

Hepatit B infeksiyonunda güncel durum



Dr Pınar Korkmaz

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Enfeksiyon
Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD.

Yeni güncellenen ne var?

- DSÖ Hepatit B önleme, tanı ve tedavi rehberi, Mart 2024.
- EASL Hepatit B yönetimi ile ilgili rehberi, Ağustos 2025
- AGA Hepatit B virus reaktivasyonu ile ilgili rehberi 2025
- Faz çalışması devam eden yeni antiviraller (Faz 3)

DSÖ'nün HBV ile ilgili öncelikleri nelerdir?

- En önemli hedef düşük-orta gelire sahip ve **HBV** **infeksiyonu yükünün yaklaşık %65'ini** taşıyan ülkelerde HBV tanı ve tedavi oranını arttırmak.
- Bu ülkelerdeki bulaşı önlemek için ana hedef anneden bebeğe geçişi engellemek.**
- Yenidoğan aşılama oranları aynı ülkeler için %18.
- Yenidoğan aşılama oranlarının global olarak olarak arttırılması
- HBV pozitif annelerden doğan bebekler için zamanında aşılama.

DSÖ neden tedavi şemalarını genişletiyor?

- 2022 yılı verilerine göre 254 milyon KHB hastasında
- Tanı oranı %13
- Tedavi oranı %3.
- HBV enfeksiyonunun eliminasyonunda ana hedef tedavi kriterlerinin basitleştirilmesini, yine *tanı ve tedavi yolundaki bariyerlerin kaldırılmasına yönelik radikal bir değişim.*

DSÖ rehberinin hedefi nedir?

- Rehber hazırlama grubu multidisipliner
- DSÖ düşük-orta gelirli ülkelerin ulusal programlarını hedefliyor
- Karaciğer hastalıkları konusunda uzman olmayan hekimleri hedefliyor.
- Halk sağlığı yaklaşımı bireysel yaklaşımın önünde.

DSÖ rehberinde kimlerin katkısı var?

- ❧ *Metodoloji ve klinik başkanları*
- ❧ *Hepatit B konusunda uluslararası alanda uzman olarak tanınan klinisyenler ve araştırmacılar*
- ❧ *Ulusal program yöneticileri*
- ❧ *Kronik HBV enfeksiyonu olan hastalar ve diğer sivil toplum üyelerini içerir.*
- ❧ *Rehber hazırlama grubunun yarısı düşük-orta gelirli ülkelerden.*

Bu rehberde yenilenen öneri başlıkları

- ❧ *Karaciğer fibrozisi değerlendirmesi için invaziv olmayan testler*
- ❧ *Tedavi kriterleri*
- ❧ *Birinci basamak antiviral tedavi*
- ❧ *Anneden bebeğe bulaşmanın önlenmesi*
- ❧ *Tanının basitleştirilmesi*
- ❧ *Hizmet sunumunun basitleştirilmesi*
- ❧ *Hepatit delta testi*

Güncellenen ancak öneri kısmı aynı kalan maddeler



- ∞ *HSK taraması*
- ∞ *Tedavi alan ve almayan hastaların takibi*
- ∞ *NA'da yan etki yönetimi*
- ∞ *Tedavi kesme ve yeniden başlama önerileri ile ilgili literatür güncellese de öneriler aynı*

APRI



TE



⌘ Karaciğer hastalığının evrelemesi için invaziv olmayan testlerin revize edilmiş eşik değerlerine (*APRI skoru >0,5 veya transient elastografi (varsa) >7KPa*) göre, ciddi fibrozisi olanların ($\geq F2$) tedavi edilmesi önerilir.

⌘ Siroz için klinik kriterler *///* (APRI skoru >1 veya TE >12.5 KPa)

HBV DNA eşik değeri aşağı
çekiliyor. ALT normali belirleniyor.



