

**KLİMİK**

**HEPATİT AKADEMİSİ 2024**

19-21 Ocak 2024

Hilton Garden Inn / Şanlıurfa

**VHÇG** KLİMİK DERNEĞİ VİRAL  
HEPATİT ÇALIŞMA GRUBU



# İmmünosupresif Tedavi Başlanacak Olguda Hepatit B Tedavisi

**Dr. Ahmet ŞAHİN**

**Gaziantep Dr. Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi**

KLİMİK HEPATİT AKAMEDİSİ, 19-21 OCAK 2024, ŞANLIURFA

# Olgu 1

- 50 yaşı
- Kadın
- Romatoid artrit (10 yıl)

# Olgu 1 – Ekim 2017

## ➤ Bilinen İlk Seroloji

- Hbs Ag: Negatif
- Anti Hbs: Pozitif (242 IU/L)
- ALT: 32 U/L
- AST: 28 U/L

## ➤ Tedavi

- Baricitinib
- Prednizolon
- Etanercept
- Takipsiz dönemler (...)



# Olgu 1 – Ekim 2021

- Devam eden ağrılar
- Düzensiz tedavi
- Romatoloji : “ Bir veya daha fazla anti-TNF tedavisine rağmen hastalığı kontrol edilemeyen (veya TNF inhibitörü başlanması uygun olmayan/görülmeven veya TNF inhibitörlerine karşı intoleransı olan) erişkin hastanın **methotrexat** ile kombinasyon halinde **rituksimab** etken maddeli ilacı her 6 ayda bir tekrarlanan 0. ve 2. haftalarda 1000 mg IV ardışık iki doz şeklinde 6 (altı) ay süre ile kullanması uygundur ”

**İLAÇ GÜVENLİK İZLEM FORMU\***  
Otokopili 3 nüsha (Hekim, TÜFAM, Geri Ödeme Kurumu)

Hastanın adı, soyadı:					
Hastanın yaşı ve cinsiyeti:					
Hastane adı ve hastanın dosya numarası:					
Hastanın tanısı ve tanı tarihi:					
Bu tedavi öncesinde ilgili tanı ve endikasyon için kullanılan ilaçlar:					
Anti-TNF ajan ..... tedavisini endike kulan durum:					
Başlangıçta tüberküloz değerlendirmesi PPD:..... Akciğer grafisi:..... INH profilaksisi yapılacaksa başlangıç ve bitim tarihi:..... Malign veya pre-malign hastalık öyküsü:.....					
	Tarih	Verilen doz	Oluşan advers etkiler	Elde edilen olumlu etkiler	Birlikte kullanılan ilaçlar
1. uygulama					
3. aydaki cevap					
Kaçıncı uygulama olduğu.....					
<ul style="list-style-type: none"><li>• Hastada halen klinik olarak aktif tüberküloz veya malignite bulunmamaktadır.</li><li>• Hasta, fungal enfeksiyon gelişimi riski yönünden değerlendirilmiştir.</li><li>• Hasta, ilacın tüberküloz, lenfoma ve malignite dahil riskleri konusunda uyarılmıştır.</li><li>• ..... tedavisi almasında medikal sakınca yoktur.</li></ul>					
..... İmza Adı Soyadı (Kaşe) Reçete Eden Hekim		..... İmza Adı Soyadı (Kaşe) İç Hastalıkları Uzmanı veya Çocuk Hastalıkları Uzmanı		..... İmza Adı Soyadı (Kaşe) Göğüs Hastalıkları Uzmanı veya Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanı	

Hocam  
sadece  
şuraya  
imza  
attıracaktım

\* Bu form TNF blokeri ilaçlar (etanercept, infliksimab, adalimumab, abatacept) için kullanılmaktadır.

\* Bu form, tedavi süresince üç ayda bir doldurulmalıdır.

\* Hasta başlangıçta ve ilaç kullanıldığı sürece tüberküloz, fungal enfeksiyon, lenfoma ve malign hastalıkların gelişimi yönünden reçete eden hekimler ile göğüs hastalıkları (veya enfeksiyon hastalıkları) ve iç hastalıkları (çocuklar için çocuk hastalıkları) uzmanlarınca yakından izlenmelidir.

\* Ciddi advers etki gelişmesi durumunda "Advers Etki Bildirim Formu" doldurularak TÜFAM'a 15 gün içinde bildirilmelidir. (Adres: S.B. İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü Çankırı Cad. No:57 Dışkapı/Ankara, Tel: 309 11 41, Faks: 309 71 18; e-posta: tufam@iegm.gov.tr)

İlacın alındığı eczanenin adı ve adresi:.....

# Olgu 1 – Kasım 2021

## ➤ Seroloji

- Hbs Ag: Negatif
- Anti Hbs: Pozitif (236 IU/L)
- Anti Hbc Ig G : Pozitif
- ALT: 30 U/L
- AST: 27 U/L

## ➤ Tedavi

- Methotreksat
- Rituksimab

# Olgu 1 – Haziran 2022

- ALT: 129 U/L
- AST:117 U/L
- ALP: 96 U/L
- GGT: 26 U/L
- PLT: 183 x 10<sup>9</sup>/L
- INR: 1.03
- Hbs Ag: Pozitif
- Anti Hbs: 12 IU/L
- Anti Hbc Ig M: Pozitif
- Anti Hbc Ig G : Pozitif
- HBV DNA: 17000 IU/ml



# Olgu 1

- Entekavir (3. ayında)
- ALT: 34 U/L
- AST: 23 U/L
- Delta ab: Negatif
- HBV DNA: Negatif
- Hbs Ag: Pozitif

# Hepatit B Virusu (HBV)

- Hipokrat → “Bulaşıcı sarılıklar “
  - ✓ Bazılarında etken → HBV ?
- İnsalık tarihi kadar eski ?

