



Χορήγηση Ανοσοκατασταλτικών σε Ασθενείς με Ιογενή Ηπατίτιδα

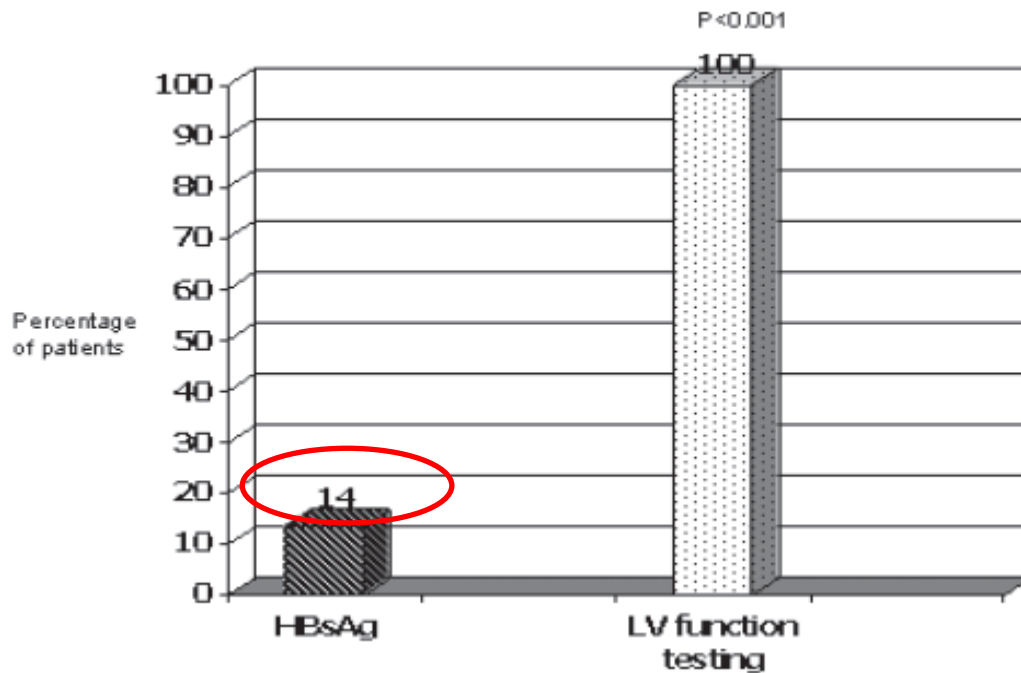
Κωνσταντίνος Σουφλέρης
Γαστρεντερολόγος
Γαστρεντερολογική Κλινική
«Θεαγένειο» Αντικαρκινικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης

24 Νοεμβρίου 2017



Screening for hepatitis B surface antigen before chemotherapy: current practice and opportunities for improvement

*R. Lee MD MSc, * K. Vu BScPhm PharmD, †
C.M. Bell MD PhD, *‡§ and L.K. Hicks MD MSc*†*



Πολύ χαμηλά ποσοστά διενέργειας HBV screening :
Ρευματολόγοι (70%), δερματολόγοι > αιματολόγοι > ογκολόγοι (20%)

Κατευθυντήριες Οδηγίες *ASCO, NCCN* *AGA, EASL, AASLD, APASL, EEMH* *CDC*

Table 3. Recommendations of HBV screening tests for patients before receiving immunosuppressive chemotherapy.

Major societies	Recommended screening tests before immunosuppressive chemotherapy		
	HBsAg	Anti-HBc	Anti-HBs
ASCO	High risk	High risk	No
APASL	Yes	Yes	No
EASL	Yes	Yes	No
AASLD	High risk	High risk	No
CDC	Yes	Yes	Yes

AASLD: American Association for the Study of Liver Disease; APASL: Asian Pacific Association for the Study of the Liver; ASCO: American Society of Clinical Oncology; CDC: Center for Disease Control; EASL: European Association for the Study of the Liver.

Κατευθυντήριες Οδηγίες

Table 2. Guidelines in the Prevention of Hepatitis B Reactivation Associated With Immunosuppressive Drug Therapy

Guideline	Recommended Screening Test			Nucleoside Antiviral Prophylaxis		
	HBsAg	anti-HBc	HBV DNA	Candidates	Timing ^a	Duration ^a
US Centers for Disease Control (2008)	All	All	...	HBsAg ⁺	...	...
American Association for the Study of Liver Diseases (2009)	High-risk patients	High-risk patients	...	HBsAg ⁺	At onset	6 mo if HBV DNA <2000 IU/mL vs >6 mo if HBV DNA >2000 IU/mL
Asian Pacific Association for the Study of the Liver (2012)	All	Biologic agent used	...	HBsAg ⁺	Prior to onset	6 mo
				anti-HBc ⁺ and biologic agent	Defer and monitor HBV DNA	
European Association for the Study of the Liver (2012)	All	All	HBsAg ⁻ and anti-HBc ⁺ patients	HBsAg ⁺ or HBV DNA ⁺	Prior to onset	12 mo
				anti-HBc ⁺	If high-risk agent; otherwise defer and monitor HBV DNA	
American Gastroenterological Association Institute (2015)	Moderate- to high-risk patients	Moderate- to high-risk patients	HBsAg ⁺ or anti-HBc ⁺ patients	anti-HBc ⁺	Prior to onset if high/intermediate-risk agent	6 mo vs 12 mo if B-cell-depleting agent

Abbreviations: anti-HBc, antibody to hepatitis B core antigen; HBsAg, hepatitis B surface antigen; HBV, hepatitis B virus.

^a Timing in relation to initiation of immunosuppressive drug therapy and duration after completion.

Κατευθυντήριες Οδηγίες

ASCO, NCCN

EASL, AASLD, APASL, EEMH

CDC

Table 4. Recommendations of oral antiviral therapy according to guidelines of three major societies.

	Management guidelines of chronic HBV		
	AASLD 2009	APASL 2015	EASL 2012
Time to start	Prophylactic treatment	Prophylactic treatment	Pre-emptive treatment
Time to stop	Baseline HBV DNA < 2000 IU/ml: 6 months after completion of chemotherapy Baseline HBV DNA $\geq$ 2000 IU/ml: continue treatment till endpoints	12 months after completion of chemotherapy	12 months after completion of chemotherapy
Antiviral agent	Short duration $\leq$ 12 months: LAM or LdT Longer duration: ETV or TDF	LAM; ETV or TDF if longer duration	Short duration and HBV DNA < 2000 IU/ml: LAM Lengthy chemotherapy and high HBV DNA: ETV or TDF

AASLD: American Association for the Study of Liver Disease; APASL: Asian Pacific Association for the Study of the Liver; EASL: European Association for the Study of the Liver; ETV: Entecavir; LAM: Lamivudine; LdT: Telbivudine; TDF: Tenofovir.

American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical
Opinion: Chronic Hepatitis B Virus Infection Screening in
Patients Receiving Cytotoxic Chemotherapy for Treatment of
Malignant Diseases

Andrew S. Artz, Mark R. Somerfield, Jordan J. Feld, Andrew F. Giusti, Barnett S. Kramer, Anita L. Sabichi,
Robin T. Zon, and Sandra L. Wong

- *"Evidence is insufficient to determine the net benefits and harms of routine screening for chronic HBV infection . . . "*
- *"Physicians may consider screening . . . groups at heightened risk for chronic HBV infection or if highly immunosuppressive therapy is planned"*
- *" . . . antiviral therapy before and throughout the course of chemotherapy may be considered . . . "*

Ο κίνδυνος αναζωπύρωσης στους συμπαγείς όγκους είναι μικρός...

Περιγραμματα

- Ηπατοπάθεια και αιματολογικός ασθενής
- HBV, HCV update 2017
- Ορολογία αναζωπύρωσης
- Screening για ηπατίτιδες: πότε και πώς;
- Πότε χορηγούμε προφυλακτική αγωγή
- Ποια αγωγή επιλέγουμε για προφύλαξη ή αντιμετώπιση; LAM vs TDF vs ENT
- Για πόσο χρονικό διάστημα;
- Πότε παρακολουθούμε; Πώς;

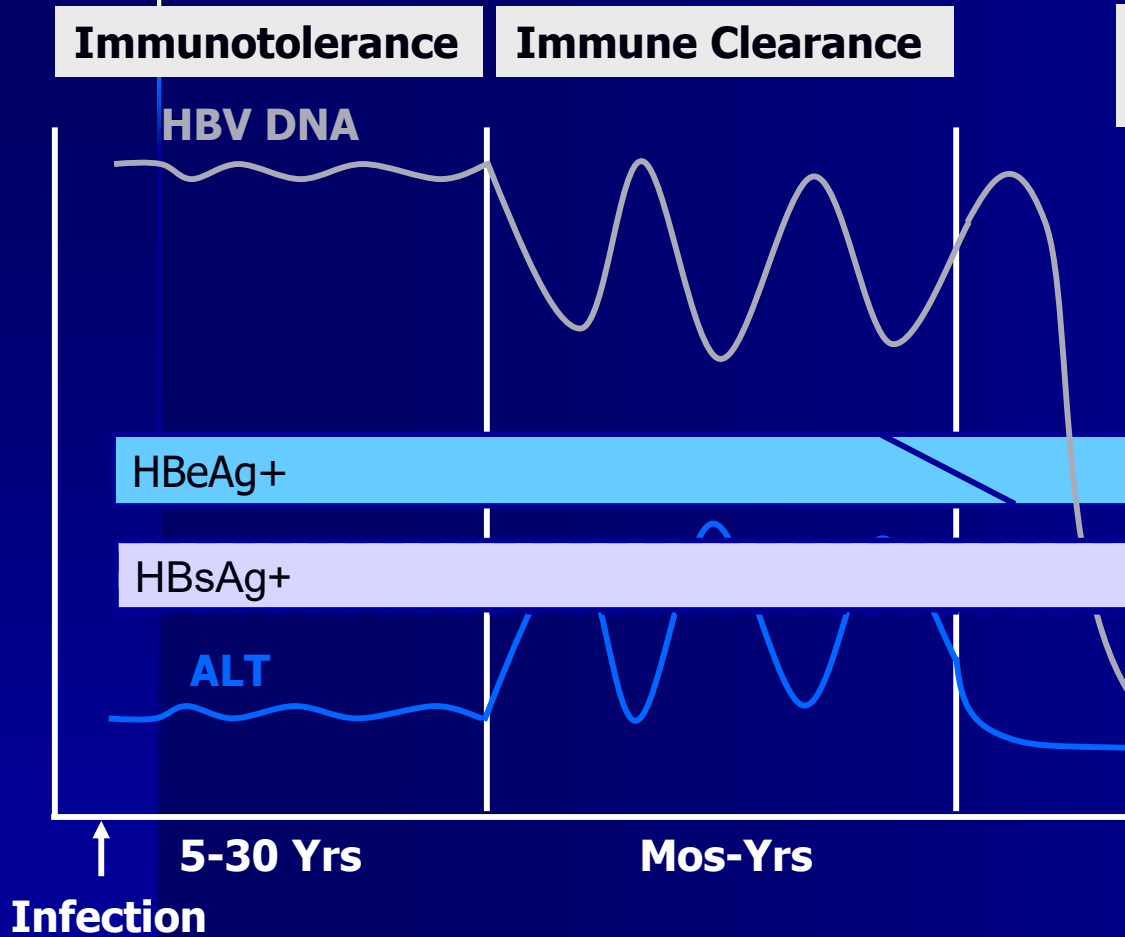
Ιδιαιτερότητες στην βασική εκτίμηση του ανοσοκατεσταλμένου ασθενή με ιογενή ηπατίτιδα

- Επηρεασμένη ηπατική βιοχημεία στον ανοσοκατεσταλμένο:
 - Συννοσηρότητες (αλκοόλ, μεταβολικό σύνδρομο)
 - Ηπατοτοξικότητα φαρμάκων
 - Νεοπλασματική διήθηση ήπατος
 - Ηπατοτρόποι ιοί, λοιμώξεις, σήψη
 - Κλινικοεργαστηριακές ενδείξεις προχωρημένης ηπατικής νόσου;
(ηπατοσπληνομεγαλία, θρομβοπενία, γ-gt)
 - Βιοψία;

HBV

- Εξέλιξη σε κίρρωση και ΗΚΚ
- 60-80% πρωτοπαθών καρκίνων ήπατος
- Νο 2 καρκινογόνο (κάπνισμα)
- 100 φορές πιο μολυσματικό από HIV
- Μαζικός εμβολιασμός
- Δημογραφία
- Νεότερα αντιικά;

