰეპატოლოგიური-გასტროენტეროლოგიური დეპარტამენტი

სამედიცინო ცენტრი მრჩეველი

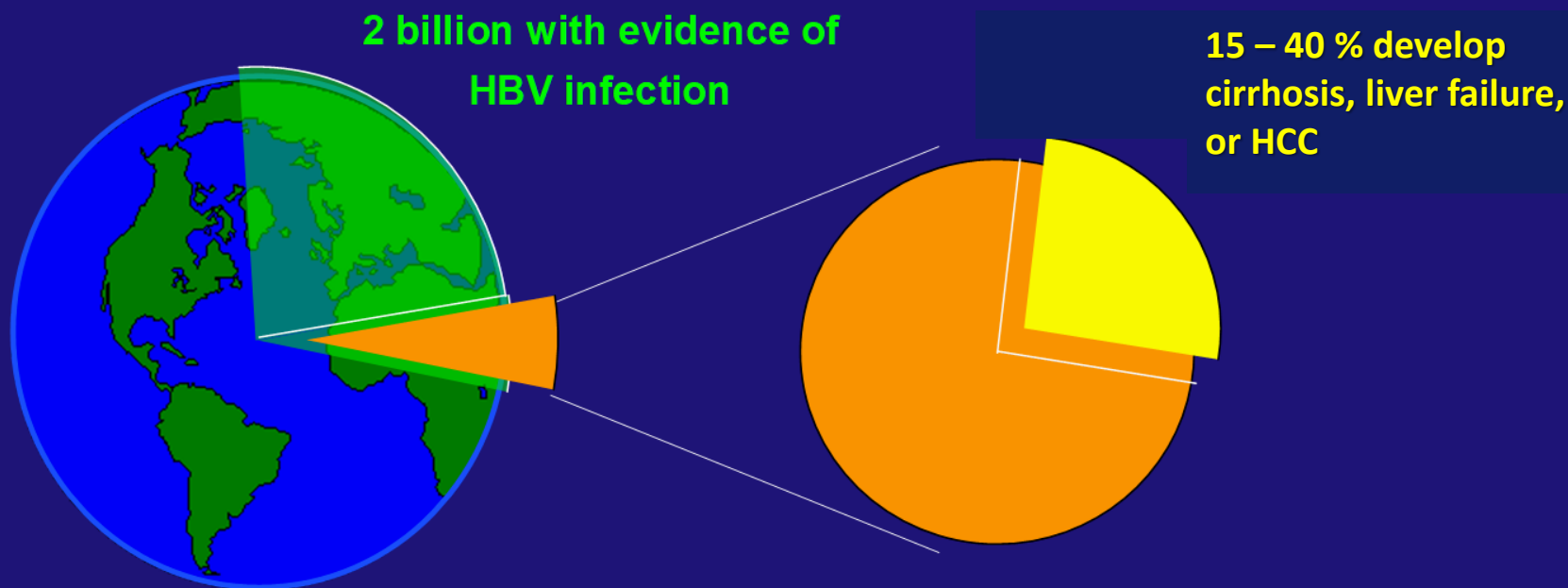
2016 წელი



MRCHEVELI
MEDICAL CENTER
— LIMBACH GROUP —