- HBV DNA'sı >2000 IU/mL (önceden >20.000 IU/mL) ve ALT'si normalin üst sınırının üzerinde olan herkesi tedavi edilmesi önerilir.
- Normal belirleniyor: Erkek 30 IU/L, Kadın 19 IU/L

Komorbidleri tedavi edin

- ❧ *HIV, hepatit D veya hepatit C gibi koenfeksiyonları*
- ❧ *Ailede HSK veya siroz öyküsü olan*
- ❧ *Bağıışıklık baskılanmış hasta*
- ❧ *Eşlik eden hastalıkları olan (*diyabet veya metabolik disfonksiyonla ilişkili steatotik karaciğer hastalığı gibi*)*
- ❧ *Karaciğer dışı belirtileri olan (glomerülo nefrit veya vaskülit gibi)*
- ❧ *HBV DNA veya ALT seviyelerinden bağımsız olarak tedavi edilmesi önerilir.*

ALT hep yüksek seyrediyorsa.



HBV DNA'ya erişimin olmadığı durumlarda, persiste eden anormal ALT seviyelerine dayanarak KHB'li hastaların tedavisi için ek bir koşullu öneri sunuyor.

İlacı erişim bir sorunsu



- ❧ *Tenofovir monoterapisine erişimin eksik olduğu, ancak mevcut ilaç tedariki yoluyla düşük maliyetli (ART rejimlerinin bir bileşeni olarak) ikili rejimlere kolayca erişilebilen ortamlarda alternatif rejimler olarak*
- ❧ *Tenofovir + lamivudin veya Tenofovir + emtrisitabin ikili rejimlerinin kullanılmasıdır.*

HBsAg + tüm gebeler tedavi edilmeli...



HBV DNA seviyeleri **200.000 IU/mL** veya **HBeAg pozitif** olan HBsAg pozitif gebe kadınlar için, bu testlere kolayca erişilebilen ortamlarda TDF profilaksisi kullanımına ilişkin mevcut öneri

Her iki teste de ulaşılamıyorsa

- ❧ *Tüm HBsAg pozitif gebe anneler için antiviral profilaksi kullanma seçeneği sunmaktadır.*
- ❧ *Profilaksi kullanımı tercihen gebeliğin ikinci üç ayından itibaren en azından doğuma veya bebek HBV aşılama serisinin tamamlanmasına kadar önerilir.*

POC ve refleks HBV DNA testi

- ❧ *Laboratuvar tabanlı HBV DNA testlerine alternatif bir yaklaşım olarak önerilmektedir.*
- ❧ *Pozitif HBsAg test sonucu olan kişilerde refleks HBV DNA testi, bakım ve tedaviye bağlantıyı teşvik etmek için ek bir strateji olarak önerilmektedir.*
- ❧ *Böylece ikinci bir ziyaret ve daha fazla kan örneği alınmasına gerek kalmaz.*

Anti-HDV testi kime?



- ❧ İmkanlar yeterli ise tüm HBsAg pozitiflere
- ❧ Kısıtlı ise *risk faktörü taşıyan grupları* önceleyerek
 - ❧ HDV endemik ülke ve bölgelerde doğanlar
 - ❧ HDV edinme riski daha yüksek olan kişiler (uyuşturucu enjekte eden kişiler, erkeklerle cinsel ilişkiye giren erkekler, seks işçileri, HCV veya HIV ile yaşayan kişiler ve hemodiyaliz hastaları)
 - ❧ HDV enfeksiyonu olan kişilerin çocukları ve aile üyeleri
 - ❧ İleri karaciğer hastalığı olan kişiler
 - ❧ HBV tedavisi görenler

HDV RNA refleks test



œ *Anti-HDV pozitif olan kişilerde HDV RNA refleks testi Refleks testi ile tanıyı desteklemek ve bakım- takibi iyileştirmek için ek bir strateji olarak önerilmektedir.*

Hizmet sunumun iyileştirilmesi

- ❧ *Test kullanımını teşvik etme ve bakım*
- ❧ *Tedavi ve önlemeyle bağlantıyı güçlendirme stratejileri*
- ❧ *Uzun süreli antiviral tedaviye uyumu teşvik etme ve sürdürme stratejileri*
- ❧ *Bakımda kalmayı teşvik etme ve bakımdan ayrılanları izleme ve yeniden katılımlarını sağlama stratejileri*
- ❧ *Hepatit hizmetlerinin verimliliğini ve erişimini artırmak için hepatit testi, bakımı ve tedavisinin diğer hizmetlerle (HIV hizmetleri ve birinci basamak sağlık hizmetleri gibi) entegrasyonu*
- ❧ *Birinci basamak sağlık kuruluşlarında test ve tedavi hizmetleriyle merkezden uzaklaştırılması*
- ❧ *Toplum katılımı ve akran desteği.*