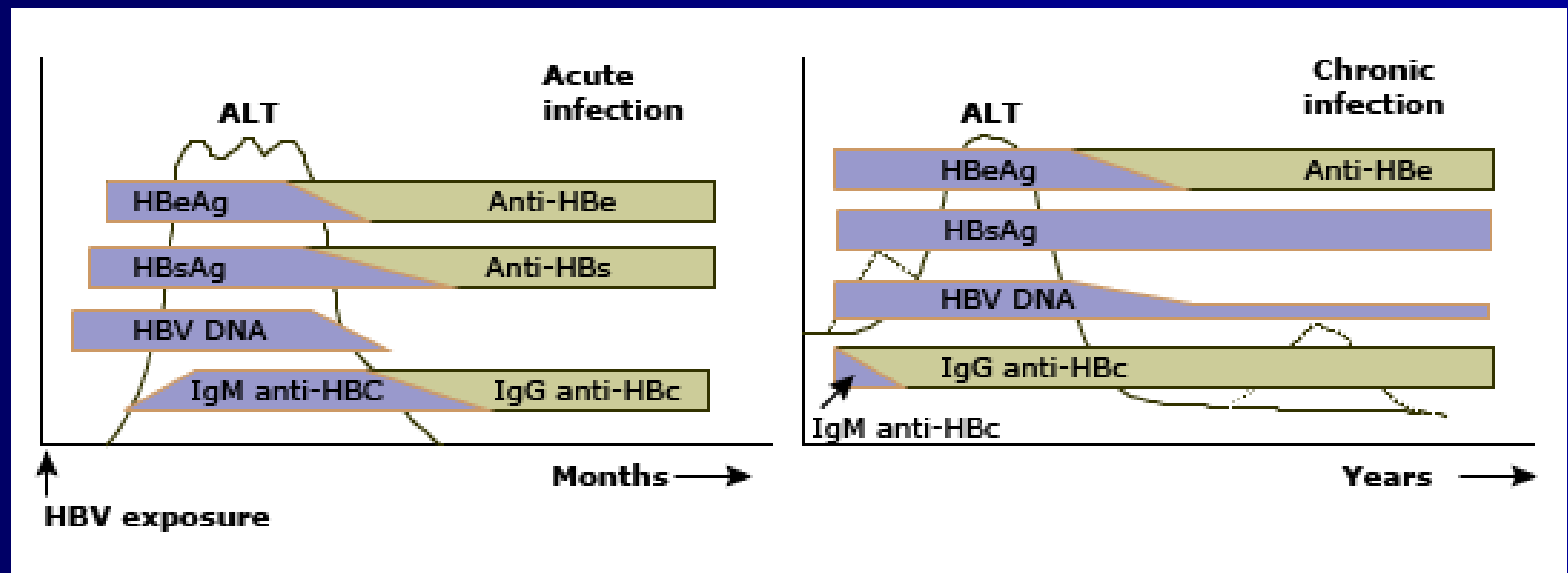
Φυσική Ιστορία CHB



Ο τυπικός ανοσοκατεσταλμένος ασθενής

- Φυσιολογική ALT
- Χαμηλό/μη ανιχνεύσιμο HBV DNA
- HBsAg+ and HBeAg-
- ή HBsAg-, anti-HBc+

Φυσική Ιστορία Ηπατίτιδας Β



Φυσική Ιστορία Ηπατίτιδας Β

Natural history and assessment of patients with chronic HBV infection

HBV markers

HBsAg
HBeAg/anti-HBe
HBV DNA

Liver disease

Biochemical parameters: ALT
Fibrosis markers: non-invasive markers of fibrosis (elastography or biomarkers) or liver biopsy in selected cases

	HBeAg positive		HBeAg negative	
	Chronic infection	Chronic hepatitis	Chronic infection	Chronic hepatitis
HBsAg	High	High/intermediate	Low	Intermediate
HBeAg	Positive	Positive	Negative	Negative
HBV DNA	>10 ⁷ IU/ml	10 ⁴ -10 ⁷ IU/ml	<2,000 IU/ml ^{°°}	>2,000 IU/ml
ALT	Normal	Elevated	Normal	Elevated*
Liver disease	None/minimal	Moderate/severe	None	Moderate/severe
Old terminology	Immune tolerant	Immune reactive HBeAg positive	Inactive carrier	HBeAg negative chronic hepatitis

Ερμηνεία Ορολογικών Προφίλ

HBsAg	Anti HBc	IgM anti HBc	Anti HBs	Σημασία
-	-	-	-	χωρίς έκθεση
-	-	-	+	εμβολιασμός
-	+	-	+	παρελθούσα λοίμωξη-ανοσία
+	+	+	-	οξεία λοίμωξη
+	+	-	-	χρόνια ηπατίτιδα
-	+	-	-	Μεμονωμένο core

- HBsAg+, έλεγχος για HBeAg, anti Hbe

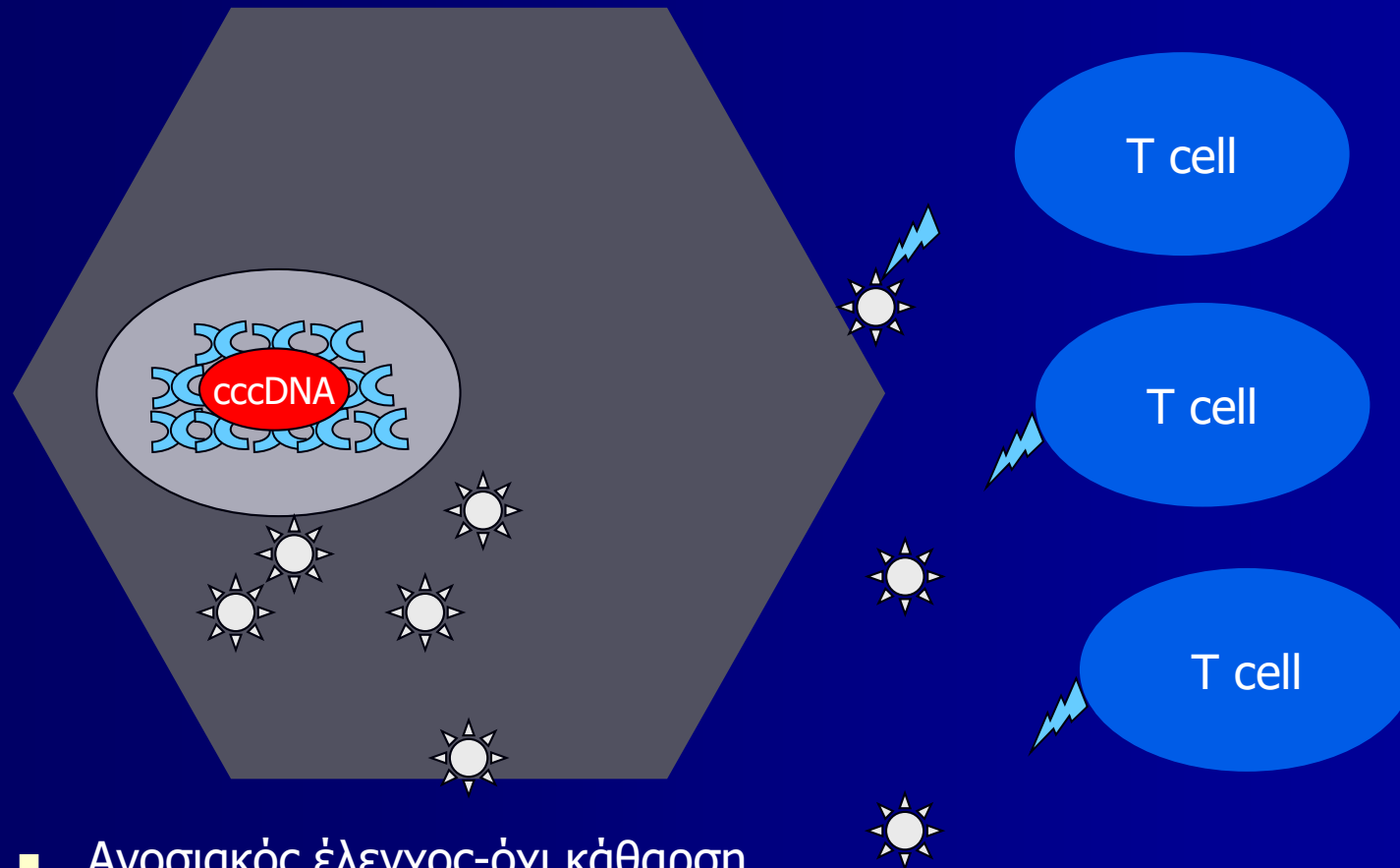
- Μεμονωμένο core:

1. Παράθυρο οξείας λοίμωξης
2. Μη ανιχνεύσιμος-πολύ χαμηλός τίτλος anti HBs
3. Χρόνια Ηπατίτιδα με χαμηλή ιική αναπαραγωγή

Χρόνια Ηπατίτιδα C-2017

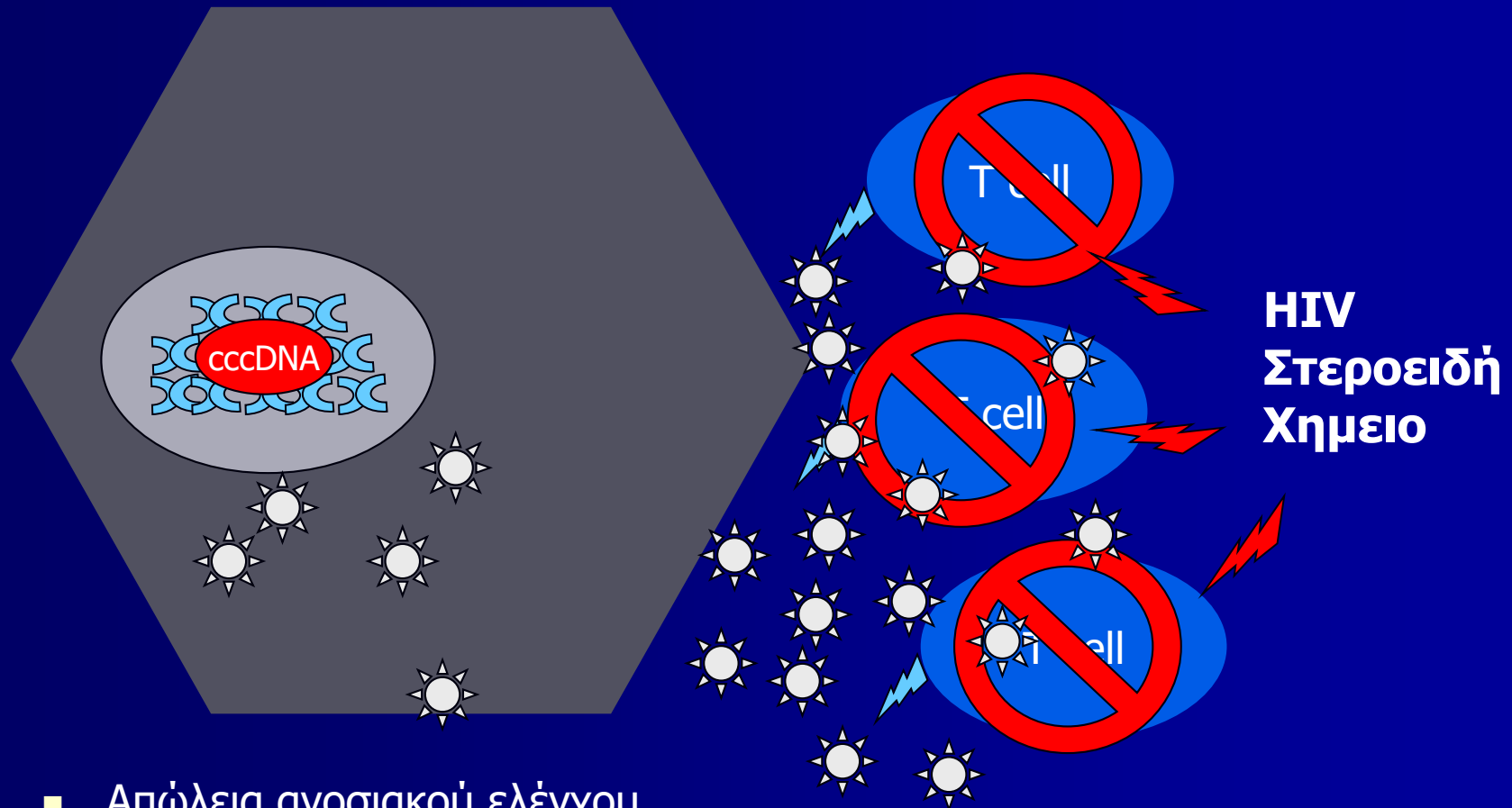
- HCV ιός δεν ενσωματώνεται στο ηπατοκύτταρο
- DAAs
- Δυνατότητα εκρίζωσης-πλήρους ίασης
- Χάπια, 2-3 μήνες θεραπείας
- Χωρίς ιντερφερόνη
- Πριν την ανοσοκαταστολή (indolent HCV lymphoma)
- Μετά την ανοσοκαταστολή (HCV lymphoma)
- Κατά την ανοσοκαταστολή (!)
- DDIs!