Global impact of hepatitis B

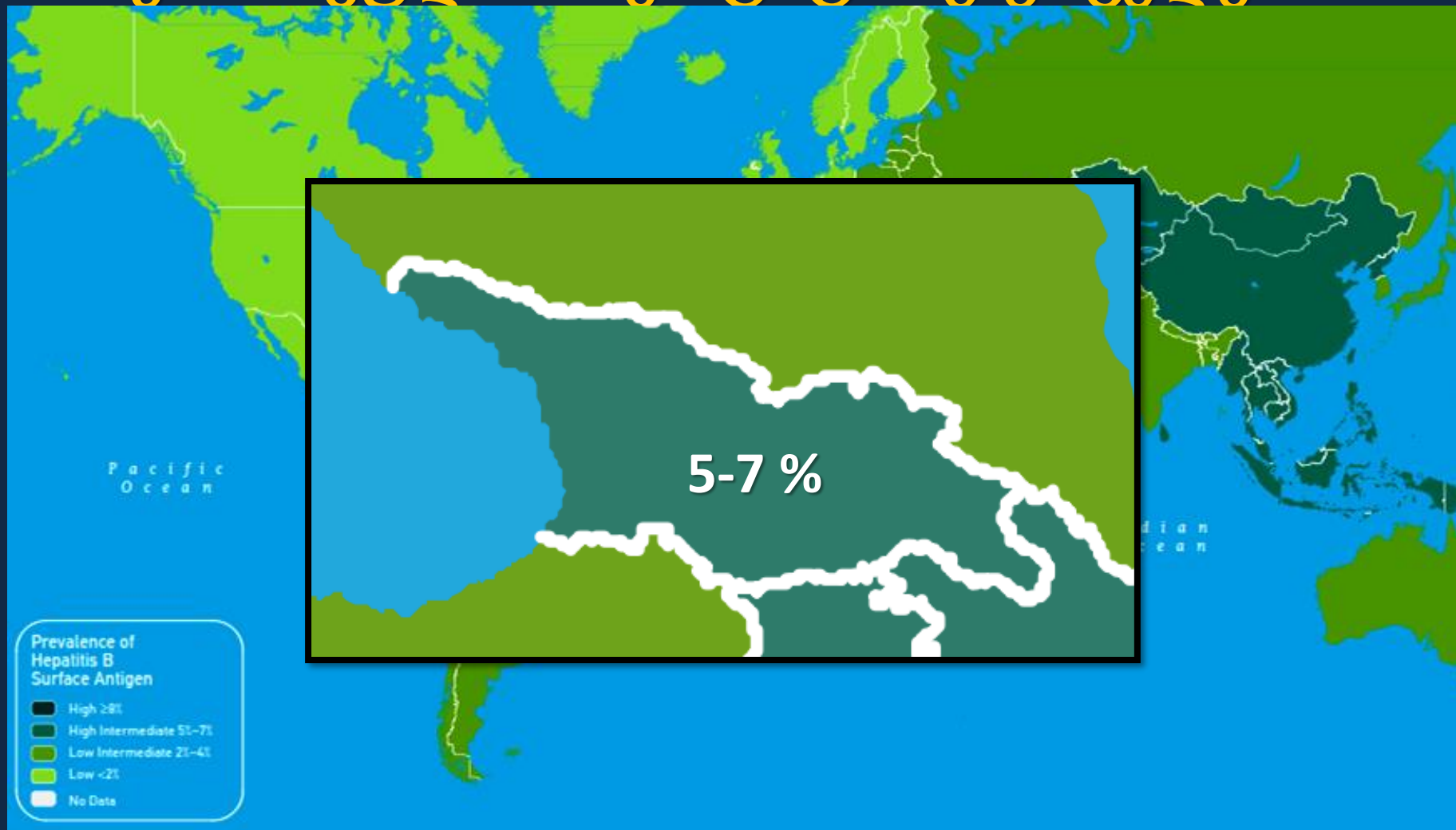


✓ ყოველწლიურად მილიონზე მეტი სიკვდილის შემთხვევა!!!

✓ მეორე ყველაზე მნიშვნელოვანი კარცინოგენი თამბაქოს შემდეგ!!!



