

Hanna Gruchot¹, Karolina Jastrzębska¹, Anna Kuźnar¹, Robert Wiraszka^{1,2}

**HEPATITIS B VIRUS REACTIVATION IN ONCOLOGY PATIENTS:
MECHANISMS, RISK STRATIFICATION, AND INTERNATIONAL GUIDELINES**

**REAKTYWACJA WIRUSA ZAPALENIA WĄTROBY TYPU B U PACJENTÓW
ONKOLOGICZNYCH: MECHANIZMY, STRATYFIKACJA RYZYKA
I MIĘDZYNARODOWE WYTYCZNE**

¹Faculty of Medical and Health Sciences, Kazimierz Pułaski University of Radom, Poland
Wydział Nauk Medycznych i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Radomski
im. Kazimierza Pułaskiego

²Oncology Outpatient Clinic, NZOZ Endomed, Poland
Poradnia Onkologiczna, NZOZ Endomed

ABSTRACT

Chronic hepatitis B virus (HBV) infection remains a major challenge in oncology because systemic anticancer treatment may trigger HBV reactivation (HBVr). This narrative review summarizes current knowledge on the incidence, mechanisms, risk factors and prevention of HBVr in patients receiving chemotherapy or other immunosuppressive regimens. HBVr occurs in approximately 20-50% of HBV-infected patients treated with cytostatics, with the highest risk in hematological malignancies and during anti-CD20 antibody therapy or allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Clinically, HBVr ranges from asymptomatic alanine aminotransferase flares to fulminant liver failure, causes treatment disruption in up to two-thirds of affected patients, and is associated with mortality of about 5%, rising to nearly 30% in hepatocellular carcinoma. The pathophysiology of HBVr involves persistence of intranuclear cccDNA, loss of T- and B-cell immune surveillance and direct pro-replicative effects of selected drugs, including strong glucocorticosteroids, TNF- α antagonists, anthracyclines, tyrosine kinase inhibitors and CAR-T-cell therapies. We compare key recommendations from European guidance (EASL) and Polish national recommendations regarding screening strategies, HBVr risk stratification, and indications for nucleos(t)ide analogue prophylaxis. Effective prevention of HBV reactivation starts with pre-treatment screening, followed by antiviral prophylaxis with high resistance barrier agents or structured virological surveillance in carefully selected clinical scenarios with feasible, reliable monitoring.

Keywords: *immunosuppression, chemotherapy, oncology patients, hepatitis B virus reactivation (HBVr), antiviral prophylaxis*

INTRODUCTION

Chronic hepatitis B virus (HBV) infection has remained a serious global health problem for years. According to WHO estimates, approximately 254 million people worldwide suffer from chronic hepatitis B, and more than one million new infections are reported each year. Mortality from hepatitis B is also high, with 1.1 million deaths from complications of hepatitis B infection reported in 2022 (1). Reactivation of chronic or occult HBV infection (OBI) is a well-documented complication of anticancer chemotherapy, which can occur during or after the chemotherapy cycle. Although this risk is highest in patients who test positive for hepatitis B surface antigen (HBsAg), reactivation of infection can also occur in patients who test negative for HBsAg. A particularly important subgroup of HBsAg-negative patients comprises those with occult HBV infection (OBI).

OBI refers to the persistence of replication-competent HBV DNA in the liver, with detectable or undetectable HBV DNA in serum, in individuals who are negative for hepatitis B surface antigen (2). In OBI, intrahepatic covalently closed circular DNA (cccDNA) persists in a low replicative state and remains under host immune control. During immunosuppressive anticancer therapy, this control may be lost, allowing renewed viral replication and HBV reactivation. This issue is particularly relevant in oncology, because patients with OBI are typically HBsAg-negative and may therefore be overlooked before treatment initiation if screening is based solely on HBsAg testing. HBsAg-negative/anti-HBc-positive (antibodies to the core antigen of HepB virus) patients remain at risk of HBV reactivation during immunosuppressive anticancer treatment and, in a proportion of cases, may subsequently develop HBV-reactivation-associated hepatitis (2,3). Therefore, recognition of OBI is important for pre-treatment screening, risk stratification, and decisions regarding antiviral prophylaxis or close virological monitoring.

The rate of HBV reactivation in patients treated with cytostatics varies in the literature and ranges from 20 to 50% (4). It should be noted that the risk of HBV reactivation depends on the type of cancer and the intensity of treatment. The highest reactivation rate occurs in hematological malignancies, especially in lymphomas, while in solid tumors the risk is significantly lower (4,5).

THE EPIDEMIOLOGICAL SITUATION OF HBV IN POLAND AND ITS CONTEMPORARY CLINICAL IMPLICATIONS

Analysis of epidemiological trends indicates that in the 1980s, Poland faced an exceptionally high incidence of hepatitis B. As noted by Wiesław Magdzik, incidence rates

during this period were among the highest in Europe, resulting from, among other factors, the systemic conditions of the healthcare system at the time and limited access to vaccinations, which were only introduced in 1989 (6).

The legacy of this epidemiologically unfavorable period is currently a significant population of patients with a serological profile of past infection (anti-HBc positive, HBsAg negative, with or without detectable HBV DNA). This condition predisposes individuals to occult hepatitis B infection (OBI).

Contemporary epidemiological data confirm that this issue largely affects individuals born before the introduction of universal vaccination. In 2021, the highest rate of new HBV diagnoses in Poland (9.48/100,000) was recorded in the 30-34 age group. The high detection rate in this cohort, particularly among women (9.85/100,000), is a result of mandatory screening conducted during pregnancy.

Although systematic prophylaxis has led to the elimination of acute cases among individuals up to 28 years of age, the decline in the percentage of children vaccinated with three doses – dropping to 89.3% in 2021 – is a concerning phenomenon (7). From a clinical perspective, OBI poses a significant threat due to the risk of viral reactivation, which is particularly dangerous for patients undergoing intensive chemotherapy or immunosuppressive treatment. It is estimated that the global prevalence of OBI in the general population is approximately 3.8%. In high-risk groups, such as children born to HBV-infected mothers, this rate increases to 6.4%, and it reaches 6.6% in the HBsAg-negative but anti-HBc-positive population. Furthermore, OBI is recognized as an independent risk factor for the development of hepatocellular carcinoma in adults. Given that only approximately 30% of children exposed to HBV perinatally never develop OBI, monitoring HBV DNA levels in at-risk groups remains crucial, regardless of their serological status (7).

Clinical consequences of HBV reactivation. HBV reactivation in cancer patients can range from completely asymptomatic increases in aminotransferase activity to severe hepatitis with liver failure resulting in the death of the patient (4, 8). The overall mortality rate associated with hepatitis B virus reactivation is approximately 5%, but in patients with hepatocellular carcinoma it reaches approximately 30% (9,10). In patients with newly diagnosed hepatitis B virus associated hepatitis, fulminant liver failure developed in 38% of individuals (11).

Most often, HBV reactivation manifests itself as a sudden ≥ 10 -fold increase in HBV DNA levels and an increase in alanine aminotransferase (ALT) above three times the upper limit of normal or an absolute increase in ALT of more than 100 IU/L(4,8,12). When diagnosing HBV reactivation, other possible causes of an increase in these biochemical markers should be

considered, including liver damage caused by chemotherapy, presence of cancer metastases to the liver and viral infections particularly hepatitis A virus (HAV), hepatitis E virus (HEV), hepatitis C virus (HCV), and cytomegalovirus (CMV) (4,13). An important clinical consequence of HBV reactivation is the disruption of continuity of cancer treatment. The occurrence of HBV reactivation usually forces the interruption or postponement of subsequent cycles of chemotherapy until the hepatitis is controlled. Disruption of chemotherapy occurred in 68-71% of patients, compared to 19-33% of patients without HBV reactivation. Such an unplanned interruption creates a risk of tumor progression and loss of the benefits of cancer treatment (8,10).

WHY ARE CANCER PATIENTS PARTICULARLY VULNERABLE TO HBV REACTIVATION?

This is because high doses of chemotherapy, immunotherapy, or radiotherapy suppress the body's immune surveillance of the virus. HBV remains in hepatocytes in the form of stable cccDNA, and in the event of immunosuppression resulting from cancer treatment, the virus can resume replication (14,15). Anti-CD20 antibody therapy and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation carry the highest risk of HBV reactivation (15). After allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, the incidence of reactivation reaches 14-78%, and the mortality rate without antiviral prophylaxis is 5-22% (16). Other drugs associated with a high or moderate risk of HBV reactivation include anthracyclines, tyrosine kinase inhibitors, long-term steroid therapy, and CAR-T immunotherapy (15).

EVIDENCE GAP AND CONTRADICTIONS IN CURRENT RECOMMENDATIONS

Inconsistent guidelines. International gastroenterology societies have not adopted a uniform definition of HBV reactivation. No consistent criterion for HBV DNA increase has been established among different scientific societies that would allow for the diagnosis of reactivation of infection. The literature often assumes that this increase must be at least logarithmic or a hundredfold (17). The lack of standardization makes it difficult to combine study results and compare the effectiveness of preventive interventions. An analysis of a multicenter retrospective study of patients treated with rituximab between 2000 and 2021 shows how the lack of uniform, clearly enforced recommendations translates into everyday clinical practice. Although all guidelines recommend testing for both HBsAg and anti-HBc antibodies prior to high-risk therapy, only 46% of patients were tested correctly. This is even more evident when comparing different types of centers: in academic hospitals, the percentage of correct screening was 65%, while in non-academic hospitals it was only 32% (18).

SCREENING BEFORE CHEMOTHERAPY – A UNIVERSAL STRATEGY OR A RISK-ADAPTED ONE?

One of the widely debated issues in the prevention of HBV reactivation remains whether all patients starting chemotherapy should be screened for HBV, or only selected high-risk groups. The universal approach involves testing for HBsAg and anti-HBc antibodies in every oncology patient before administering the first dose of cytostatics (19). The risk-adapted approach recommends testing only those who meet specific criteria for moderate or high risk and who will undergo immunosuppressive therapy. The risk-adapted strategy discourages routine HBV screening in low-risk patients, as there is currently no clinical evidence to support the benefits of such screening in this population (20).