Ανοσολογικό σύστημα και HBV



- Ανοσιακός έλεγχος-όχι κάθαρση
- Αποδραμούσα HBV λοίμωξη;ccc HBV DNA στο ήπαρ

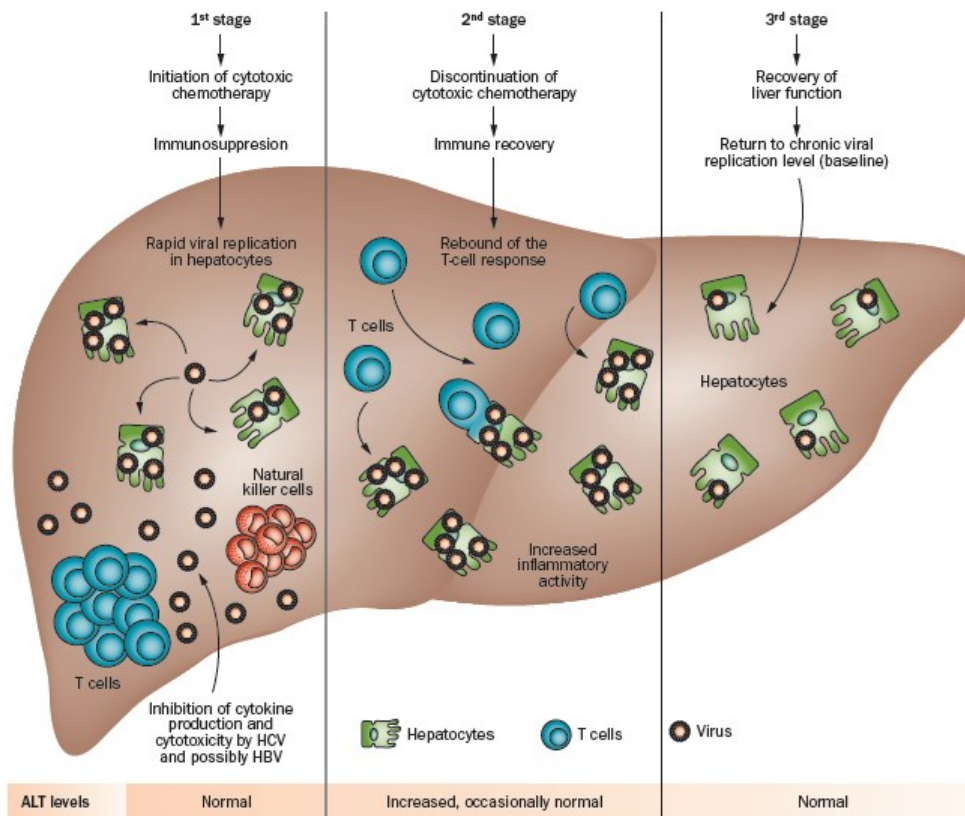
Ανοσοκαταστολή και HBV



Φάσεις HBV αναζωπύρωσης

Από Torres, 2012

REVIEWS



Μορφές και αίτια αναζωπύρωσης της ιογενούς ηπατίτιδας

- Αυτόματη
- **Καρκίνος**
- Αυτοάνοσα νοσήματα
- HIV
- Μεταμόσχευση οργάνων (νεφρού, καρδιάς , πνευμόνων)
- Μεταμόσχευση ήπατος
- Μεταμόσχευση μυελού οστών
- Διακοπή αντιϊκής αγωγής

Ορολογία

από Hoofnagle, AASLD 2013

Ορισμός

- de novo ανιχνεύσιμο HBV DNA
- αύξηση σημαντική 10 φορές->1 log HBV DNA σε ασθενή με σταθερά, χαμηλά, ή μη ανιχνεύσιμα επίπεδα
- λανθάνουσα/κρυπτική CHB
(από HBsAg- HBsAg+, ανάστροφη ορομετατροπή)

Βαρύτητα

- Σιωπηλή
- Ηπατίτιδα: ALT >2-3 φορές, >100
- Σοβαρή: INR>1.5
- Θανατηφόρα : θάνατος ή OLT

Βαρύτητα Αναζωπύρωσης HBVr

Table 2. Proposed grading system for HBV reactivation [4]

Virological		Hepatic		Immunosuppression	
V ₁	HBV DNA increase by >1 log IU/mL (or from undetectable to detectable)	H ₀	No hepatitis: ALT remains <2 ULN, no change in bilirubin or INR	I ₀	No consequence
V ₂	Reverse seroconversion: reappearance of HBsAg with or without associated rise in HBV DNA (as in A)	H ₁	Hepatitis: ALT 2–10 × ULN with no associated change in bilirubin or INR	I ₁	No interruption but increased frequency of HBV DNA and ALT monitoring
		H ₂	Severe hepatitis: ALT >10 × ULN and/or elevation of bilirubin (>2 ULN) or INR (>1.3)	I ₂	Interruption of immunosuppressive therapy with re-initiation of same drug after hepatitis flare resolved
		H ₃	Fulminant hepatitis: criteria for 2 with development of encephalopathy or ascites	I ₃	Interruption of immunosuppressive regimen with re-initiation of 2nd line, suboptimal, therapy
		H ₄	Death: due to liver failure	I ₄	Discontinuation of immunosuppression

Ποιες οι συνέπειες της αναζωπύρωσης

- Η πλήρης υποστροφή-ανάρρωση
- Χρονιότητα
- Ίαση (HBsAg-)
- Μετάδοση
- Κίρρωση/Πυλαία υπέρταση
- Οξεία ηπατική ανεπάρκεια/θάνατος
- **Διακοπή χορήγησης ανοσοκατασταλτικής αγωγής**

Προσοχή!

Πρώτα ανεβαίνει το ηικό φορτίο μετά οι τρανσαμινάσες!

Μπορεί να είναι αργά σε ίκτερο...

Παράγοντες Κινδύνου για Αναζωπύρωση HBVr

Table 2. Risk factors for HBV reactivation.

	Risk factors
Host factors	Male Young age ALT elevation before immunosuppression
Viral factors	Type of malignancy High HBV viral load Positive HBsAg Positive HBeAg Precore mutant Core promoter mutant Low anti-HBs titer
Treatment-related factors	Intensity and duration of immunosuppression Rituximab-based regimen High-dose steroid Hematopoietic stem cell transplantation

Η παρουσία και ο τίτλος anti HBs πιθανά προγνωστικοί, όχι
θεραπευτική απόφαση όταν rituximab based-XΘ

Συνολική Εκτίμηση Κινδύνου

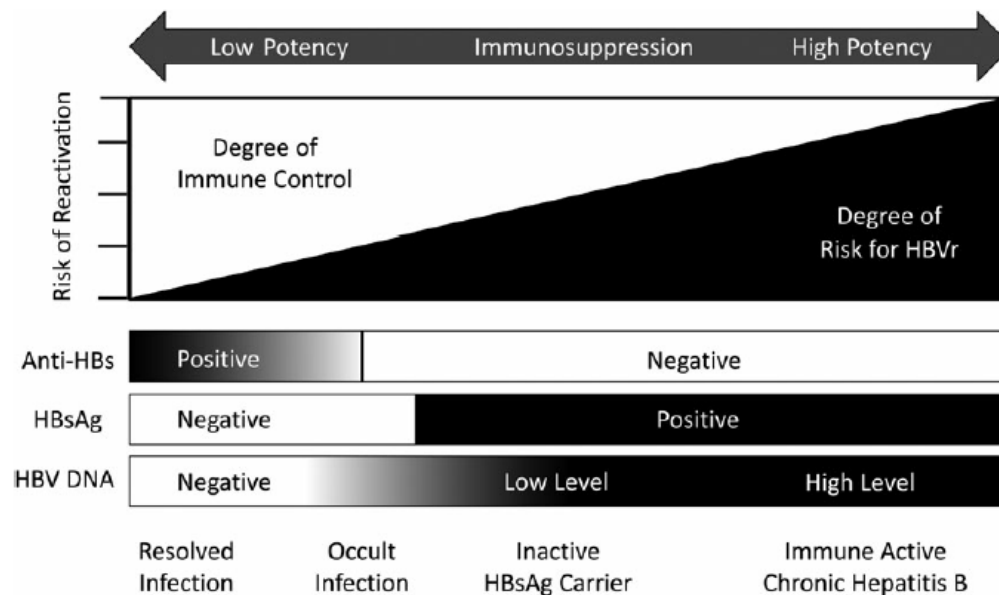
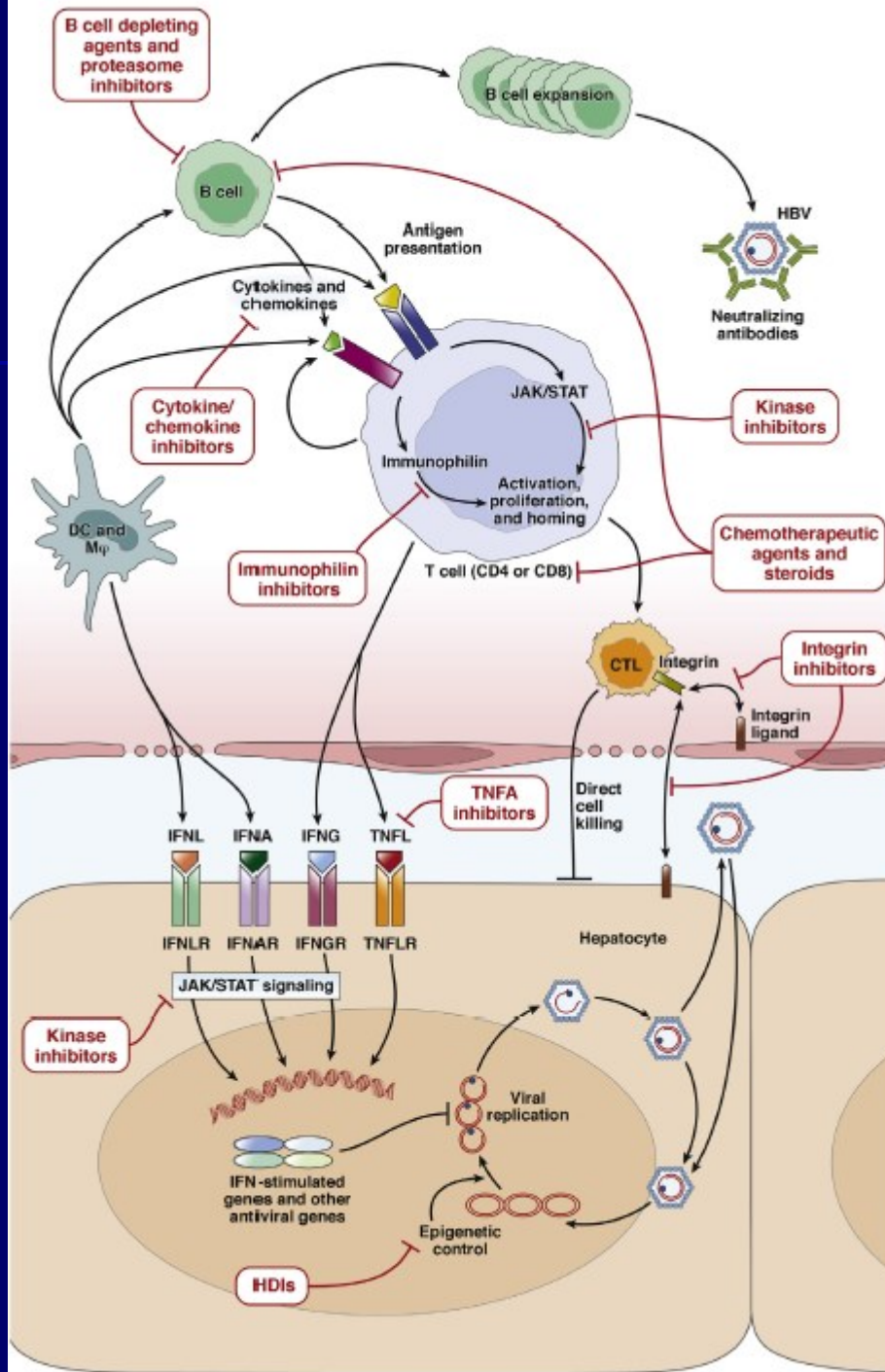


Figure 1. Hepatitis B virus (HBV) reactivation (HBVr) risk based on potency of immunosuppressive drug therapy and degree of host immune control. The risk of HBVr occurs along a continuum influenced by host immune control of viral replication. This is reflected by serological status and/or the presence and level of HBV DNA. HBVr risk also increases in relation to the potency of the administered immunosuppressive drugs. In this graph, it is assumed that all patients with antibody to hepatitis B surface antigen are positive for antibody to hepatitis B core antigen. Abbreviations: anti-HBs, antibody to hepatitis B surface antigen; HBsAg, hepatitis B surface antigen.



