

KLİMİK HEPATİT AKADEMİSİ 2022

13 – 15 MAYIS 2022
Anitta Hotel / Çorum

 **VHÇG** KLİMİK DERNEĞİ VİRAL
HEPATİT ÇALIŞMA GRUBU



Kronik Hepatit B Aktivasyonu Nasıl Tanırım? Nasıl Yönetirim?

Dr. Süda TEKİN

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

 **VHÇG** KLİMİK DERNEĞİ VİRAL
HEPATİT ÇALIŞMA GRUBU

Veri Sınıflandırma Tipi: Genel / General



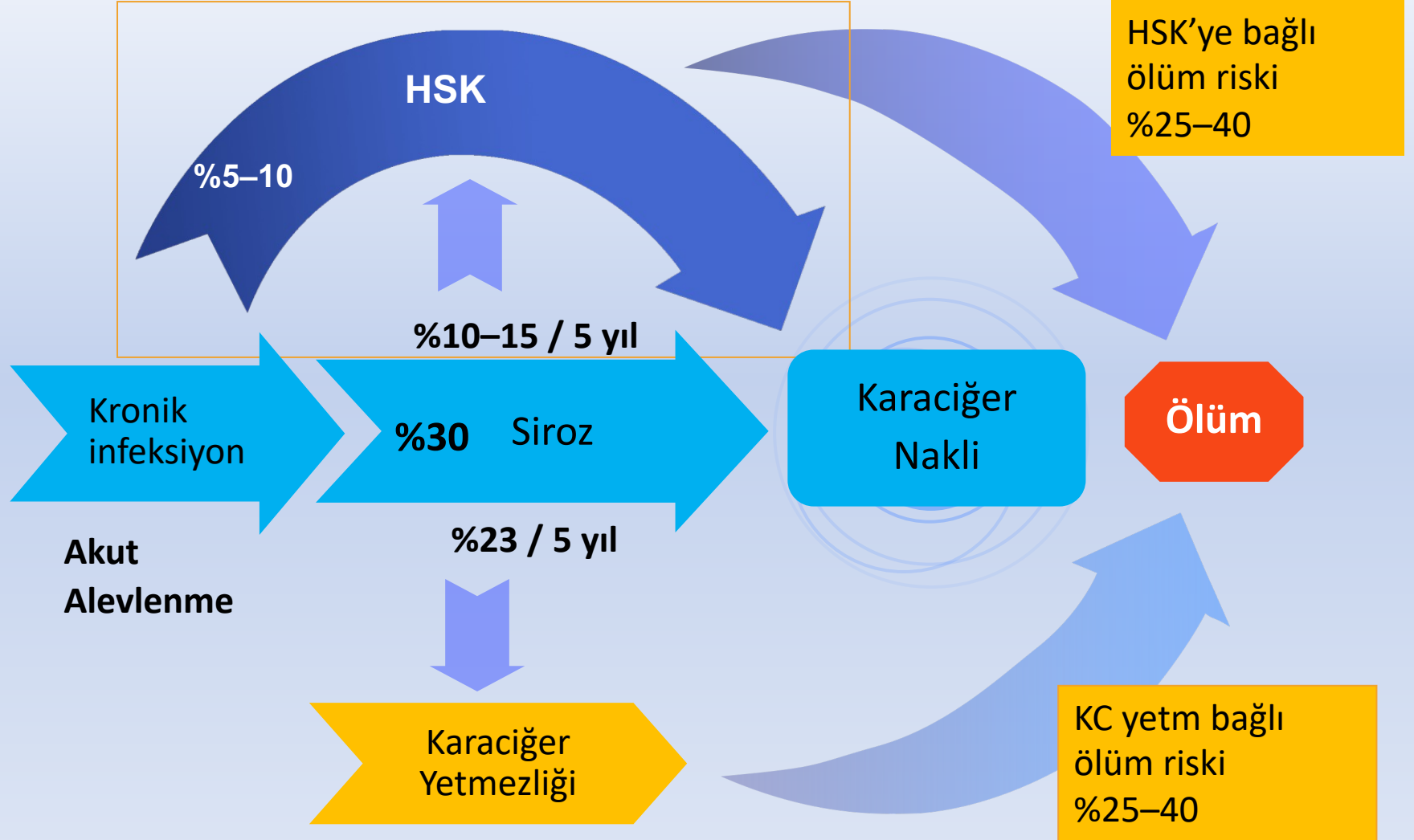
Sunum Planı

- ❖ Kronik Hepatit B Aktivasyonu
- ❖ Tanım
- ❖ Riskli durumlar
- ❖ Tanı ölçütleri
- ❖ Yönetim
- ❖ Soru & Katkı



HBV Doğal Seyri

Virus & immün yanıt etkileşimi





SPONSORED DOCUMENT FROM

THE LANCET. GASTROENTEROLOGY
& HEPATOLOGY

ELSEVIER
FREE Full-Text Article

[Lancet Gastroenterol Hepatol](#). 2021 Feb; 6(2): 106–119.

PMCID: PMC7801814

Published online 2020 Nov 14. doi: [10.1016/S2468-1253\(20\)30307-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30307-1)

PMID: [33197397](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33197397/)

Estimating the proportion of people with chronic hepatitis B virus infection eligible for hepatitis B antiviral treatment worldwide: a systematic review and meta-analysis

[Mingjuan Tan](#), MD,^{a,c,†} [Ajeet S Bhadoria](#), MD,^{b,†} [Fuqiang Cui](#), PhD,^a [Alex Tan](#),^d [Judith Van Holten](#), PhD,^a [Philippa Easterbrook](#), MD,^a [Nathan Ford](#), FRCPE,^a [Qin Han](#), MD,^a [Ying Lu](#), PhD,^a [Marc Bulterys](#), MD,^a and [Yvan Hutin](#), MD^{a,*}

- 2007-2018 arasında 13 497 makalenin **162'si** irdelenmiş
- Vakaların **%4'ü siroz**