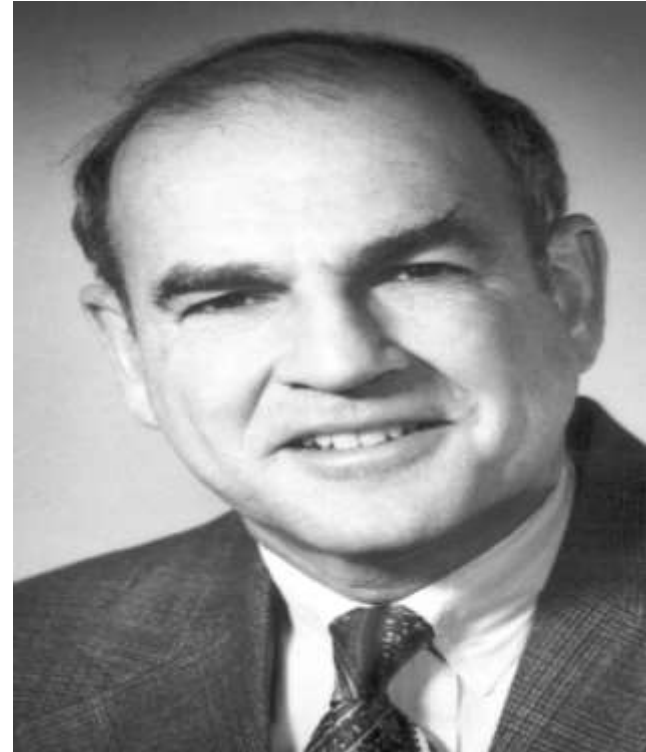


# HBV

- Baruch Samuel Blumberg
- 1965 → Avustralyalı bir yerlinin serumu
- 1969 → İlk hepatit B aşısı
- 1976 → Nobel Tıp Ödülü

“Avustralya Antijeni”

“HBsAg”



# HBV

- Moğolistan'ın Umnogobi kentinde 2000 yıllık bu toplu mezarda
- MÖ 3500-MÖ 500 arasındaki toplu bir mezarda 304 kişinin genomu incelendiğinde 12 kişide
- Almanya'nın Osterhofen kentinde eski bir mezarda 4500 yaşında iskeletin dış özünde

# İmmünosupresyon

- İmmünosupresyon ne kadar eski ?

- Çeşitli bitkisel ilaçlar
- Kimyasal maddeler

- Reaktivasyon ???



# İmmünosupresyon

- Solid organ nakli
  - Steroid
  - Azatiyoprin → 1960'lar
  - Siklosporin → 1980'ler
  - Takrolimus → 1990'lar
  - Mikofenolat mofetil → 1995
  - Sirolimus → 1999
- Kollojen doku hastalıkları
- Sitotoksik kemoterapi
- Otoimmün hastalıklar
  - Romatolojik
  - Dermatolojik
  - Nörolojik
  - Gastrointestinal
  - Göz
- Monoklonal antikolarlar

# İmmünosupresyon

İnfeksiyonlar...

HBV ↑↑↑

- HBV' nin doğal seyri replikasyon ve immün yanıt arasındaki denge
- cccDNA hepatosit içinde gelecekteki viral replikasyon için kalıp

İmmün sistem



# Hepatit B Virus Reaktivasyonu (HBVr)

Clinical Practice Guidelines



 EASL | JOURNAL OF HEPATOLOGY

## EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection<sup>☆</sup>



### HHS Public Access

Author manuscript

*Hepatology*. Author manuscript; available in PMC 2019 April 01.

Published in final edited form as:

*Hepatology*. 2018 April ; 67(4): 1560–1599. doi:10.1002/hep.29800.


### Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment and of Chronic

Hepatology International (2021) 15:1031–1048  
<https://doi.org/10.1007/s12072-021-10239-x>

GUIDELINES



### APASL clinical practice guideline on hepatitis B reactivation related to the use of immunosuppressive therapy

George Lau<sup>1,2</sup>  · Ming-Lung Yu<sup>3</sup> · Grace Wong<sup>4</sup> · Alexander Thompson<sup>5</sup> · Hasmik Ghazinian<sup>6</sup> · Jin-Lin Hou<sup>7</sup> · Teerha Piratvisuth<sup>8</sup> · Ji-Dong Jia<sup>9</sup> · Masashi Mizokami<sup>10</sup> · Gregory Cheng<sup>2,11</sup> · Guo-Feng Chen<sup>12</sup> · Zhen-Wen Liu<sup>13</sup> · Oidov Baatarkhuu<sup>14</sup> · Ann Lii Cheng<sup>15</sup> · Woon Leung Ng<sup>16</sup> · Patrick Lau<sup>1</sup> · Tony Mok<sup>17</sup> · Jer-Ming Chang<sup>18</sup> · Saeed Hamid<sup>19</sup> · A. Kadir Dokmeci<sup>20</sup> · Rino A. Gani<sup>21</sup> · Diana A. Payawal<sup>22</sup> · Pierce Chow<sup>23</sup> · Joong-Won Park<sup>24</sup> · Simone I. Strasser<sup>25</sup> · Rosmawaiti Mohamed<sup>26</sup> · Khin Maung Win<sup>27</sup> · Tanwandee Tawesak<sup>28</sup> · Shiv Kumar Sarin<sup>29</sup> · Masao Omata<sup>30,31</sup>



**TÜRKİYE HEPATİT B  
TANI VE TEDAVİ  
KILAVUZU**

**2023**



**Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği**



**Viral Hepatitle Savaşım Derneği**

# Özel Hasta Gruplarında Kronik Hepatit B Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaş Raporu-2023 Güncellemesi

Management of Chronic Hepatitis B in Special Patient Groups: A Consensus  
Report of the Study Group for Viral Hepatitis of the Turkish Society of Clinical  
Microbiology and Infectious Diseases-2023