ქრონიკული B ჰეპატიტის გავრცელება



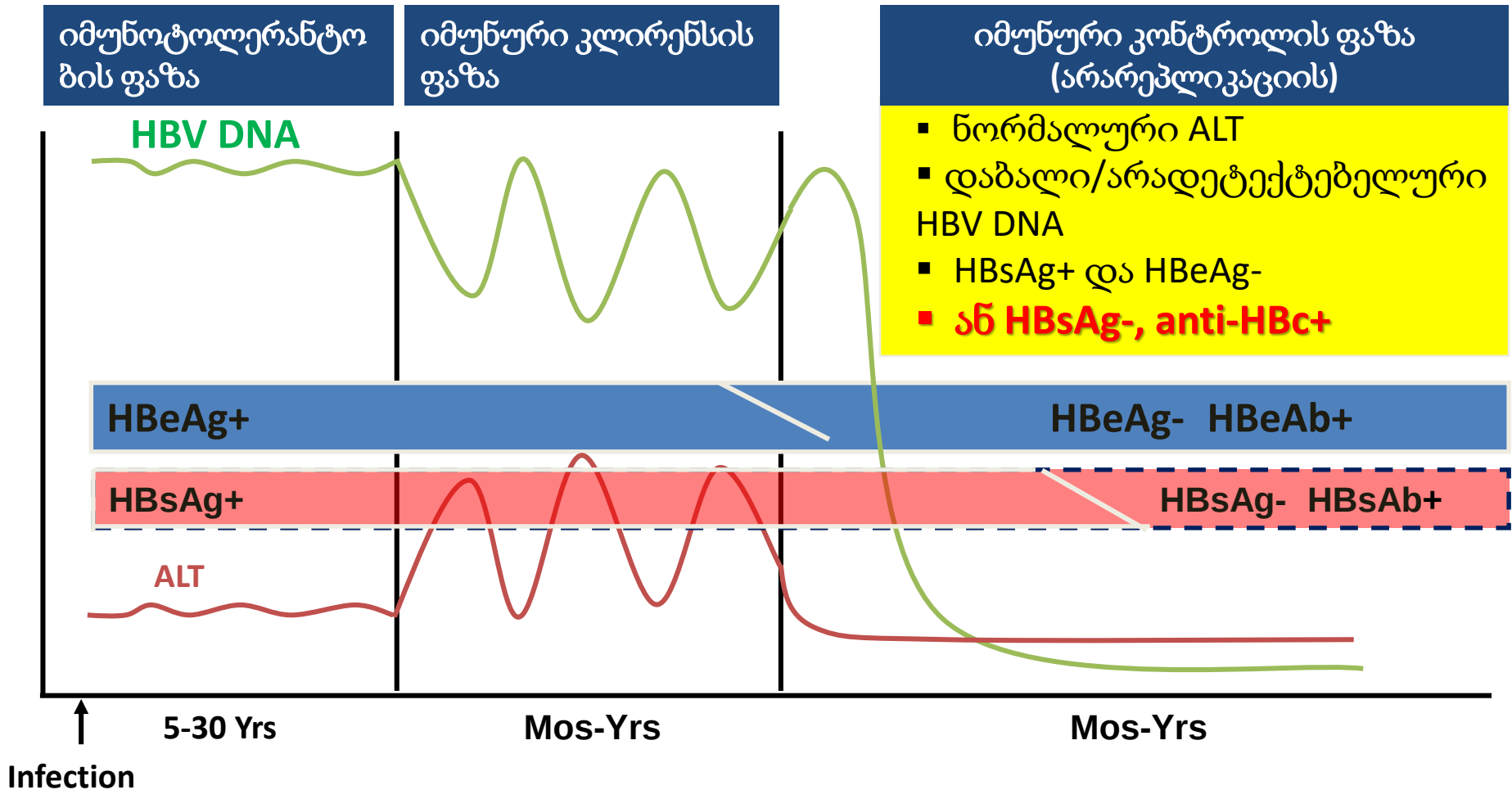


<u>ტესტი</u>	-	<u>დადებითი შედეგი</u>
• HBsAg	-	ქრონიკული / მწვავე
• anti-HBs	-	იმუნიტეტი: ბუნებრივი / ვაქცინაციის შემდგომი
• Anti-HBc (tot.)	-	ქრონიკული / “გადატანილი”
• Anti-HBc (IgM)	-	მწვავე
• HBeAg	-	მწვავე / ქრონიკული
• Anti-HBe	-	ქრონიკული / “გადატანილი”
• PCR HBV-DNA	-	მწვავე / ქრონიკული