%10'unda HBV DNA >20.000 IU/ml

%30'unda ALT normalin üstünde

%12'si rehbelere göre tedaviye uygun

- **257 m KHB hastası var**
- **26 m acil tedavi ihtiyacı olan sirotik hasta**

HBV İnfeksiyonunda Serolojik Göstergeler

HBsAg



- İnfeksiyonun göstergesi
- > 6ay KHB

Anti-HBs



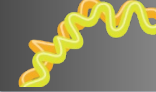
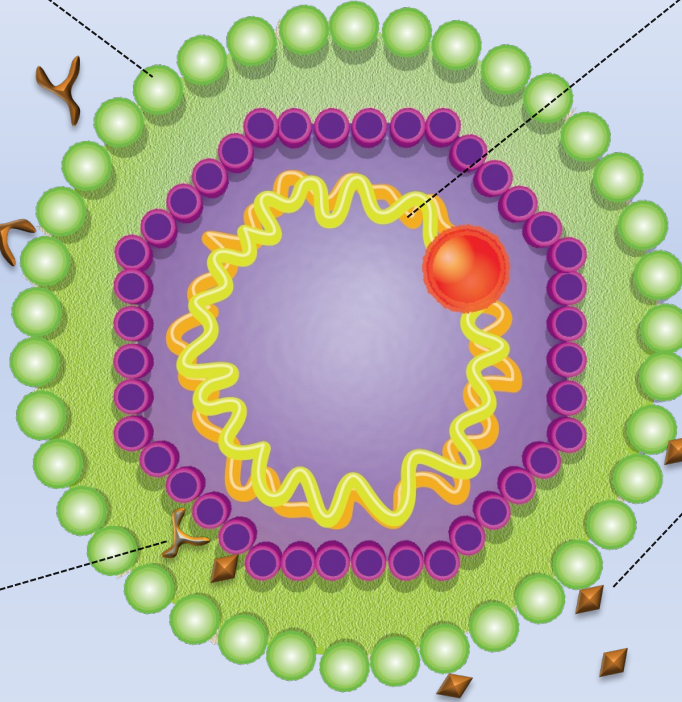
- HBsAg antikor
- İyileşme / koruyucu ab

Anti-HBc



- HBV core antijen antikor
- IgM akut infeksiyon

Hepatit B Virusu



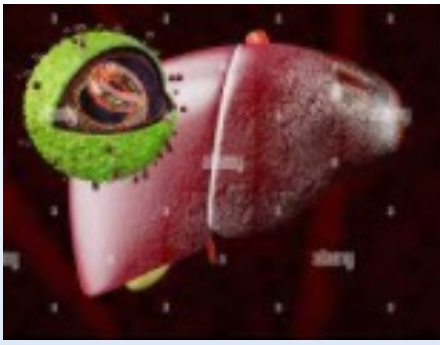
HBV DNA

- Viral yük
- Replikasyon göstergesi

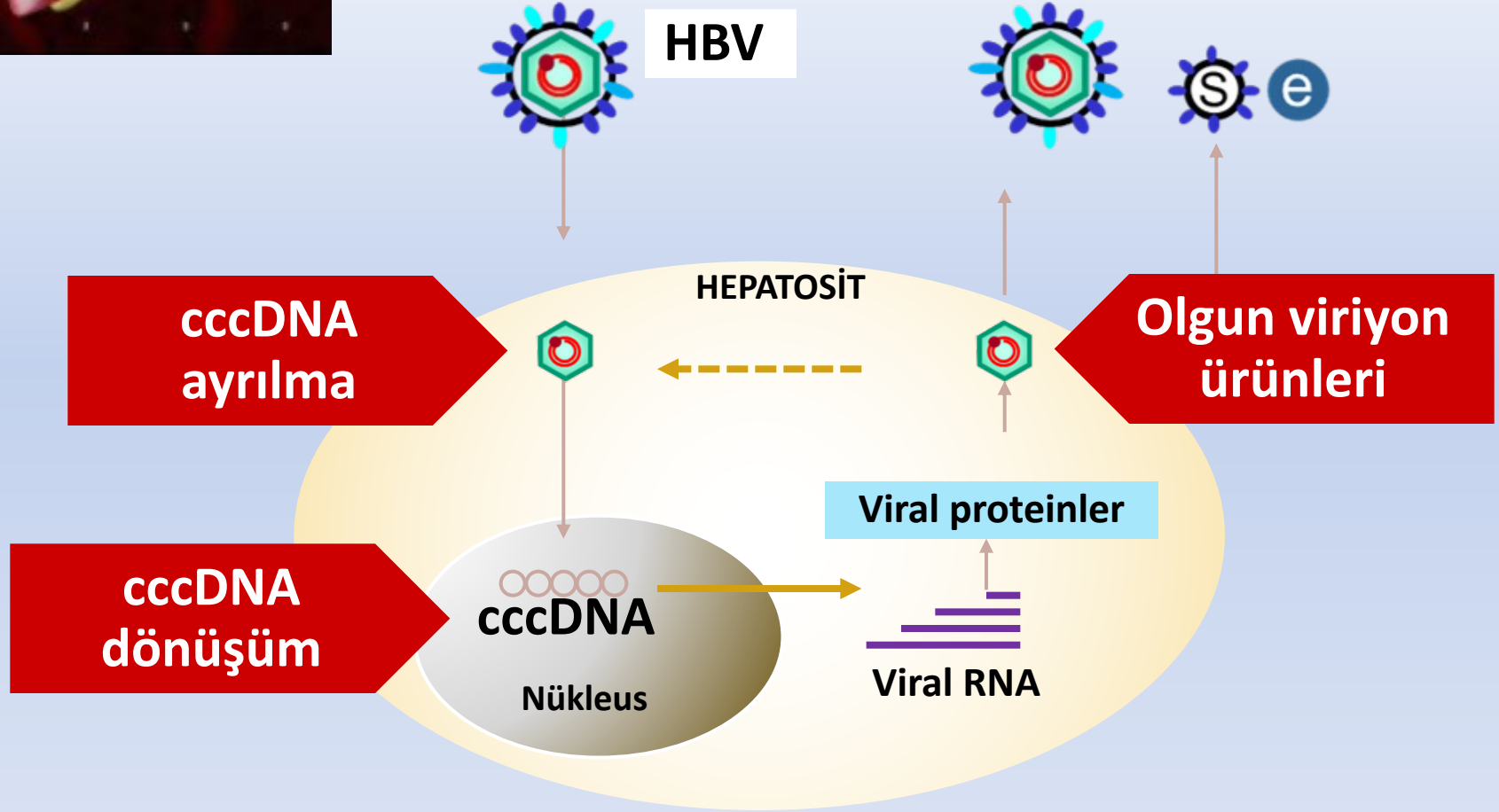


HBeAg

- Yüksek infektivite
- Replikasyon

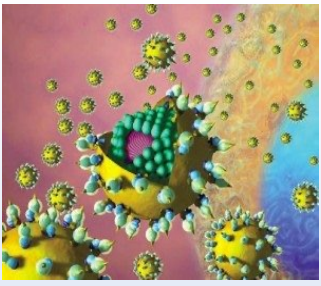


HBV Replikasyon Döngüsü



Viruses. 2021; 13: 951.