EASL 2025' de güncellenenler

- ❧ *HBsAg titrasyonu*
- ❧ *Non-invaziv testler (TE, VCTE, SWE)*
- ❧ *HSK risk faktörleri, skorlama sistemlerinin kullanımı (Tedavi alanlar dahil)*
- ❧ *Basitleştirilmiş ve genişletilmiş tedavi şeması*
- ❧ *NA kesme ve yeniden başlama kriterleri*
- ❧ *PEG-IFN ile uygun hastalarda ekleme veya değiştirme tedavisi*
- ❧ *Gebede tedavide genişletilmiş tedavi*
- ❧ *İmmunsupresif tedavi alanlarda profilaksi*
- ❧ *Hepatit B aşılması*

HBsAg kantitasyonu



- ❧ Hastalığın evresinin tayininde (Örn:HBeAg negatif infeksiyon, hepatit ayrımında)
- ❧ Prognozu öngörmeye (HSK riskini tahminde, HBeAg negatif infeksiyonun hepatite ilerleme riskini tahminde, HBeAg pozitif hastada hepatite ilerleme riski)
- ❧ Tedaviye rehberlik etmede (NA kesme kriterlerinde, yeni antivirallerde parsiyel kür kavramlarında saptanamayan HBV DNA'yla birlikte HBsAg <100 IU/ml)

Non-invaziv testler (NIT)



- HBsAg pozitif tüm hastaların ilk değerlendirmesinde (biyopsi sonuçlar uyumsuz ise)
- Esas önerisi TE, VCTE vb (Biyopsiye göre tercih NIT)*
- APRI ve vb yanlış pozitiflik oranının yüksek olması nedeniyle düşük-orta gelirli ülkeler için, ayırım gücü sınırlı.
- Tedavi almayan hastalarda stabilse 2-3 yılda bir NIT*
- Tedavi alanlarda 1-2 yılda bir NIT*

HSK risk faktörleri



HBV DNA, HBsAg kantitasyonu, HBeAg pozitifliği, genotip B,C, koinfeksiyon

Risk factor	Comments and references
Viral factors	
HBV DNA*	Non-linear risk starting with >2,000 IU/ml ^{111,161,163} Highest risk in HBeAg-positive individuals with 6-7 log ₁₀ IU/ml (lower risk if HBV DNA is ≥8 log ₁₀) ²⁰⁷
HBsAg	High HBsAg (≥1,000 IU/ml) in HBeAg-negative individuals ¹⁶³
HBeAg*	In overall analyses, positive HBeAg (in individuals older than 30 years) is associated with HCC ^{163,166,167}
HBcrAg	Prognostic marker for occurrence and recurrence; ^{164,165,208} importance of HBcrAg in HBeAg-negative infection ²⁰⁹
HBV genotype	Genotype C, ¹⁹⁷ genotype A (e.g. in The Gambia ¹⁹⁸), genotype F in Alaska native persons, ¹⁹⁷ genotype D in India ²¹⁰
Core promoter mutations	Present ^{160,211}
Viral coinfections	HDV, ^{212,213} HCV, ^{187,184,214} HIV ²¹⁵