დიაგნოსტიკური მარკერები

HBsAg	Anti-HBc tot	IgM Anti-HBc	Anti-HBs	იტერპრეტაცია
-	-	-	-	არ ყოფილა ინფიცირებულია და არც ვაქცინირებულია
+	+	+	-	მწვავე
+	+	-	-	ქრონიკული
-	+	-	-/+	“გამოჯანმრთელებული”
-	-	-	+	ვაქცინირებული

ქრონიკული B ჰეპატიტის ბუნებრივი მიმდინარეობა



სიახლეები B ჰეპატიტზე

- B ჰეპატიტი არ იკურნება
- Anti-HBc+
 - ვაქცინაცია საჭირო არ არის!
 - არსებობს რეაქტივაციის რისკი!
 - ღვიძლის გადანერგვის შემთხვევაში შესაძლებელია ვირუსის გადაცემა
 - აუცილებელია ტესტირება HBV DNA-ზე თუ:
 - ALT მაღალია
 - მნიშვნელოვანი ღვიძლის ფიბროზია

HBV რეაქტივაცია

- კლინიკური სინდრომი რომელიც ხასიათდება HBV რეპლიკაციის უეცარი გააქტიურებით, იმუნური კონტროლის დაქვეითების/მოდიფიცირების გამო
- ვლინდება როგორც ქრონიკული ინფექციის მქონე (HBsAg +), ასევე “გადატანილი” ინფექციის (**Anti-HBc+**) მქონე პაციენტებში
- ფართო კლინიკური სპექტრი
 - ოკულტური (ფარული) ინფექციიდან - ღვიძლის უკმარისობამდე
- განსაკუთრებით ვლინდება ონკოლოგიური და აუტოიმუნური დაავადებების გამო იმუნისუპრესირებულ პაციენტებში

როგორ გამოვიცნოთ HBV რეაქტივაცია?

ვირუსული	❖ HBV DNA მოიმატა 10-ჯერ ($> 1 \log_{10}$ IU/mL) ❖ არ იყო და გაჩნდა HBV DNA ❖ HBV DNA ფიქსირდება ბიოქიმიური გაუარესების ფონზე ❖ HBsAg-ის სეროკონვერსია მოხდა
ბიოქიმიური	▪ 3-ჯერ ან 100 U/L-ით მოიმატა ALT-მ ბაზისურ მაჩვენებელთან შედარებით

Hoofnagle JH. Hepatology. 2009;49:S156-S165. Terrault NA, et al. Hepatology. 2016;63:261-283.