Süda Tekin<sup>1</sup>, Faruk Karakeçili<sup>2</sup>, Umut Devrim Bina<sup>2</sup>, İlhami Çelik<sup>3</sup>, Necla Tülek<sup>4</sup>, Ediz Tütüncü<sup>5</sup>,  
Orhan Yıldız<sup>6</sup>, Emel Yılmaz<sup>7</sup>, Neşe Demirtürk<sup>8</sup>

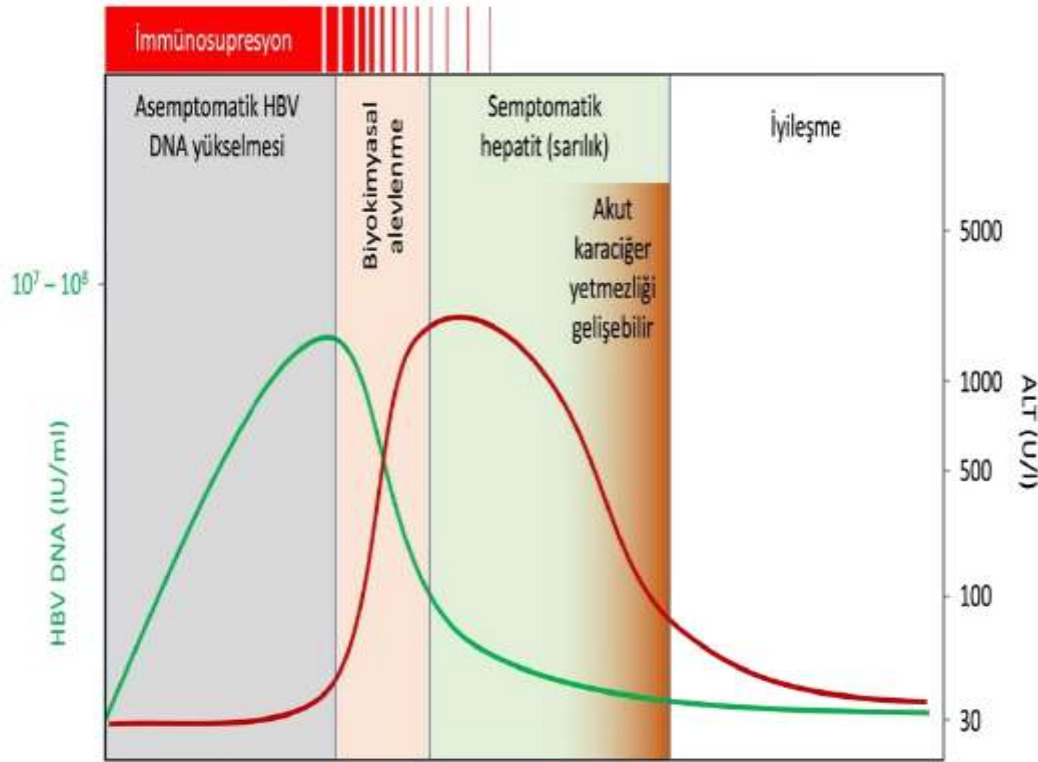
# HBVr

- **HBsAg pozitif hastalarda**
  - HBV DNA düzeyinin daha önceki bazal değere göre  $\geq 1-2 \log_{10}$  IU/ml (10-100 kat) artması,
- **HBsAg-negatif, anti-HBc pozitif olan hastalarda**
  - HBV DNA pozitifliği,
  - HBsAg serokonversiyonu olması (HBsAg'nin pozitifleşmesi)
- **Hepatit B' nin alevlenme** tanısı için ALT'nin bazal düzeyden veya daha önce ALT'si normal olanlarda üst normalden  $\geq 3$  kat artması veya ALT'nin  $>100$  IU/ml olması yeterlidir

# HBVr Klinik

- Karaciğer hasarı (Nekroinflamatuvar, HBV replikasyonu)
  - ✓ Hafif hepatit
  - ✓ İkterik hepatit
  - ✓ Karaciğer yetmezliği
  - ✓ Ölüm

# İmmünosupresif tedavi altında HBV reaktivasyonu



- Faz 1: Viral replikasyon
- Faz 2: Hepatik hasar
- Faz 3: İyileşme

# İmmünosupresif Tedavi Öncesi Tarama

- Malignite, transplantasyon, romatolojik, inflamatuvar hastalıklar... (Biyolojik ajan, kemoterapi ya da diğer immünosupresif tedaviler)
  - **Hbs Ag** (pozitif ise HBV DNA, HBeAg, anti-HBe, hepatit C, hepatit D, HIV)
  - **Anti Hbc** (pozitif ise; orta veya yüksek reaktivasyon riski taşıyan ajan kullanılacaksa başlangıç HBV DNA düzeyi)
  - **Anti HBs**
- **Anti HBs varlığı HBVr riskini ortadan kaldırmaz !**
- Pozitif iken negatifleşmesi reaktivasyon ?
- Karaciğer fibrozisini değerlendir

Tekin S, Karakeçili F, Binay UD, et al. [Management of chronic hepatitis B in special patient groups: A consensus report of the Study Group for Viral Hepatitis of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases-2023]. *Klimik Derg.* 2023;36(Suppl. 1):23-42.

Lau G, Yu ML, Wong G, et al. APASL clinical practice guideline on hepatitis B reactivation related to the use of immunosuppressive therapy. *Hepatol Int.* 2021;15(5):1031-48. Erratum in: *Hepatol Int.* 2022;16(2):486-7

Aygen B, Demir AM, Gümüş M, et al. Immunosuppressive therapy and the risk of hepatitis B reactivation: Consensus report. *Turk J Gastroenterol.* 2018;29(3):259-69.

- Karaciğer fibrozisi
  - Biyopsi
  - Fibroscan, elastografi
  - APRI, FIB-4, AAR ...
  