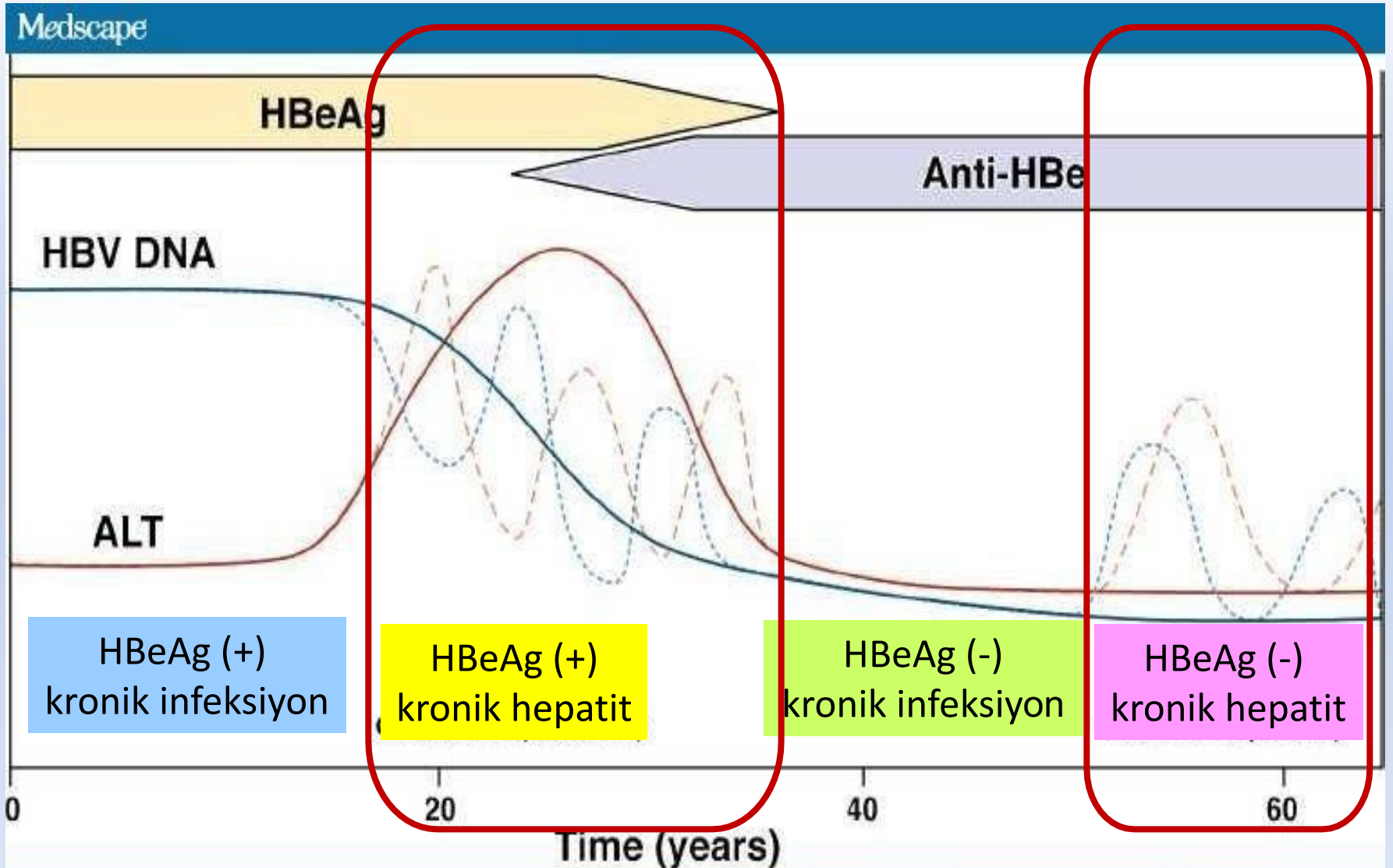
HBV infeksiyonu Seyri



	HBeAg+		HBeAg-	
	Kronik infeksiyon	Kronik hepatit	Kronik infeksiyon	Kronik hepatit
Eski terminoloji	İmmün toleran	İmmün reaktif	İnaktif taşıyıcı	HBeAg KHB
HBsAg	Yüksek	Yüksek/orta	Düşük	Orta
HBeAg	Pozitif	Pozitif	Negatif	Negatif
HBV DNA	$>10^7$ IU/mL	10^4-10^7 IU/mL	<2000 IU/mL	>2000 IU/mL
ALT	Normal	Artmış	Normal	Artmış
Karaciğer hasarı	Yok/minimal	Orta/ağır	Yok	Orta/ağır

2017 EASL Clinical Practice Guidelines hepatitis B virus infection

KHB Tedavi Endikasyonları



Source: Clin Gastroenterol Hepatol © 2014 AGA Institute

Kronik Hepatit B Reaktivasyonu

	Kronik infeksiyon
Eski terminoloji	İnaktif taşıyıcı
HBsAg	Düşük
HBeAg	Negatif
HBV DNA	<2000 IU/mL
ALT	Normal
Karaciğer hasarı	Yok

- ❖ Bazal **ALT** seviyesinde **3 kat** veya daha fazla **artış**
- ❖ **HBV DNA** veya **HBe Ag**'nin tekrar pozitifleşmesi
- **Akut HB** infeksiyonunu taklit edebilir.

HBV reaktivasyonu

Biyokimyasal

- ✓ Bazal **ALT** seviyesinde **3 kat** veya daha fazla artış

Virolojik

- ❖ HBV DNA'da en az **10 kat** (**1 log IU/ml**) artış
- ❖ **HBV DNA** veya **HBe Ag**'nin tekrar pozitifleşmesi
- ❖ Kantitatif (**q**) HBs Ag'nin yükselmesi

Terrault NA, et al. *Hepatology*. 2016; 63: 261-83.

- ❖ Endemik bölgelerde **akut** hepatit **B** klinik tablosu ile başvuran hastaların **%50'si aslında kronik hepatitin akut alevlenmesidir.**

Orenbuch-Harroc et al. *World J Gastroenterol*. 2008; 14:7133-7.