BIOLOGICAL MECHANISMS LEADING TO HBV REACTIVATION

HBV reactivation is a multifactorial phenomenon. It results from interactions between virus forms that have survived in hepatocytes, pharmacological or disease-related immune suppression, and direct stimulation of virus replication by certain drugs.

Persistent presence of cccDNA in hepatocytes. After binding to the NTCP receptor on the surface of the hepatocyte, the HBV particle enters the nucleus, where its "relaxed" partially double-stranded DNA (rcDNA) is repaired by host proteins and chromatinized, resulting in the formation of covalently closed circular DNA (cccDNA), which is the template for all viral mRNAs (21). cccDNA remains extremely stable in the nucleus of the infected hepatocyte, which is why chronic hepatitis B is difficult to cure and the virus easily recurs after discontinuation of therapy (22). The pool of cccDNA in hepatocytes forms a permanent reservoir of the virus, which is extremely resistant to the body's immune mechanisms. In addition, HBV uses the replication apparatus of the infected cell to pass its viral DNA on to subsequent generations of hepatocytes (22). The authors of the article emphasize that this latent infection can become active, especially during immunosuppressive therapy (e.g., with drugs that disrupt B-cell immunity). Then, the loss of immune surveillance allows cccDNA to resume transcription, leading to a sudden increase in viremia and clinical reactivation of HBV (21).

The role of T/B cell immune surveillance. Maintaining HBV in a "dormant" state depends on cytotoxic CD8⁺ T lymphocytes and an adequate pool of B cells producing protective anti-HBs antibodies. HBV-specific T lymphocytes eliminate infected cells through cytotoxic mechanisms or inhibit viral replication through non-cytotoxic, cytokine-dependent pathways, mainly interferons. Activated B lymphocytes produce neutralizing antibodies that remove circulating viral particles and further limit the spread of HBV infection (23).

THE EFFECT OF IMMUNOCHEMOTHERAPY

B-cell depletion (rituximab, obinutuzumab). Anti-CD20 antibodies remove B lymphocytes for up to several months. Rituximab causes profound and prolonged B lymphopenia, removing circulating anti-HBs antibodies for up to 9 months, paving the way for HBV to replicate again. Rituximab disrupts cell signaling, leading to the death of cancerous B lymphocytes. It also activates complement-dependent cytotoxicity and induces antibody-dependent cellular cytotoxicity involving macrophages, NK cells, and granulocytes (24). Reactivation of HBV infection during rituximab treatment may occur in up to 35% of patients treated with this drug (25). Obinutuzumab (another anti-CD20 drug), like rituximab, has been registered by the FDA with a "high risk of HBVr" annotation (24).

Strong glucocorticosteroids and TNF- α blockade. Glucocorticosteroids enhance HBV replication by impairing the cytotoxic function of T lymphocytes and activate the HBV genome by directly binding to the glucocorticoid response element (GRE) (24). Doses ≥ 20 mg of prednisone administered for ≥ 4 weeks are classified as carrying a high risk of HBVr, and doses of 10-20 mg used for the same period are classified as carrying a moderate risk of HBVr (24,26). TNF inhibits hepatitis virus replication and stimulates the response of HBV-specific T lymphocytes, which allows the virus to be removed from infected hepatocytes. TNF- α antagonists used in oncology abolish the antiviral effect of TNF, triggering HBV replication (24).

Anthracyclines (doxorubicin). Anthracyclines are also worth noting, as studies show that during doxorubicin therapy, HBV infection is reactivated in up to half of patients. This mechanism is associated with increased expression of the cell cycle regulator p21, which enhances HBV transcription and leads to increased viral replication (26,27).

HBV REACTIVATION RISK CLASSES ACCORDING TO TREATMENT REGIMEN

Table 1 lists the most commonly used groups of drugs/procedures in oncology and hematology, together with the risk of HBV reactivation assigned by the American Gastroenterological Association (AGA) 2025 guidelines. The classification is two-tiered: separately for HBsAg-positive patients and for patients with a history of HBV (HBsAg-negative, anti-HBc positive). There are three levels of HBV reactivation risk: high ($> 10\%$), moderate (1-10%), low ($< 1\%$) (28).

RECOMMENDATIONS OF THE POLISH HBV EXPERT GROUP

The epidemiological situation in Poland exhibits distinct characteristics compared to other European countries, which served as the rationale for the 2018 development of local guidelines for the treatment of chronic hepatitis B. According to the Polish HBV Expert Group guidelines, patient eligibility for treatment requires confirmation of HBsAg persistence for at least six months, alongside the simultaneous fulfillment of two out of the three following criteria:

1. HBV DNA levels exceeding 2000 IU/ml;
2. Alanine aminotransferase (ALT) activity exceeding the upper limit of normal (ULN);
3. Advanced liver fibrosis, confirmed via histological examination of a biopsy specimen or elastography.

It is important to highlight a specific group of HBeAg-positive patients who do not require the initiation of pharmacotherapy. This applies to young individuals (under 30 years of age) in the high-replication phase who present with no clinical features of liver disease and have no significant family history of hepatocellular carcinoma (HCC) (29).

The selection of first-line agents in the Polish recommendations remains consistent with international guidelines. Standard therapy comprises pegylated interferon alfa-2a (PEG-IFN- α 2a) and nucleoside/nucleotide analogues (NA): entecavir (ETV), tenofovir disoproxil fumarate (TDF), or tenofovir alafenamide (TAF). It is noteworthy that in the Polish clinical setting, PEG-IFN- α 2a exhibits high efficacy, which is attributed to the predominance of HBV genotype A (detected in over 70% of infected patients). The standard duration of PEG-IFN- α 2a therapy, excluding strictly defined indications, is 48 weeks. Treatment success is defined as achieving HBV DNA levels below 2000 IU/ml upon completion of the full therapeutic cycle (29).

To monitor clinical status and evaluate potential eligibility for nucleoside/nucleotide analogue (NA) therapy, patients should undergo follow-up assessments every six months. This protocol includes the measurement of ALT activity, as well as HBV DNA and HBsAg levels. If an increase in ALT activity and/or an elevation in HBV DNA viral load is detected, the patient is eligible for the initiation of pharmacotherapy (NAs). It should be noted that in such cases, re-initiation of interferon (IFN) therapy is not recommended (29).

In contrast to IFN therapy, the definitive duration for NA treatment has not been unequivocally established and depends on the virological and serological response. It is

generally accepted that discontinuation of NA administration may be considered following the achievement of sustained HBeAg seroconversion (loss of HBeAg and the appearance of anti-HBe antibodies) persisting for at least 12 months, provided that normal ALT activity is maintained and HBV DNA levels remain below 2000 IU/ml (29).

The Polish guidelines account for special clinical situations that require an individualized therapeutic regimen or modifications to standard management. These groups include:

- Patients with a suboptimal response to previous antiviral therapy;
- Individuals with advanced liver cirrhosis and patients diagnosed with hepatocellular carcinoma (HCC);
- Patients with acute hepatitis B presenting with a severe or fulminant course;
- The pediatric population;
- Women planning pregnancy and pregnant patients (prevention of vertical transmission).

According to the Polish working group recommendations for prevention of HBV reactivation, all patients who are potential candidates for oncological therapies that increase the risk of HBV reactivation should be tested for hepatitis B virus infection markers before starting treatment, including HBsAg, total anti-HBc, anti-HBs and HBV DNA if HBsAg is detectable. The authors of the guidelines distinguish several basic courses of action aimed at reducing the risk of HBV reactivation in patients undergoing immunosuppressive treatment. These approaches include the implementation of pharmacological prophylaxis with nucleoside or nucleotide analogues (NA), close monitoring of patients without routine antiviral prophylaxis, and qualification for hepatitis B vaccination. Detailed procedures depending on the patient's serological status are presented in the Table 2 (30).

The guidelines also draw attention to the management of patients undergoing autologous or allogeneic HSCT, as this is a high-risk group for HBV reactivation. Antiviral prophylaxis with entecavir or lamivudine is implemented in patients undergoing autologous or allogeneic HSCT in three key situations. Firstly, in all HBsAg-positive patients, regardless of HBV viremia. Antiviral therapy should then be started at least one week before transplantation and continued for at least one year after the end of immunosuppression. Secondly, in anti-HBc-positive patients after HBV infection, antiviral prophylaxis is recommended for at least 18 months after the end of immunosuppression, preferably until immunity is restored ($CD4^+ > 200-400/mm^3$), and long-term monitoring of HBV DNA is recommended after the end of prophylaxis. Prophylaxis is also recommended when the recipient receives allo-HSCT from an

anti-HBc-positive donor. At the same time, regardless of pharmacoprophylaxis, patients undergoing HSCT should be vaccinated against HBV and their anti-HBs titre should be monitored (30).

DRUG PROGRAM PREVENTING HBV REACTIVATION

Based on Polish guidelines for the prevention of HBV reactivation, drug program B.106 was developed to reduce the risk of HBV reactivation in patients at risk of immunosuppression, including cancer patients. The most important information about the drug program is provided in the Table 3 (31).

ROLE OF QUANTITATIVE HBV DNA TESTING (QPCR) IN THE DIAGNOSIS AND MONITORING OF HBV REACTIVATION

Quantitative HBV DNA measurement by qPCR is a key tool in the diagnosis and monitoring of HBV reactivation because, according to the European Association for the Study of the Liver (EASL) definition, HBV reactivation refers to a sudden increase in viral replication and is most commonly identified by the reappearance of HBV DNA above 100 IU/mL or HBsAg in individuals in whom these markers were previously undetectable, or by at least a tenfold increase in HBV DNA levels compared with baseline. This means that quantitative HBV DNA testing is not merely an auxiliary tool, but rather a fundamental definitional component of reactivation. In clinical practice, this assay enables identification of patients with ongoing or renewed viral replication before immunosuppressive therapy, thereby contributing to baseline risk stratification and selection of antiviral prophylaxis (32).