HSK risk faktörleri



☞ *Siroz, >30 yaş, yüksek ALT, erkek cinsiyet, aile öyküsü*

Host factors	
Cirrhosis	Strongest risk factor for HCC ^{161,167,169} HCC risk remains after viral suppression ^{170,171}
Low platelets*	Indicator for cirrhosis ¹⁹⁵
Family history of HCC	Independent risk factor in all phases of chronic HBV infection ^{192,193,216}
Age*	HCC risk increases with age, with most studies focusing on individuals older than 30 years. ^{161,165} Evidence increases with age ≥ 35 , ¹⁵⁶ ≥ 40 , ¹⁶³ ≥ 50 . ¹⁶⁷ HCC risk varies in different age groups for men and women and for different ethnic groups ¹⁹¹
Sex*	Higher risk among males ^{161,166,169,185}
ALT*	Elevated (or in the upper normal range) ^{163,166,167,165}
Type 2 diabetes mellitus (T2D)	T2D is independently associated with HCC. ^{183,217,218} Glycaemic burden is associated with HCC. ²¹⁹ T2D is included in HCC risk scores ^{168,218} However, one analysis showed that T2D was not independently associated with HCC in chronic HBV infection ¹⁷⁹
Steatotic liver disease (SLD)	Conflicting data: - Increased risk of HCC and cirrhosis ¹⁸⁸ - Lower risk of HCC, cirrhosis, and mortality ^{180,182,189}
Body mass index (BMI)	High BMI ≥ 30 , ¹⁷⁹ HR stronger in females ¹⁷⁸
Metabolic syndrome	Multiple (≥ 3) metabolic risk factors or increasing burden of metabolic dysfunction are associated with HCC ^{180-182,190}
Cigarette smoking	Present ^{181,184-187}
Alcohol consumption	Heavy alcohol intake ≥ 60 g/d ¹⁶¹
Ethnicity	Evidence low or absent: - Birth in Africa/Oceania: linked to very early-onset HCC ¹⁹⁴ - Sub-Saharan Africans with HBV in Europe: lower HCC incidence, similar risk factors to general population ¹⁹⁵ - Western vs. Eastern studies: no significant age-adjusted differences in HCC incidence ¹⁶¹
Environmental factors	
Aflatoxin B1 (AFB1)	In high-exposure areas, AFB1 and HBV synergistically increase HCC risk; reducing aflatoxin exposure could lower HCC cases by 23% ¹⁹⁸
Air pollution	Association between fine particulate matter and HCC ^{200,201}

Tedavi



- ❧ *Tedavi endikasyonu öncelikle HBV DNA ve ALT düzeylerine, fibroz evresine ve karaciğer hastalığı ve **HSK'e ilerleme riskine** dayanmaktadır.*
- ❧ *HBeAg-pozitif veya HBeAg-negatif kronik hepatit B, HBV DNA düzeyi ≥ 2.000 IU/ml ve yüksek ALT ($>ULN$) ve/veya belirgin fibrozisi olan hastalar antiviral tedavi almalıdır.*
- ❧ *Sirozlu hastalar, viremi ve serum ALT düzeyinden bağımsız olarak, HBV DNA'sı tespit edilebilirse tedavi edilmelidir.*

Tedavi-2



- ❧ İleri karaciğer hastalığı olan hastalar (karaciğer histolojisinde Metavir fibroz skoru $\geq F3$ olan veya **LSM >8 kPa ile tanımlanan**), viremi ve serum ALT seviyesinden bağımsız olarak HBV DNA'sı tespit edilebilirse tedavi edilebilir .
- ❧ Sürekli olarak düşük HBV DNA'sı (<2.000 IU/ml) ve sürekli olarak yüksek ALT'si (>ULN) olan hastalar tedavi edilebilir. Ancak, diğer karaciğer hastalıklarının da dahil olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

HBeAg pozitifler için bireysel öneri

- ❧ HBeAg pozitif kronik HBV enfeksiyonu, kalıcı olarak normal ALT seviyeleri, anlamlı karaciğer fibrozu olmayan, ailede HSK öyküsü olmayan ve immünosupresif bir rahatsızlığı olmayan genç bireylerde (<30 yaş), mevcut klinik kanıtlar acil antiviral tedaviyi desteklememektedir.
- ❧ Ancak, erken tedavinin potansiyel faydaları (**HBV DNA entegrasyonunu ve klonal genişlemeyi azaltmak gibi**), uzun süreli günlük tedaviye sıkı sıkıya bağlı kalma gerekliliği ve yüksek viral yüklü hastalarda hızlı ve tam viral baskılanma sağlamanın zorluğu ile dengelenmelidir.