Reaktivasyonun fazları

Faz 1: HBV replikasyon artışı

- İmmün süpresyondan hemen sonra ani viral replikasyon
 - **HBeAg** ve **HBsAg** negatif ise pozitifleşebilir (**revers serokonversiyon**)

Faz 2: Hepatik hasar

- Karaciğer hasarı; immün süpresyon kesilince, ara verilince veya doz atlanınca görülür
- **ALT** düzeyi artar
- **HBV DNA** düşmeye başlar
- Ağır olgularda **semptomlar** ve sarılık ortaya çıkar
- Hasar bazen immün süpresyon devam ederken de gelişebilir

Faz 3: İyileşme

- **KC** hasarı geriler
- HBV belirteçleri başlangıç seviyesine döner



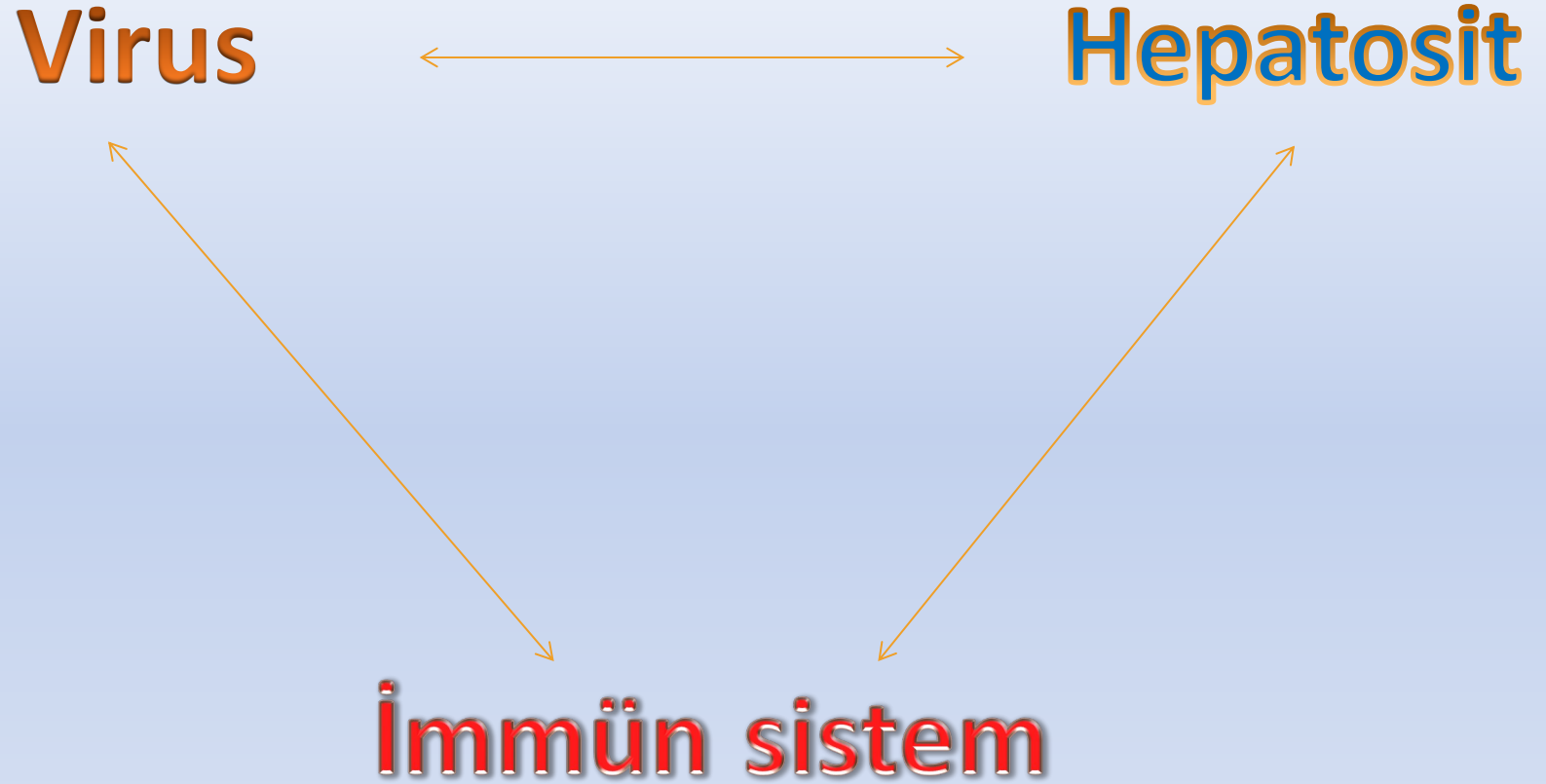
Kronik Hepatit B Reaktivasyonu

Nedenleri?

Önemi ve Önceliği

- Reaktivasyon **tehlikeli** ve **ölümcül** bir durum
- Reaktivasyondan sonra verilecek **antiviral** tedavilerin yanıtı **iyi** değildir
- Reaktivasyona neden olan ilacın kesilmesi **primer hastalığın progresyonuna** neden olabilir
- **İmmünosüpresif** tedavi/kemoterapi öncesi antiviral profilaksi başlanması **hayat kurtarıcı** olacaktır

HBV Reaktivasyon Nedenleri



HBV Reaktivasyonu için risk faktörleri

Konak

- Erkek cinsiyet
- Genç yaş
- IS öncesi yüksek ALT
- Altta yatan hastalık



Viral

- Yüksek HBV DNA yükü
- HBsAg pozitif
- HbeAg pozitif
- Precore mutant
- Core promoter mutant
- Düşük antiHBs titresi (gizli/ivilesmiste)

İlaçlar

- IS yoğunluğu ve süresi
- Rituksimab
- Yüksek doz steroidler
- Antrasiklin
- Kök hücre nakli

HBV Reaktivasyon Nedenleri

Virus

KHB tedavisiyle ilişkili reaktivasyon

- Nükleoz(t)id analoglarının **kesilmesi**
- Nükleoz(t)id analoglarına karşı **viral direnç** gelişimi
- Nükleoz(t)id analogu **toksitesi**
- **İnterferonla** ilişkili immün stimülasyon

HBV genotipik varyasyon

- ✓ Prekor/kor promotor **mutantı**
- ✓ HBV DNA **polimeraz** mutantı

GUIDELINES

APASL guidance on stopping nucleos(t)ide analogues in chronic hepatitis B patients

Jia-Horng Kao^{1,2,3}  · Wen-Juei Jeng^{4,5} · Qin Ning⁶ · Tung-Hung Su¹ · Tai-Chung Tseng³ · Yoshiyuki Ueno⁷ · Man-Fung Yuen⁸

Recent studies suggested that decreasing **HBsAg** **<100–200 IU/mL** seems to be a useful marker for deciding when to **discontinue NAs therapy**.

In addition, several **viral and host factors** have been reviewed for their potential.