According to the latest EASL guidance, baseline HBV DNA testing is particularly important in HBsAg-negative, anti-HBc-positive individuals in order to exclude active viral replication before immunosuppressive therapy is started. The guidelines further state that HBV reactivation risk assessment should be based not only on serological markers, but also on HBV DNA status and the type and intensity of the planned immunosuppressive regimen (32). Quantitative HBV DNA monitoring also has a practical role during follow-up. EASL recommends that HBsAg-positive patients at low risk who are not given prophylaxis should undergo HBV DNA monitoring at least every 3 months, while HBsAg-negative, anti-HBc-positive, HBV DNA-negative individuals receiving moderate- or low-risk immunosuppressive regimens should be monitored with HBsAg and/or HBV DNA every 3 months. These recommendations highlight qPCR as a key tool for close virological surveillance and timely identification of HBV reactivation in patients who are not receiving universal prophylaxis (32).

PRACTICAL DIFFERENCES BETWEEN GUIDELINES FOR ANTIVIRAL PROPHYLAXIS OF HBV REACTIVATION

Practical difference between guidelines is that the Polish recommendations are generally more prophylaxis-forward, while EASL recommendations are more risk-stratified and monitoring-dependent. Under EASL, prophylaxis may be omitted in selected low-risk situations only if structured virological surveillance is guaranteed with prophylaxis preferred when reliable monitoring cannot be ensured. In contrast, Polish recommendations lower the threshold to treat by stating that HBsAg-positive patients with detectable HBV DNA should receive prophylaxis regardless of reactivation risk category, which in practice can lead to more frequent initiation of antivirals. The recommended prophylaxis duration after finishing immunosuppression differs. EASL typically supports continuation of prophylaxis 6-12 months post-therapy which can be extended to ≥ 18 months only in the highest risk settings, while the Polish Working Group generally recommends prophylaxis throughout treatment and ≥ 18 months after completion, implying longer antiviral exposure, more follow-up time, and potentially higher resource use, but also broader protection against late HBVr (29,30,32). Key recommendations of EASL 2025 regarding HBV reactivation in cancer patients treated with chemotherapy (32) are presented in Table 4.

CONCLUSIONS

Hepatitis B virus reactivation should be regarded as a predictable and largely preventable complication of systemic anticancer therapy in patients with current or past HBV infection. The core preventive approach includes screening before immunosuppression, followed by either antiviral prophylaxis with high resistance barrier agents or structured virological surveillance when prophylaxis is not routinely indicated and reliable monitoring can be ensured. Existing guidelines offer a useful framework for prevention of HBV reactivation, although they differ in definitions and recommended strategies. Therefore, local protocols should clearly indicate which recommendations are adopted and adapt them to the realities of everyday clinical practice. A pragmatic, risk-based approach that combines the patient's HBV serological profile, baseline viral replication, and the type and intensity of planned oncological therapy may facilitate individualized decision-making while preserving continuity of cancer treatment. Further research is required, particularly in patients receiving novel targeted and cellular therapies; until such data are available, clinicians should apply current guidance with caution and regularly reassess HBV-related risk as treatment plans evolve.

REFERENCES

1. World Health Organization. Hepatitis B. Geneva: World Health Organization; 2025 [cited 2026 Mar 23]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
2. Saitta C, Pollicino T, Raimondo G. Occult Hepatitis B Virus infection: An Update. *Viruses*. 2022;14(7):1504. doi:10.3390/v14071504.
3. Anvari S, Tsoi K. Hepatitis B Virus Reactivation with Immunosuppression: A Hidden Threat? *J Clin Med*. 2024;13(2):393. doi:10.3390/jcm13020393.
4. Kim HY, Kim W. Chemotherapy-related reactivation of hepatitis B infection: updates in 2013. *World J Gastroenterol*. 2014;20(40):14581-14588. doi:10.3748/wjg.v20.i40.14581
5. Yeo W, Chan PK, Zhong S, Ho WM, Steinberg JL, Tam JS, et al. Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: a prospective study of 626 patients with identification of risk factors. *J Med Virol*. 2000;62(3):299-307. doi:10.1002/1096-9071(200011)62:3<299::aid-jmv1>3.0.co;2-0.
6. Magdzik W. Hepatitis B epidemiology in Poland, Central and Eastern Europe and the Newly Independent States. *Vaccine*. 2000 Feb 18;18 Suppl 1:S13-6. doi: 10.1016/S0264-410X(99)00454-5.
7. Pawlowska M. Hepatitis B virus infections in pregnant women and children in the era of HBV elimination. *Clin Exp Hepatol*. 2024;10(4):227-231. doi: 10.5114/ceh.2024.145364.
8. Yeo W, Zee B, Zhong S, Chan PK, Wong WL, Ho WM, et al. Comprehensive analysis of risk factors associating with Hepatitis B virus (HBV) reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Br J Cancer*. 2004;90(7):1306-1311. doi:10.1038/sj.bjc.6601699.
9. Yeo W, Lam KC, Zee B, Chan PS, Mo FK, Ho WM et al. Hepatitis B reactivation in patients with hepatocellular carcinoma undergoing systemic chemotherapy. *Annals of Oncology*. 2004 Jan 1;15:1661-1666. doi: 10.1093/annonc/mdh430.
10. Huang YW, Chung RT. Management of hepatitis B reactivation in patients receiving cancer chemotherapy. *Ther Adv Gastroenterol*. 2012;5(5):359-370. doi:10.1177/1756283X12450245.

11. Hui CK, Cheung WW, Zhang HY, Au WY, Yueng YH, Leung AY, et al. Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Gastroenterology*. 2006;131(1):59-68.doi:10.1053/j.gastro.2006.04.015.
12. Yeo W, Johnson P. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. *Hepatology*. 2006 Feb 1;43:209-220. doi: 10.1002/hep.21051
13. Jeong CY, Choi GH, Jang ES, Kim YS, Lee YJ, Kim IH, et al. Etiology and clinical characteristics of acute viral hepatitis in South Korea during 2020-2021: a prospective multicenter study. *Sci Rep*. 2023;13(1):14271. doi:10.1038/s41598-023-40775-5.
14. Savaliya BP, Shekouhi R, Mubarak F, Manaise HK, Jimenez PB, Kowkabany G, et al. Risk of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing treatment with tyrosine kinase-inhibitors. *World J Gastroenterol*. 2024;30(24):3052-3058. doi:10.3748/wjg.v30.i24.3052.
15. Anvari S, Tsoi K. Hepatitis B Virus Reactivation with Immunosuppression: A Hidden Threat? *J Clin Med*. 2024;13(2):393. doi:10.3390/jcm13020393.
16. Gentile G, Antonelli G. HBV reactivation in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a narrative review. *Viruses*. 2019;11(11):1049. doi:10.3390/v11111049.
17. Perrillo R. Overview of Hepatitis B Virus Reactivation. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2021;17(7):336-339.
18. Brakenhoff SM, Hoekstra R, Honkoop P, Roomer R, den Hollander JG, Bezemer G, et al. Patients treated with rituximab are poorly screened for hepatitis B infection: Data from a low-incidence country. *European Journal of Internal Medicine*. 2023 Feb;108:68-73. Epub 2022 Nov 30. doi: 10.1016/j.ejim.2022.11.024
19. Hwang JP, Feld JJ, Hammond SP, Wang SH, Alston-Johnson DE, Cryer DR, et al. Hepatitis B virus screening and management for patients with cancer prior to therapy: ASCO provisional clinical opinion update. *J Clin Oncol*. 2020;38(31):3698-3715. doi:10.1200/JCO.20.01757.
20. Leber K, Otten HJMMB, Brandjes DPM, Claassen MAA, Lauw FN. Clinical practice of hepatitis B screening in patients starting with chemotherapy: a survey among Dutch oncologists. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2021;30(6):e13495. doi:10.1111/ecc.13495.
21. Georgi C, D'Souza S, Osiowy C, Coffin CS, Cooper CL. Chronic hepatitis B virus persistence: Mechanisms, consequences and implications for achieving cure. *Ann Hepatol*. 2025;30(2):101938. doi:10.1016/j.aohep.2025.101938.

22. Tsai KN, Kuo CF, Ou JJ. Mechanisms of Hepatitis B Virus Persistence. *Trends Microbiol.* 2018;26(1):33-42. doi:10.1016/j.tim.2017.07.006.
23. Loomba R, Liang TJ. Hepatitis B Reactivation Associated With Immune Suppressive and Biological Modifier Therapies: Current Concepts, Management Strategies, and Future Directions. *Gastroenterology.* 2017;152(6):1297-1309. doi:10.1053/j.gastro.2017.02.009.
24. Smalls DJ, Kiger RE, Norris LB, Bennett CL, Love BL. Hepatitis B virus reactivation: Risk factors and current management strategies. *Pharmacotherapy.* 2019;39(12):1190-1203. doi:10.1002/phar.2340.
25. Villadolid J, Laplant KD, Markham MJ, Nelson DR, George TJ Jr. Hepatitis B reactivation and rituximab in the oncology practice. *Oncologist.* 2010;15(10):1113-1121. doi:10.1634/theoncologist.2010-0106.
26. Pattullo V. Prevention of Hepatitis B reactivation in the setting of immunosuppression. *Clin Mol Hepatol.* 2016;22(2):219-237. doi:10.3350/cmh.2016.0024.
27. Chen YF, Chong CL, Wu YC, et al. Doxorubicin Activates Hepatitis B Virus Replication by Elevation of p21 (Waf1/Cip1) and C/EBP α Expression. *PLoS One.* 2015;10(6):e0131743. Published 2015 Jun 29. doi:10.1371/journal.pone.0131743
28. Ali FS, Nguyen MH, Hernaez R, Huang DQ, Wilder J, Piscoya A, et al. AGA Clinical Practice Guideline on the Prevention and Treatment of Hepatitis B Virus Reactivation in At-risk individuals. *Gastroenterology.* 2025;168(2):267-284. doi:10.1053/j.gastro.2024.11.008.
29. Flisiak R, Halota W, Jaroszewicz J, Juszczak J, Małkowski P, Pawłowska M, et al. Zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów HBV dotyczące leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B w 2018 roku. *Hepatologia.* 2018;18:10-21.
30. Pawłowska M, Flisiak R, Gil L, Horban A, Hus I, Jaroszewicz J et al. Prophylaxis of hepatitis B virus (HBV) infection reactivation – recommendations of the Working Group for prevention of HBV reactivation. *Clinical and Experimental Hepatology.* 2019;5(3):195-202. doi:10.5114/ceh.2019.87631.
31. Ministerstwo Zdrowia. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r. [Internet]. Warszawa: Ministerstwo Zdrowia; 2020 [cited 2026 Jan 15]. Available from: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-lutego->

2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marca-2020-r

32. European Association for the Study of the Liver.EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2025 Aug;83(2):502-583. doi: 10.1016/j.jhep.2025.03.018.