- Yaklaşım
  - Profilaksi
  - Preemptif

- HBVr risk değerlendirmesi hastaların serolojik bulguları (HBsAg-pozitif ve HBsAg negatif/anti-HBc pozitif) ve immünosupresif tedavi tipine göre yapılır
  - Düşük (<%1)
  - Orta (%1-10)
  - Yüksek (>%10)



Risk düzeyi	HBV serolojisi	
	HBsAg +	HBsAg -/ anti-HBc IgG +
Yüksek (>%10)	Anti-CD20 monoklonal antikorlar: Rituximab, Ofatumumab, Obinutuzumab Steroid (yüksek doz) $\geq 20$ mg/gün $\geq 4$ hafta Anti-TNF ajanlar: Adalimumab, Infiximab, Golimumab, Certolizumab Antrasiklinler Hematopoetik kök hücre nakli (allojenik ve otolog) HBV/HCV koenfeksiyonunda doğrudan etkili antivirallerin kullanılması (Nonsirotik ve HBsAg < 10 IU/ml olan hastalar dışında) İmmun kontrol noktası inhibitörleri (orta-yüksek risk) Anti-PD-1: nivolumab, pembrolizumab Anti-PD-L1: atezolizumab Anti-CTLA-4: ipilimumab Tirozin kinaz inhibitörleri (orta-yüksek risk): Imatinib, Nilotinib, Dasatinib, Erlotinib, Gefitinib, Osimertinib, Afatinib	Anti-CD20 monoklonal antikorlar: Rituximab, Ofatumumab, Obinutuzumab Allojeneik kök hücre nakli
Orta (%1-10)	Sitotoksik kemoterapi (Antrasiklinler hariç) Düşük potensli anti-TNF ajanlar: Etanercept Steroid (orta doz): $\geq 4$ hafta boyunca 10-20 mg/gün Proteazom inhibitörü: Bortezomib, Ustekinumab	Antrasiklinler Otolog hematopoetik kök hücre nakli Yüksek potensli Anti-TNF ajanlar: Adalimumab, Infiksımab, Golimumab, Certolizumab Proteasome inhibitor: Bortezomib Ustekinumab
Düşük (<%1)	Metotreksat Azatiyopirin Steroid (düşük doz < 10mg/gün) Nonsirotik ve HBsAg < 10 IU/ml olan HBV/HCV koenfekte hastalarda doğrudan etkili antivirallerin kullanılması	Sitotoksik kemoterapi (antrasiklinler hariç) Steroid (yüksek doz) $\geq 20$ mg/gün Düşük potensli Anti-TNF ajanlar: Etanercept Tirozin kinaz inhibitörleri: Imatinib, Nilotinib, Dasatinib HCV enfeksiyonununun DAE ler ile tedavisi
Belirsiz (Daha fazla çalışma gerektiren ve kanıt birikimine kadar profilaksi önerilmeyen)	Abatasept Tosilizumab Ibrutinib Alemtuzumab Natalizumab Ocrelizumab Ibritumomab	İmmun kontrol noktası inhibitörleri (orta-yüksek risk) Anti-PD-1: nivolumab, pembrolizumab Anti-PD-L1: atezolizumab Anti-CTLA-4: ipilimumab

Risk Düzeyi	HBV Serolojisi	
	HBsAg (+)	HBsAg (-) / anti-HBc (+)
<b>Çok Yüksek;</b> Reaktivasyon Riski >%20	-Anti-CD20 tedavisi (Ritüksimab, ofatumumab, obinutuzumab, vb.) -Hematopoietik kök hücre nakli (allojenik ve otolog)	
<b>Yüksek;</b> Reaktivasyon Riski >%11-20	-Kortikosteroidler $\geq 10-20$ mg/gün, $\geq 4$ hafta -Yüksek potensli anti-TNF ajanlar (Adalimumab, infliximab, golimumab, certolizumab) -Anthrasiklin türevleri (Doksorubicin, epirubicin) -Nonsirotikler ve HBsAg < 10 IU/ml olanlar haricinde HBV/HCV koinfeksiyonunda DAA -İmmün kontrol noktası inhibitörleri (orta-yüksek risk): Anti-PD-1: Nivolumab, pembrolizumab Anti-PD-L1: Atezolizumab Anti-CTLA-4: Ipilimumab -Tirozin kinaz inhibitörleri (orta-yüksek): Imatinib, nilotinib, dasatinib, erlotinib, gefitinib, osimertinib, afatinib	-Anti-CD20 monoklonal antikorlar: Ritüksimab, ofatumumab, obinutuzumab -Allojenik hematopoietik kök hücre nakli
<b>Orta;</b> Reaktivasyon Riski %1-10	-Anthrasiklinler hariç sistemik sitotoksik kemoterapiler -Düşük potensli anti-TNF ajanlar (Etanercept) -Proteazom inhibitörleri: Bortezomid -Sitokin temelli tedaviler; Abatacept, ustekinumab, mogamulizumab, natalizumab, vedolizumab -Immunofilin inhibitörleri (siklosporin)	-Antrasiklinler -Otolog hematopoietik kök hücre nakli -Uzun süreli yüksek doz glukokortikoid -Yüksek potensli anti-TNF ilaçlar: Adalimumab, infliximab, golimumab, certolizumab -Proteazom inhibitörleri: Bortezomib -Sitokin temelli tedaviler: Abatacept, ustekinumab, mogamulizumab, natalizumab, vedolizumab -CAR T hücre tedavisi -Immunofilin inhibitörleri (siklosporin) -Tirozin kinaz inhibitörleri
<b>Düşük;</b> Reaktivasyon Riski < %1	-Methotreksat -Azathioprin -6-merkaptopurin -Düşük doz glukokortikoid < 10 mg/gün -Nonsirotik hastalarda HBV/HCV koinfeksiyonu için DAA alan ve HBsAg < 10 IU/ml -İntraartiküler glukokortikoidler veya herhangi bir dozda bir hafta veya daha az oral kortikosteroid	-Dört hafta süreli düşük doz glukokortikoid < 10 mg/gün -Antrasiklinler hariç sitotoksik kemoterapiler -Düşük potensli anti-TNF ilaçlar: Etanercept -Methotreksat -Azathioprin -İmmün kontrol noktası inhibitörleri; Anti-PD-1: Nivolumab, pembrolizumab Anti-PD-L1: Atezolizumab Anti-CTLA-4: Ipilimumab
<b>Belirsiz*</b>	Abatacept, tocilizumab, ibrutinib natalizumab, ocrelizumab, ibritumomab	