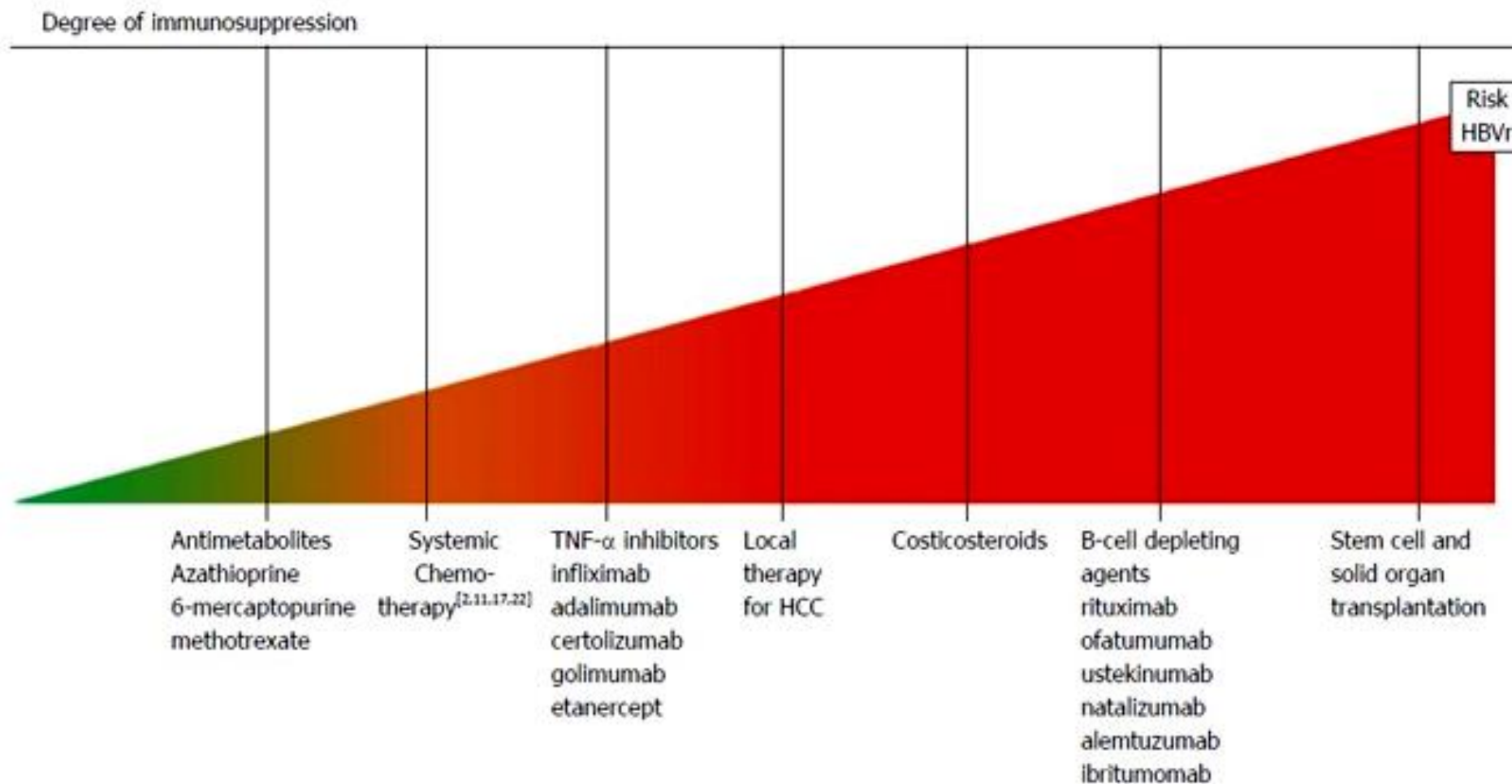
Visram A, et al. Clin Liver Dis. 2015;5:

35-38. Hwang JP, et al. Support Care Cancer. 2012;20:2999-3008.



Risk Level	Serological Risk Status	Immunosuppressive Agent Risk Status
High	HBsAg+, high HBV DNA, or HBeAg+	▪ B-cell–depleting agents ▪ Systemic chemotherapy ▪ Moderate/high-dose corticosteroids*
Intermediate	HBsAg-, anti-HBc+, anti-HBs-	▪ TNF inhibitors ▪ Tyrosine kinase inhibitors ▪ Other cytokine and integrin inhibitors ▪ Transarterial chemoembolization ▪ Low/moderate/high-dose corticosteroids†
Low	HBsAg-, anti-HBc+, anti-HBs+	▪ Methotrexate ▪ Azathioprine ▪ 6-mercaptopurine ▪ Low-dose corticosteroids‡

* ≥ 10 mg for ≥ 4 wks for HBsAg+/anti-HBc+. † < 10 mg for ≥ 4 wks for HBsAg+/anti-HBc+; ≥ 10 mg for ≥ 4 wks for HBsAg-/anti-HBc+. ‡ < 1 wk for HBsAg $\pm$ /anti-HBc+; < 10 mg for ≥ 4 wks for HBsAg-/anti-HBc+.