Table 2 Durability in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients stopping nucleos(t)ide analogs after ≥ 1 year consolidation duration and ≥ 1 year follow-up

Author/Study design	N	NA	LC (%)	Tx duration (yrs)	Consolidation (mos)	F/U (mos)	VR*	CR*	HBsAg loss*
Liem [81]/RCT	18	ETV/TDF	0	7.9	41	18	100%	6%	N/A
Fan [121]/RCT	130	LdT/ADV	0	3	22.2	48	54.7	30.8	N/A
Ryu [122]/Pros	61	LAM	21.5	>24	>24	24	31%	N/A	N/A
Wang [123]/Pros	125	LAM	0	24–36	16–25	24	30.4%	N/A	N/A
Cao [124]/Pros	60	mixed	0	4	25	24	70.7% [#]	31%	10% [#]
Liu [125]/Pros	138	mixed	0	2.4	21	120	30.9%	N/A	0%
Su [103]/Pros	28	ETV/TDF	0	3.1	26	48	65–72.1% [#]	40.7–46.1% [#]	0%
Chi [113]/Pros	71	mixed	0	3.9	26	31	85% [#]	43%	4%
Kuo [40]/Retro	31	LAM	38.7	1.8	>12	>12	N/A	34%	N/A
He [126]/Retro	97	mixed	N/A	2.8	48	12	N/A	12.5%	0%
Qiu [127]/Retro	112	ETV	0	2.6	>12	12	48.2%	N/A	N/A
Chen [104]/Retro	148	LAM/ETV	0	2.7	-	96	55.6%	47.7%	19.6%
Kuo [82]/Retro-Pros	154	ETV/TDF	0	3.1	>12	24	41.3%(ETV), 72.4%(TDF)	33%(ETV), 63.5%(TDF)	4.7%(ETV), 0%(TDF)
Song [128]/Retro	262	Mixed	20.6	2.9	17.5	73.3	74.8% ^{*a}	60.6% ^{*a}	9.5%**

Hepatology International. 2021; 15:833-51.

Table 3 Durability in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients stopping nucleos(t)ide analogs after ≥ 1 year consolidation duration and ≥ 1 year follow-up

Author/Study design	N	NA	LC (%)	Tx duration (yrs)	Consolidation (mos)	F/U (mos)	VR*	CR*	HBsAg loss*
Hadziyannis [47]/RCT	33	ADV	0	4–5	45	69	100%	76%	39.4%
Berg [48]/RCT	21	TDF	0	>4	>42	36	76%	23.8%	19%
Liem [81]/RCT	27	ETV/TDF	0	7.4	85	18	100%	19%	4%
Van Bommel [49]/RCT	79	mixed	0	>4	N/A	24	67.1 ^a	8.8% ^b	10.3%**
Cao [124]/Pros	22	mixed	0	4	35	48	70.7%	53%	10% [#]
Papatheodoridis [129]/Pros	57	ETV/TDF	0	>4	64	18	72%	43%	25%
Liu [125]/Pros	85	mixed	0	2.4	21	120	62.3%	N/A	14%
Su [103]/Pros	72	ETV/TDF	0	3.1	26	48	65–72.1% [#]	40.7–46.1% [#]	0%
Chi [113]/Pros	29	mixed	0	3.9	106	31	85% [#]	59%	10%
Jeng [7]/Retro-Pros	691	ETV/TDF	45	2.9	25	36	79.2%	61%	13%
Chen [104]/Retro	263	LAM/ETV	0	2.9	–	96	69.3	58.9	33.1
Kuo [82]/Retro-Pros	353	ETV/TDF	0	3.1	>12	36	69.2%(ETV), 72.1%(TDF)	54.8%(ETV), 59.2%(TDF)	10%(ETV), 15.4%(TDF)
Chen [51]/Retro-Pros	250	ETV	0	3.2	>12	58	71%	56.4%	20.8%
Song [128]/Retro	226	Mixed	36.4	2.7	25	73.3	71.9%* ^c	48%* ^c	14.6%**
Hirode [50]/Retro	1183	Mixed	5	3	–	17	74% ^d	56% ^d	15% ^d

Hepatology International. 2021; 15:833-51.

HBV Reaktivasyon Nedenleri

Vir

- İmmünoşüprese konak (Malignite, KT vb.)
- Solid organ veya kemik iliğı nakli olanlar
- Cerrahi, stres
- Sitotoksik kemoterapi veya immünoşüpresif tedavi
- Gebelik
- Süperinfeksiyonlar ve HIV/HCV koinfeksiyonu

İmmün sistem

Hastalık ve HBV Reaktivasyon Riski

- Kemik iliği transplantasyonu
- Organ transplantasyonu
- Lenfoma
- Lösemi
- Miyelom
- Sistemik infeksiyonu olan kanser hastaları (HIV, HCV)
- Otoimmün hastalıklar
- İnflamatuvar barsak hastalıkları

Azalan risk



Alonso M. et al. *World J Gastroenterology*. 2011;17: 1531-7.

İmmünosüpresiflerin türü ve süpresyon derecesi



Antimetabolitler

Azatiyopürin
6-MP
Metotreksat

Sistemik kemoterapi

TNF- α inhib

İnfliksımab
Adalimumab
Sertolizumab
Golimumab
Etanersept

Steroidler

B hücre tüketen ajanlar

Rituksımab
Ofatumumab
Ustekinumab
Natalizumab
Alemtuzumab
Ibritumomab

Kök hücre ve solid organ nakli

Management of HB. *World J Hepatol.* 2016; 8:385.

HBsAg durumuna ve immünosüpresyona göre HBV reaktivasyon riski

	HBsAg (+)	HBsAg(-)/anti-HBc(+)
Yüksek risk $\geq$ %10	B hücre tüketen ajanlar: • Rituksimab • Alemtuzumab • Ofatumumab Kök Hücre Nakil Alıcıları Antrasiklin deriveleri • Doksorubicin • Epirubicin Kortikosteroidler Dört hafta veya daha uzun süre, >10 mg/gün prednizolon	B hücre tüketen ajanlar: • Rituksimab • Alemtuzumab • Ofantumumab Kök Hücre Nakil Alıcıları
Orta risk %1-10	TNF α inhibitörleri: • Etanercept • Adalimumab • Sertolizumab • İnflksimab Sitokin ya da integrin inhibitörleri: • Abatasept • Ustekinumab • Natalizumab • Vedolizumab • Tosilizumab Tirozin kinaz İnhibitörleri: • Imatinib • Nilotinib	Antrasiklin deriveleri • Doksorubicin • Epirubicin Kortikosteroidler Dört hafta veya daha uzun süre >10 mg/gün prednizolon

Aygen B, et al. Consensus report. *Turk J Gastroenterol* 2018; 29: 259-69.

Demir NA. Hepatit B Rehber Güncelleme 2021; 44-47.

HBsAg durumuna ve immünosüpresyona göre HBV reaktivasyon riski

	HBsAg (+)	HBsAg(-)/anti-HBc(+)
Düşük risk $\leq 1\%$	Geleneksel immünosüpresif ajanlar: • Azatiyopirin • 6-merkaptopurin • Metotreksat Kortikosteroidler: • Intra-artiküler • 1 haftadan daha az herhangi bir oral doz	TNF α inhibitörleri: • Etanercept • Adalimumab • Sertolizumab • İnfliksimab Sitokin ya da integrin inhibitörleri: • Abatasept • Ustekinumab • Natalizumab • Vedolizumab • Tosilizumab Tirozin kinaz İnhibitörleri: • Imatinib • Nilotinib Geleneksel immünsüpresif ajanlar: • Azatiyopirin • 6-merkaptopurin • Metotreksat Kortikosteroidler: • Intra-artiküler • 1 haftadan daha az herhangi bir oral doz

Kronik Hepatit B Reaktivasyonunda Klinik

- Asemptomatik veya akut/ikterik olabilir.
- İkterik seyreden akut alevlenme, **AHB** infeksiyonunu taklit edebilir.