## Olgu 2

- 39 yaşı
- Erkek
- Ankilozan spondilit (7 yıl)

# Olgu 2 – Ocak 2019

## ➤ Seroloji

- Hbs Ag: Pozitif
- Anti Hbs: Negatif
- Anti Hbc Ig G : Pozitif
- HBV DNA: 930 IU/ml
- ALT: 29 U/L
- AST: 24 U/L
- PLT: 255 x 10<sup>9</sup>/L

## ➤ Tedavi

- Kortikosteroid 10 mg/gün
- Adalimumab
- Etanercept

Risk Düzeyi	HBV Serolojisi	
	HBsAg (+)	HBsAg (-) / anti-HBc (+)
<b>Çok Yüksek;</b> Reaktivasyon Riski >%20	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Anti-CD20 tedavisi (Ritüksimab, ofatumumab, obinutuzumab, vb.)</li> <li>-Hematopoietik kök hücre nakli (allojenik ve otolog)</li> </ul>	
<b>Yüksek;</b> Reaktivasyon Riski >%11-20	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Kortikosteroidler <math>\geq 10-20</math> mg/gün, <math>\geq 4</math> hafta</li> <li>-Yüksek potensli anti-TNF ajanlar (Adalimumab, infliximab, golimumab, certolizumab)</li> <li>-Anthrasiklin türevleri (Doksorubicin, epirubicin)</li> <li>-Nonsirotikler ve HBsAg <math>&lt; 10</math> IU/ml olanlar haricinde HBV/HCV koinfeksiyonunda DAA</li> <li>-İmmün kontrol noktası inhibitörleri (orta-yüksek risk): Anti-PD-1: Nivolumab, pembrolizumab Anti-PD-L1: Atezolizumab Anti-CTLA-4: Ipilimumab</li> <li>-Tirozin kinaz inhibitörleri (orta-yüksek): Imatinib, nilotinib, dasatinib, erlotinib, gefitinib, osimertinib, afatinib</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Anti-CD20 monoklonal antikorlar: Ritüksimab, ofatumumab, obinutuzumab</li> <li>-Allojenik hematopoietik kök hücre nakli</li> </ul>
<b>Orta;</b> Reaktivasyon Riski %1-10	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Antrasiklinler hariç sistemik sitotoksik kemoterapiler</li> <li>-Düşük potensli anti-TNF ajanlar (Etanercept)</li> <li>-Proteazom inhibitörleri: Bortezomid</li> <li>-Sitokin temelli tedaviler: Abatacept, ustekinumab, mogamulizumab, natalizumab, vedolizumab</li> <li>-İmmunofilin inhibitörleri (siklosporin)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Antrasiklinler</li> <li>-Otolog hematopoietik kök hücre nakli</li> <li>-Uzun süreli yüksek doz glukokortikoid</li> <li>-Yüksek potensli anti-TNF ilaçlar: Adalimumab, infliximab, golimumab, certolizumab</li> <li>-Proteazom inhibitörleri: Bortezomid</li> <li>-Sitokin temelli tedaviler: Abatacept, ustekinumab, mogamulizumab, natalizumab, vedolizumab</li> <li>-CAR T hücre tedavisi</li> <li>-İmmunofilin inhibitörleri (siklosporin)</li> <li>-Tirozin kinaz inhibitörleri</li> </ul>
<b>Düşük;</b> Reaktivasyon Riski $< \%1$	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Methotreksat</li> <li>-Azathioprin</li> <li>-6-merkaptopurin</li> <li>-Düşük doz glukokortikoid <math>&lt; 10</math> mg/gün</li> <li>-Nonsirotik hastalarda HBV/HCV koinfeksiyonu için DAA alan ve HBsAg <math>&lt; 10</math> IU/ml</li> <li>-İntraartiküler glukokortikoidler veya herhangi bir dozda bir hafta veya daha az oral kortikosteroid</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Dört hafta süreli düşük doz glukokortikoid <math>&lt; 10</math> mg/gün</li> <li>-Antrasiklinler hariç sitotoksik kemoterapiler</li> <li>-Düşük potensli anti-TNF ilaçlar: Etanercept</li> <li>-Methotreksat</li> <li>-Azathioprin</li> <li>-İmmün kontrol noktası inhibitörleri: Anti-PD-1: Nivolumab, pembrolizumab Anti-PD-L1: Atezolizumab Anti-CTLA-4: Ipilimumab</li> </ul>
<b>Belirsiz*</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Abatacept, tocilizumab, ibrutinib, natalizumab, ocrelizumab, ibrutinomab</li> </ul>	