High Risk Group >10%

B cell-depleting agents such as rituximab and ofatumumab

- HBsAg positive/anti-HBc positive: 30%–60% (A)
- HBsAg negative/anti-HBc positive: >10% (A)

Anthracycline derivatives such as doxorubicin and epirubicin

- HBsAg positive/anti-HBc positive: 15%–30% (A)

Corticosteroid therapy for ≥4 wk

- HBsAg positive/anti-HBc positive: >10% (B)
(moderate/high dose^a)

Lymphoma/leukemia, rheumatoid arthritis, idiopathic thrombocytopenic purpura, cryoglobulinemia

Breast, ovarian, uterine, and lung cancers; lymphoma and leukemias; transarterial chemoembolization

Inflammatory bowel disease, vasculitis, sarcoidosis, autoimmune disorders

Boxed Warning and new recommendations to decrease risk of hepatitis B reactivation with the immune-suppressing and anti-cancer drugs Arzerra (ofatumumab) and Rituxan (rituximab)



- Fatal: 109 cases 11/97-10/09 Anti-CD20 (rituximab & obinutuzamab) NHL & CLL
- 32 met reactivation criteria
- 22/32 HBsAg seroconversion
- 19/HBsAg- HBcAb+



კორტიკოსტეროიდები

- ჯერ კიდევ 1970-ანებში დადგინდა სტეროიდების უარყოფითი ზეგავლენა ჰეპატიტზე
- B ვირუსის გენომი აკოდირებს ტრანსკრიფციის მარეგულირებელ ელემენტებს, რომლებიც სტეროიდ-მგრძნობიარენი არიან
 - სტეროიდები აქვეითებენ ციტოტოქსიური T-ლიმფოციტების აქტივობას
 - პირდაპირ სტიმულაციას ახდენენ HBV გენომის ტრანსკრიფციის

In conclusion, moderate doses of glucocorticoids for ≥ 3 months have been shown to be associated with an increased risk of HBVr in HBsAg-positive patients. There is a high level of confidence that the true risk of HBVr with long-term systemic corticosteroid therapy is at least 10% when used in HBsAg carriers. The risk of HBVr from long-term glucocorticoid therapy is anticipated to be lower in HBsAg-negative, anti-HBc-positive patients. However, due to a paucity of data, a precise estimate cannot be provided

Results: HBVr

Moderate Risk Group 1-10%

TNF- α inhibitors: etanercept, adalimumab, certolizumab, infliximab

- HBsAg positive/anti-HBc positive: 1%–10% (B)
- HBsAg negative/anti-HBc positive: 1% (C)

Other cytokine inhibitors and integrin inhibitors: abatacept, ustekinumab, natalizumab, vedolizumab

- HBsAg positive/anti-HBc positive: 1%–10% (C)
- HBsAg negative/anti-HBc positive: 1% (C)

Tyrosine kinase inhibitors: imatinib, nilotinib

- HBsAg positive/anti-HBc positive: 1%–10% (B)
- HBsAg negative/anti-HBc positive: 1% (C)

Corticosteroid therapy for ≥ 4 wk

- HBsAg positive/anti-HBc positive: 1–10% (C) (low dose^a)
- HBsAg negative/anti-HBc positive: 1–10% (C) (moderate/high dose^a)

Anthracycline derivatives: doxorubicin and epirubicin

- HBsAg negative/anti-HBc positive: 1%–10% (C)

Inflammatory bowel disease, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis

Plaque psoriasis, inflammatory bowel disease

Chronic myelogenous leukemia, gastrointestinal stromal tumors

Inflammatory bowel disease, vasculitis, sarcoidosis, autoimmune disorders

Breast, ovarian, uterine, and lung cancers; lymphoma and leukemias; transarterial chemoembolization