HBV αναζωπύρωση και γαστρεντερολόγος

Table 2. Summary of HBV reactivation risk in IAHBc (HBsAg negative and anti-HBc positive) individuals receiving therapies specific to gastrointestinal and hepatic diseases

Therapy	GI/liver indication	Reactivation risk	Prophylaxis
DAA therapy	HCV treatment	Low ^{a,b,c}	Monitor for reactivation and treat if clinically evident
Traditional immunosuppressive agents (azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexate)	Inflammatory bowel disease	Low ^d	Monitor for reactivation and treat if clinically evident
TNF- α inhibitors (etanercept, adalimumab, infliximab)	Inflammatory bowel disease	Moderate (1–10%) ^d	Recommended ^{d,e}
Anthracycline derivatives (doxorubicin)	Hepatocellular carcinoma	Moderate (1–10%) ^d	Recommended ^{d,e}
B-cell-depleting agents (rituximab)	Extrahepatic manifestations of Hepatitis C virus infection Autoimmune hepatitis	High (>10%) ^d	Recommended ^{d,f}

Anti-HBc, hepatitis B core antibody; DAA, direct-acting antiviral; GI, gastrointestinal; HBsAg, hepatitis B surface antigen; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; IAHBc, isolated hepatitis B core antibody; TNF- α , tumor necrosis factor- α .

^aTang *et al.* (19).

^bLoggi *et al.* (20).

^cYeh *et al.* (21).

^dReddy *et al.* (22).

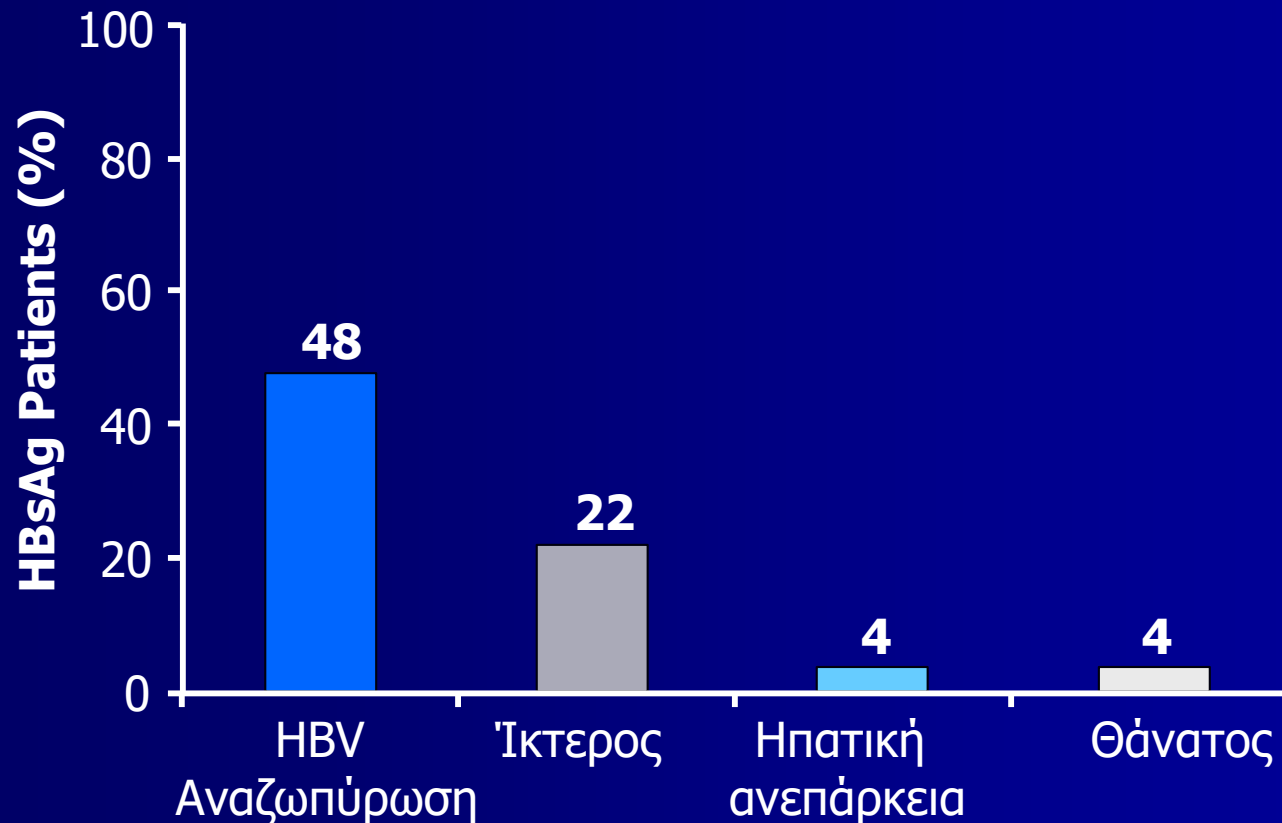
^eProphylaxis to continue at least 6 months after discontinuation of therapy. Patients may reasonably opt out of prophylaxis if they value avoiding long-term antiviral use and cost over the risk of reactivation.

^fProphylaxis to continue at least 12 months after discontinuation of therapy.

Αιματολογική κακοήθεια

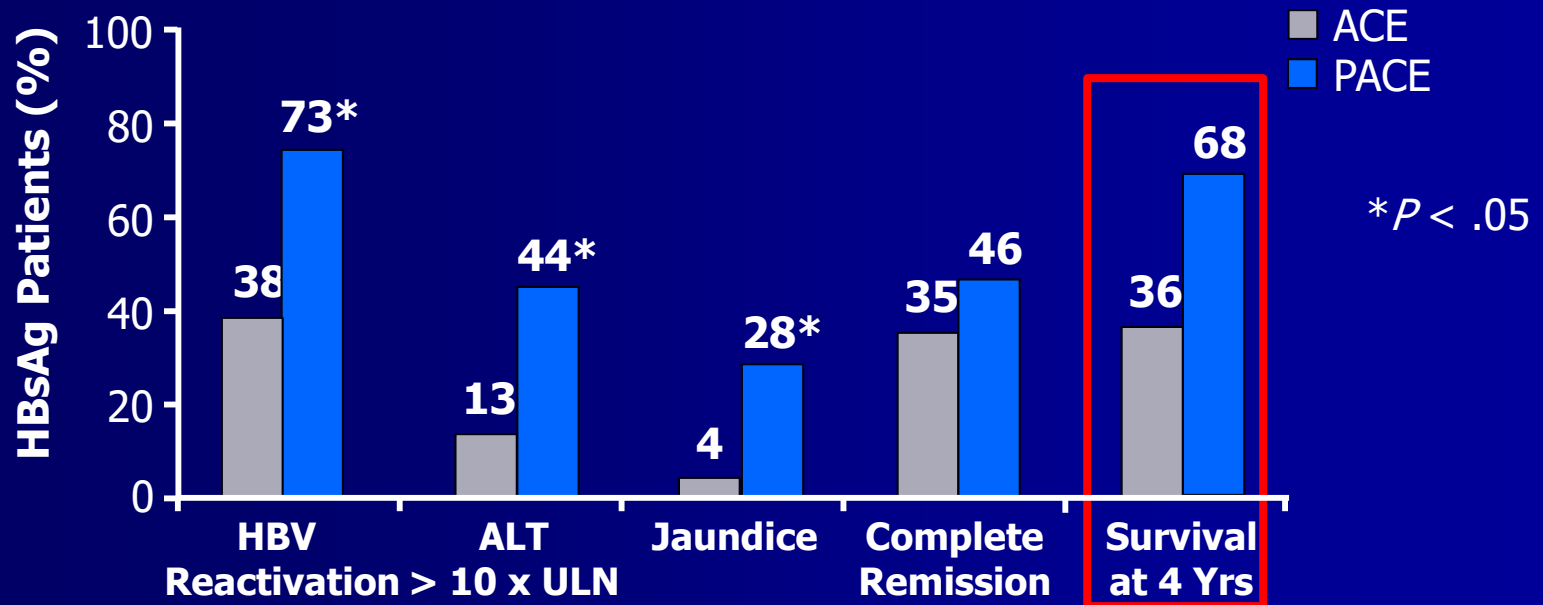
Lok ,Gastroenterology 1991

100 ασθενείς NHL σε CHOP; 27 HBsAg+



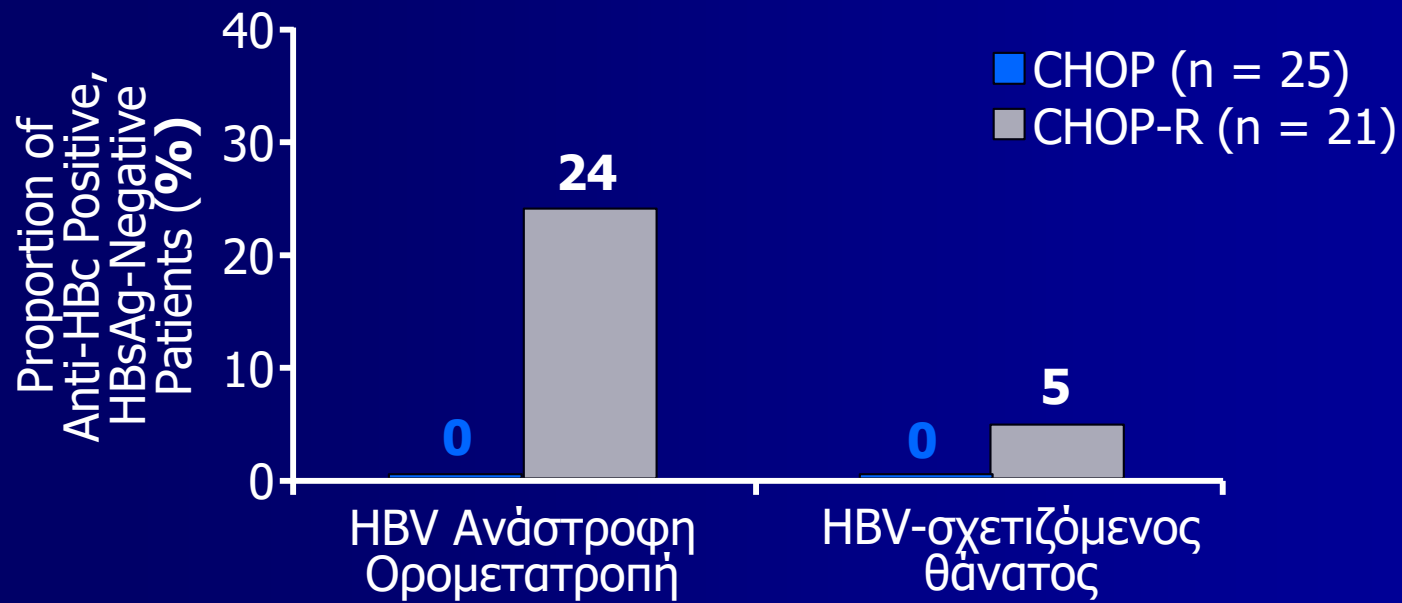
Τα στεροειδή αυξάνουν τον κίνδυνο και την βαρύτητα HBV αναζωπύρωσης

- 50 ασθενείς με NHL HBsAg + τυχαιοποιήθηκαν σε epirubicin, cyclophosphamide and etoposide (ACE) ± prednisolone (P)



HBV Αναζωπύρωση με Rituximab σε HBsAg-ασθενείς (άνδρες, >50, χαμηλά anti Hbs)

- Ασθενείς με DLBCL
 - HBsAg- anti-HBc+ σε CHOP or CHOP-R



Rituximab-associated hepatitis B virus (HBV) reactivation in lymphoproliferative diseases: meta-analysis and examination of FDA safety reports

A. M. Evens^{1,2*}, B. D. Jovanovic^{1,3}, Y.-C. Su⁴, D. W. Raisch⁵, D. Ganger^{1,6}, S. M. Belknap^{1,7}, M.-S. Dai⁸, B.-C. C. Chiu⁹, B. Fintel^{1,7}, Y. Cheng⁵, S.-S. Chuang¹⁰, M.-Y. Lee¹¹, T.-Y. Chen¹², S.-F. Lin¹³ & C.-Y. Kuo¹⁴

- 12 έτη:
183 Βιβλιογραφία+ 118 FDA περιστατικά
- Σε anti Hbc+: 5πλάσιος κίνδυνος
- Εύρος: 3-45%
- Μία προοπτική μελέτη: 25%
- >1/3 υποτροπών > 6 μήνες

CHB και 'παραδοσιακά' ανοσοκατασταλτικά

Περιορισμοί:

- Ιστορικές μελέτες χωρίς δείκτες ιικής αναπαραγωγής
- Μικρές, αναδρομικές σειρές περιστατικών
- Πολυπλοκότητα ανοσοκαταστολής-απόδειξη υπαιτιότητας
- Αζαθειοπρίνη, Μεθοτρεξάτη, Mycophenolate Mofetil**
- μεμονωμένα περιστατικά
- πειραματικά δεδομένα
- Φαρμακοεπαγρύπνηση (FDA) π.χ. MTX 27 περιστατικά, OR=4.9);
- μάλλον μικρός κίνδυνος
- αθροιστική-συνδυασμένη ανοσοκαταστολή (στεροειδή, βιολογικοί)

Στεροειδή και Ηπατίτιδα Β: μια παλιά ιστορία...