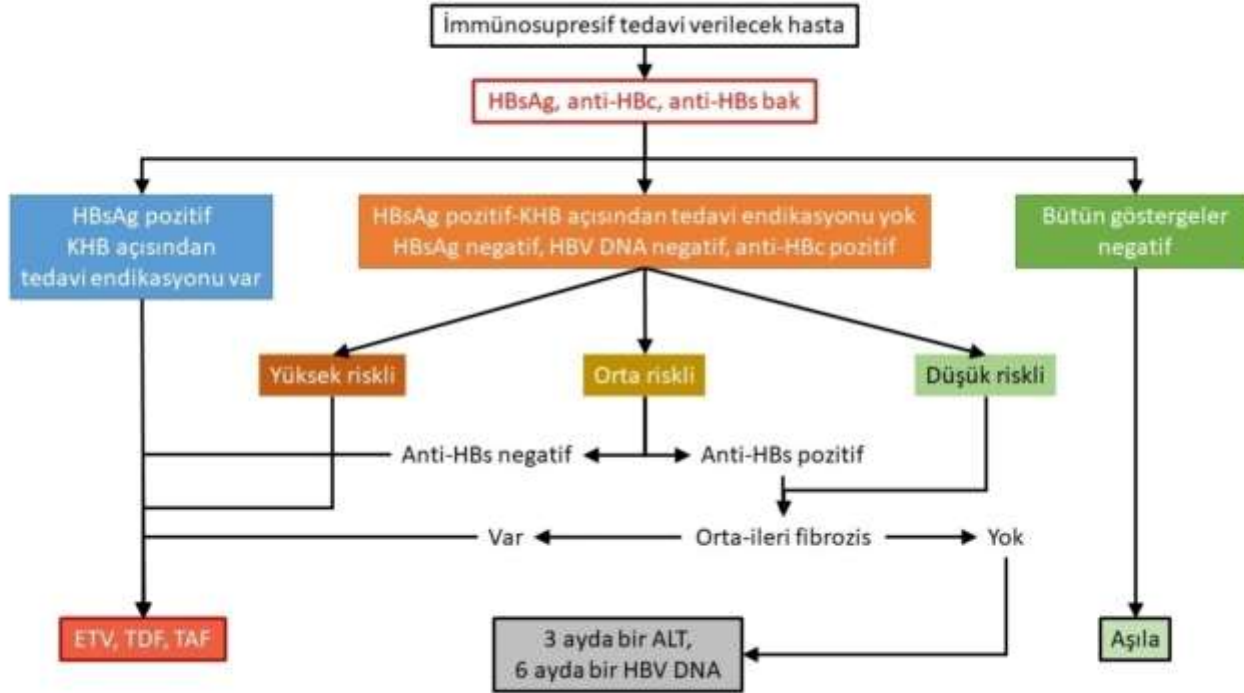
# Profilaksi

- Orta - yüksek riskli
- Entekavir 0.5 mg/gün



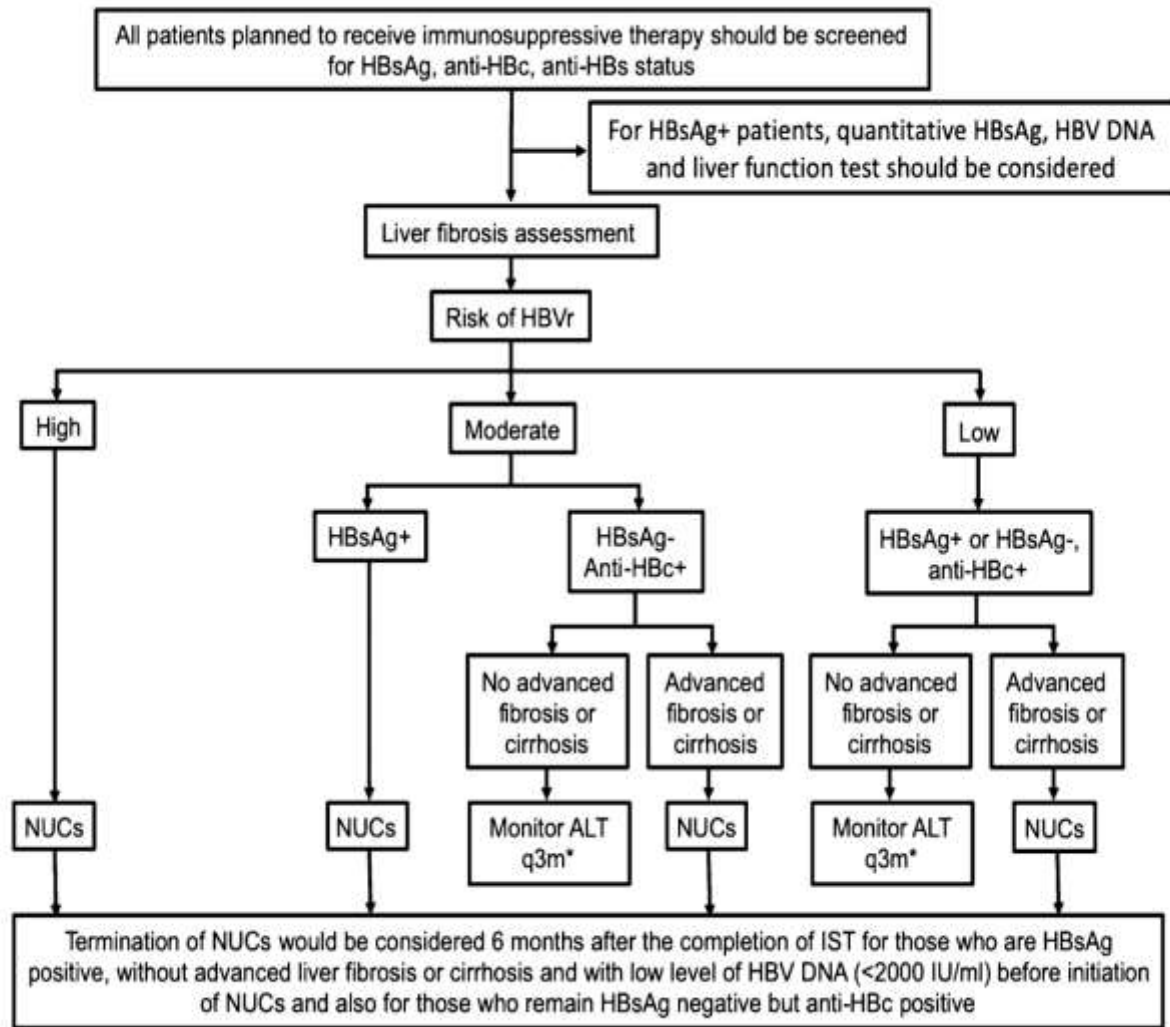
# Olgu 2 – Ağustos 2023

- ALT: 22 U/L
- AST:23 U/L
- Hbs Ag: Pozitif
- Anti Hbs: Negatif
- HBV DNA: Negatif
- İmmünosupresif tedavi devam



\*Prof. Dr. Ulus AKARCA tarafından çizilmiştir.