İmmüntoleran hasta tedaviden fayda görebilir.

HBeAg pozitifler için bireysel öneriler eklenmiş.

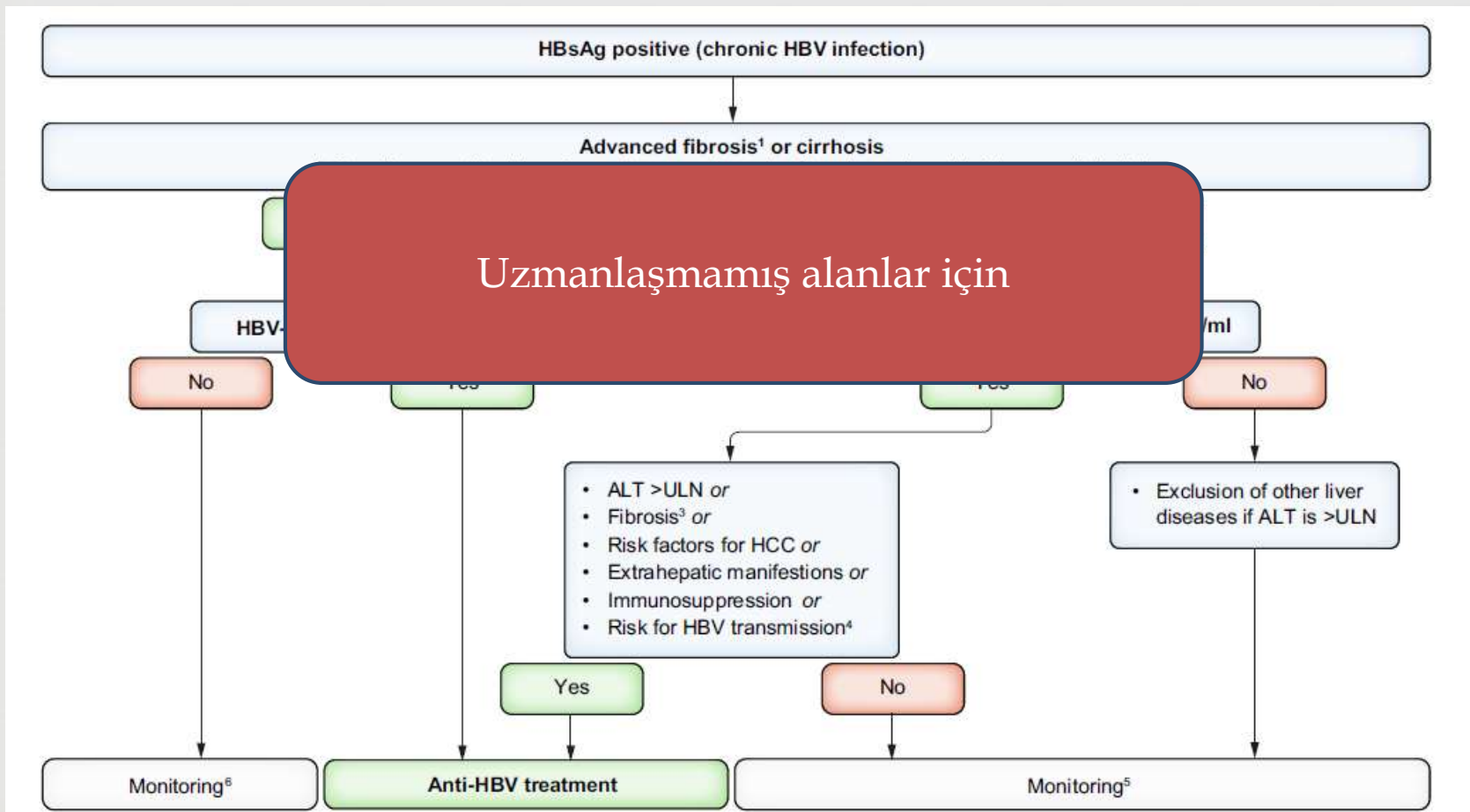


- HBeAg pozitif kronik enfeksiyonu ve artmış HCC riski olan bireyler tedavi edilmelidir.*
- HBeAg pozitif kronik enfeksiyonu ve HBV ile ilişkili ekstrahepatik belirtileri olan bireyler tedavi edilmelidir.*
- HBeAg pozitif kronik enfeksiyonu olan ve immünosüpresif tedavi düşünülen veya immün yetmezliği olan bireyler, hepatiti önlemek için antiviral tedavi almalıdır.*
- HBeAg pozitif kronik enfeksiyonu olan seçilmiş bireyler, HBV bulaşmasını önlemek için tedavi edilebilir.*