Μελέτη	Ασθενείς	Σχήμα (Pre)	Διάρκεια	Αναζωπύρωση
<i>Schullard 1981</i>	4	30-20,15,10,5	12W	100%
<i>Hoofnagle 1986</i>	10	60-30	4W	100%
<i>Perillo 1990</i>	44	60,40,20	6W	43%
<i>Krogsggard 1996</i>	101	0.6-0.25 mg/kg	4W	67%
<i>Sheen 1996</i>	41	30,15	4W	42%
	59	40,30.20	6W	68%

Δόσεις: >30-60 mg PRE

Διάρκεια: >4-12 εβδομάδες

Νόσος: Βρογχικό άσθμα πιο σπάνια

Είδος στεροειδούς;

Αλληλεπιδράσεις ιού/ξενιστή (CRE μεταλλάξεις;)

TKIs και HBVr Κίνδυνος Υπαρκτός

Table 1. Reported cases of HBV reactivation in patients receiving TKIs.

TKI	Target	PreTx HBsAg	PreTx HBeAg	Tx	Outcome [reference]
Imatinib	Bcr/Abl	+	—	LAM	Died [27]
		+	—	LAM	Died [28]
		+	—	Conservative	Resolved [29]
		+	—	LAM; LDLT	Resolved [30]
		+	—	LDLT	Resolved [31]
		+	—	ETV	Resolved [32]
		+	+	ETV	Resolved [33]
		+	—	ETV	Resolved [33]
Nilotinib	Bcr/Abl	+	—	ETV	Resolved [33]
Dasatinib	Src/Abl	—	—	LAM; ETV	Resolved [37]
Erlotinib	EGFR	+	—	ETV	Resolved [38]
Ibrutinib	Bruton's tyrosine kinase	—	—	ETV	Resolved [39]

ETV, entecavir; LAM, lamivudine; LDLT, living donor liver transplantation; PreTx, pretreatment; Tx, treatment.

Κατηγοριοποίηση Κινδύνου για HBVr

- Υψηλού Κινδύνου
- Μέτριου Κινδύνου
- Χαμηλού Κινδύνου

Υψηλός Κίνδυνος HBVr (>10%)

	HBsAg + Anti HBc +	HBsAg - Anti HBc+
Rituximab, Ofatumumab	30-60%	17%
Στεροειδή, >4 εβδομάδες >10 mg Prednisolone	>10%	
Ανθρακυκλίνες	15-30%	

Μέτριος Κίνδυνος (1-10%)

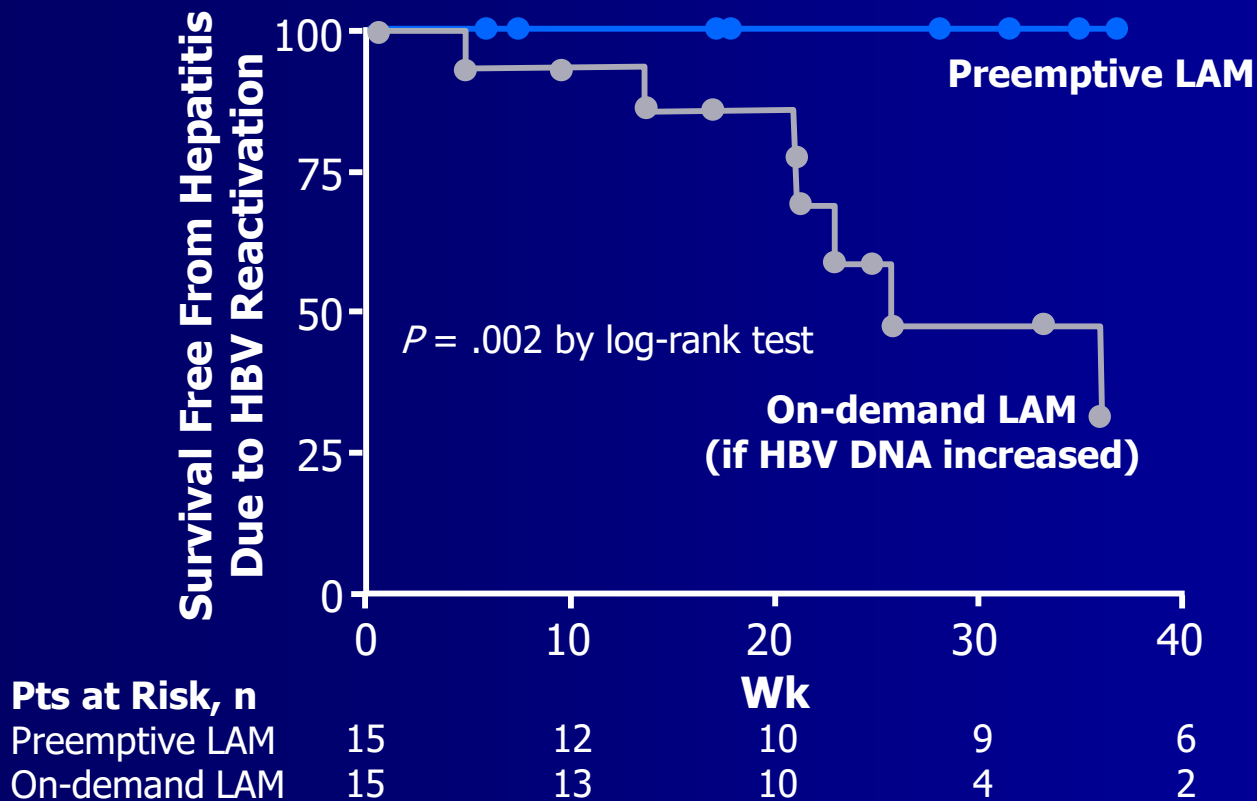
	HBsAg + Anti HBc +	HBsAg - Anti HBc+
Anti TNFa	1-10%	1%
Anti Cytokines	1-10%	1%
TKIs	1-10%	1%
Στεροειδή >4 Εβδομάδες	1-10% (<10 mg)	1-10% (>10 mg)
Ανθρακυκλίνες		1%

Χαμηλός Κίνδυνος (<1%)

	HBsAg + Anti HBc +	HBsAg - Anti HBc+
Συμβατικά ανοσοκατασταλτικά (AZA, MTX)	<1%	<1%
Ενδοαρθρικά στεροειδή	<1%	<1%
Στεροειδή <1 Εβδομάδα	<1%	<1%
Στεροειδή > 4 εβδομάδες		<1%

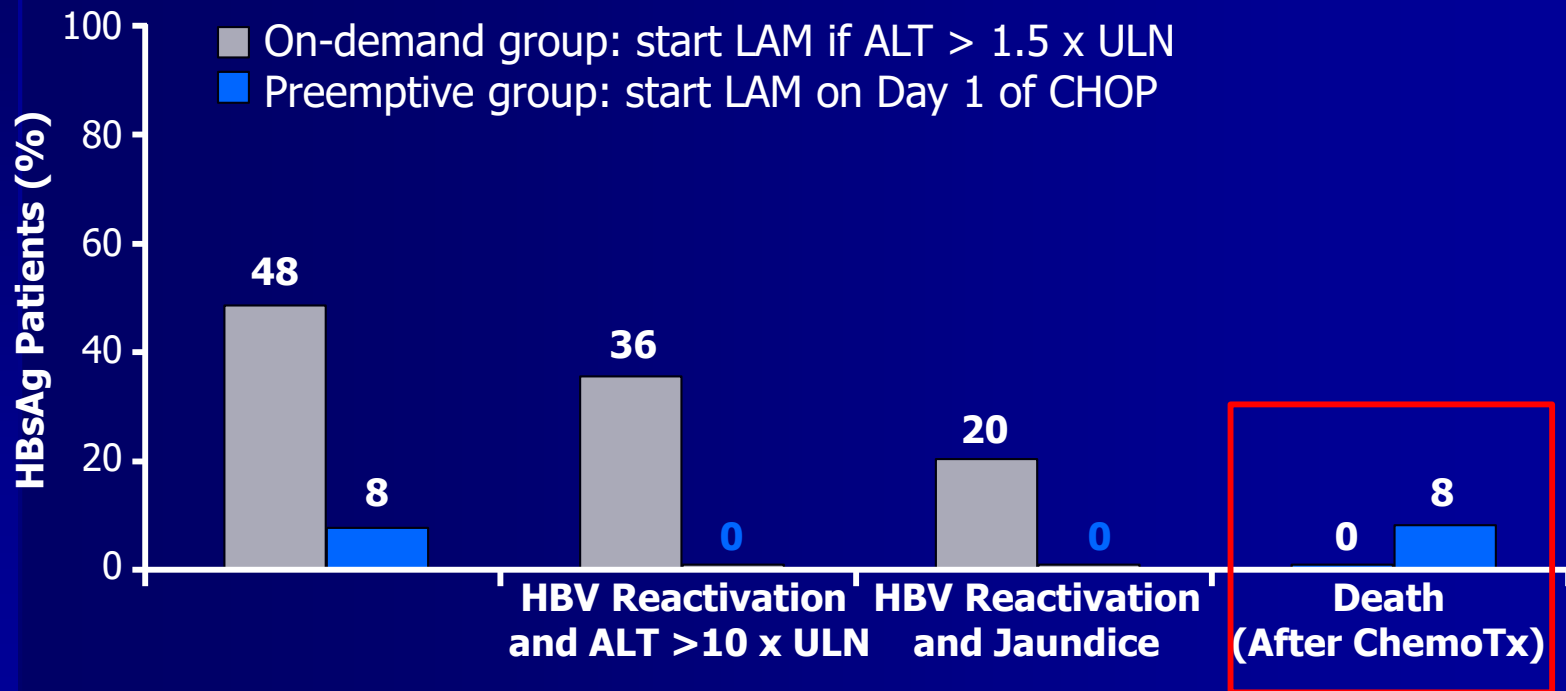
Προφυλακτική χορήγηση λαμβουδίνης ελαττώνει τον κίνδυνο HBV ηπατίτιδας

- HBsAg + με λέμφωμα σε ισχυρή Χ/Θ τυχαιοποιήθηκαν σε:



Προφυλακτική χορήγηση αντιικών ελαττώνει την HBV αναζωπύρωση

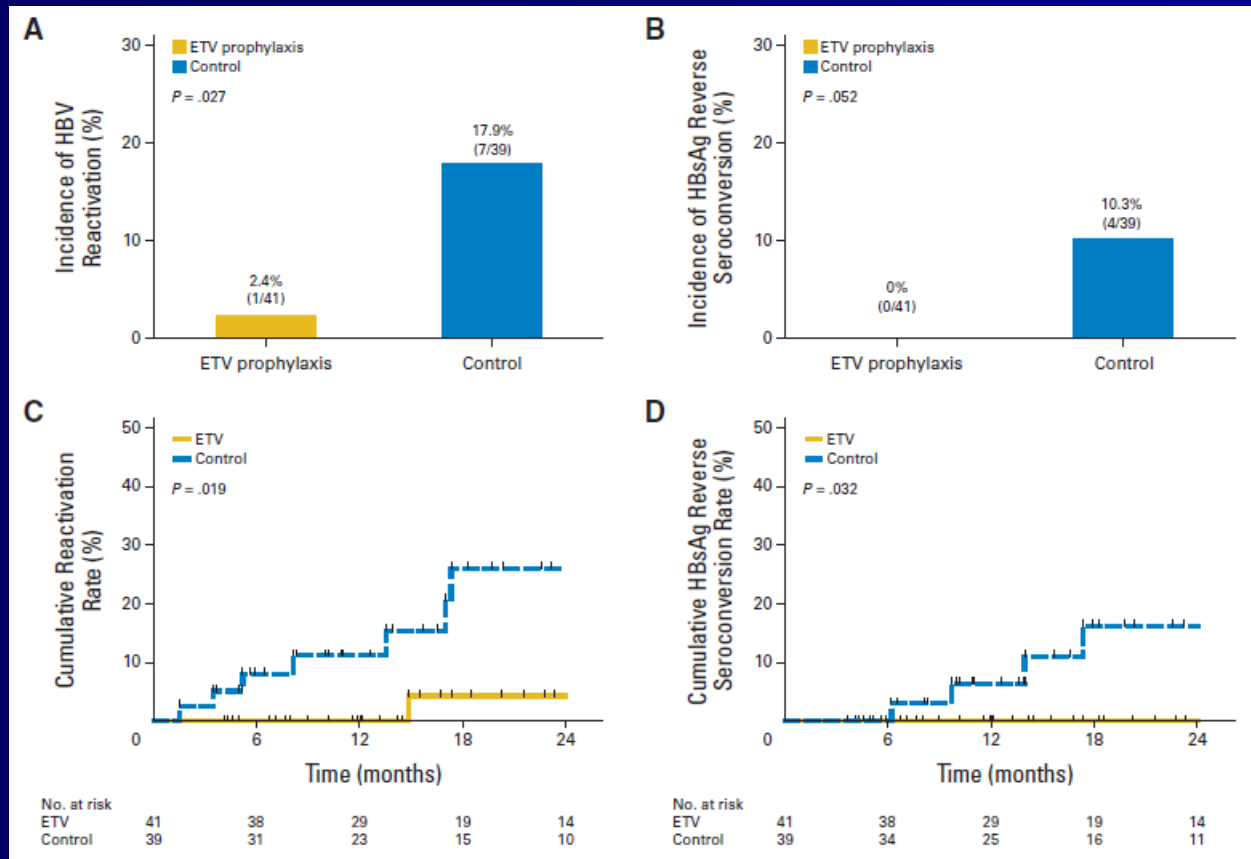
- HBsAg+ NHL, CHOP
- τυχαιοποίηση “preemptive” vs “on-demand” LAM