Received: 30.11.2025

Accepted for publication: 27.04.2026

Otrzymano: 30.11.2025 r.

Zaakceptowano do publikacji: 27.04.2026 r.

Address for correspondence:

Adres do korespondencji:

Hanna Gruchot

Wydział Nauk Medycznych i Nauk o Zdrowiu,

Uniwersytet Radomski im. Kazimierza Pułaskiego

email: hanna.gruchot.edu@gmail.com

Table 1. HBV reactivation risk classes according to treatment regimen (28)

Tabela 1. Klasy ryzyka reaktywacji HBV w zależności od schematu leczenia (28)

HBsAg-positive	Low risk (< 1%)	Moderate (1-10%)	High (>10%)
Medications/procedures	• Short-term (≤ 1 week) glucocorticoid therapy • Intra-articular steroids	• Anti-T-cell therapy • Long-term glucocorticosteroid therapy (≥ 4 weeks, low dose)	• Anthracycline derivativess • Anti-TNF therapy • Anti-IL-6 therapy • B cell-depleting agents • CAR-T cell therapy • Cytokine/integrin inhibitors • TACE • TKI therapy • JAK inhibitor therapy • HCV co-infection undergoing DAA therapy • Corticosteroid therapy ≥ 4 weeks with moderate/high doses
HBsAg negative, anti-HBc positive	Low risk (< 1%)	Moderate (1–10%)	High (>10%)
Medications/procedures	• Immune checkpoint inhibitors • Anti-TNF • HCV coinfection during DAA • Steroids ≥ 4 weeks, low dose • Intra-articular steroids	• Anthracyclines • Anti-IL-6 • Anti-T-cell therapy • CAR-T cell therapy • Cytokine/integrin inhibitors • TKI / JAK inhibitor therapy • TACE • Steroids ≥ 4 weeks, medium/high dose	• B cell-depleting agents

Table 2. Course of action in patients undergoing immunosuppressive treatment based on serological status (25)

Tabela 2. Postępowanie u pacjentów poddanych leczeniu immunosupresyjnemu w zależności od statusu serologicznego (30)

PATIENT SEROLOGICAL STATUS	COURSE OF ACTION
HBsAg (+) and detectable HBV DNA regardless of the reactivation-risk category	Initiation of HBV reactivation prophylaxis • For prophylaxis, we administer potent antivirals such as entecavir (ETV), tenofovir disoproxil (TDF), or tenofovir alafenamide (TAF) • We avoid administering analogues such as adefovir and telbivudine • Prophylaxis is used throughout the entire period of oncological treatment and for ≥ 18 months after its completion • During immunosuppressive therapy, we monitor HBV DNA every ≤ 3 months, and after the end of prophylaxis, we continue these measurements for another 12 months
HBsAg(+) without detectable HBV DNA and planned therapy with a high or medium risk of reactivation	
HBsAg(-) / anti-HBc(+) and planned therapy with a high or medium risk of reactivation	
HBsAg(+) without detectable HBV DNA and therapy with low risk of reactivation	Monitoring of patients without routine antiviral prophylaxis • ALT level assessment every 1-3 months during immunosuppressive treatment • If ALT increases, HBV DNA should be measured and antiviral prophylaxis with NA (ETV, TDF, TAF) should be implemented
HBsAg(-) / anti-HBc(+) and planned therapy with low risk of reactivation	
HBsAg(-), anti-HBc(-), anti-HBs(+)	No special treatment required
HBsAg(-), anti-HBc(-), anti-HBs(-)	Consider vaccination against hepatitis B • Vaccination should preferably be administered before immunosuppressive treatment or up to 3 months after its completion • Vaccination is carried out according to the 0-1-6 month schedule, and in urgent cases according to the 0-1-2-12 month schedule

Table 3. Drug program preventing HBV reactivation (31)

Tabela 3. Program lekowy zapobiegający reaktywacji HBV (31)

Program name	Prevention of hepatitis B reactivation in beneficiaries after transplantation or in beneficiaries receiving treatment associated with the risk of HBV reactivation (B.106)
Eligibility for the program	The patient tests positive for HBsAg and/or anti-HBc with detectable or undetectable HBV DNA and meets at least one of the following criteria: • Has undergone organ/hematopoietic cell transplantation • Has planned treatment with a high/medium risk of HBV reactivation ◦ anti-CD20 antibodies, systemic chemotherapy, high-dose glucocorticosteroids (≥ 20 mg daily for more than 4 weeks), tyrosine kinase inhibitors, cytokine inhibitors, immunophilin inhibitors, TNF-alpha inhibitors, proteasome inhibitors • He is being treated for hepatocellular carcinoma
Drugs used in prophylaxis	Entecavir / tenofovir
Duration of prophylaxis	Throughout the period of therapy associated with the risk of HBV reactivation and 18 months after its completion
Patient monitoring	During treatment associated with the risk of HBV reactivation, we measure ALT + HBV DNA every 3 months. After completing treatment, we measure HBV DNA every 3 months for 18 months after treatment completion and for an additional 12 months

Table 4. Key recommendations of EASL 2025 regarding HBV reactivation in cancer patients treated with chemotherapy (32)

Tabela 4. Kluczowe zalecenia EASL 2025 dotyczące reaktywacji HBV u pacjentów z nowotworami leczonych chemioterapią (32)

AREA	KEY POINTS ACCORDING TO EASL 2025
Screening	Before any immunosuppression, HBsAg + anti-HBc must be determined; in patients with negative HbsAg/anti-HBc (+), HBV DNA and anti-HBs are determined for better HBVr risk stratification and identification of vaccination candidates
HBVr risk classification	- Three risk levels: high (>10%), moderate (1–10%), low (<1%) - Risk levels are assessed collectively based on serological status, HBV DNA level, and the type and strength of planned immunosuppressive therapy
Antiviral prophylaxis	- HBsAg(+) - High/moderate reactivation risk: patients must receive antiviral prophylaxis (ETV, TDF, TAF) before the first dose of cytostatics - Low reactivation risk - antiviral prophylaxis is not mandatory if HBV DNA is checked at least every 3 months. Prophylaxis should be started if reliable monitoring of HBV DNA is not possible - HBsAg(-)/anti-HBc(+)/HBV DNA(+) patients should be treated in the same way as HBsAg positive patients - HBsAg(-)/anti-HBc(+) / HBV DNA(-) patients - prophylaxis only for high-risk chemotherapy (e.g., anti-CD20 antibodies, HSCT, CAR-T); - for moderate/low risk, close monitoring of HBsAg and/or HBV DNA every 3 months is sufficient, and prophylaxis is recommended when regular monitoring is not possible
Preferred drugs	- ETV, TDF, or TAF only (high resistance barrier) - lamivudine is not considered optimal due to its lower barrier to resistance
Duration of prophylaxis	- Min. 6–12 months after completion of immunosuppressive therapy ≥18 months after completion of B-cell-depleting therapy
Monitoring	- During antiviral prophylaxis - HBV DNA + ALT should be checked every 3- 6 months until virological response, then every 6 -12 months if stable - Patients not receiving antiviral prophylaxis (under close surveillance) - HBsAg-/anti-HBc (+) patients on moderate/low-risk regimens should have HBsAg and/or HBV DNA checked every 3 months - HBsAg (+) low-risk patients should have HBV DNA checked at least every 3 months.

Hanna Gruchot¹, Karolina Jastrzębska¹, Anna Kuźnar¹, Robert Wiraszka^{1,2}

**HEPATITIS B VIRUS REACTIVATION IN ONCOLOGY PATIENTS:
MECHANISMS, RISK STRATIFICATION, AND INTERNATIONAL GUIDELINES**

**REAKTYWACJA WIRUSA ZAPALENIA WĄTROBY TYPU B U PACJENTÓW
ONKOLOGICZNYCH: MECHANIZMY, STRATYFIKACJA RYZYKA
I MIĘDZYNARODOWE WYTYCZNE**

¹Faculty of Medical and Health Sciences, Kazimierz Pułaski University of Radom, Poland
Wydział Nauk Medycznych i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Radomski
im. Kazimierza Pułaskiego

²Oncology Outpatient Clinic, NZOZ Endomed, Poland
Poradnia Onkologiczna, NZOZ Endomed

STRESZCZENIE

Przewlekłe zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) pozostaje istotnym wyzwaniem w onkologii, ponieważ ogólnoustrojowe leczenie przeciwnowotworowe może wywołać reaktywację HBV (HBVr). Niniejszy przegląd narracyjny podsumowuje aktualną wiedzę na temat częstości występowania, mechanizmów, czynników ryzyka oraz profilaktyki HBVr u pacjentów otrzymujących chemioterapię lub inne schematy immunosupresyjne. HBVr występuje u około 20-50% pacjentów zakażonych HBV leczonych cytostatykami, przy czym najwyższe ryzyko dotyczy nowotworów hematologicznych oraz terapii przeciwciałami anti-CD20 lub allogenicznymi przeszczepień krwiotwórczych komórek macierzystych. Klinicznie HBVr może przebiegać od bezobjawowych wzrostów aktywności aminotransferazy alaninowej po piorunującą niewydolność wątroby i prowadzi do przerwania leczenia u nawet dwóch trzecich dotkniętych pacjentów wiążąc się ze śmiertelnością około 5%, wzrastającą do niemal 30% w raku wątrobowokomórkowym. Patofizjologia HBVr obejmuje utrzymywanie się jądrowego cccDNA, utratę nadzoru immunologicznego ze strony limfocytów T i B oraz replikację będącą skutkiem działania leków, w tym silnych glikokortykosteroidów, antagonistów TNF- α , antracyklin, inhibitorów kinaz tyrozynowych oraz terapii komórkami CAR-T. Porównujemy kluczowe zalecenia wynikające z wytycznych europejskich (EASL) oraz polskich rekomendacji krajowych w zakresie strategii screeningu, stratyfikacji ryzyka reaktywacji HBV oraz wskazań do profilaktyki analogami nukleozy(tydowymi). Skuteczna prewencja reaktywacji HBV rozpoczyna się od badań przesiewowych przed rozpoczęciem leczenia, a następnie obejmuje profilaktykę przeciwwirusową lekami o wysokiej barierze oporności lub ustrukturyzowany nadzór wirusologiczny w starannie wybranych klinicznie sytuacjach, gdy możliwe jest rzetelne i regularne monitorowanie.