AHB ve KHB reaktivasyonu ayrımı önemli mi?

- ✓ **AHB** hastalarının çoğu **kendiliğinden iyileşir**;
fulminan seyirli olanlar hariç çoğu kez **tedavi gerektirmez**.
- ✓ KHB reaktivasyon **hepatik dekompansemana** gidebilir ve tedavisi gerekir.



Kronik Hepatit B Reaktivasyonu

Nasıl tanırım?

AHB ve KHB reaktivasyonu ayırımında

Klinik

❖ Ayrıntılı bir **öykü** önemli!!

Geçmişte KHB olması, aile öyküsünün olması → **kronik infeksiyon**

Geçmiş öyküsü yok

Yakın zamanda kan transfüzyonu, iğne batması, perkütan yaralanma, ağız ve diş girişimi öyküsünün olması, korunmasız cinsel ilişki vb. → **akut infeksiyon**

AHB ve KHB reaktivasyonu ayırımında

Karaciğer Fonksiyon Testleri

- Her ikisinde de **transaminazlar** artar

- ✓ **AHB => ALT ve bilirubin** düzeylerinde yükselme **daha belirgindir**
- ✓ Yüksek **AFP** düzeyleri (**>100 ng/ml**) daha ilerlemiş karaciğer hasarını gösterir.

Biyokimyasal testler, tek başına her iki tabloyu **ayırt ettirmez**.

AHB ve KHB reaktivasyonu ayırımında

İmmünolojik ve Viral Göstergeler

HBsAg testleri

- **qHBsAg, HBV DNA** düzeyi ile doğrudan ilişkilidir.
- **AHB'de ilk 4 haftada HBsAg'de %50'den fazla düşme iyileşme** göstergesidir.
- HBsAg pozitifliğinde belirgin bir **düşme olmaması** ve **6 aydan** daha fazla sürmesi **kronikleşmenin** göstergesidir.

HBc IgG (anti HBc IgG = anti HBc total)

KHB aktivasyonu

AHB ve KHB reaktivasyonu ayırımında

İmmünolojik ve Viral Göstergeler

Anti-HBc IgM

Sinyal/Cut-off (S/CO) oranı

❖ **AHB** düzey yüksektir

Kantitatif **anti-HBc IgM** **>1/1000**

Anti HBc IgM **S/CO >10** **AHB** için PPV %99.1

- ✓ **KHB** akut alevlenmesinde hastaların $\frac{3}{4}$ kadarında **anti-HBc IgM** saptanabilir ve bu antikorların **molekül ağırlıkları** farklılık gösterir.
- **KHB** akut alevlenmesinde **7S anti-HBc IgM**
- **AHB** => **19S anti-HBc IgM** daha yaygındır.

AHB ve KHB reaktivasyonu ayırımında

İmmünolojik ve Viral Göstergeler

HBe Ag

- **AHB'de HBeAg titreleri düşüktür**
- Tek başına ayırt ettirici değildir

HBsAg **S/CO** <50 AHB %46.4 KHB reakt % 23.3

HBeAg **S/CO** <20 AHB %42.7 KHB reakt % 13.5

HBsAg ve HBeAg düzeyleri AHB olgularında daha düşük saptanmış..

J Gastroenterol Hepatol. 2008; 23:1728-33

AHB ve KHB reaktivasyonu ayırımında

İmmünolojik ve Viral Göstergeler

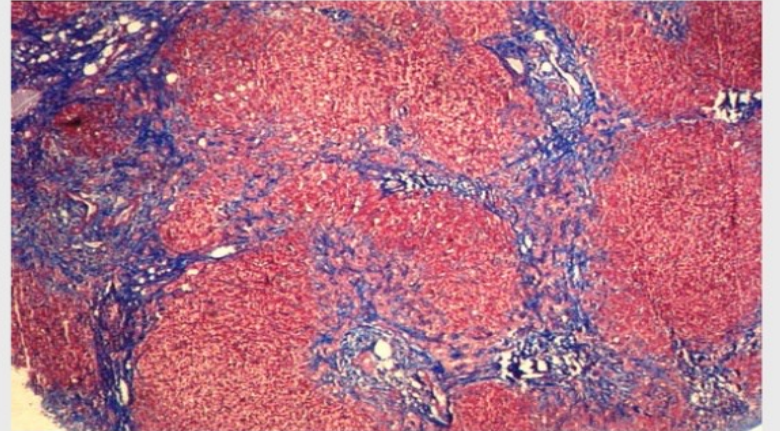
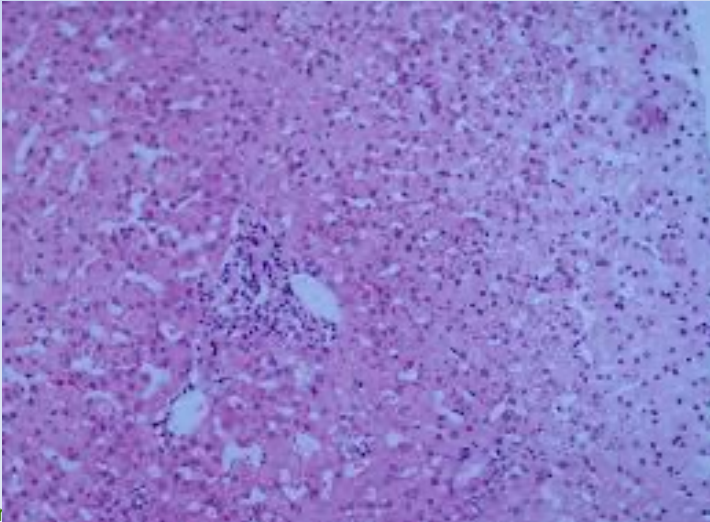
HBV DNA

- ✓ **AHB**'de HBV DNA düzeyleri **daha düşüktür**
- ✓ İmmünoşüpresif tedavi sonucu alevlenme olanlarda daha yüksektir
(HBV DNA > 1×10^5 iÜ/ml)
- ✓ HBV reaktivasyonunu izleyerek **immün klirens** olanlarda ALT düzeyleri yüksek olmasına karşın **HBV DNA düzeyleri düşük** olabilir
- ✓ **Anti-HBc IgM / viral yük oranı = yüksek** ise **AHB** lehinedir

AHB ve KHB reaktivasyonu ayırımında

Histopatolojik İnceleme

- ✓ **KHB**'nin ayırt edilmesinde yardımcıdır.
- ✓ Akut alevlenmelerde, akut hepatit bulguları nedeniyle bulgular maskelenebilir.
- ✓ Ayırt edilemeyen olgularda **akut dönem geçince biyopsi** tanıda yardımcı olur.