HBeAg negatifler için bireysel öneriler eklenmiş.

- ❧ *HBeAg negatif kronik enfeksiyonu ve HCC riski yüksek olan bireyler tedavi edilmelidir.*
- ❧ *HBeAg negatif kronik enfeksiyonu ve HBV ile ilişkili karaciğer dışı belirtileri olan bireyler tedavi edilmelidir.*
- ❧ *HBeAg negatif kronik enfeksiyonu olan ve immünosüpresif tedavi düşünülen veya immün yetmezliği olan bireyler, HBV reaktivasyonunu/hepatiti önlemek için antiviral tedavi almalıdır.*
- ❧ *HBeAg negatif kronik enfeksiyonu olan seçilmiş bireyler, HBV bulaşmasını önlemek için tedavi edilebilir.*

Tedavide basitleştirilmiş algoritma



NA kesme



- ❧ *NA'larla antiviral tedavi, yalnızca hepatit B tedavisinde deneyimli bir hekime danışıldıktan sonra ve yakın takip garanti altına alındıktan sonra kesilmelidir. HBsAg seviyeleri, HBeAg durumu, eşlik eden hastalıklar, HBV DNA baskılanmasının süresi, karaciğer fibrozisi evresi hasta anlayışı ve tercihine ek olarak dikkate alınmalıdır.*
- ❧ *NA'larla antiviral tedavi, anti-HBs serokonversiyonu olsun veya olmasın doğrulanmış HBsAg kaybından sonra, eşlik eden risk faktörleri yoksa kesilmelidir.*

HBsAg kantitasyonu!