Słowa kluczowe: *immunosupresja, chemioterapia, pacjenci onkologiczni, reaktywacja wirusa zapalenia wątroby typu B (HBVr), profilaktyka przeciwwirusowa*

WSTĘP

Przewlekłe zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) od lat pozostaje poważnym problemem zdrowotnym na skalę światową. Według szacunków WHO na przewlekłe zapalenie wątroby typu B cierpi około 254 milionów osób na całym świecie, a każdego roku odnotowuje się ponad milion nowych zakażeń. Śmiertelność z powodu zapalenia wątroby typu B jest również wysoka – w 2022 roku odnotowano 1,1 miliona zgonów spowodowanych powikłaniami zakażenia wirusem HBV (1). Reaktywacja przewlekłego lub utajonego zakażenia HBV (OBI) jest dobrze udokumentowanym powikłaniem chemioterapii przeciwnowotworowej, które może wystąpić w trakcie lub po zakończeniu cyklu chemioterapii. Chociaż ryzyko to jest najwyższe u pacjentów z dodatnim wynikiem testu na obecność antygeny powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B (HBsAg), reaktywacja zakażenia może również wystąpić u pacjentów z ujemnym wynikiem testu na obecność HBsAg. Szczególnie ważną podgrupę pacjentów z ujemnym wynikiem testu na obecność HBsAg stanowią osoby z utajonym zakażeniem HBV (OBI).

OBI oznacza utrzymywanie się zdolnego do replikacji HBV DNA w wątrobie, przy wykrywalnym lub niewykrywalnym HBV DNA w surowicy, u osób z ujemnym wynikiem testu na obecność HBsAg (2). W przypadku OBI wewnątrzwątrobowe kowalencyjnie zamknięte koliste DNA (cccDNA) utrzymuje się w stanie o niskiej replikacji i pozostaje pod kontrolą immunologiczną gospodarza. Podczas immunosupresyjnej terapii przeciwnowotworowej kontrola ta może zostać utracona, co pozwoli na wznowienie replikacji wirusa i reaktywację HBV. Kwestia ta ma szczególne znaczenie w onkologii, ponieważ pacjenci z OBI są zazwyczaj HBsAg-ujemni i dlatego mogą zostać przeoczeni przed rozpoczęciem leczenia, jeśli badania przesiewowe opierają się wyłącznie na teście HBsAg. Pacjenci HBsAg-ujemni/anti-HBc-dodatni pozostają narażeni na ryzyko reaktywacji HBV podczas immunosupresyjnego leczenia przeciwnowotworowego, a w części przypadków może u nich następnie rozwinąć się zapalenie wątroby związane z reaktywacją HBV (2,3). W związku z tym rozpoznanie OBI jest ważne dla badań przesiewowych przed leczeniem, stratyfikacją ryzyka oraz decyzjami dotyczącymi profilaktyki przeciwwirusowej lub ścisłego monitorowania wirusologicznego.

W literaturze naukowej odsetek reaktywacji wirusa HBV u pacjentów leczonych cytostatykami jest zróżnicowany i wynosi od 20 do 50% (4). Należy zauważyć, że ryzyko reaktywacji wirusa HBV zależy od rodzaju nowotworu oraz intensywności leczenia. Najwyższy odsetek reaktywacji występuje w przypadku nowotworów hematologicznych,

zwłaszcza chłoniaków, natomiast w przypadku nowotworów litych ryzyko to jest znacznie niższe (4,5).

SYTUACJA EPIDEMIOLOGICZNA HBV W POLSCE I JEJ WSPÓŁCZESNE IMPLIKACJE KLINICZNE

Analiza trendów epidemiologicznych wskazuje, że Polska w latach 80. XX wieku zmagiała się z wyjątkowo wysoką zapadalnością na wirusowe zapalenie wątroby typu B. Jak zauważył Wiesław Magdzik, wskaźniki zapadalności w tym okresie należały do jednych z najwyższych w Europie, co było wynikiem m.in. ówczesnych uwarunkowań systemowych w opiece zdrowotnej oraz ograniczonego dostępu do szczepień ochronnych przeciw wzv B, które zaczęto stosować dopiero w 1989 r. (6).

Dziedzictwem tego niekorzystnego epidemiologicznie okresu jest obecnie znaczna populacja pacjentów z serologicznym profilem przebitego zakażenia (anty-HBc dodatni, HBsAg ujemny, z obecnym lub nieobecnym HBV DNA). Stan ten predysponuje do wystąpienia utajonego zakażenia HBV (ang. occult hepatitis B infection, OBI).

Współczesne dane epidemiologiczne potwierdzają, że problem ten dotyczy w dużej mierze osób urodzonych przed wprowadzeniem powszechnych szczepień ochronnych. W 2021 roku najwyższy wskaźnik nowych diagnoz HBV w Polsce (9,48/100 000) odnotowano w grupie wiekowej 30-34 lata. Wysoka wykrywalność w tej kohorcie, szczególnie wśród kobiet (9,85/100 000), jest pochodną obowiązkowych badań przesiewowych prowadzonych w trakcie ciąży.

Choć systematyczna profilaktyka pozwoliła na eliminację ostrych zachorowań u osób do 28. roku życia, niepokojącym zjawiskiem jest odnotowany w 2021 roku spadek odsetka dzieci zaszczepionych trzema dawkami do poziomu 89,3% (7). Z perspektywy klinicznej, OBI stanowi istotne zagrożenie ze względu na ryzyko reaktywacji wirusa, co jest szczególnie niebezpieczne u pacjentów poddawanych intensywnej chemioterapii lub leczeniu immunosupresyjnemu. Szacuje się, że globalna częstość występowania OBI w populacji ogólnej wynosi około 3,8%. W grupach wysokiego ryzyka, takich jak dzieci urodzone przez matki zakażone HBV, wskaźnik ten wzrasta do 6,4%, a w populacji osób HBsAg-ujemnych, lecz anty-HBc-dodatnich, osiąga poziom 6,6%. Ponadto OBI jest uznawane za niezależny czynnik ryzyka rozwoju raka wątrobowokomórkowego u dorosłych. Biorąc pod uwagę, że jedynie ok. 30% dzieci eksponowanych na HBV w okresie okołoporodowym nigdy nie rozwija OBI, kluczowe staje się monitorowanie poziomu HBV DNA w grupach ryzyka, niezależnie od statusu serologicznego (7).

Konsekwencje kliniczne reaktywacji HBV. Reaktywacja zakażenia HBV u chorego onkologicznego może przebiegać w skali od zupełnie bezobjawowego wzrostu aktywności aminotransferaz, aż po ciężkie zapalenie wątroby z niewydolnością wątroby zakończone zgonem pacjenta (4,8). Całkowita śmiertelność związana z reaktywacją wirusa zapalenia wątroby typu B wynosi około 5%, lecz u osób cierpiących na raka wątrobowokomórkowego sięga ok. 30% (9,10). U pacjentów z nowo zdiagnozowanym zapaleniem wątroby wywołanym wirusem zapalenia wątroby typu B u 38% osób rozwinęła się piorunująca niewydolność wątroby (11).

Najczęściej reaktywacja HBV objawia się nagłym, co najmniej dziesięciokrotnym wzrostem stężenia DNA HBV oraz wzrostem poziomu ALT powyżej trzykrotności górnej granicy normy lub bezwzględnym wzrostem poziomu ALT o ponad 100 IU/l (4,8,12). Przy diagnozowaniu reaktywacji HBV należy wziąć pod uwagę inne możliwe przyczyny wzrostu tych markerów biochemicznych, w tym uszkodzenie wątroby spowodowane chemioterapią, obecność przerzutów nowotworowych do wątroby oraz infekcje wirusowe, w szczególności wirusem zapalenia wątroby typu A (HAV), wirusem zapalenia wątroby typu E (HEV), wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) i wirusem cytomegalii (CMV) (4,13). Istotną konsekwencją kliniczną reaktywacji HBV jest zakłócenie ciągłości leczenia nowotworu. Wystąpienie reaktywacji HBV zazwyczaj wymusza przerwanie lub odłożenie kolejnych cykli chemioterapii do czasu opanowania zapalenia wątroby. Przerwanie chemioterapii wystąpiło u 68-71% pacjentów, w porównaniu z 19-33% pacjentów bez reaktywacji HBV. Takie nieplanowane przerwanie stwarza ryzyko progresji nowotworu i utraty korzyści płynących z leczenia nowotworu (8,10).

DLACZEGO PACJENCI ONKOLOGICZNI SĄ SZCZEGÓLNI NARAŻENI NA REAKTYWACJĘ ZAKAŻENIA HBV?

Wynika to z faktu, że wysokie dawki chemioterapii, immunoterapii lub radioterapii osłabiają nadzór immunologiczny organizmu nad wirusem. HBV pozostaje w hepatocytach w postaci stabilnej cccDNA i w przypadku immunosupresji, która pojawia się w wyniku leczenia onkologicznego może ponownie rozpocząć replikację (14,15). Terapia przeciwciałami anti-CD20 oraz allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych wiąza się z najwyższym ryzykiem reaktywacji HBV (15). Po allogenicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych częstość występowania reaktywacji sięga 14-78%, a śmiertelność bez profilaktyki przeciwwirusowej wynosi 5-22% (16). Wśród innych leków wysokiego lub

umiarkowanego ryzyka reaktywacji zakażenia HBV możemy wymienić antracykliny, inhibitory kinaz tyrozynowych, długotrwałą steroidoterapię czy immunoterapię CAR-T (15).