# Antiviral profilaksi

1. Entekavir (ETV)
  2. Tenofovir disoproksil fumarat (TDF)
  3. Tenofovir alafenamid fumarat (TAF)
- İlaç etkileşimleri, hastanın metabolik durumu ...
  - İmmünosupresif tedaviden 2-4 hafta öncesinde başlatılmalıdır ve eğer bu sağlanamamışsa immünosupresif tedavi ile birlikte verilmelidir

# Ne kadar ?

- Kronik hepatit B nedenli başlanmışsa ...
- İmmünosupresif tedavinin kesiminden sonra en az 12 ay devam edilmelidir
- **Rituksimab** gibi B hücrelerini baskılayan tedavi alan hastalarda profilaksi süresi en az immünosupresyonun kesilmesinden 18 ay sonraya dek uzatılmalıdır



**ARAŞTIRMA / RESEARCH**

**İmmünsüpresif hastalarda HBV reaktivasyonunun önlenmesi için tenofovir alafenamid profilaksisi: çok merkezli bir çalışma**

Tenofovir alafenamid prophylaxis for the prevention of HBV reactivation in immunosuppressed subjects: a multicenter study

Şebnem Şenol Akar<sup>1</sup>, Ufuk Sönmez<sup>2</sup>, Tuna Demirdal<sup>3</sup>, Pınar Şen<sup>4</sup>, Deniz Özer<sup>5</sup>, Sabri Atalay<sup>6</sup>, Deniz Akyol<sup>7</sup>, Çiğdem Mermutluoğlu<sup>8</sup>, Mustafa Kemal Çelen<sup>9</sup>, Tansu Yamazhan<sup>10</sup>, Hüsnü Pullukçu<sup>11</sup>

148 hasta  
%69.6' sı hematolojik hastalıklar  
% 89.2' si yüksek riskli  
HBVr yok



İzmir Tıp Fakültesi Dergisi  
Journal of Izmir Faculty of Medicine

Klinik Araştırma

DOI: 10.57221/izmirtip.1167845

İzmir Tıp Fak Derg. 2022; 1 (3): 112-116

## İmmünesupresif Tedavi Alan Hastalarda Hepatit B Reaktivasyonu Riskinin Değerlendirilmesi

Evaluation of the Risk of Hepatitis B Reactivation in Patients Receiving Immunosuppressive Therapy

**Mehmet Ceylan<sup>1</sup>, Melda Türken<sup>2</sup>, Sarp Singil<sup>2</sup>, Pelin Adar<sup>2</sup>, Şükran Köse<sup>2,3</sup>**

<sup>1</sup> Bakırçay Üniversitesi Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, İzmir, Türkiye

<sup>3</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

105 hasta  
%49' u orta riskli  
HBVr yok



## Evaluation of HBV Reactivation and Antiviral Prophylaxis in Patients Receiving Immunosuppressive Therapy

İmmünesupresif Tedavi Alan Hastalarda HBV Reaktivasyonu ve Antiviral Profilaksinin Değerlendirilmesi

•Ahmet şahin, •Selda Aslan

Dr. Ersin Arslan Training and Research Hospital, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Gaziantep, Turkey

109 HbsAg ve/veya Anti Hbc Ig G  
85 OAV  
64 (%75.3) orta riskli  
HBVr yok



Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

## European Journal of Internal Medicine

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ejim](https://www.elsevier.com/locate/ejim)



Original article

### Patients treated with rituximab are poorly screened for hepatitis B infection: Data from a low-incidence country

Sylvia M Brakenhoff<sup>1,\*</sup>, Roos Hoekstra<sup>1,\*</sup>, Pieter Honkoop<sup>2</sup>, Robert Roomer<sup>3</sup>,  
Jan G den Hollander<sup>4</sup>, Geert Bezemer<sup>5</sup>, Robert J de Knecht<sup>1</sup>, Milan J Sonneveld<sup>1</sup>,  
Robert A de Man<sup>1</sup>



3176 hasta, Hollanda  
1448 (%45.6) doğru şekilde takip edilmiş  
769 (%24.2) kısmi serolojik veriler  
959 (%30.2) hiçbir serolojik veri yok  
7 HBVr (2 hepatik dekompanzasyon, 1 eksitus)

RESEARCH ARTICLE

# Incidence, risk factors, and clinical outcomes of HBV reactivation in non-liver solid organ transplant recipients with resolved HBV infection: A systematic review and meta-analysis

Saifu Yin<sup>1,2</sup>, Fan Zhang<sup>1,2</sup>, Jiawei Wu<sup>1,2</sup>, Tao Lin<sup>1,2\*</sup>, Xianding Wang<sup>1,2\*</sup>

**1** Department of Urology/Institute of Urology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu City, Sichuan Province, China, **2** Organ Transplantation Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu City, Sichuan Province, China



2913 hasta, SOT (5 ay-15 yıl)

76 (%2.5) HBVr



# Öneriler

- 1. HBV infeksiyonu yönünden negatif bulunan tüm hastalar aşılanmalıdır.
- 2. KHB infeksiyonu olup tedavi kriterlerini karşılayan tüm hastalar immünosupresif tedavinin özelliğine bakılmadan entekavir, TDF veya TAF ile immünokompetan hastalar gibi antiviral tedaviye alınmalıdır.