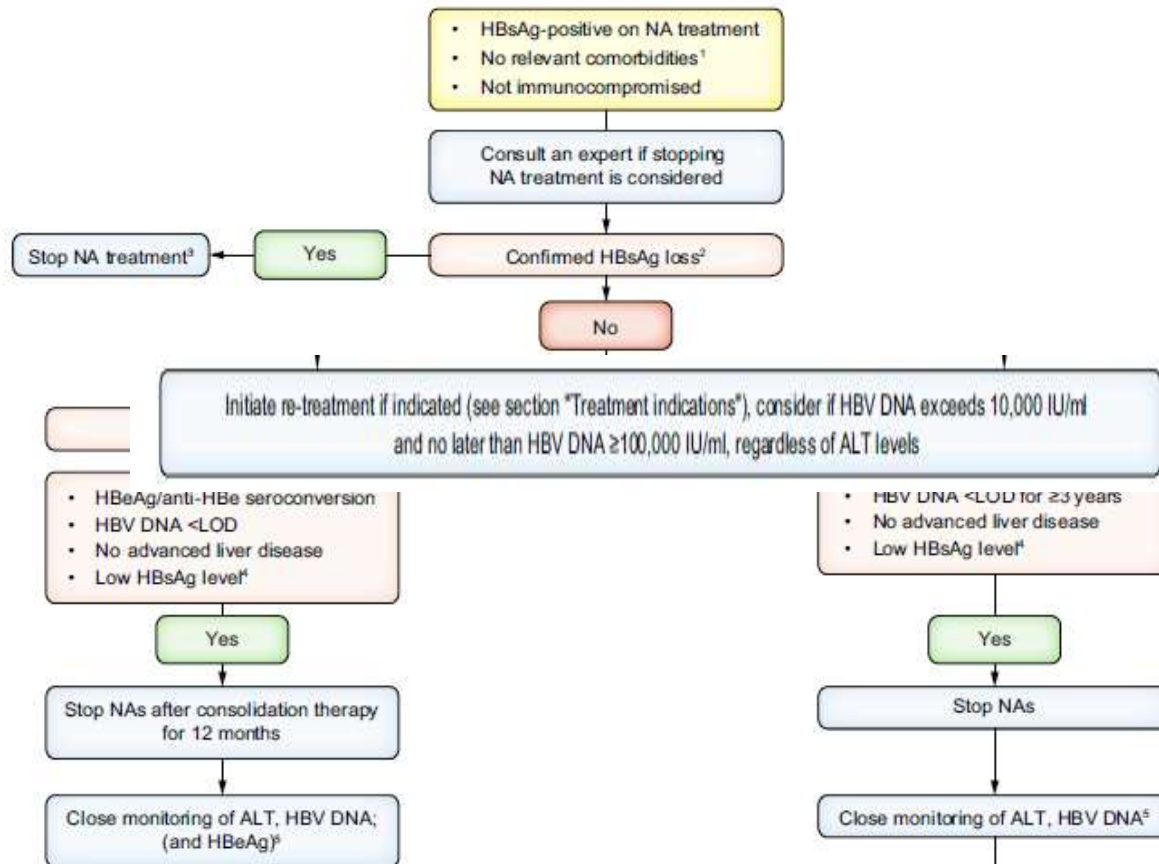


- HBsAg pozitif bireylerde NA'nın kesilmesi düşünülürken, hastaları seçmek için HBsAg seviyeleri kullanılmalıdır.
- İleri karaciğer hastalığı olmayan HBeAg pozitif hastalarda, NA'larla antiviral tedavi, doğrulanmış HBeAg/anti-HBe serokonversiyonundan 12 ay sonra ve yakın takip garanti edilirse, tedavinin bitiminden sonra HBV DNA'sı tespit edilemiyorsa kesilebilir.
- HBsAg tedavisi için ku

İleri karaciğer hastalığı olmayan seçilmiş HBeAg negatif hastalarda, HBV DNA'sı en az 3-4 yıldır tespit edilemiyorsa, **HBsAg seviyesi düşükse** ve tedavinin bitiminden sonra yakın takip garanti ediliyorsa, HBsAg kaybından önce NA tedavisi kesilebilir.

Zayıf öneri!

NA kesme kriterleri



NA tedavisine Peg-IFN eklemek veya deęiřtirmek fayda saęlar mı?



- ❧ *PEG-IFNa ve NA'lar ile de novo kombinasyon tedavisi genel olarak önerilemez.*
- ❧ *NA tedavisi alan ve düşük HBsAg seviyelerine sahip seçilmiş HBeAg negatif hastalarda ek tedavi olarak PEG-IFNa düşünülebilir.*
 - ❧ ***Eklemek yerine değiştirmek** daha yüksek bir HBsAg kaybı ile sonuçlanmış. Düşük HBsAg seviyesi (<1500 IU/ml) ve HBeAg ve HBV DNA negatifliği daha fazla fayda görebilir.*

HSK taraması



- ❧ *Risk grupları (HSK risk skorlamaları)*
- ❧ *Optimal tarama aralıkları*
- ❧ *Görüntüleme teknikleri*
- ❧ *Biyoişaretler birer başlık ile ayrıntılandırılmış.*

Tarama programı



- ❧ HSK risk taşıyan hastaların tarama programlarına dahil edilmesi önerilmektedir. HSK gözetimi için bu önerinin gücü, bireysel risk düzeyine dayanmaktadır.
- ❧ Bireysel risk değerlendirmesi, **HSK risk puanları uygulanarak geliştirilebilir.**
- ❧ HSK taraması, tüm risk altındaki popülasyonlarda deneyimli bir operatör tarafından her 6 ayda bir yapılan abdomen ultrasonunu içermelidir.

Table 11. Recommendation for HCC surveillance in HBsAg-positive individuals (adapted from⁴²⁷).