LUKI W DOWODACH NAUKOWYCH I SPRZECZNOŚCI W AKTUALNYCH ZALECENIACH

Niespójne wytyczne. Międzynarodowe towarzystwa gastroenterologiczne nie przyjęły jednolitej definicji reaktywacji HBV. Wśród różnych towarzystw naukowych nie ustalono spójnych kryteriów dotyczących wzrostu stężenia DNA HBV, które pozwalałyby na rozpoznanie reaktywacji zakażenia. W literaturze często zakłada się, że wzrost ten musi być co najmniej logarytmiczny lub stukrotny (17). Brak standaryzacji utrudnia łączenie wyników badań i porównywanie skuteczności interwencji profilaktycznych. Analiza wieloośrodkowego badania retrospektywnego pacjentów leczonych rytuksymabem w latach 2000-2021 pokazuje, jak brak jednolitych, jasno egzekwowanych zaleceń przekłada się na codzienną praktykę kliniczną. Chociaż wszystkie wytyczne zalecają wykonanie badań zarówno na obecność HBsAg, jak i przeciwciał anti-HBc przed rozpoczęciem terapii wysokiego ryzyka, tylko u 46% pacjentów badania te zostały przeprowadzone prawidłowo. Jest to jeszcze bardziej widoczne przy porównaniu różnych typów ośrodków: w szpitalach akademickich odsetek prawidłowych badań przesiewowych wyniósł 65%, podczas gdy w szpitalach nieakademickich tylko 32% (18).

BADANIA PRZESIEWOWE PRZED CHEMIOTERAPIĄ – STRATEGIA UNIWERSALNA CZY DOSTOSOWANA DO RYZYKA?

Jedną z szeroko dyskutowanych kwestii w zakresie zapobiegania reaktywacji wirusa HBV pozostaje to, czy wszyscy pacjenci rozpoczynający chemioterapię powinni być poddawani badaniom przesiewowym w kierunku HBV, czy też tylko wybrane grupy wysokiego ryzyka. Podejście uniwersalne polega na wykonaniu badań na obecność antygenu HBsAg i przeciwciał anti-HBc u każdego pacjenta onkologicznego przed podaniem pierwszej dawki cytostatyków (19). Podejście dostosowane do ryzyka zaleca badanie tylko tych osób, które spełniają określone kryteria umiarkowanego lub wysokiego ryzyka i które będą poddane terapii immunosupresyjnej. Strategia dostosowana do ryzyka odradza rutynowe badania przesiewowe w kierunku HBV u pacjentów z grupy niskiego ryzyka, ponieważ obecnie brak jest dowodów klinicznych potwierdzających korzyści z takiego postępowania u tej populacji (20).

MECHANIZMY BIOLOGICZNE PROWADZĄCE DO REAKTYWACJI HBV

Reaktywacja wirusa HBV jest zjawiskiem wieloczynnikowym. Wynika ona z oddziaływań między formami wirusa, które przetrwały w hepatocytach, immunosupresją farmakologiczną lub związaną z chorobą oraz bezpośrednią stymulacją replikacji wirusa przez niektóre leki.

Utrzymująca się obecność cccDNA w hepatocytach. Po związaniu cząstki HBV z receptorem NTCP na powierzchni hepatocytu wirus wnika do jądra, w którym jego „rozluźnione” częściowo dwuniciowe DNA (rcDNA) jest naprawiane przez białka gospodarza i chromatynizowane, co skutkuje utworzeniem kowalencyjnie zamkniętego DNA kolistego (cccDNA), które jest matrycą dla wszystkich wirusowych mRNA (21). cccDNA pozostaje wyjątkowo trwałe w jądrze zakażonego hepatocytu, dlatego przewlekłe zapalenie wątroby B trudno wyleczyć i po przerwaniu terapii wirus łatwo nawraca (22). Pula cccDNA w hepatocytach tworzy trwały rezerwuar wirusa, który jest wyjątkowo odporny na mechanizmy odpornościowe organizmu. Dodatkowo HBV wykorzystuje aparat replikacyjny zakażonej komórki, przekazując swoje wirusowe DNA kolejnym pokoleniom hepatocytów (22). Autorzy artykułu podkreślają, że ta latentna infekcja może się uaktywnić, zwłaszcza podczas terapii immunosupresyjnych (np. przy użyciu leków zaburzających odporność B-komórkową). Wtedy ubytek nadzoru immunologicznego pozwala cccDNA wznowić transkrypcję, co prowadzi do nagłego wzrostu wirerii i klinicznej reaktywacji HBV (21).

Rola nadzoru immunologicznego komórek T i B. Utrzymanie stanu „uśpienia” HBV zależy od cytotoksycznych limfocytów T-CD8⁺ oraz od odpowiedniej puli komórek B wytwarzających ochronne przeciwciała anti-HBs. Limfocyty T swoiste dla HBV eliminują zakażone komórki za pomocą mechanizmów cytotoksycznych lub hamują replikację wirusa na drodze niecytotoksycznej, zależnej od cytokin – głównie interferonów. Aktywowane limfocyty B wytwarzają przeciwciała neutralizujące, które usuwają krążące cząstki wirusa i dodatkowo ograniczają szerzenie się zakażenia HBV (23).

SKUTKI IMMUNOCHEMIOTERAPII

Deplecja limfocytów B (rytuksymab, obinutuzumab). Przeciwciała anti-CD20 usuwają limfocyty B nawet przez kilka miesięcy. Rytuksymab wywołuje głęboką i długotrwałą limfopenię B, usuwając krążące przeciwciała anti-HBs nawet przez 9 miesięcy, co toruje drogę HBV do ponownej replikacji. Rytuksymab zaburza sygnalizację komórkową, co prowadzi do śmierci nowotworowych limfocytów B. Aktywuje także cytotoksyczność zależną od dopełniacza oraz indukuje cytotoksyczność komórkową zależną od przeciwciał, w której biorą udział makrofagi, komórki NK i granulocyty (24). Reaktywacja zakażenia HBV podczas

stosowania rytuksymabu może wystąpić nawet u 35% leczonych w ten sposób pacjentów (25). Obinutuzumab (kolejny lek z grupy anty-CD20) podobnie jak rytuksymab został przez FDA zarejestrowany z adnotacją „wysokiego ryzyka HBVr” (24).

Silne glikokortykosteroidy i blokada TNF- α . Glikokortykosteroidy nasilają replikację wirusa HBV przez osłabienie funkcji cytotoksycznych limfocytów T oraz aktywują genom HBV przez bezpośrednie wiązanie z glikokortykoidowym elementem odpowiedzi (GRE) (24). Dawki ≥ 20 mg prednizonu podawane przez ≥ 4 tyg. klasyfikowane są jako niosące z sobą wysokie ryzyko HBVr, a dawki 10-20 mg stosowane przez ten sam okres są klasyfikowane jako niosące umiarkowane ryzyko HBVr (24,26). TNF hamuje replikację wirusa zapalenia wątroby i stymuluje odpowiedź limfocytów T swoistych dla HBV, co pozwala usuwać wirusa z zakażonych hepatocytów. Antagoniści TNF- α stosowane w onkologii znoszą przeciwwirusowe działanie TNF, uruchamiając replikację HBV (24).

Antracykliny (doksorubicyna). Warto również zwrócić uwagę na antracykliny, ponieważ badania dowodzą, że podczas terapii doksorubicyną dochodzi do reaktywacji zakażenia wirusem HBV nawet u połowy pacjentów. Mechanizm ten wiąże się ze zwiększoną ekspresją regulatora cyklu komórkowego p21, która nasila transkrypcję HBV i prowadzi do wzrostu replikacji wirusa (26,27).

KLASY RYZYKA REAKTYWACJI HBV W ZALEŻNOŚCI OD SCHEMATU LECZENIA

W Tabeli 1 wymieniono najczęściej stosowane grupy leków i procedur w onkologii i hematologii wraz z ryzykiem reaktywacji HBV określonym w wytycznych AGA 2025. Klasyfikacja jest dwupoziomowa: oddzielnie dla pacjentów HBsAg-dodatnich oraz dla pacjentów z przebiegiem HBV (HBsAg-ujemnych, anty-HBc-dodatnich). Istnieją trzy poziomy ryzyka reaktywacji HBV: wysokie ($> 10\%$), umiarkowane (1-10%), niskie ($< 1\%$) (28).

REKOMENDACJE POLSKIEJ GRUPY EKSPERTÓW HBV

Sytuacja epidemiologiczna w Polsce wykazuje odrębność na tle innych krajów europejskich, co stało się przesłanką do opracowania w 2018 roku lokalnych zaleceń dotyczących leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B. Zgodnie z wytycznymi Polskiej Grupy Ekspertów HBV, kwalifikacja pacjenta do leczenia wymaga potwierdzenia obecności antygenu HBs (HBsAg) przez co najmniej 6 miesięcy oraz jednoczesnego spełnienia dwóch z trzech poniższych kryteriów:

1. stężenie HBV DNA powyżej 2000 IU/ml;

2. aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT) przekraczająca górną granicę normy (GGN);
3. zaawansowanie włóknienia wątroby potwierdzone w badaniu histologicznym biopsjatu lub w ocenie elastograficznej.

Należy wskazać na specyficzną grupę pacjentów HBeAg-dodatnich, którzy nie wymagają włączenia farmakoterapii. Dotyczy to osób młodych (poniżej 30. roku życia) w fazie wysokiej replikacji, u których nie stwierdza się klinicznych cech choroby wątroby ani obciążającego wywiadu rodzinnego w kierunku raka wątrobowokomórkowego (HCC) (29).