Προφυλακτική Θεραπεία και μείωση κινδύνου αναζωπύρωσης CHBr

- 256 ασθενείς, 5 RCTs, 12-18 μήνες f-up
- Συνολική ελάττωση κινδύνου από 36,5% σε 3,6%
- Χαμηλού κινδύνου 1/1000, -1
- Μέτριου κινδύνου 50/1000, -44
- Υψηλού κινδύνου 500/1000, -435

Προφυλακτική χορήγηση εντεκαβίρης σε Anti Hbc+ και rituximab



Προφυλακτική θεραπεία

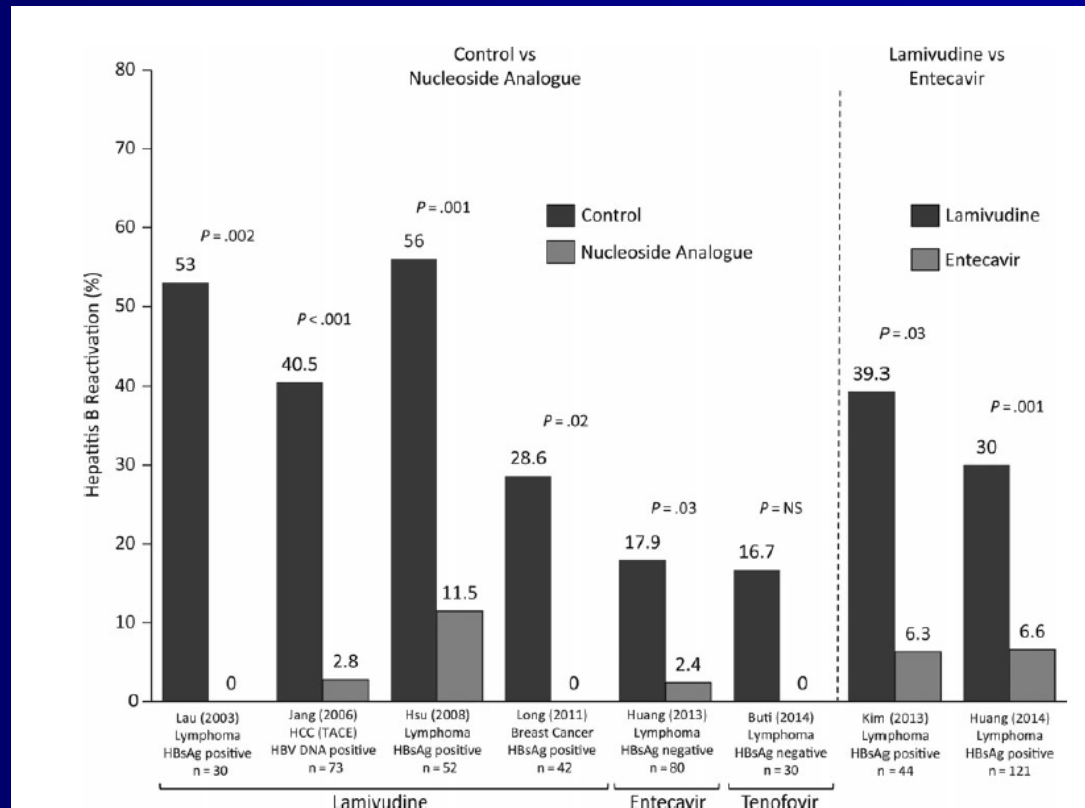


Figure 2. Prospective randomized controlled trials evaluating antiviral prophylaxis for hepatitis B virus (HBV) reactivation are shown involving a range of malignancies and mostly individuals positive for hepatitis B surface antigen [5, 13, 38–43]. Studies compared nucleoside analogue prophylaxis vs deferred approach (controls) or lamivudine vs entecavir. The higher frequency of HBV reactivation in lamivudine-treated patients on the right side of the figure most likely reflects the use of more aggressive immunosuppression in the studies by Kim [13] and Huang [43]. Rituximab was a component of chemotherapy in these 2 studies but was not incorporated into the treatment regimens on the left side of the graph. Abbreviations: HBsAg, hepatitis B surface antigen; HCC, hepatocellular carcinoma; NS, not significant; TACE, transarterial chemoembolization.

LAM vs Νεότερα, προφύλαξη

Antivirals with high barrier to resistance vs. lamivudine

		Summary of findings			Anticipated absolute effects		
Partici- pants (studies)	GRADE rating categories	With lamivudine	With entecavir	Relative effects	With lamivudine	Risk diff. with entecavir	Quality of evidence
Outcome: HBV reactivation (critical for decision making)							
121 (1 RCTs) 40 mo f/u	Impreci- sion	18/60 30%	4/61 6.6%	RR 0.22 [0.08; 0.6]	300 HBVr per 1,000	234 fewer HBVr per 1,000 [-117; -276]	⊕⊕⊕○ due to impreci- sion
Outcome: HBV hepatitis flare (critical for decision making)							
121 (1 RCTs) 40 mo f/u	Impreci- sion	8/60 13.3%	0/61 0%	RR 0.06 [0.004; 1.0]	133 flares per 1,000	125 fewer flares per 1,000 [-133; -0]	⊕⊕⊕○ due to impreci- sion
Outcome: HBV related chemotherapy disruption (critical for decision making)							
121 (1 RCTs) 40 mo f/u	Impreci- sion	11/60 18.3%	1/61 1.6%	RR 0.09 [0.01; 0.67]	183 chemo disruptions per 1,000	167 fewer per 1,000 [-60; -181]	⊕⊕⊕○ due to impreci- sion

Source: Huang et al. Presented at 2013 ASCO annual meeting. Data taken from slide set.

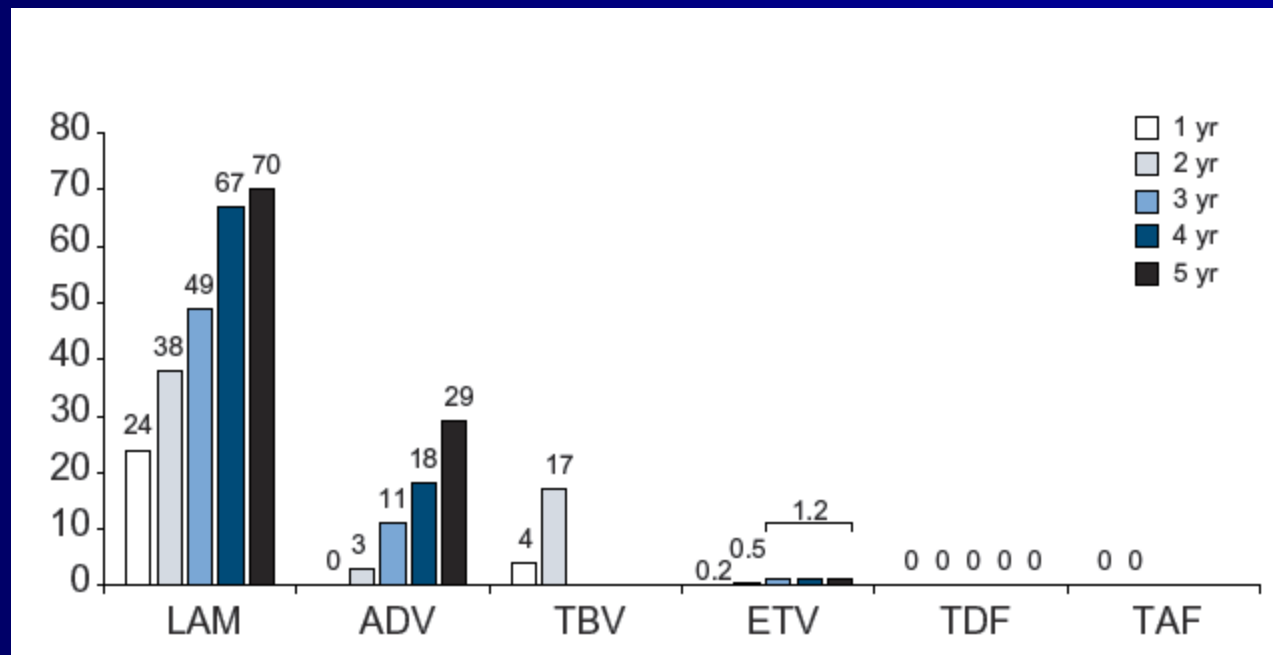
LAM vs Νεότερα σε εγκαταστημένη νόσο

Antivirals with high barrier to resistance vs. lamivudine in **established** HBV reactivation

		Summary of findings			Anticipated absolute effects		
Partici- pants (studies)	GRADE rating categories	With lamivudine	With anti- virals with high barrier	Relative effects	With lamivudine	With anti- virals with high barrier	Quality of evidence
Outcome: Failure of virologic response (critical for decision making)							
2,278 (7 RCTs) 52 weeks	Indirect- ness	533/1,106 48.2%	285/1,172 24.3%	RR 0.42 [0.3; 0.59]	482 failures per 1,000	280 fewer failures per 1,000 [-198; -337]	⊕⊕⊕○ due to indirect- ness
Outcome: viral resistance development at 5 years (critical for decision making)							
183 (1 RCT) 5 years	Indirect- ness	NR 74%	1/183 0.55% (entecavir)	RR >100	740 cases of viral resistance per 1,000	735 fewer cases per 1,000	⊕⊕⊕○ due to indirect- ness

Source: Liu et al. 2011; Woo G et al. 2010; Petersen et al. 2012; Chang TT et al. 2010; Kitrinos KM et al. 2014.

Διαφορές στην Αντίσταση



Χειρισμός σε αντίσταση

Table 7. Management of patients who develop NA resistance.

Resistance pattern	Recommended rescue strategies
LAM resistance	Switch to TDF or TAF
TBV resistance	Switch to TDF or TAF
ETV resistance	Switch to TDF or TAF
ADV resistance	If LAM-naïve: switch to ETV or TDF or TAF If LAM-resistance: switch to TDF or TAF If HBV DNA plateaus: add ETV ^{***} or switch to ETV
TDF or TAF resistance ^{**}	If LAM-naïve: switch to ETV If LAM-R: add ETV [*]
Multidrug resistance	Switch to ETV plus TDF or TAF combination

ETV, entecavir; TDF, tenofovir disoproxil fumarate; TAF, tenofovir alafenamide; LAM, lamivudine; ADV, adefovir; TBV, telbivudine.

^{*} The long-term safety of these combinations is unknown.

^{**} Not seen clinically so far; do genotyping and phenotyping in an expert laboratory to determine the cross-resistance profile.

^{***} Especially in patients with ADV resistant mutations (rA181T/V and/or rN236T) and high viral load, the response to TDF (TAF) can be protracted.

Διαφορές στην ασφάλεια

Table 5. Indications for selecting ETV or TAF over TDF.*

1. Age >60 years

2. Bone disease

Chronic steroid use or use of other medications that worsen bone density

History of fragility fracture

Osteoporosis

3. Renal alteration**

eGFR <60 ml/min/1.73 m²

Albuminuria >30 mg/24 h or moderate dipstick proteinuria

Low phosphate (<2.5 mg/dl)

Hemodialysis

* TAF should be preferred to ETV in patients with previous exposure to nucleoside analogues.

** ETV dose needs to be adjusted if eGFR <50 ml/min; no dose adjustment of TAF is required in adults or adolescents (aged at least 12 years and of at least 35 kg body weight) with estimated creatinine clearance (CrCl) ≥15 ml/min or in patients with CrCl <15 ml/min who are receiving haemodialysis.

Όχι entecavir σε προηγούμενη χορήγηση LAM!