Parankimde rejenere olan hepatositlerden oluşan nodüller ve bunları çevreleyen fibrotik bantlarla karakterli siroz



Akut HBV ile kronik HBV Akut alevlenme ayrımı

Akut HBV

- Yeni öykü
- Semptomlar (ikter vb.)
- **HBV-DNA** daha **düşük**
- **qHBsAg** titresi daha **düşük**
- ALT ve bilirubin **yüksek**
- **19S** anti-HBc IgM +
- **Anti-HBc IgM** >1/1000

Kronik HBV alevlenme

- Asemptomatik / kronik KC hst belirtileri (asit, splenomegali)
- HBV-DNA **yüksek**
- **7S** Anti-HBc IgM +
- **Histopatolojik inceleme**
- **AFP > 100**: ileri KC hasarı



Kronik Hepatit B Reaktivasyonu

Nasıl yönetim?

EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management

HEPATOLOGY



PRACTICE GUIDANCE | HEPATOLOGY, VOL. 67, NO. 4, 2018

Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance

Norah A. Terrault,¹ Anna S.F. Lok,² Brian J. McMahon,³ Kyong-Mi Chang,⁴ Jessica P. Hwang,⁵ Maureen M. Jonas,⁶

Robert S. Brown Jr.,⁷ Natalie H. Bzowej,⁸ and John B. Wong⁹

Lancet Infect Dis 2018; 18: 103–132

GUIDELINES

HEPATİT B REHBER GÜNCELLEME

Klimik VHÇG Ocak 2021

Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management
of hepatitis B: a 2015 update

KHB Tercih edilen antiviraller

Guidelines	HBeAg+ or HBeAg- Without Cirrhosis	Compensated Cirrhosis	Decompensated Cirrhosis
AASLD 2018	TAF*, TDF, ETV, or Peg-IFN	TAF, TDF or ETV	TDF or ETV
AATA 2018	TAF, TDF, ETV or Peg-IFN	TAF, TDF or ETV	TDF or ETV
EASL 2017	TAF, TDF, ETV, or Peg-IFN	TAF, TDF or ETV; Peg-IFN may be used in selected patients	TAF, TDF or ETV
JSH 2017	TAF, TDF, ETV, or Peg-IFN	TAF, TDF, or ETV	TAF, TDF, or ETV
APASL 2021	TDF, ETV, or Peg-IFN	TDF or ETV; Peg-IFN for well- compensated disease	TDF or ETV
US Algorithm 2015	ETV, TDF or Peg-IFN	TDF or ETV; Peg-IFN may be	ETV or TDF

Tong MJ, Pan CQ, Han SB, et al. An expert consensus for the management of chronic hepatitis B in Asian Americans. Aliment Pharmacol Ther. 2018

EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol 2017; doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.021

JSH Guidelines for the Management of Hepatitis B Virus Infection. 2017

Sarin SK, et al. Hepatol Int 2015; doi:10.1007/s12072-015-9675-4; Martin P, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2015;13: 2071-87

Martin P, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2015; Published online July 15, 2015: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2015.07.007>

Özel Hasta Grupları: İmmünosüpresif tedavi ya da kemoterapi alacak hastalar

Öneriler

Kemoterapi ya da immünosüpresif tedavi alacak **tüm hasta adayları** immünosüpresyon öncesinde **HBV için test edilmelidir**

Tüm HBsAg-pozitif hastalar tedavi ya da profilaksi için **ETV, TDF** veya **TAF** almalıdır

HBsAg-negatif, anti-HBc-pozitif kişiler HBV reaktivasyonu için **yüksek riskli ise anti-HBV profilaksisi** almalıdırlar

EASL CPG HBV. *J Hepatol.* 2017;.67:.370–98

APASL HBV Reaktivasyon Güncellemesi

Hepatology International

Table 4 Risk stratification of HBV reactivation among HBsAg-positive patients and HBsAg-negative/anti-HBc-positive patients

Risk level	HBV serology	
	HBsAg(+)	HBsAg(-)/anti-HBc(+)
High (> 10%)	Anti-CD20 monoclonal antibodies: Rituximab, Ofatumumab, Obinutuzumab Steroid (high dose) ≥ 20 mg/day for ≥ 4 weeks Anti-TNF agents with higher potency: Adalimumab, Infliximab, Golimumab, Certolizumab Anthracyclines Hematopoietic stem cell transplantation (both allogeneic and autologous) DAA for HBV/HCV coinfection (high risk in meta-analysis and prospective study), except non-cirrhotics with HBsAg < 10 IU/ml Immune Checkpoint inhibitors (moderate to high risk): Anti-PD-1: nivolumab, pembrolizumab Anti-PD-L1: atezolizumab Anti-CTLA-4: ipilimumab Tyrosine kinase inhibitors (moderate-to-high): Imatinib, Nilotinib, Dasatinib, Erlotinib, Gefitinib, Osimertinib, Afatinib	Anti-CD20 monoclonal antibodies: Rituximab, Ofatumumab, Obinutuzumab Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation
Moderate (1–10%)	Cytotoxic chemotherapy (except anthracyclines) Anti-TNF agents with lower potency: Etanercept Steroid (median dose): 10–20 mg/day for ≥ 4 weeks Proteasome inhibitor: Bortezomib Ustekinumab	Anthracyclines Autologous hematopoietic stem cell transplantation Anti-TNF agents with higher potency: Adalimumab, Infliximab, Golimumab, Certolizumab Proteasome inhibitor: Bortezomib Ustekinumab
Low (< 1%)	Methotrexate Azathioprine Steroid (low dose < 10 mg/day) DAA for HBV/HCV coinfection for non-cirrhotic patients with HBsAg < 10 IU/ml	Cytotoxic chemotherapy (except anthracyclines) Steroid (high dose) ≥ 20 mg/day Anti-TNF agents with lower potency: Etanercept Tyrosine kinase inhibitors Imatinib, Nilotinib, Dasatinib DAA for HCV
Uncertain (More studies needed, no prophylaxis recommendation until further evidence)	Abatacept Tocilizumab Ibrutinib Alemtuzumab Natalizumab Ocrelizumab Ibritumomab	Immune Checkpoint inhibitors Anti-PD-1: nivolumab, pembrolizumab Anti-PD-L1: atezolizumab Anti-CTLA-4: ipilimumab

Lau G. et. al. *Hepatology International*. 2021;15(5):1031-48.