Wybór leków pierwszego rzutu w polskich rekomendacjach jest spójny z wytycznymi międzynarodowymi. Standardową terapię stanowią: pegylowany interferon alfa-2a (PEG-IFN- α 2a) oraz analogi nukleozydów/nukleotydów – entekawir (ETV), dizoproksyl tenofowiru (TDF) lub alafenamid tenofowiru (TAF). Warto podkreślić, że w polskich warunkach klinicznych PEG-IFN- α 2a wykazuje wysoką skuteczność, co wiąże się z dominacją genotypu A wirusa (odnotowywanego u ponad 70% zakażonych). Standardowy czas trwania terapii PEG-IFN- α 2a, poza ściśle określonymi wskazaniami, wynosi 48 tygodni. O skuteczności leczenia świadczy uzyskanie stężenia HBV DNA poniżej 2000 IU/ml po zakończeniu pełnego cyklu terapeutycznego (29).

W celu monitorowania statusu klinicznego i ewentualnej kwalifikacji do leczenia analogami nukleozydów/nukleotydów (AN), pacjenci powinni poddawać się badaniom kontrolnym co 6 miesięcy. Schemat ten obejmuje oznaczenie aktywności ALT oraz stężeń HBV DNA i HBsAg. W przypadku stwierdzenia wzrostu aktywności ALT i/lub zwiększenia wiremii HBV DNA, pacjent zostaje zakwalifikowany do włączenia farmakoterapii (AN). Należy zaznaczyć, że w takich przypadkach nie zaleca się ponownego wdrażania leczenia interferonem (IFN) (29).

W przeciwieństwie do terapii IFN, moment zakończenia leczenia AN nie został jednoznacznie zdefiniowany i zależy od odpowiedzi wirusologicznej oraz serologicznej. Przyjmuje się umownie, że zakończenie podawania AN można rozważyć po uzyskaniu trwałej serokonwersji w układzie „e” (zanik antygenu HBeAg i pojawienie się przeciwciał anti-HBe) utrzymującej się przez co najmniej 12 miesięcy, przy jednoczesnym zachowaniu prawidłowej aktywności ALT oraz stężenia HBV DNA poniżej 2000 IU/ml (29).

W polskich wytycznych uwzględniono sytuacje szczególne, które wymagają indywidualizacji schematu terapeutycznego lub modyfikacji standardowego postępowania. Do grup tych należą:

- pacjenci z brakiem satysfakcjonującej odpowiedzi na dotychczasowe leczenie przeciwwirusowe;
- osoby z zaawansowaną marskością wątroby oraz pacjenci z rozpoznaniem raka wątrobowokomórkowego (HCC);
- pacjenci z ostrym wirusowym zapaleniem wątroby typu B o ciężkim lub piorunującym przebiegu;
- populacja pediatryczna;
- kobiety planujące ciążę oraz pacjentki w ciąży (profilaktyka transmisji wertykalnej).

Zgodnie z zaleceniami polskiej grupy roboczej ds. zapobiegania reaktywacji HBV wszyscy pacjenci, którzy są potencjalnymi kandydatami do terapii onkologicznych zwiększających ryzyko reaktywacji HBV, powinni przed rozpoczęciem leczenia zostać poddani badaniom na obecność markerów zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B, w tym HBsAg, całkowitych przeciwciał anti-HBc, przeciwciał anti-HBs oraz HBV DNA, jeśli wykrywalny jest HBsAg. Autorzy wytycznych wyróżniają kilka podstawowych kierunków działania mających na celu zmniejszenie ryzyka reaktywacji HBV u pacjentów poddawanych leczeniu immunosupresyjnemu. Podejścia te obejmują wdrożenie profilaktyki farmakologicznej z użyciem analogów nukleozydowych lub nukleotydowych (AN), ścisłe monitorowanie pacjentów bez rutynowej profilaktyki przeciwwirusowej oraz kwalifikację do szczepień przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B. Szczegółowe procedury w zależności od statusu serologicznego pacjenta przedstawiono w poniższej tabeli (30).

W wytycznych zwrócono również uwagę na postępowanie z pacjentami poddawanymi autologicznemu lub allogenicznemu przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT), ponieważ stanowią oni grupę wysokiego ryzyka reaktywacji wirusa HBV. Profilaktykę przeciwwirusową z użyciem entekawiru lub lamiwudyny stosuje się u pacjentów poddawanych autologicznemu lub allogenicznemu przeszczepowi HSCT w trzech kluczowych sytuacjach. Po pierwsze, u wszystkich pacjentów HBsAg-dodatnich, niezależnie od wiremii HBV. Leczenie przeciwwirusowe należy wówczas rozpocząć co najmniej tydzień przed przeszczepem i kontynuować przez co najmniej rok po zakończeniu immunosupresji. Po drugie, u pacjentów z dodatnim wynikiem anti-HBc po przebytej infekcji HBV zaleca się profilaktykę przeciwwirusową przez co najmniej 18 miesięcy po zakończeniu immunosupresji, najlepiej do czasu przywrócenia odporności ($CD4^+ > 200\text{--}400/\text{mm}^3$), a po zakończeniu profilaktyki zaleca się długoterminowe monitorowanie HBV DNA. Profilaktykę zaleca się również w przypadku, gdy biorca otrzymuje allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek

macierzystych (allo-HSCT) od dawcy z dodatnim wynikiem na obecność anty-HBc. Jednocześnie, niezależnie od profilaktyki farmakologicznej, pacjenci poddawani HSCT powinni zostać zaszczepieni przeciwko HBV, a poziom ich przeciwciał anty-HBs powinien być monitorowany (30).

PROGRAM LEKOWY ZAPOBIEGAJĄCY REAKTYWACJI HBV

W oparciu o polskie wytyczne dotyczące zapobiegania reaktywacji HBV opracowano program lekowy B.106, mający na celu zmniejszenie ryzyka reaktywacji HBV u pacjentów narażonych na immunosupresję, w tym u pacjentów onkologicznych. Najważniejsze informacje dotyczące programu lekowego przedstawiono w Tabeli 3 (31).

ROLA ILOŚCIOWYCH BADAŃ HBV DNA (QPCR) W DIAGNOSTYCE I MONITOROWANIU REAKTYWACJI WIRUSA HBV

Ilościowy pomiar DNA wirusa HBV metodą qPCR stanowi kluczowe narzędzie w diagnostyce i monitorowaniu reaktywacji HBV, ponieważ zgodnie z definicją EASL reaktywacja HBV odnosi się do nagłego wzrostu replikacji wirusa i najczęściej rozpoznaje się ją na podstawie ponownego pojawienia się HBV DNA powyżej 100 IU/ml lub HBsAg u osób, u których wcześniej nie wykryto tych markerów, lub na podstawie co najmniej dziesięciokrotnego wzrostu poziomu HBV DNA w porównaniu z wartością wyjściową. Oznacza to, że ilościowe badanie HBV DNA nie jest jedynie narzędziem pomocniczym, ale raczej fundamentalnym elementem definiującym reaktywację. W praktyce klinicznej badanie to umożliwia identyfikację pacjentów z trwającą lub wznowioną replikacją wirusa przed rozpoczęciem terapii immunosupresyjnej, przyczyniając się tym samym do wyjściowej stratyfikacji ryzyka i doboru profilaktyki przeciwwirusowej (32).

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi EASL wykonanie wyjściowego badania poziomu DNA wirusa HBV ma szczególne znaczenie u osób z ujemnym wynikiem testu na obecność antygeny HBsAg i dodatnim wynikiem testu na obecność przeciwciał anty-HBc, aby wykluczyć aktywną replikację wirusa przed rozpoczęciem leczenia immunosupresyjnego. Wytyczne wskazują ponadto, że ocena ryzyka reaktywacji HBV powinna opierać się nie tylko na markerach serologicznych, ale także na poziomie DNA wirusa HBV oraz na rodzaju i intensywności planowanego schematu leczenia immunosupresyjnego (32).

Ilościowe monitorowanie stężenia DNA wirusa HBV pełni również praktyczną rolę podczas obserwacji kontrolnej. EASL zaleca, aby pacjenci HBsAg-dodatni z grupy niskiego ryzyka, którzy nie otrzymują profilaktyki, byli poddawani monitorowaniu HBV DNA co

najmniej co 3 miesiące, natomiast osoby HBsAg-ujemne, anti-HBc-dodatnie, HBV DNA-ujemne, otrzymujące schematy leczenia immunosupresyjnego o umiarkowanym lub niskim ryzyku, powinny być monitorowane pod kątem HBsAg i/lub HBV DNA co 3 miesiące. Zalecenia te podkreślają znaczenie qPCR jako kluczowego narzędzia do ścisłego nadzoru wirusologicznego i terminowej identyfikacji reaktywacji HBV u pacjentów, którzy nie otrzymują profilaktyki powszechnej (32).

RÓŻNICE PRAKTYCZNE MIĘDZY WYTYCZNYMI DOTYCZĄCYMI PROFILAKTYKI PRZECIWWIRUSOWEJ REAKTYWACJI HBV

Różnica praktyczna między wytycznymi polega na tym, że polskie zalecenia są generalnie bardziej nastawione na profilaktykę, podczas gdy wytyczne EASL opierają się w większym stopniu na stratyfikacji ryzyka i monitorowaniu. Zgodnie z wytycznymi EASL można pominąć profilaktykę w wybranych sytuacjach niskiego ryzyka tylko wtedy, gdy zagwarantowana jest ustrukturyzowana obserwacja wirusologiczna. Profilaktyka jest preferowana, gdy nie można zapewnić rzetelnego monitorowania. Natomiast polskie zalecenia obniżają próg rozpoczęcia leczenia, stwierdzając, że pacjenci HBsAg-dodatni z wykrywalnym HBV DNA powinni otrzymywać profilaktykę niezależnie od kategorii ryzyka reaktywacji, co w praktyce może prowadzić do częstszego rozpoczynania leczenia przeciwwirusowego. Różni się zalecany czas trwania profilaktyki po zakończeniu leczenia immunosupresyjnego. EASL zazwyczaj popiera kontynuację profilaktyki przez 6-12 miesięcy po zakończeniu terapii, którą można przedłużyć do ≥ 18 miesięcy tylko w sytuacjach najwyższego ryzyka, podczas gdy polska grupa robocza zaleca profilaktykę przez cały okres leczenia i ≥ 18 miesięcy po jego zakończeniu, co oznacza dłuższą ekspozycję na leki przeciwwirusowe, dłuższy czas obserwacji i potencjalnie większe zużycie zasobów, ale także szerszą ochronę przed późną reaktywacją HBV (29,30,32).