Στρατηγική στενής παρακολούθησης (και preemptive εντεκαβίρη)

- 2009-2011, προοπτική μελέτη
- 150 λεμφώματα, anti Hbc+, R-CHOP
- **HBV DNA σε κάθε κύκλο, και μήνα για ένα έτος (!)**
- Εντεκαβίρη 0.5 σε αναζωπύρωση
- Αναζωπύρωση (>10): 10.4/ person-years
- Ηπατίτιδα (ALT $\times 3$, >100): 6.4/ person-years
- Σοβαρή (ALT >10): 4 ασθενείς
- Χωρίς διαφορά στην αντικειμενική ανταπόκριση
- Χειρότερο PFS, OS

Διάρκεια Θεραπείας, Monitoring

- **Νόσημα:** Λέμφωμα vs ΧΛΛ, ΠΜ, ΧΜΛ-TKIs
- **Θεραπεία**
- HSCT: επί μακρόν!
- Rituximab, >12 μήνες (18;)
- Μηνιαία HBV DNA, όταν χωρίς προφύλαξη!
- HBsAg;
- Σε προφυλακτική, HBV DNA στην διακοπή;

Επιδημιολογική συσχέτιση HCV και λεμφώματος

- OR: 5.7
- MZL, SMZL, DLBCL, WM, indolent;
- Αντιγονικός ερεθισμός;

Table 1. Studies Demonstrating the Epidemiologic Link Between HCV and Indolent NHL

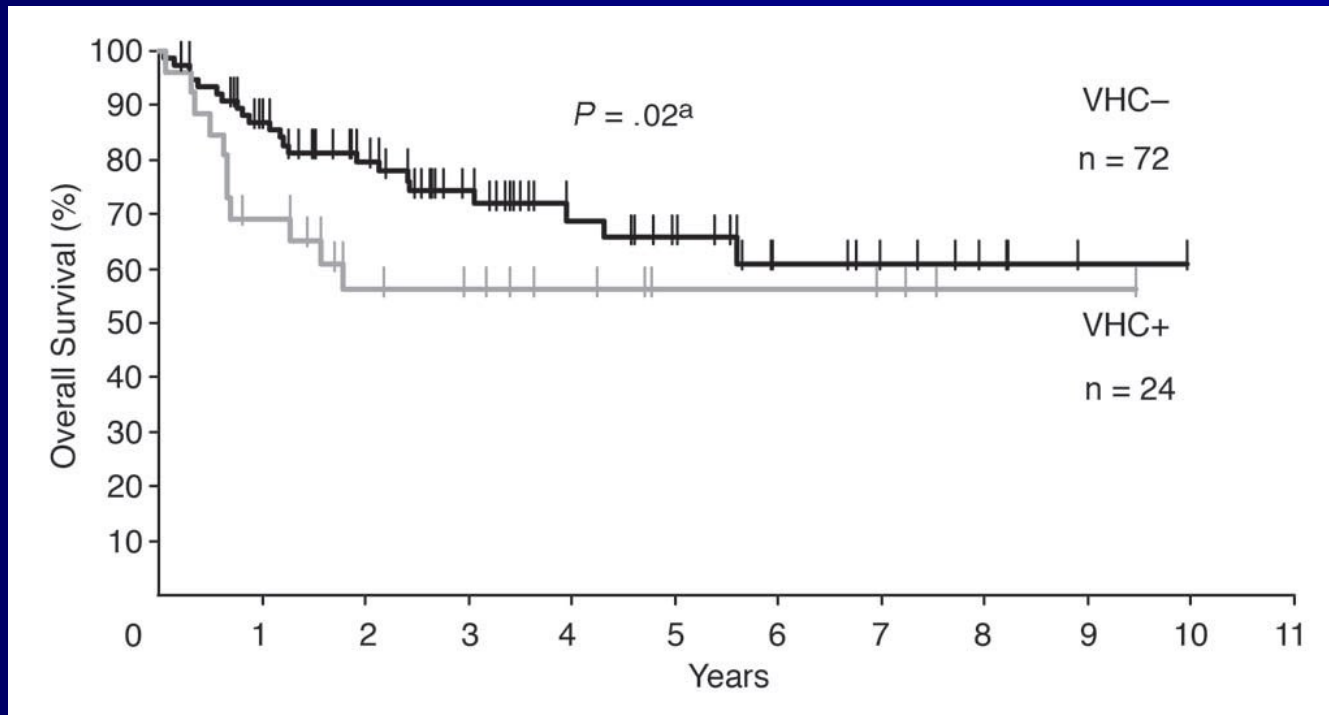
Study	Geographic Region	No. of Patients (Cases/Controls)	HCV RNA Prevalence (Cases/Controls)	Association of HCV with B-NHL by Subtype
Goldman et al. ^{26*}	Egypt	486/786	26%-48%/27%†	MZL: OR, 4.4 (95% CI, 1.8-10.6) FL: OR, 3.3 (95% CI, 1.3-8.0)
Talamini et al. ⁶³	Italy	225/504	19.6%/8.9%	Low-grade B cell: OR, 3.21 (95% CI, 1.63-6.33)‡
Mele et al. ³⁴	Italy	400/396	17.5%/5.6%	Indolent: OR, 3.2 (95% CI, 1.8-5.8)§
Morton et al. ³⁰	United States	464/534	2%/1%	FL: OR, 4.1 (95% CI, 0.8-19.4)
de Sanjose et al. ³³	Europe, North America, Australia	4,784/6,269	3.6%/2.7%	MZL: OR, 2.47 (95% CI, 1.44-4.23) LPL: OR, 2.57 (95% CI, 1.14-5.79)
Schöllkopf et al. ⁶⁴	Denmark, Sweden	2,819/1,856	2%/1%	LPL: OR, 5.2 (95% CI, 1.0-26.4)

Η ανοσοκαταστολή επιταχύνει την εξέλιξη της HCV;

Table 1 Time to develop liver cirrhosis in immunocompetent and immunosuppressed patients

Cathegory of Patients	Median/range (years)
Immunocompetent [2,3]	30/13-42
Hypogammaglobulinemia [4-6]	8.8/4.5-15
HIV-HCV co-infection [7-9]	10/6-30
Bone marrow transplantation [10,11]	10.1/1.2-24.9
Liver transplantation [12-14]	2/1-4

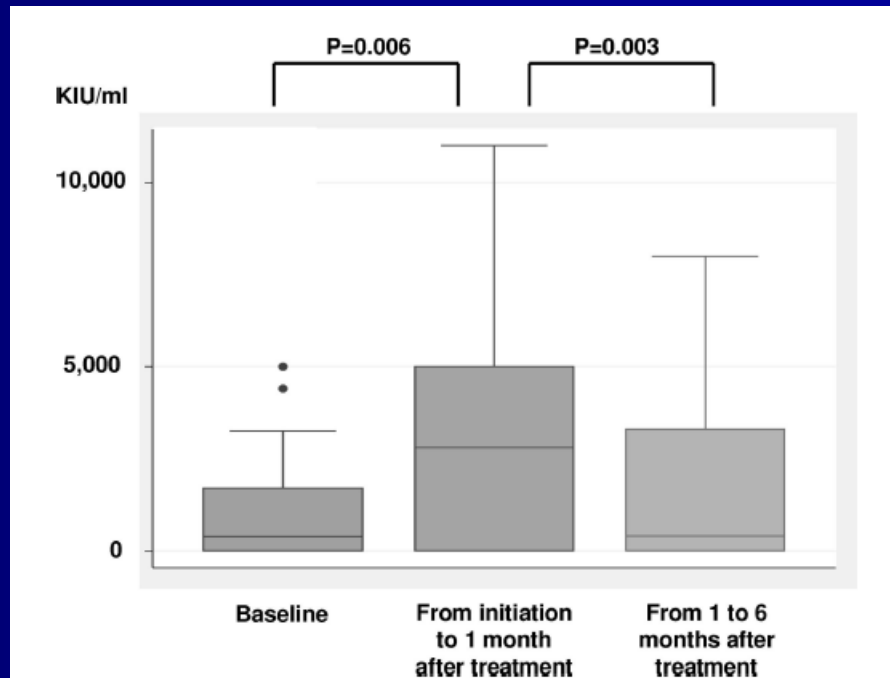
Η ηπατοξικότητα μπορεί να επιδρά στο αποτέλεσμα της θεραπείας ασθενών με λέμφωμα και ηπατίτιδα C



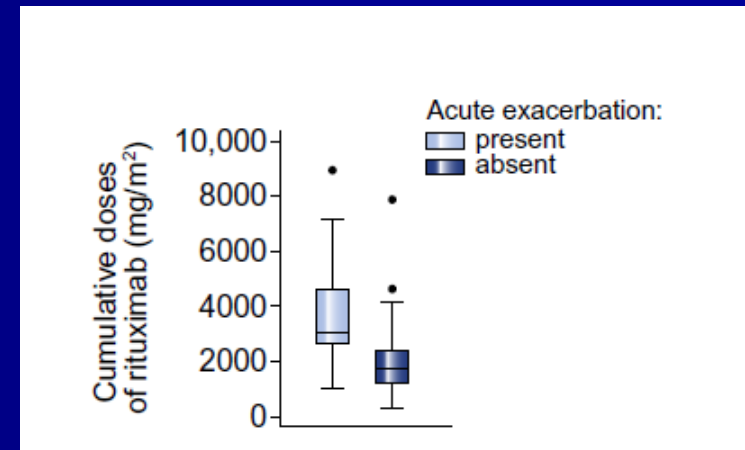
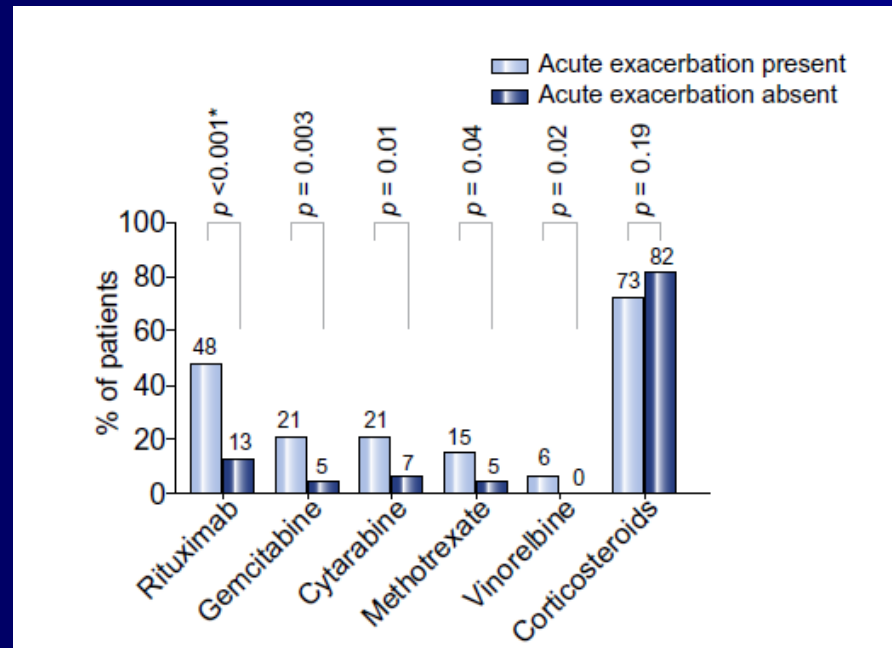
Besson, JCO 2006

Τι συμβαίνει όταν το σχήμα περιλαμβάνει rituximab;

-553 NHL, DLBCL
-131 HCV
-R CHOP
-FUP: 31-32 μήνες
-**27% vs 3%**
ηπατοτοξικότητα
-επίπεδα ALT πρό
-HR 14.72
-OS, DFS ίδια

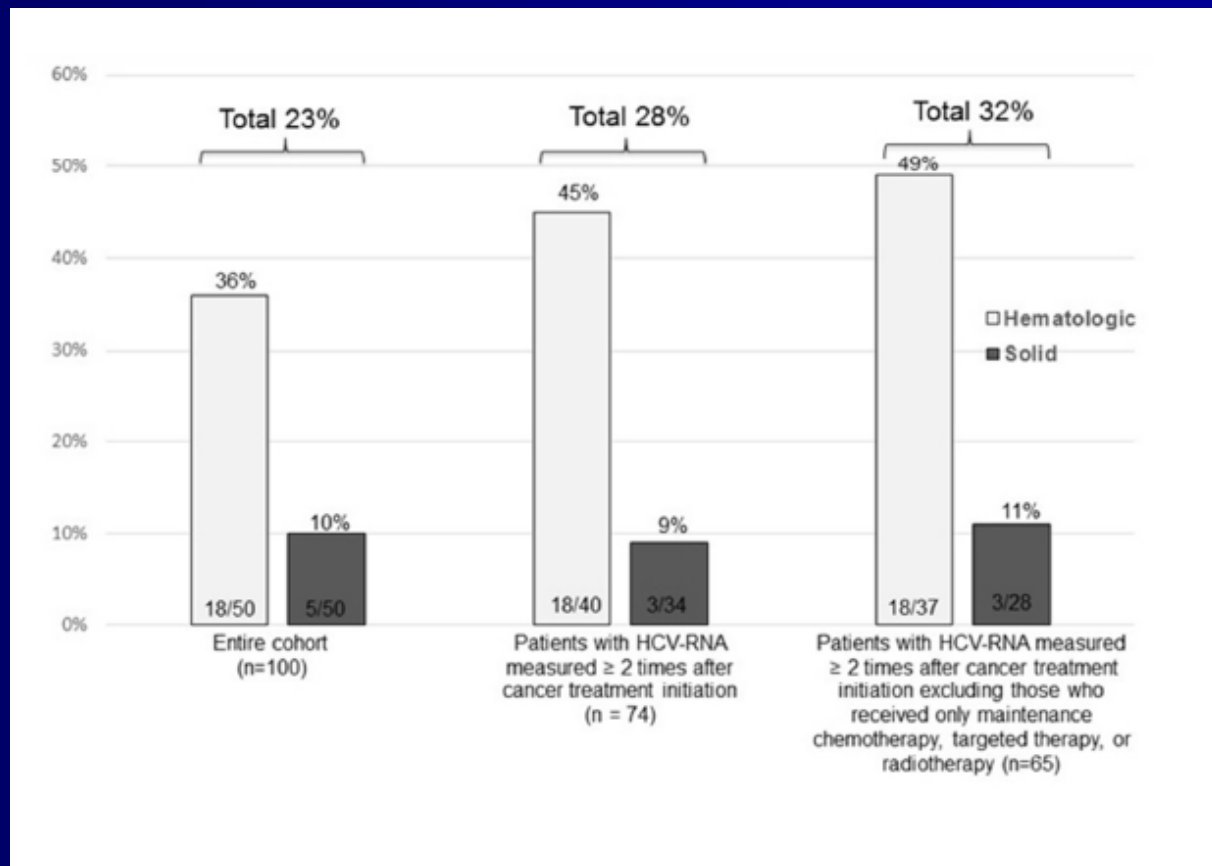


HCV αναζωπύρωση σε ασθενείς με καρκίνο (MD Anderson)