2021- KLİMİK VHÇG Hepatit B Uzlaşı Raporu

HEPATİT B REHBER GÜNCELLEME

Editör

Sıla AKHAN

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli

Yazarlar

A. Atahan ÇAĞATAY

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Ali ASAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Bursa

Alper SENER

Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çanakkale

Aysel KOCAGÜL-ÇELİKBAŞ

Hittit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çorum

Ayşe BATİREL

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, İstanbul

Bahar ÖRMEN

Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

Dilara İNAN

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Antalya

Eda KÖKSAL

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Samsun Eğitim Araştırma Hastanesi, Samsun

Ediz TÜTÜNCÜ

Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kars

Emel YILMAZ

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa

Esmâ YÜKSEL

Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

Eyüp ARSLAN

Dişarbakır Bismil Devlet Hastanesi, Dişarbakır

Faruk KARAKEÇİLİ

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Erzincan

Fatma YILMAZ-KARADAĞ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sancaktepe Şehir Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

Figen SARIGÜL YILDIRIM

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Antalya

Funda ŞİMSEK

Sağlık Bilimleri Üniversitesi SB Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

Güle ÇINAR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Günay TUNCER ERTEM

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

H. Kaya SÜER

Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Lefkoşa

H. Şener BARUT

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tokat

Mehtap AYDIN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

Murat SAYAN

*Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, PCR Ünitesi, Kocaeli
Yakın Doğu Üniversitesi Deneysel Sağlık Bilimleri Araştırma Merkezi, Lefkoşa*

Nazlım AKTUĞ DEMİR

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konya

Necila TÜLEK

Atılım Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Neşe SALTOĞLU

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Onur URAL

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konya

Özgür GÜNAL

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Samsun Eğitim Araştırma Hastanesi, Samsun

Süda TEKİN

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Şükran KÖSE

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

Yunus GÜRBÜZ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara

Ziya KURUÖZÜM

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

2021- KLİMİK VHÇG Hepatit B Uzlaşı Raporu

İmmünoşüpresif tedavi alacak bütün hastalar HBsAg, anti-HBc IgG ve anti-HBs ile taranmalıdır.

HBV ile karşılaşmamış hastalar aşı programına alınmalı, anti-HBs >100 IU tutulmalıdır.

En yüksek reaktivasyon riski anti-CD20 (rituximab) kullanımı, kemik iliği transplantasyonu, solid organ nakillerindedir. Ancak steroid birçok klinikte yaygın kullanılan ve kullanım öncesi HBV taramasının çok fazla yapılmadığı bir ilaç grubudur. Steroid alan hastalar steroid dozu, süresi ve HBV serolojisine göre profilaksi veya takibe alınmalıdır.

TDF, TAF, ETV etkinlikleri ve yüksek genetik direnç profilleri nedeni ile profilaksi veya tedavide tercih edilmesi gereken antivirallerdir.

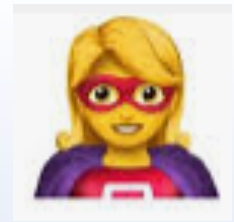
Profilaksiye immünoşüpresif tedaviden 1-3 hafta önce veya eş zamanlı başlanmalı, immünoşüpresyon boyunca ve sonrası 12 ay devam edilmelidir.

Profilaksi başlanan hastalar immünoşüpresyon boyunca ve sonrasında 12 ay, 3 ayda bir KCFT ve HBV DNA ile takip edilmeli, profilaksi almıyorsa immünoşüpresyon boyunca ve sonrasında 6-12 ay, 1-3 ayda bir KCFT, 3 ayda bir HBV DNA ile takip edilmelidir.

2021- KLİMİK VHÇG Hepatit B Uzlaşı Raporu

Kimlere profilaksi verelim?

- ✓ **HBsAg pozitif** hastalarda
- ✓ **HBsAg negatif, anti HBc IgG pozitif olup HBV DNA pozitif** olan hastalarda ise **yüksek** ve **orta risk** grubunda olanlara
- ✓ **HBsAg negatif, anti HBc IgG pozitif, HBV DNA negatif** olan hastalarda **yüksek risk grubunda olanlar profilaksiye** alınmalıdır



EASL, APASL, CDC ve Klimik VHÇG önerisi

HBsAg prevalansı >%2 olan ülkelerde immünosüpresif tedavi alacak tüm hastalardan;

HBsAg, anti-HBc IgG ve anti-HBs bakılmalı

Hastaların izleminde;

- Antiviral profilaksi
- **Immünizasyon**
- HBV komplikasyonları öngörülebilir
- Aile bireylerinin taramaları sağlanabilir

HBsAg veya anti-HBc pozitifse, **HBV DNA** istenmelidir

İdeal olan immünosüpresif tedaviden önce başlanmasıdır **entekavir ve tenofovir (TDF/TAF)**

Aygen B, et al. *Turk J Gastroenterol* 2018; 29: 259-69



Sosyal Güvenlik Kurumu Başkanlığından:

SOSYAL GÜVENLİK KURUMU SAĞLIK UYGULAMA TEBLİĞİNDE DEĞİŞİKLİK YAPILMASINA DAİR TEBLİĞ

16 Haziran 2020 SALI

Resmî Gazete Sayı: 31157 (1. Mükerrer)
TEBLİĞ

İmmünosüpresif ilaç tedavisi veya sitotoksik kemoterapi veya monoklonal antikor tedavisi uygulanmakta olan hastalarda, ALT yüksekliği, HBV DNA pozitifliği ve **karaciğer biyopsisi koşulu aranmaksızın** uygulanmakta olan diğer tedavisi süresince **ETV, TDF, TAF kullanılabilir.**

HBsAg (+) / HBsAg (-) & Anti HBc (+) durumlarında ALT yüksekliği ve karaciğer biyopsisi koşulu aranmaksızın OAV kullanılabilir.

Söz konusu tedavilerin bitiminden sonraki en fazla **12 ay boyunca** da OAV tedavi kullanılabilir.

Onkoloji



Romatoloji

Hematoloji



İHKM
Gastro

Nöroloji

Dermatoloji

Sonuç



- **AHB ve KHB akut alevlenmesini** ayırt etmede hiçbir test tek başına **yeterli olmamaktadır.**
- İyi bir **öykü** alınmalı ve hastanın **altta yatan koşulları** değerlendirilmelidir.
- KHB hastalarında farkındalık yaratarak **3-4 ay aralıklı kontrole çağrılmalıdır**
- Erken dönemde - **immünosüpresif tedaviden önce** - **antiviral** tedavi başlanmalıdır ve hastalar diğer kronik hastalıkları gibi yakından izlenmelidir.



© Manjul (@MANJULtoons - Hindistan)