TNF-a ინჰიბიტორები

- 8887 პაციენტი ვინც მიიღო TNF-a ინჰიბიტორები (2001-2010)
- სკრინინგი ჩატარდა 37% (2001) - 72% (2010)
- HBsAg + - 0.5%, anti-HBc + - 3.9%
- HBVr დაფიქსირდა 9 პაციენტში
 - 7 HBsAg დადებითი
 - 1 anti-HBc დადებითი
 - 1 უცნობია (მკურნალობამდე არ იყო შემწმეხული)
- კლინიკური გამოსავალი:
 - 6-თან დაიწყო თერაპია და და ყველასთან გამოსწორდა
 - 3-თან მკურნალობა შეწყდა
 - ღვიძლის უკმარისობა ან სიკვდილი არ დაფიქსირდა

Patients (n=8887)	
Age (years)	49
Male (%)	38
Time on anti-TNF (months)	41
Treated by (%)	
Dermatology	24
Rheumatology	53
Gastroenterology	13
More than 1	10
Steroids + immunosuppressants (%)	41
Anti-TNF agent (%)	
Infliximab	24
Adalimumab	12
Etanercept	33
More than 1	32

Reactivation of occult hepatitis B virus infection, following treatment of refractory rheumatoid arthritis with abatacept

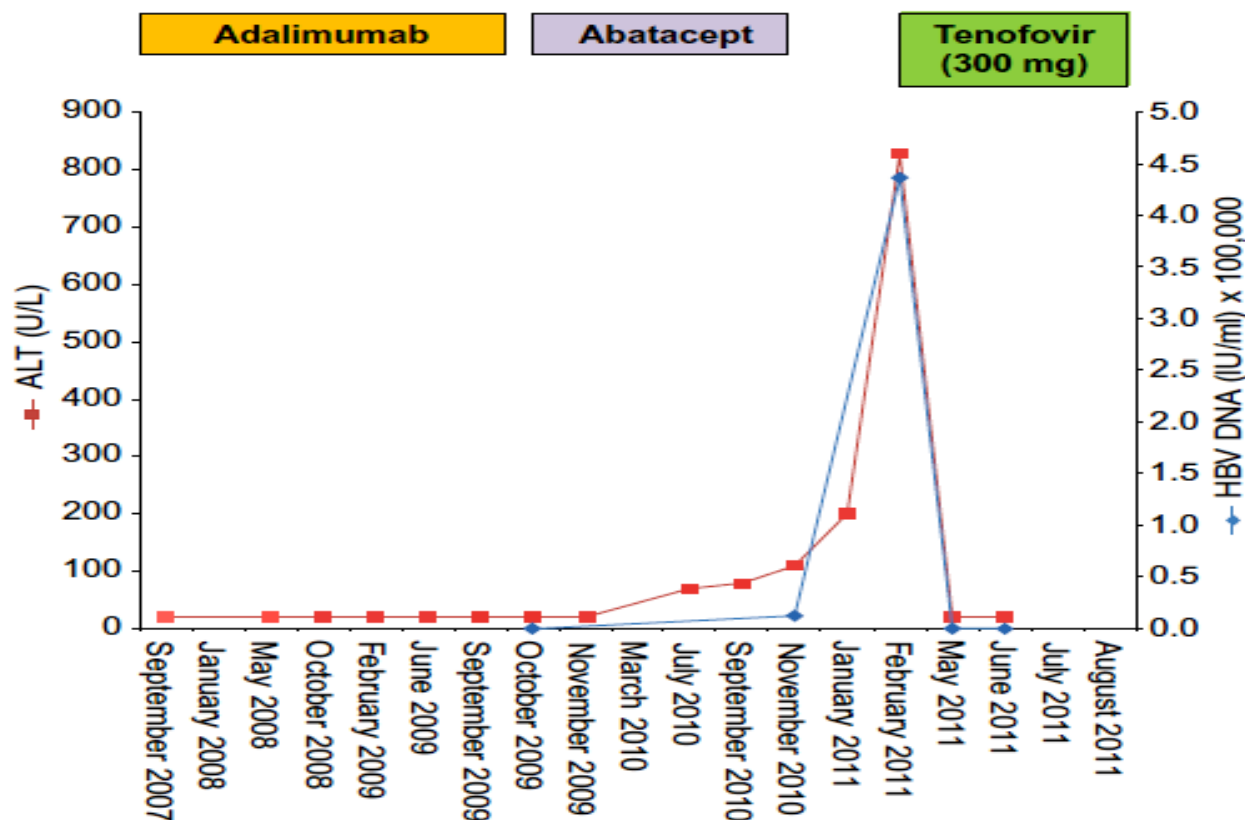


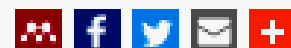
Fig. 2. Diagram of treatments and HBV reactivation. Diagram showing the biological and antiviral treatments as well as the basic laboratory findings related to HBV infection status over time.

Psoriasis, hepatitis B, and the tumor necrosis factor-alpha inhibitory agents: A review and recommendations for management

[Amanda Abramson](#), MD, [Alan Menter](#), MD, [Robert Perrillo](#), MD  



DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2012.04.036>



Conclusions

Hepatitis B screening is essential prior to the initiation of tumor necrosis factor-alpha inhibitor therapy. Psoriatic patients found to be hepatitis B surface antigen or hepatitis B core antibody-positive should be referred to an appropriate specialist for evaluation and therapy. This would allow for the safe use of tumor necrosis factor-alpha inhibitors in psoriatic patients despite recently published guidelines to the contrary.