Patients at risk of developing HCC	Recommendation	Evidence
Patients with cirrhosis (Child-Pugh A and B and Child-Pugh C who are candidates for liver transplantation)	Surveillance is recommended	LoE 2
HBsAg-positive individuals without cirrhosis (under NA therapy) at intermediate or high risk of HCC (e.g. PAGE-B ≥ 10 , family history of HCC, chronic hepatitis delta and advanced fibrosis ⁶⁴)	Surveillance is recommended	LoE 3
HBsAg-positive individuals without cirrhosis at low risk of HCC	Surveillance is not suggested but the risk of HCC should be regularly re-evaluated	LoE 2

HSK skorlama sistemleri



CAGE-B
SAGE-B

PAGE-B: Low risk: 0-9; intermediate risk: 10-17; high risk: ≥18

Age (years)	Points	Sex	Points	Platelets (μmol/L)	Points
16-29	0	Female	0	>200	0
30-39	2	Male	6	100-199	6
40-49	4			<100	9
50-59	6				
60-69	8				
≥70	10				

mPAGE-B: Low risk: 0-8; intermediate risk: 9-12; high risk: ≥13

Age (years)	Points	Sex	Points	Platelets (μmol/L)	Points	Albumin (g/dl)	Points
16-29	0	Female	0	>250	0	≥4.0	0
30-39	3	Male	2	200-250	2	3.5-4.0	1
40-49	5			150-200	3	3.0-3.5	2
50-59	7			100-150	4	<3.0	3
60-69	9			<100	5		
≥70	11						

CAMD	Age, sex, cirrhosis, T2DM	Low: 0-7; Intermediate: 8-13; High: ≥14
AASL-HCC	Age, sex, cirrhosis, albumin	Low: 0-5; Intermediate: 6-19; High: ≥20
aMAP	Age, sex, albumin, bilirubin, platelets	Low: 0-49.9; Intermediate: 50-59.9; High: ≥60
REAL-B	Age, sex, cirrhosis, platelets, alcohol, T2DM, AFP	Low: 0-3; Intermediate: 4-7; High: 8-13
GAG-HCC	Age, sex, HBV DNA, core promoter mutations, cirrhosis	Low: 0-100; High: >100
CU-HCC	Age, albumin, bilirubin, HBV DNA, cirrhosis	Low: 0-4; Intermediate: 5-19; High: ≥19
LSM-HCC	Age, serum albumin, HBV DNA, LSM	Modified version of the CU-HCC: Low: 0-10; High: 11-30
RWS-HCC	Age, sex, cirrhosis, AFP	Low: <4.5; High: ≥4.5
NGM1-HCC,	Age, sex, family history of HCC, alcohol consumption habit,	Nomograms, no cut-offs
NGM2-HCC	ALT, HBeAg, HBV DNA, HBV genotype	

Tedavi alanlarda HSK surveyansı ve LSM ölçümünün bu gruptaki riski tahmindeki önemi vurgulanıyor.



- ❧ Risk altındaki hastalarda HSK sürveyansı, *etkili antiviral tedavi veya HBsAg kaybından bağımsız* olarak sürdürülmelidir.
- ❧ Abdomen ultrason güvenilir bilgi sağlayamıyorsa, diğer görüntüleme yöntemleri (kontrastlı BT, MRI) kullanılmalıdır.
- ❧ Tümör biyobelirteçleri (örneğin alfa-fetoprotein), HSK sürveyansı için görüntülemeye ek olarak kullanılabilir.

Gebede tedavi



- ❧ *Gebelik boyunca antiviralin güvenliği*
- ❧ *Anneden bebeğe geçişin önlenmesi*
- ❧ *Antiviral profilaksiye başlama zamanı*
- ❧ *Postpartum devam/kesme*
- ❧ *Emzirmede antiviral kullanımı*
- ❧ *Sezaryenin rolü*

Gebede TAF & profilaktik antiviral başlama süresi öne çekiliyor.



- HBV DNA seviyesinden bağımsız olarak **HBeAg pozitifliği**, HBV DNA testinin bulunmadığı bölgelerde.
- Anneden çocuğa bulaşmayı önlemek için tedaviye **ideal olarak gebeliğin son üç ayından önce** başlanmalıdır. Tenofovir (TDF, **TAF**) gebelik sırasında kullanılmalıdır.
- