

KLİMİK HEPATİT AKADEMİSİ 2024

19-21 Ocak 2024
Hilton Garden Inn / Şanlıurfa

 **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

Sunum Planı

Kronik Hepatit B Aktivasyonu

- ❖ Olgular
- ❖ Tanım
- ❖ Riskli durumlar
- ❖ Tanı ölçütleri
- ❖ Yönetim
- ❖ Soru & Katkı



Olgu 1



A.E., 71 y, Erkek

Urfa'lı, sodaj işçisi

Başvuru Tarihi: 02.01.2024

Başvuru Yeri: KUH Acil Servis



FM;

Sağ bacak ampute

Başvuru Şikayeti: gözlerde sararma

Hikaye:

HT (15 yıl), DM (20 yıl), EF %35, koroner arter hastalığı (5 yıl), ülseratif kolit (4 yıl), ve iskemik serebrovasküler hastalık (6 ay) tanıları mevcut olan hasta gözlerde sararma şikayetiyle 02.01.2024 tarihinde KUH Acil Servis'e başvurdu

Laboratuvar



Alanin Aminotransferaz (ALT)	53	U/L	↗ Yüksek	< 41
Alkalin Fosfataz (ALP), serum	93	U/L	Normal	40 - 130
Amilaz-P (Pankreatik Amilaz)	23	U/L	Normal	13 - 53
Aspartat Aminotransferaz (AST)	36	U/L	Normal	< 40
Bilirubin, direkt	2,93	mg/dL	↗ Yüksek	< 0,3
Bilirubin, total	3,7	mg/dL	↗ Yüksek	0,2 - 1,1
C Reaktif Protein (CRP)	19,7	mg/L	↗ Yüksek	< 5
Gamma Glutamil Transferaz (GGT)	154	U/L	↗ Yüksek	8 - 61
Glukoz	356	mg/dL	↗ Yüksek	80 - 110

Koc University Hospital

Hepatit A IgM Antikoru (Anti-HAV IgM)	0,3 (Negatif)	S/CO				
Hepatit B "core" Total Antikoru (Anti-H...	6,8 (Pozitif)	S/CO				
Hepatit B "surface" Antijeni (HBsAg)	5089,87 (Pozitif)	S/CO	↗ P.D.Ü.	0,23 (Negatif) (10/02/20)	0,36 (Negatif) (30/11/19)	0,36 (Negatif) (22/11/19)
Hepatit B "surface" Antikoru (Anti-HBs)	0,00	mIU/mL				
Hepatit C Virus Antikoru (Anti-HCV)	0,12 (Negatif)	S/CO		0,09 (Negatif) (10/02/20)	0,05 (Negatif) (30/11/19)	0,06 (Negatif) (22/11/19)
HIV 1&2 Antikoru ve p24 Antijeni	0,08 (Nonreaktif)	S/CO		0,05 (Nonreaktif) (10/02/20)	0,05 (Nonreaktif) (30/11/19)	0,09 (Nonreaktif) (22/11/19)

Hepatit B "core" IgM Antikoru (Anti-HB...				
Hepatit B "e" Antijeni (HBeAg)	0,42 (Negatif)	S/CO		
Hepatit B "e" Antikoru (Anti-HBe)	0,08 (Pozitif)	S/CO		
Hepatit D Virus Antikoru (Anti-HDV)				



Hastanın tanısı nedir?

a. **Akut** hepatit B

b. Kronik hepatit B **reaktivasyonu**



Olgu 2

32 yaşında, kadın

Şikayet: HBsAg pozitifliği

Hikaye; Diffüz büyük B hücreli lenfoma tanısıyla kardeş vericiden allojenik periferik kök hücre nakli yapılan hasta
Yüksek immünosüpresif tedavi altında izlemde



"The Sick Girl", 1882, National Gallery of Denmark

- **Anti HAV Ig G: (+)**
- Anti HAV Ig M: (-)
- HBs Ag : (-)
- **Anti HBc Ig G : (+)**
- Anti HBc Ig M : (-)
- Anti HCV : (-)
- Anti HIV: (-)

CMV Ig G: (+)

CMV Ig M: (-)

EBV VCA Ig G: (+)

EBV VCA Ig M: (-)

Toksoplasma Ig G: (+)

Toksoplasma Ig M: (-)

Sifilis serolojisi : (-)

Allojenik Kök Hücre Nakli Öncesi Hepatit Serolojileri

	Alıcı	Verici
HBsAg	Negatif	Negatif
Anti HBc Ig G	Pozitif	Negatif
Anti HBc Ig M	Negatif	Negatif
Anti HAV Ig G	Pozitif	Pozitif
Anti HAV Ig M	Negatif	Negatif
Anti HCV	Negatif	Negatif



Laboratuvar

- Lökosit: 5120 /mm³
- Hb: 10.6 g/dL
- Htc: %31.8
- Trombosit: 131 000/mm³
- T.prt:6. 41 g/dL
- Albumin:3.56
- FT3: 2.86 ng/dL
- TSH: 2.35 uIU/mL
- **BUN: 38,4 mg/dL**
- **Kreatinin: 1.78 mg/dL**
- **AST: 169 U/L**
- **ALT: 286 U/L**
- **GGT: 294 U/L**
- **LDH: 221 U/L**
- **HBV DNA: 52.917.681 IU/mL**
- **8 U/L**
- T.bil: 0.47 mg/dL
- D.Bil: 0.28 mg/dL
- INR: 1.08
- P.zamanı: 12.7 sn

Olgu izlem



- HBs Ag (+)
- Anti HBc Ig M (+)
- Anti HBc Ig G (+)
- HBe Ag (+)
- Anti- HBs (-)
- **HBV DNA: 52.917.681 IU/ml**

ENTEKAVİR
1X0,5 mg tb 48
saatte bir



Hastanın tanısı nedir?

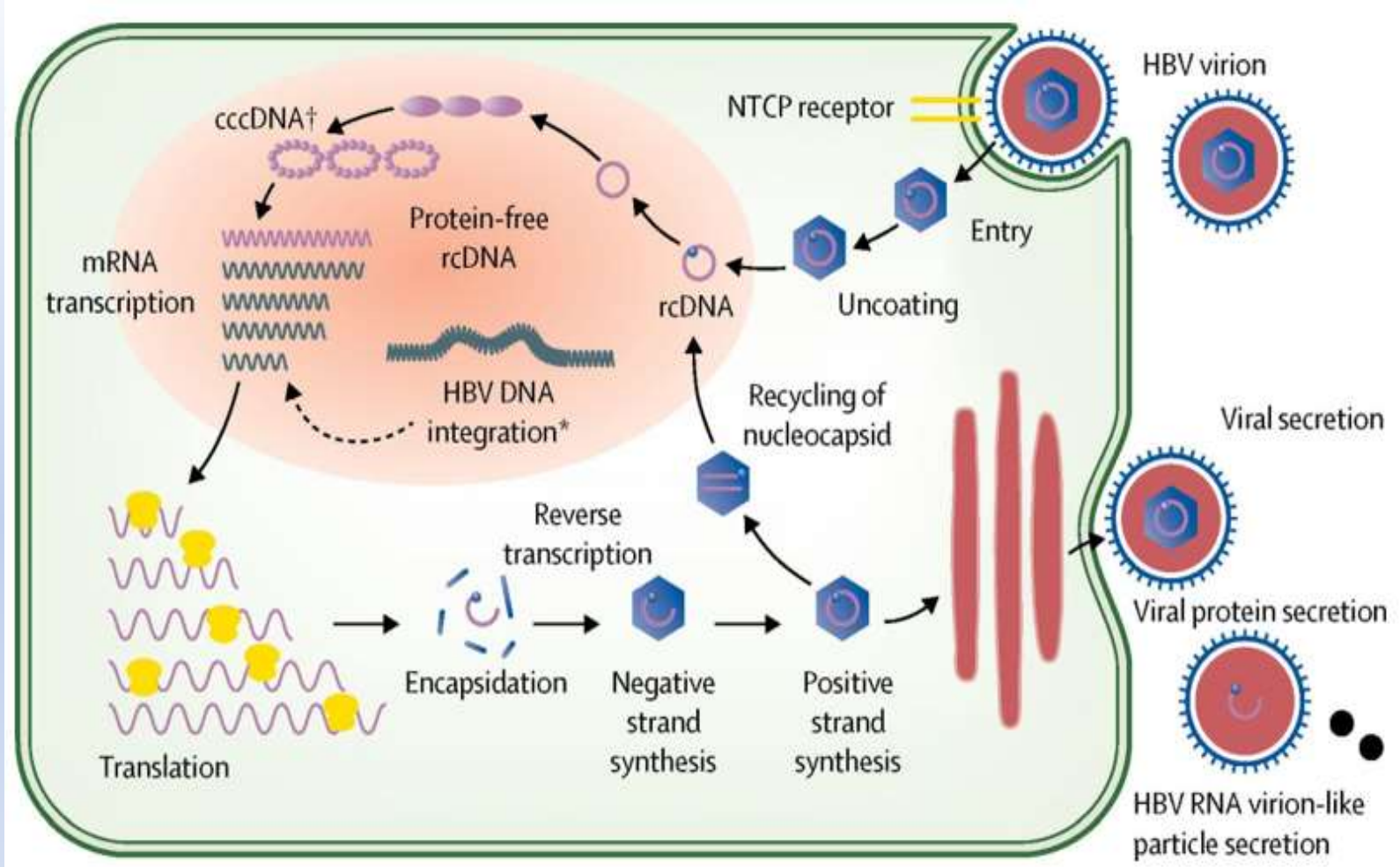
a. **Akut** hepatit B

b. Kronik hepatit B **reaktivasyonu**

c. Fikrim yok



Hepatit B virusu yaşam döngüsü ve Kronikleşme



Kronik HBV enfeksiyonu: HBs Ag'nin en az 6 ay serumda saptanması

✓ Hastaların çoğunluğu **asemptomatik**

HBV İnfeksiyonunda Serolojik Göstergeler

HBsAg



- İnfeksiyonun göstergesi
- > 6ay KHB

Anti-HBs



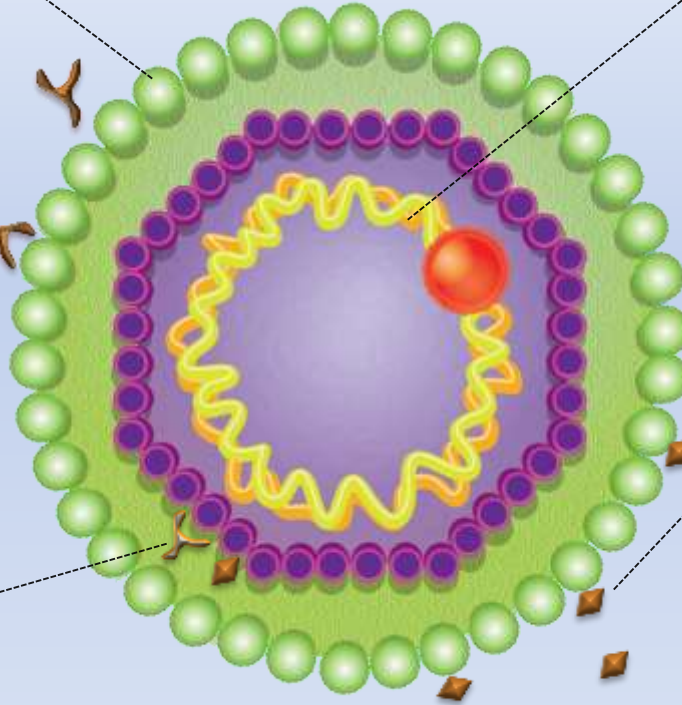
- HBsAg antikor
- İyileşme / koruyucu ab

Anti-HBc

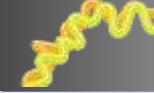


- HBV core antijen antikorunu
- IgM akut infeksiyon

Hepatit B Virusu



HBV DNA

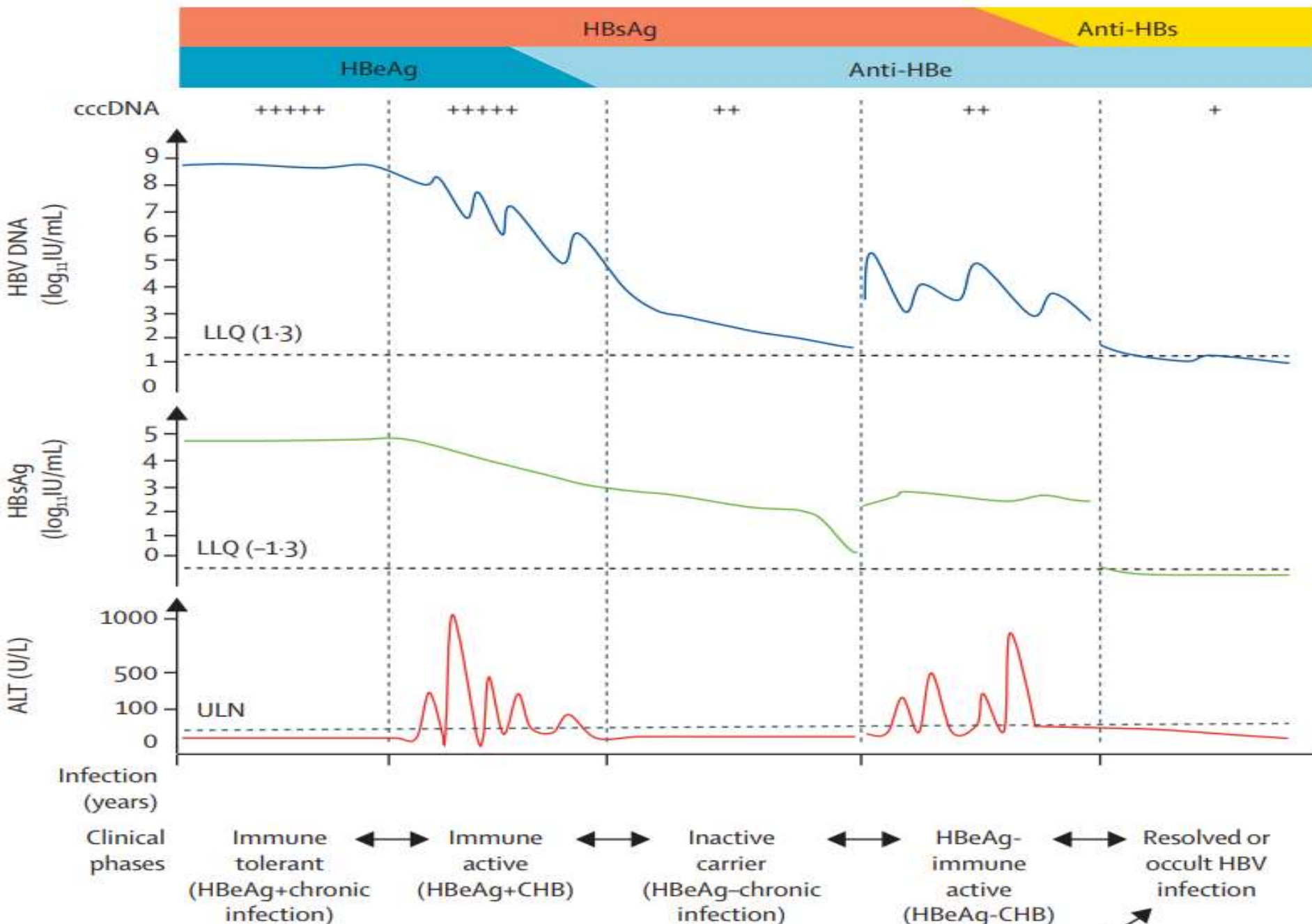


- Viral yük
- Replikasyon göstergesi

HBeAg

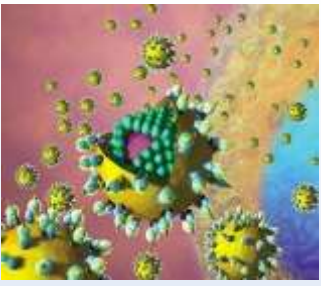


- Yüksek infektivite
- Replikasyon



Lancet. 2023; 401: 1039-52.

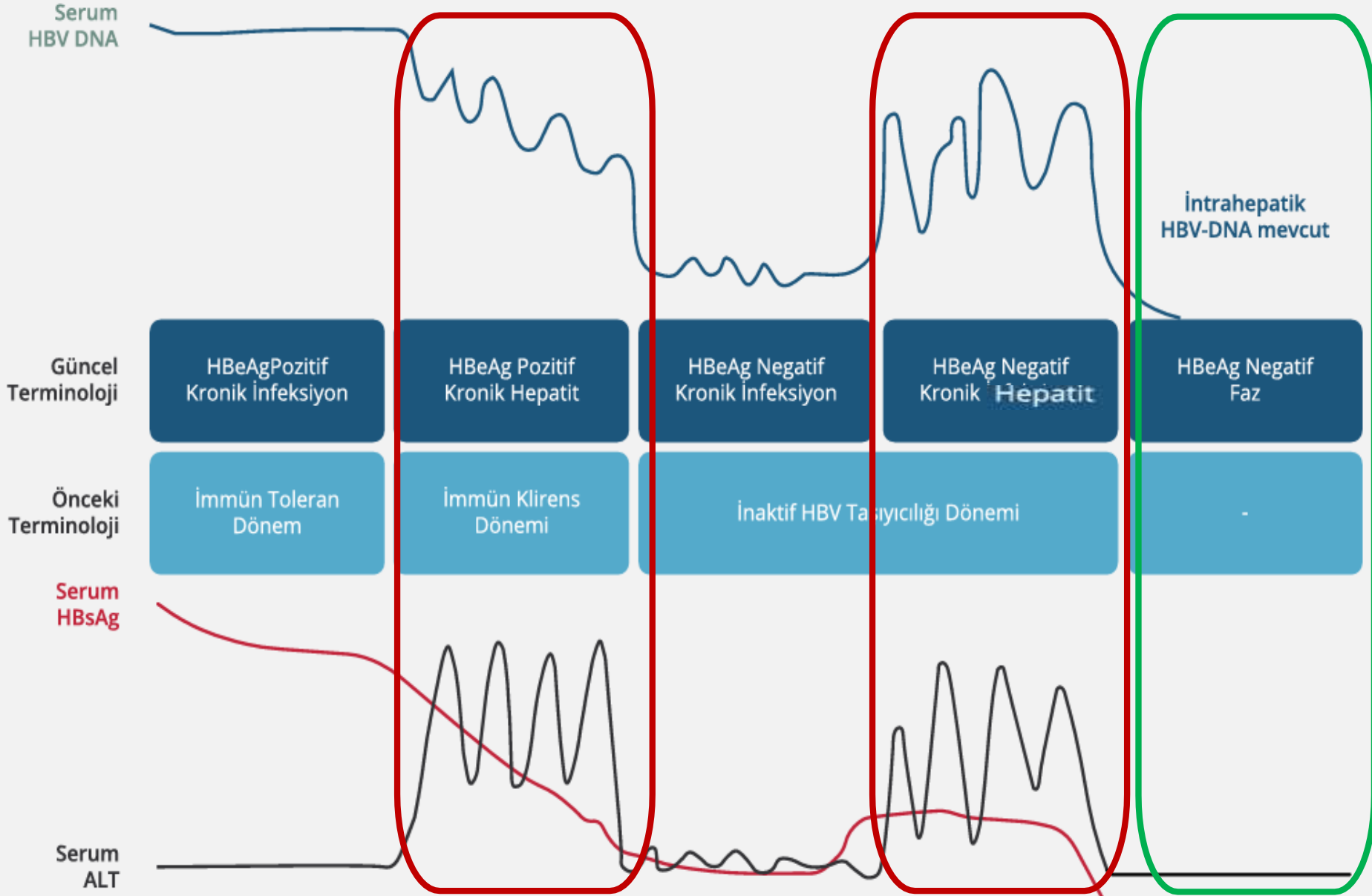
HBV İnfeksiyonu Seyri



	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



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

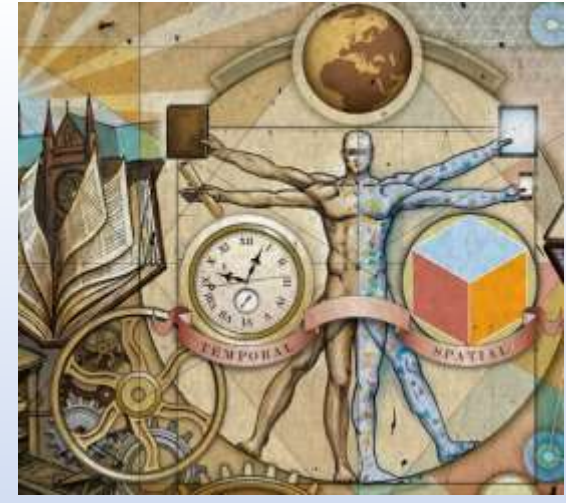
- İmmün süpresyondan hemen sonra viral replikasyon
 - **HBeAg** ve **HBsAg** negatif ise pozitifleşebilir (**revers serokonversiyon**)

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



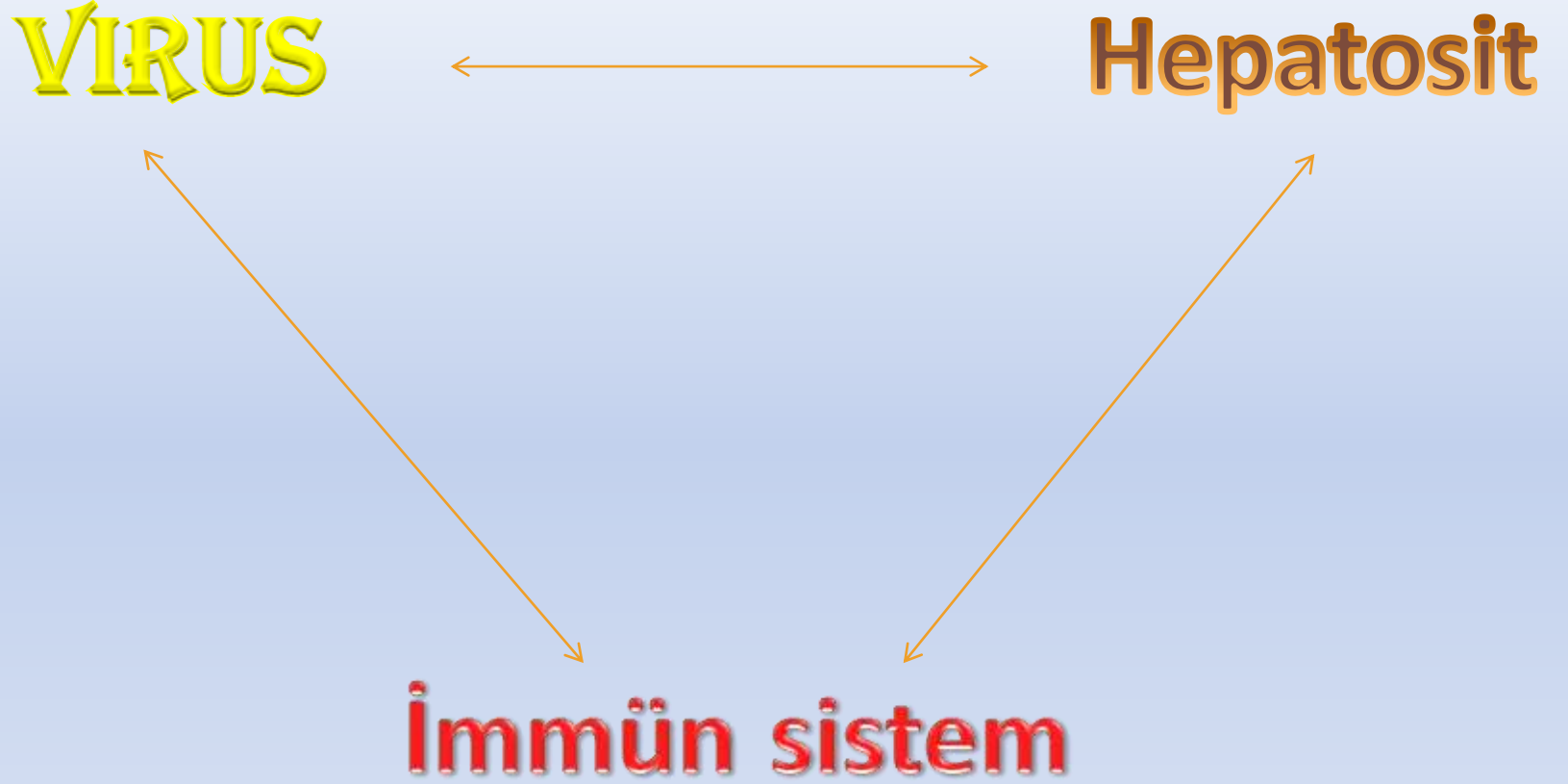
Kronik Hepatit B Reaktivasyonu

Nedenleri?

Önemi ve Önceliđi

- 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 Reaktivasyon Nedenleri

VIRUS

KHB tedavisiyle ilişkili reaktivasyon


- Nükleoz(t)id analoglarının **kesilmesi**
- Nükleoz(t)id analoglarına karşı **viral direnç** gelişimi
- Nükleoz(t)id analogu **toksitesisi**
- **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

HBV Reaktivasyon Nedenleri

Vir


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

İmmün sistem

Hastalık ve HBV Reaktivasyon Riski

- Kemik iliđi 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.

Biyolojik tedavi ajanları etkilerini nasıl gösterirler?

1. Hastalığın patogenezinde yeri olan **sitokin** etkisini bloke edenler

- ✓ Anti-**TNF** ajanlar
- ✓ **IL-1 β** inhibitörleri (Anakinra)
- ✓ **IL-6R** inhibitörü (Tosilizumab)

2. **B lenfositleri** hedef alarak immün yanıtı baskılayanlar

B hücre **delesyonu** yapanlar (Rituksimab)

3. **T lenfositlerde** delesyona neden olmaksızın, T lenfosit aktivasyonunda görevli ko-stimülasyon hedef alarak T hücre aktivasyonu ile **uygunsuz immün** yanıt baskılayanlar

T hücre ko-stimülasyon inhibitörleri (Abatasept)

Rheumatology. 5th ed. Philadelphia; 2015: 468–71.



HBsAg durumuna ve immünosüpresyona göre HBV reaktivasyon riski

Risk Düzeyi	HBV Serolojisi	
	HBsAg (+)	HBsAg (-) / anti-HBc (+)
Çok Yüksek; Reaktivasyon Riski >%20	<ul style="list-style-type: none">-Anti-CD20 tedavisi (Ritüksimab, ofatumumab, obinutuzumab, vb.)-Hematopoitik kök hücre nakli (allojenik ve otolog)	
Yüksek; Reaktivasyon Riski >%11-20	<ul style="list-style-type: none">-Kortikosteroidler $\geq 10-20$ mg/gün, ≥ 4 hafta-Yüksek potensli anti-TNF ajanlar (Adalimumab, infliximab, golimumab, certolizumab)-Anthrasiklin türevleri (Doksorubicin, epirubicin)-Nonsirotikler ve HBsAg < 10 İU/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: İpilimumab-Tirozin kinaz inhibitörleri (orta-yüksek): Imatinib, nilotinib, dasatinib, erlotinib, gefitinib, osimertinib, afatinib	<ul style="list-style-type: none">-Anti-CD20 monoklonal antikorlar: Rituximab, ofatumumab, obinutuzumab-Allojenik hematopoitik kök hücre nakli

HBsAg durumuna ve immünosüpresyona göre HBV reaktivasyon riski

Risk Düzeyi		
	HBsAg (+)	HBsAg (-) / anti-HBc (+)
Orta; Reaktivasyon Riski %1-10	<ul style="list-style-type: none">-Antrasiklinler hariç sistemik sitotoksik kemoterapiler-Düşük potensli anti-TNF ajanlar (Etanercept)-Proteazom inhibitörleri: Bortezomid-Sitokin temelli tedaviler; Abatacept, ustekinumab, mogamulizumab, natalizumab, vedolizumab-İmmunofilin inhibitörleri (siklosporin)	<ul style="list-style-type: none">-Antrasiklinler-Otolog hematopoietik kök hücre nakli-Uzun süreli yüksek doz glukokortikoid-Yüksek potensli anti-TNF ilaçlar: Adalizumab, infliksimab, golimumab, certolizumab-Proteazom inhibitorleri: Bortezomib-Sitokin temelli tedaviler: Abatacept, ustekinumab, mogamulizumab, natalizumab, vedolizumab-CAR T hücre tedavisi-İmmunofilin inhibitörleri (siklosporin)-Tirozin kinaz inhibitörleri
Düşük; Reaktivasyon Riski < %1	<ul style="list-style-type: none">-Methotreksat-Azathioprin-6-merkaptopurin-Düşük doz glukokortikoid < 10 mg/gün-Nonsirotik hastalarda HBV/HCV koinfeksiyonu için DAA alan ve HBsAg < 10 İÜ/ml-İntraartiküler glukokortikoidler veya herhangi bir dozda bir hafta veya daha az oral kortikosteroid	<ul style="list-style-type: none">-Dört hafta süreli düşük doz glukokortikoid < 10 mg/gün-Antrasiklinler hariç sitotoksik kemoterapiler-Düşük potensli anti-TNF ilaçlar: Etanercept-Methotreksat-Azathioprin-İmmun kontrol noktası inhibitörleri; Anti-PD-1: Nivolumab, pembrolizumab Anti-PD-L1: Atezolizumab Anti-CTLA-4: İpilimumab
Belirsiz*	<ul style="list-style-type: none">Abatacept, tocilizumab, ibrutinibnatalizumab, ocrelizumab, ibritumomab	



Kronik Hepatit B Reaktivasyonu

Nasıl tanırım?

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 dekompensasyona** gidebilir ve tedavisi gerekir.

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 ayrımında

Karaciğer Hasar/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

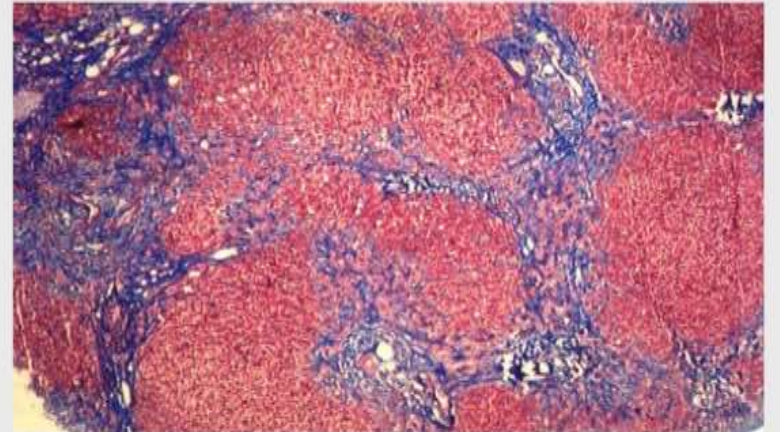
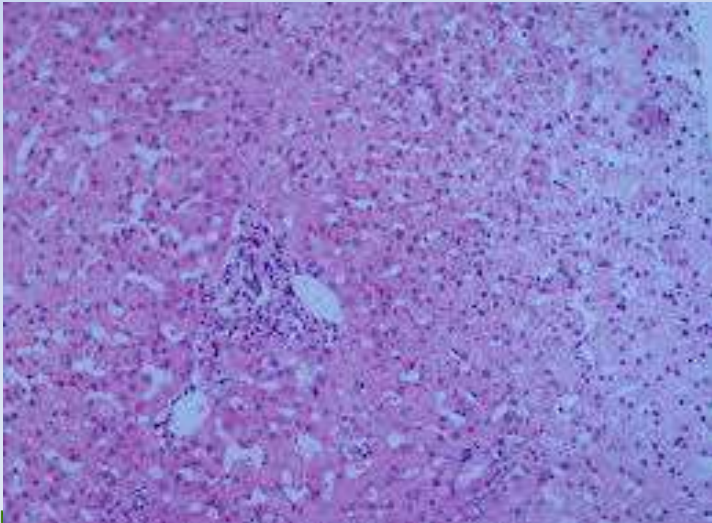
HBV DNA

- ✓ **AHB**'de HBV DNA düzeyleri **daha düşüktür**
- ✓ İmmünosüpresif 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 rejenerasyon olan hepatositlerden oluşan nodüller ve bunları çevreleyen fibrotik bantlarla karakterli siroz

Kronik Hepatit B Reaktivasyonu

Nasıl yönetirim?



NEĞİ VİRAL
İŞMA GRUBU

Veri Sınırlandırma Tipi: Genel / General

EASL 2017 Clinical Practice Guideline of hepatitis B virus infection

HEPATOLOGY

PRACTICE GUIDANCE | HEPATOLOGY, VOL. 67, NO. 4, 2017

Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B AASLD 2018 Hepatitis B Clinical Practice Guidelines

Hepa
DOI

Norah A. Terrault,¹ Anna S.F. Lok,² Brian J. McMahon,³ Kyong-Mi Chang,⁴ Jessica
Robert S. Brown Jr.,⁷ Natalie H. Bzowej,⁸ and John B. Wong⁹

GUIDELINES

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

Klimik DERGİSİ
Klinik Journal

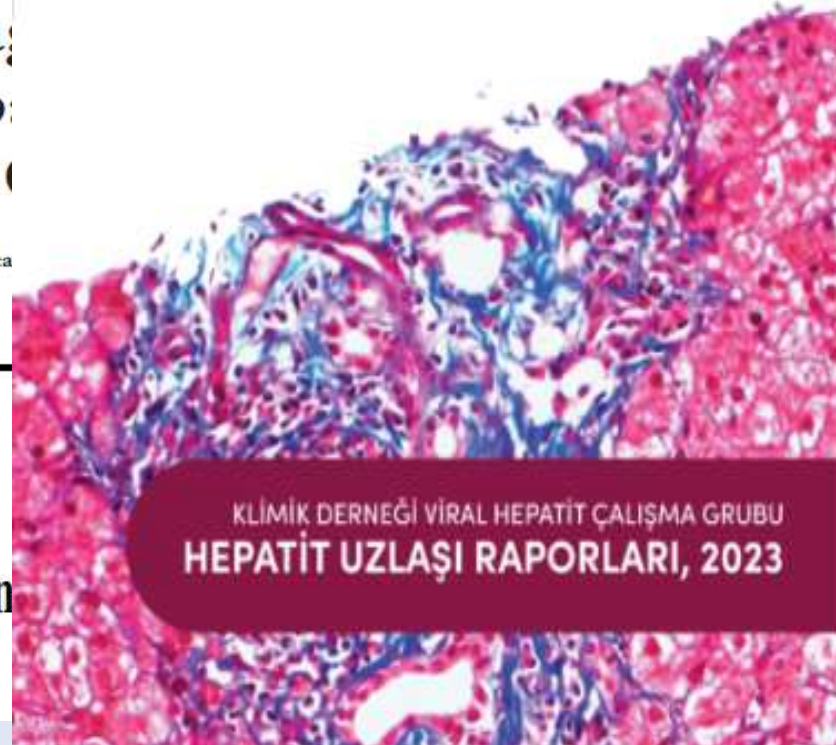
Aralık 2023
December 2023

Cilt 36, Özel Sayı 1
Volume 36, Supplementary 1

ISSN 1089-1464

Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Infeksiyon Hastalıkları Derneği Yayın Organı
Official Journal of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

klimikdergisi.org



KLİMİK DERNEĞİ VİRAL HEPATİT ÇALIŞMA GRUBU
HEPATİT UZLAŞI RAPORLARI, 2023

Özel Hasta Grupları: İmmünoşüpresif tedavi ya da kemoterapi alacak hastalar

Öneriler

Kemoterapi ya da **immünoşüpresif tedavi** alacak **tüm hasta adayları** immünoşüpresyon öncesinde **HBV için test edilmelidir**

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

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

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

2023- KLİMİK VHÇG Hepatit Uzlaşı Raporu

Özel Hasta Grupları: İmmünoşüpresif tedavi alacaklar

- ❖ HBV enfeksiyonu **negatif** olanlar **aşılmalıdır**.

Aşılar immünoşüpresif tedaviden **en az 14 gün önce** yapılmalıdır

- ❖ **KHB** enfeksiyonu olup tedavi ölçütlerini karşılayan hastalar **entekavir, TDF veya TAF** ile **tedaviye** alınmalıdır.

- ❖ **HBsAg pozitif** veya **HBsAg negatif/anti-HBc pozitif** orta-yüksek riskli gruba **antiviral profilaksi** başlanmalıdır.

HBV DNA düzeyi yüksek (**>4 log₁₀ İÜ/ml**), mümkün olduğunca immünoşüpresif tedavi

HBV DNA düzeyleri baskılanıncaya dek (**<3 log₁₀ İÜ/ml**) ertelenmelidir

- ❖ **Düşük risk** grubundaki hastalarda risk; **virolojik profil, alta yatan hastalık, immünoşüpresyonun tipi ve süresi** ile de ilgilidir.

Bu hastalarda mutlaka **başlangıç HBV DNA** düzeyine bakılmalıdır



2023- KLİMİK VHÇG Hepatit Uzlaşı Raporu

Özel Hasta Grupları: İmmünoşüpresif tedavi alacaklar

- ❖ Antiviral profilaksi immünoşüpresifin **2-4 hafta öncesinde** başlatılmalı

Sağlanamamışsa immünoşüpresif tedavi ile birlikte verilmelidir.

İmmünoşüpresif kesiminden sonra **en az 12 ay** devam etmelidir.

Başlangıç HBV DNA düzeyi düşük olan (<2000 İÜ/ml) veya sirozu olmayan hastalarda altı ay yeterli olabilir.

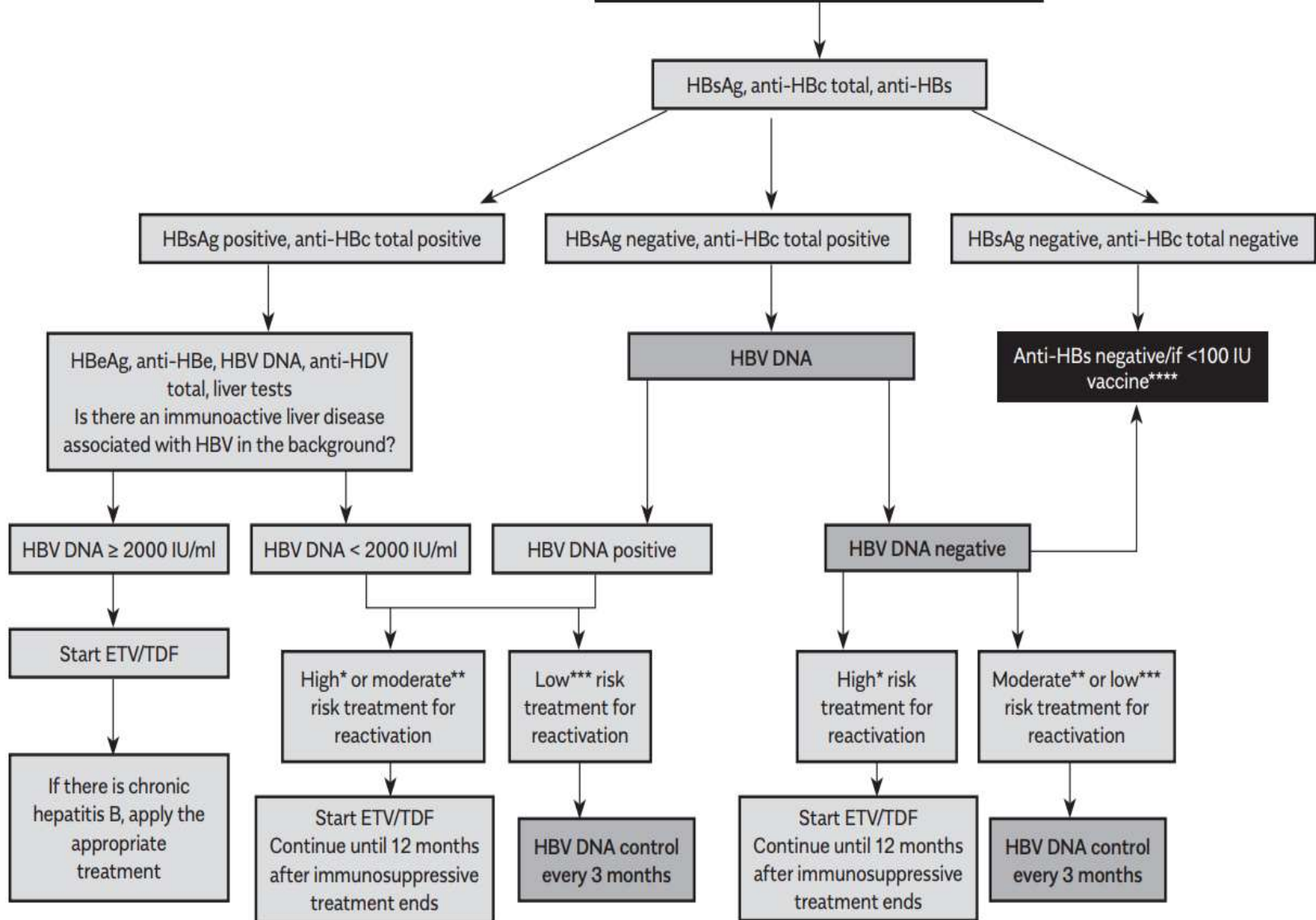
Rituksimab gibi **B hücrelerini baskılayan** tedavi alanlarda en az **18 ay**

- ❖ **İmmünoşüpresif** tedavi ya da **kemoterapinin kesilmesi** ya da ara verilmesi gerekebilir

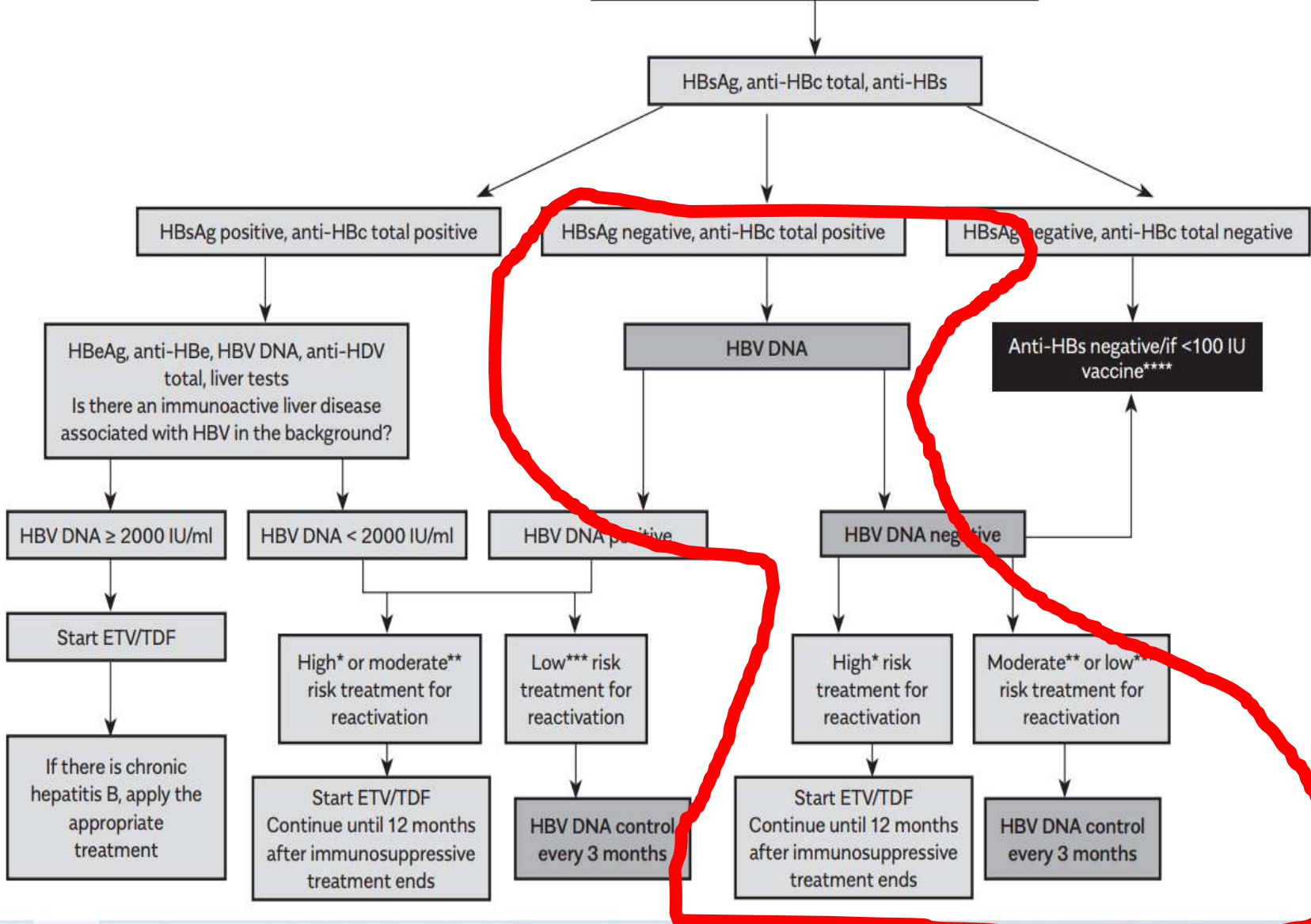
- ❖ Özellikle transaminaz düzeylerinde **≥5 kat** artış ve **sarılık** semptomları olan hastalarda **ALT/AST'de üç kat** yükselme olması durumlarında HBV DNA düzeyi ve ALT düzeyi düşünceye **kadar immünoşüpresif tedavi ya da kemoterapiye ara verilmesi** önerilir.



Planned Immunosuppression and Chemotherapy



Planned Immunosuppression and Chemotherapy



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

İmmünoşüpresif 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.

İLAÇ GÜVENLİK İZLEM FORMU*

Otokopili 3 nüsha (Hekim, TÜFAM, Geri Ödeme Kurumu)

Hastanın adı, soyadı:

- Hastada halen klinik olarak aktif tüberküloz veya malignite bulunmamaktadır.
- Hasta, fungal enfeksiyon gelişimi riski yönünden değerlendirilmiştir.
- Hasta, ilacın tüberküloz, lenfoma ve malignite dahil riskleri konusunda uyarılmıştır.
- tedavisi almasında medikal sakınca yoktur.

.....

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

* Bu form etanercept, infliksimab, adalimumab, abatacept, kanakinumab için kullanılmaktadır.



Hastanın tanısı nedir?

a. **Akut** hepatit B

b. Kronik hepatit B **reaktivasyonu**

c. Fikrim yok



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.



Yaşanabilir bir çevrede
Barış içinde Sağlıklı
günler...