- 308 HCV pts, 11% αναζωπύρωση
- Rituximab, Αιματολογική κακοήθεια
- Διακοπές θεραπείας

HCVr: αιματολογία vs συμπαγείς όγκοι



Είναι η ηπατοτοξικότητα κλινικά σημαντική;

- Σειρά 8 ασθενών με HCV λέμφωμα και rituximab

- HCV-RNA X1.5

- 1 απειλητική για τη ζωή αναζωπύρωση (κίρρωση)

Coppola, Dig Liv Dis 2012

- 160 HCV NHL

- 28 με rituximab: 18% ηπατοτοξικότητα

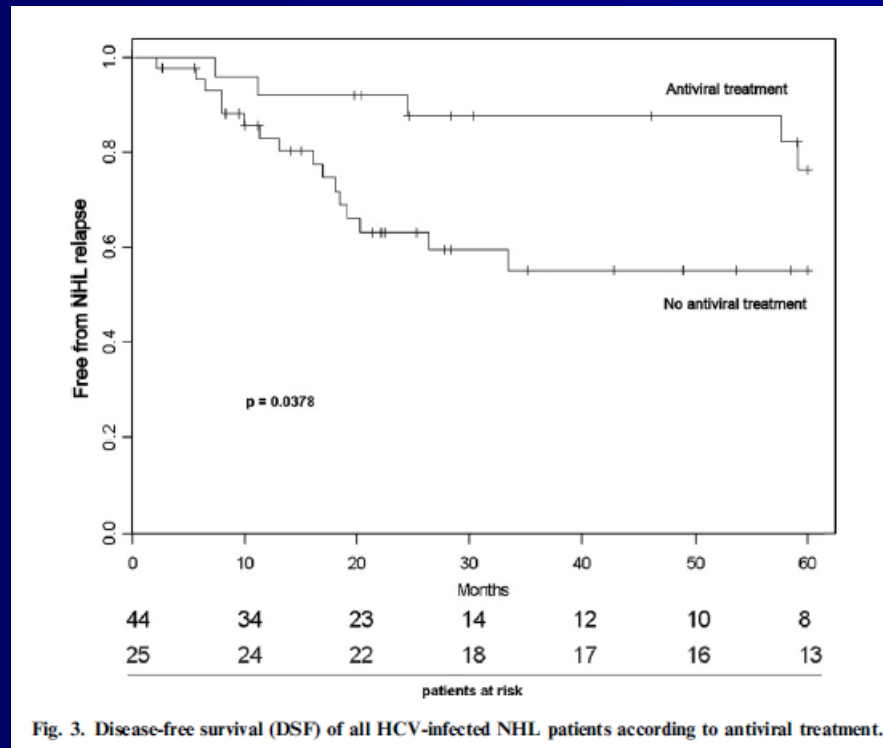
- 63% ελάττωση δόσης

- 34 δεν ολοκλήρωσαν θεραπεία

- 8 σταμάτησαν λόγω ηπατοτοξικότητας

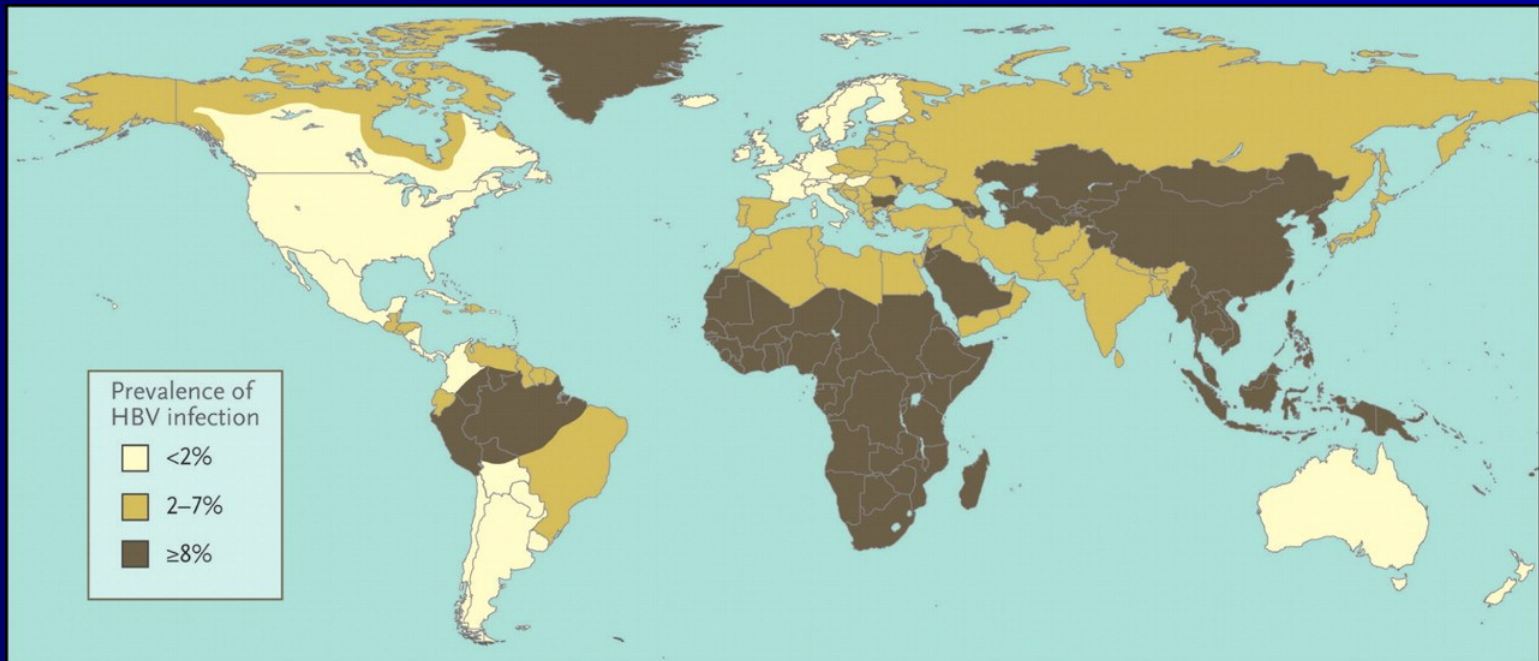
Arcaini, Am J Hematol 2010

HCV Θεραπεία μετά χημειοθεραπεία



- 343 NHL, 69 HCV, 25 HCV θεραπεία
- Όσοι είχαν ιολογική ανταπόκριση δεν υποτροπίασαν

Η σχέση κόστους αποτελεσματικότητας καθορίζεται από επιδημιολογικά και οικονομικά δεδομένα κάθε χώρας Ελλάδα;



Ελλάδα:

- HBsAg+ 5,4% (2%)
- anti HBc+ 40,0% (30%)!
- HBV Εμβολιασμός 1991

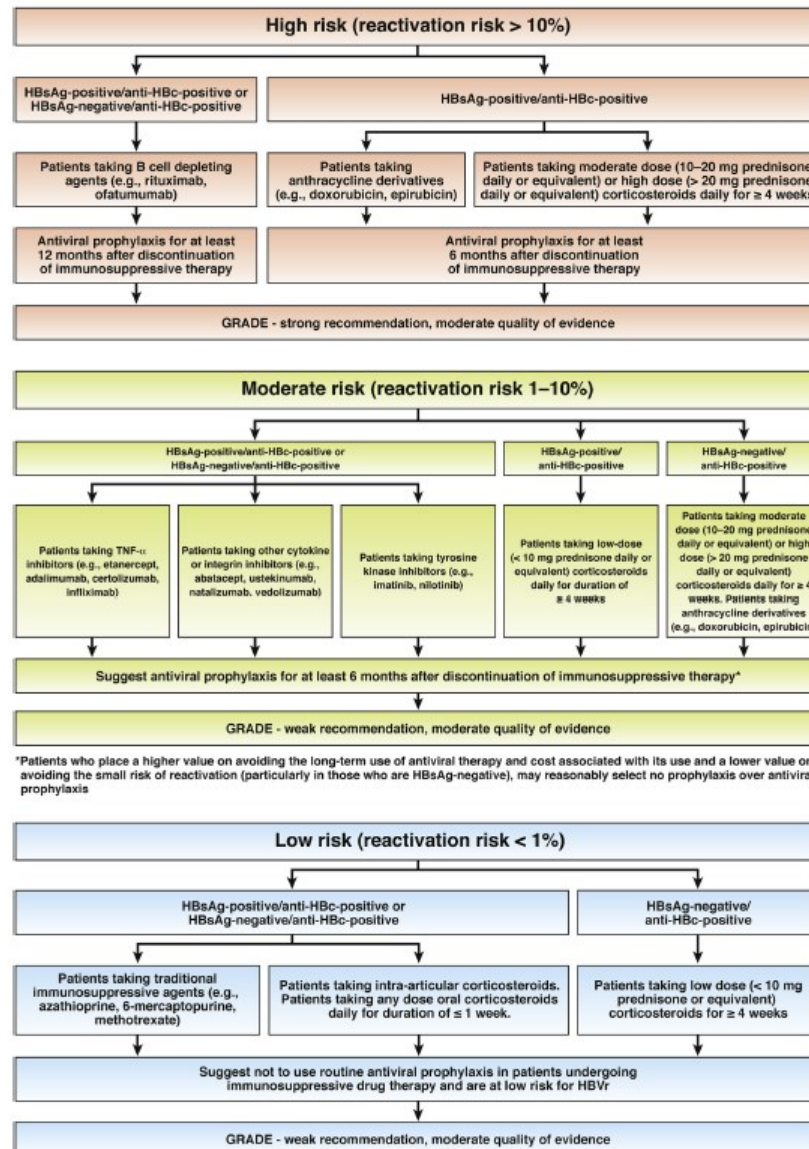
AGA αλγόριθμος

Table 1. Risk of Hepatitis B Reactivation Associated With Immunosuppressive Therapies

	Immunosuppressive therapies
Risk of reactivation in HBsAg-positive patients	
High risk of reactivation	B-cell-depleting agents including rituximab, ofatumumab, natalizumab, alemtuzumab, and ibrutinomab High-dose corticosteroids Anthracyclines including doxorubicin and epirubicin More potent TNF- α inhibitors including infliximab, adalimumab, certolizumab, and golimumab Local therapy for HCC including TACE
Moderate risk of reactivation	Systemic chemotherapy Less potent TNF- α inhibitors including etanercept Cytokine-based therapies including abatacept, ustekinumab, mogamulizumab, natalizumab, and vedolizumab Immunophilin inhibitors including cyclosporine Tyrosine-kinase inhibitors including imatinib and nilotinib Proteasome inhibitors such as bortezomib HDIs
Low risk of reactivation	Moderate-dose corticosteroids Antimetabolites, azathioprine, 6-mercaptopurine, and methotrexate Short-term low-dose corticosteroids Intra-articular steroid injections (extremely low risk)
Risk of reactivation in HBsAg-negative and anti-HBc positive patients ^a	
High risk of reactivation	B-cell-depleting agents including rituximab, ofatumumab, natalizumab, alemtuzumab, ibrutinomab
Moderate risk of reactivation	High-dose corticosteroids Anthracyclines including doxorubicin and epirubicin More potent TNF- α inhibitors including infliximab, adalimumab, certolizumab, and golimumab Systemic cancer chemotherapy including HCC Cytokine-based therapies including abatacept, ustekinumab, mogamulizumab, natalizumab, and vedolizumab
Low risk of reactivation	Immunophilin inhibitors including cyclosporine Tyrosine-kinase inhibitors including imatinib and nilotinib Proteasome inhibitors such as bortezomib HDIs Moderate- and low-dose prednisone Antimetabolites, azathioprine, 6-mercaptopurine, and methotrexate

AGA Institute Guidelines on Hepatitis B Reactivation (HBVr)

Clinical Decision Support Tool



*Patients who place a higher value on avoiding the long-term use of antiviral therapy and cost associated with its use and a lower value on avoiding the small risk of reactivation (particularly in those who are HBsAg-negative), may reasonably select no prophylaxis over antiviral prophylaxis

Αλγόριθμος!