# Öneriler

- 3. Serolojik bulgusu olan tüm hastalar HBV reaktivasyon riski ve önleyici tedavi açısından değerlendirilmelidir.
- 4. Antiviral profilaksi, seroloji sonuçları ve alınacak immünosupresif tedaviye göre belirlenerek risk sınıfına göre değerlendirilir.
  - HBsAg pozitif veya HBsAg negatif/anti-HBc pozitif orta-yüksek riskli gruba antiviral profilaksi başlanmalıdır
  - HBV DNA düzeyi yüksek olanlarda ( $>4 \log_{10}$  IU/ml), mümkün olduğunca immünosupresif tedavi HBV DNA düzeyleri baskılanıncaya dek ( $<3 \log_{10}$  IU/ml) ertelenmelidir

# Öneriler

- 5. Düşük risk grubundaki hastalarda risk; virolojik profil, altta yatan hastalık, immünosupresyonun tipi ve süresi ile de ilgilidir. Bu hastalarda mutlaka başlangıç HBV DNA düzeyine bakılmalıdır.
- 6. Antiviral profilaksiste yüksek direnç bariyeri ve yüksek potensleri nedeni ile TDF, TAF veya entekavir kullanılmalı, interferonlar asla verilmemelidir.

# Öneriler

- 7. İmmünosupresif tedavinin kesiminden sonra en az 12 ay devam etmelidir. Başlangıç HBV DNA düzeyi düşük olan (<2000 IU/ml) veya sirozu olmayan hastalarda altı ay yeterli olabilir.
  - Rituksimab gibi B hücrelerini baskılayan tedavi alan hastalarda tedavi süresi en az immünosupresyonun kesilmesinden 18 ay sonraya dek uzatılmalıdır.

# Öneriler

- 8. HBsAg pozitif veya HBsAg negatif/anti-HBc pozitif olup tedavi başlanmayan ve preemptif yaklaşım düşünülen düşük risk grubu hastalar, 1-3 ayda bir karaciğer testleri ve 3-6 ayda bir HBV DNA düzeyinin takibi ile izlenmelidir.
- 9. Transaminaz düzeylerinde  $\geq 5$  kat artış ve sarılık semptomları olan hastalarda ALT/AST'de 3 kat yükselme olması durumlarında HBV DNA düzeyi ve ALT düzeyi düşünceye kadar immünosupresif tedavi ya da kemoterapiye ara verilmesi önerilir.

# Sağlık Uygulama Tebliği

- **4.2.13.1.2** - İmmünsupresif ilaç tedavisi, sitotoksik kemoterapi, monoklonal antikor tedavisi uygulanmakta olan hastalarda tedavi
- (1) İmmünsupresif ilaç tedavisi veya sitotoksik kemoterapi veya monoklonal antikor tedavisi uygulanmakta olan HBsAg (+) hastalarda, ALT yüksekliği, HBV DNA pozitifliği ve karaciğer biyopsisi koşulu aranmaksızın uygulanmakta olan diğer tedavisi süresince ve bu tedavisinden sonraki en fazla 12 ay boyunca günde 100 mg lamivudin veya 600 mg telbivudin veya 245 mg tenofovir disoproksil fumarat veya 25 mg tenofovir alafenamid fumarat veya 0,5 mg entekavir kullanılabilir.

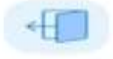
İmmünsupresif, sitotoksik kemoterapi ve monoklonal antikor tedavisine ilişkin ilaç raporunun tarih ve sayısı reçetede belirtilir.

# Sağlık Uygulama Tebliği

- (2) İmmünsupresif ilaç tedavisi veya sitotoksik kemoterapi veya monoklonal antikor tedavisi uygulanmakta olan kronik hepatit B hastalarında ise tedavi süreleri ve ilaç seçimi kronik hepatit tedavi prensiplerinde belirlendiği şekildedir.
- (3) HBsAg negatif olduğu durumlarda HBV DNA pozitifliği ve/veya Anti HBc pozitifliği durumlarında immünsupresif ilaç tedavisi veya sitotoksik kemoterapi veya monoklonal antikor tedavisi uygulanmakta olan hastalara ALT yüksekliği ve karaciğer biyopsisi koşulu aranmaksızın lamivudin veya telbivudin veya tenofovir disoproksil fumarat veya tenofovir alafenamid fumarat veya entekavir kullanılabilir. Söz konusu tedavilerin bitiminden sonraki en fazla 12 ay boyunca da antiviral tedavi kullanılabilir







# KLİMİK

MOBİL



Favorilerim



Yeni Ne Var?



Hesaplamalar



Tablolar



Hastalıklar



Önleme



İlaçlar



Aşı Uygulaması



## Hastalıklar



**Solid Organ Nakli Yapılmış  
Hastalarda İnfluenza  
İnfeksiyonu**



**Solid Organ Nakli ve Kök Hücre  
Nakli Hastalarında COVID-19**



**Solid Organ Naklinde Alıcı ve  
Verici Hazırlığı**



**Solid Organ ve Kök Hücre Nakli  
Yapılmış Hastalarda Paraziter  
İnfeksiyonlar**



**Stenotrophomonas maltophilia  
infeksiyonlarında tedavi**



**İmmünosüpresif Tedavi  
Alacak Bireylerde HBV  
Yaklaşımı**



**İnfektif Endokardit**





## İmmünosüpresif Tedavi Alacak Bireylerde HBV Yaklaşımı

GÜNCELLEME: 17 EKİM 2023

İS tedavi alan hastalarda  
reaktivasyon riskini belirleyen  
faktörler



Risk grupları



Önemli notlar





*Teşekkürler*