WNIOSKI

Reaktywację wirusa zapalenia wątroby typu B należy traktować jako przewidywalne i w znacznym stopniu możliwe do uniknięcia powikłanie ogólnoustrojowej terapii przeciwnowotworowej u pacjentów z obecnym lub przebyłym zakażeniem HBV. Podstawowe podejście profilaktyczne obejmuje badania przesiewowe przed rozpoczęciem leczenia immunosupresyjnego, a następnie profilaktykę przeciwwirusową z użyciem leków o wysokim barierze oporności lub ustrukturyzowany nadzór wirusologiczny, gdy profilaktyka nie jest rutynowo wskazana, a możliwe jest zapewnienie rzetelnego monitorowania. Istniejące

wytyczne stanowią użyteczne ramy dla zapobiegania reaktywacji HBV, choć różnią się one pod względem definicji i zalecanych strategii. Dlatego też lokalne protokoły powinny jasno wskazywać, które zalecenia zostały przyjęte, i dostosowywać je do realiów codziennej praktyki klinicznej. Pragmatyczne, oparte na ryzyku podejście, łączące profil serologiczny HBV pacjenta, wyjściową replikację wirusa oraz rodzaj i intensywność planowanej terapii onkologicznej, może ułatwić podejmowanie zindywidualizowanych decyzji przy jednoczesnym zachowaniu ciągłości leczenia nowotworu. Konieczne są dalsze badania, szczególnie u pacjentów otrzymujących nowe terapie celowane i komórkowe; dopóki takie dane nie będą dostępne, lekarze powinni stosować obecne wytyczne z ostrożnością i regularnie ponownie oceniać ryzyko związane z HBV w miarę ewolucji planów leczenia.

PIŚMIENNICTWO

1. World Health Organization. Hepatitis B. Geneva: World Health Organization; 2025 [cited 2026 Mar 23]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
2. Saitta C, Pollicino T, Raimondo G. Occult Hepatitis B Virus infection: An Update. *Viruses*. 2022;14(7):1504. doi:10.3390/v14071504.
3. Anvari S, Tsoi K. Hepatitis B Virus Reactivation with Immunosuppression: A Hidden Threat? *J Clin Med*. 2024;13(2):393. doi:10.3390/jcm13020393.
4. Kim HY, Kim W. Chemotherapy-related reactivation of hepatitis B infection: updates in 2013. *World J Gastroenterol*. 2014;20(40):14581-14588. doi:10.3748/wjg.v20.i40.14581
5. Yeo W, Chan PK, Zhong S, Ho WM, Steinberg JL, Tam JS, et al. Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: a prospective study of 626 patients with identification of risk factors. *J Med Virol*. 2000;62(3):299-307. doi:10.1002/1096-9071(200011)62:3<299::aid-jmv1>3.0.co;2-0.
6. Magdzik W. Hepatitis B epidemiology in Poland, Central and Eastern Europe and the Newly Independent States. *Vaccine*. 2000 Feb 18;18 Suppl 1:S13-6. doi:10.1016/S0264-410X(99)00454-5.
7. Pawlowska M. Hepatitis B virus infections in pregnant women and children in the era of HBV elimination. *Clin Exp Hepatol*. 2024;10(4):227-231. doi:10.5114/ceh.2024.145364.

8. Yeo W, Zee B, Zhong S, Chan PK, Wong WL, Ho WM, et al. Comprehensive analysis of risk factors associating with Hepatitis B virus (HBV) reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Br J Cancer*. 2004;90(7):1306-1311. doi:10.1038/sj.bjc.6601699.
9. Yeo W, Lam KC, Zee B, Chan PS, Mo FK, Ho WM et al. Hepatitis B reactivation in patients with hepatocellular carcinoma undergoing systemic chemotherapy. *Annals of Oncology*. 2004 Jan 1;15:1661-1666. doi: 10.1093/annonc/mdh430.
10. Huang YW, Chung RT. Management of hepatitis B reactivation in patients receiving cancer chemotherapy. *Ther Adv Gastroenterol*. 2012;5(5):359-370. doi:10.1177/1756283X12450245.
11. Hui CK, Cheung WW, Zhang HY, Au WY, Yueng YH, Leung AY, et al. Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Gastroenterology*. 2006;131(1):59-68. doi:10.1053/j.gastro.2006.04.015.
12. Yeo W, Johnson P. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. *Hepatology*. 2006 Feb 1;43:209-220. doi: 10.1002/hep.21051
13. Jeong CY, Choi GH, Jang ES, Kim YS, Lee YJ, Kim IH, et al. Etiology and clinical characteristics of acute viral hepatitis in South Korea during 2020-2021: a prospective multicenter study. *Sci Rep*. 2023;13(1):14271. doi:10.1038/s41598-023-40775-5.
14. Savaliya BP, Shekouhi R, Mubarak F, Manaise HK, Jimenez PB, Kowkabany G, et al. Risk of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing treatment with tyrosine kinase-inhibitors. *World J Gastroenterol*. 2024;30(24):3052-3058. doi:10.3748/wjg.v30.i24.3052.
15. Anvari S, Tsoi K. Hepatitis B Virus Reactivation with Immunosuppression: A Hidden Threat? *J Clin Med*. 2024;13(2):393. doi:10.3390/jcm13020393.
16. Gentile G, Antonelli G. HBV reactivation in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a narrative review. *Viruses*. 2019;11(11):1049. doi:10.3390/v11111049.
17. Perrillo R. Overview of Hepatitis B Virus Reactivation. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2021;17(7):336-339.
18. Brakenhoff SM, Hoekstra R, Honkoop P, Roomer R, den Hollander JG, Bezemer G, et al. Patients treated with rituximab are poorly screened for hepatitis B infection: Data from a low-incidence country. *European Journal of Internal Medicine*. 2023 Feb;108:68-73. Epub 2022 Nov 30. doi: 10.1016/j.ejim.2022.11.024

19. Hwang JP, Feld JJ, Hammond SP, Wang SH, Alston-Johnson DE, Cryer DR, et al. Hepatitis B virus screening and management for patients with cancer prior to therapy: ASCO provisional clinical opinion update. *J Clin Oncol*. 2020;38(31):3698-3715. doi:10.1200/JCO.20.01757.
20. Leber K, Otten HJMMB, Brandjes DPM, Claassen MAA, Lauw FN. Clinical practice of hepatitis B screening in patients starting with chemotherapy: a survey among Dutch oncologists. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2021;30(6):e13495. doi:10.1111/ecc.13495.
21. Georgi C, D'Souza S, Osiowy C, Coffin CS, Cooper CL. Chronic hepatitis B virus persistence: Mechanisms, consequences and implications for achieving cure. *Ann Hepatol*. 2025;30(2):101938. doi:10.1016/j.aohp.2025.101938.
22. Tsai KN, Kuo CF, Ou JJ. Mechanisms of Hepatitis B Virus Persistence. *Trends Microbiol*. 2018;26(1):33-42. doi:10.1016/j.tim.2017.07.006.
23. Loomba R, Liang TJ. Hepatitis B Reactivation Associated With Immune Suppressive and Biological Modifier Therapies: Current Concepts, Management Strategies, and Future Directions. *Gastroenterology*. 2017;152(6):1297-1309. doi:10.1053/j.gastro.2017.02.009.
24. Smalls DJ, Kiger RE, Norris LB, Bennett CL, Love BL. Hepatitis B virus reactivation: Risk factors and current management strategies. *Pharmacotherapy*. 2019;39(12):1190-1203. doi:10.1002/phar.2340.
25. Villadolid J, Laplant KD, Markham MJ, Nelson DR, George TJ Jr. Hepatitis B reactivation and rituximab in the oncology practice. *Oncologist*. 2010;15(10):1113-1121. doi:10.1634/theoncologist.2010-0106.
26. Pattullo V. Prevention of Hepatitis B reactivation in the setting of immunosuppression. *Clin Mol Hepatol*. 2016;22(2):219-237. doi:10.3350/cmh.2016.0024.
27. Chen YF, Chong CL, Wu YC, et al. Doxorubicin Activates Hepatitis B Virus Replication by Elevation of p21 (Waf1/Cip1) and C/EBP α Expression. *PLoS One*. 2015;10(6):e0131743. Published 2015 Jun 29. doi:10.1371/journal.pone.0131743
28. Ali FS, Nguyen MH, Hernaez R, Huang DQ, Wilder J, Piscoya A, et al. AGA Clinical Practice Guideline on the Prevention and Treatment of Hepatitis B Virus Reactivation in At-risk individuals. *Gastroenterology*. 2025;168(2):267-284. doi:10.1053/j.gastro.2024.11.008.
29. Flisiak R, Halota W, Jaroszewicz J, Juszczak J, Małkowski P, Pawłowska M, et al. Zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów HBV dotyczące leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B w 2018 roku. *Hepatologia*. 2018;18:10-21.

30. Pawłowska M, Flisiak R, Gil L, Horban A, Hus I, Jaroszewicz J et al. Prophylaxis of hepatitis B virus (HBV) infection reactivation – recommendations of the Working Group for prevention of HBV reactivation. *Clinical and Experimental Hepatology*. 2019;5(3):195-202. doi:10.5114/ceh.2019.87631.
31. Ministerstwo Zdrowia. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r. [Internet]. Warszawa: Ministerstwo Zdrowia; 2020 [cited 2026 Jan 15]. Available from: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-lutego-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marca-2020-r>
32. European Association for the Study of the Liver.EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2025 Aug;83(2):502-583. doi: 10.1016/j.jhep.2025.03.018.

Received: 30.11.2025

Accepted for publication: 27.04.2026

Otrzymano: 30.11.2025 r.

Zaakceptowano do publikacji: 27.04.2026 r.

Address for correspondence:

Adres do korespondencji:

Hanna Gruchot

Wydział Nauk Medycznych i Nauk o Zdrowiu,

Uniwersytet Radomski im. Kazimierza Pułaskiego

email: hanna.gruchot.edu@gmail.com