Low Risk Group <1%

Traditional immunosuppressive agents: azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexate

- HBsAg positive/anti-HBc positive: <1% (A)
- HBsAg negative/anti-HBc positive: <<1% (A)

Intra-articular corticosteroids

- HBsAg positive/anti-HBc positive: <<1% (A)
- HBsAg negative/anti-HBc positive: <<1% (A)

Corticosteroid therapy for ≤ 1 wk

- HBsAg positive/anti-HBc positive: <1% (B)
- HBsAg negative/anti-HBc positive: <<1% (A)

Corticosteroid therapy for ≥ 4 wk

- HBsAg negative/anti-HBc positive: <1% (B) (low dose^a)

Inflammatory bowel disease, psoriasis, sarcoidosis, autoimmune liver disease, arthritis

Arthritis

Asthma, contact dermatitis

Inflammatory bowel disease, vasculitis, sarcoidosis, autoimmune disorders

ნებისმიერი იმუნოსუპრესიის წინ

განსაკუთრებით კი იმ შემთხვევაში თუ იგეგმება !!!...:

1. B cell depleting აგენტებით (მაგ.: მაბტერა და სხვ.) ან
2. TNF alpha ინჰიბიტორებით (მაგ.: infliximab და სხვ.) ან
3. ციტოკინების და ინტეგრინების ინჰიბიტორები (მაგ.: abatacept და სხვ.)
4. სტეროიდები ხანგრძლივად (>4კვ)
და/ან
სტეროიდები მაღალ დოზებში (>10მგ/დღ)

თერაპიის დაწყებამდე ყველას ჩაუტარდეს:

HBsAg, Anti-HBc (tot.)

თუ ორივე ტესტი უარყოფითია

ჩაუტარდეს ვაქცინაცია!

თუ რომელიმე ტესტი დადებითია

ექიმი ჰეპატოლოგის კონსულტაცია!

გაიარონ კონსულტაცია ჰეპატოლოგთან, იმიტომ რომ...

- არსებობს ძლიან ეფექტური საშუალებები HBV რეაქტივაციის და მისი გართულებების პრევენციისთვის

მარტივი და უპრობლემო წამლები:

- 1 ტაბლეტი დღეში
- >90% ეფექტური
- არ აქვს უკუჩვენებები
- არ აქვს გვერდითი მოვლენები
- არ აქვს ურთიერთქმედება არც ერთ იმუნოსუპრესანტთან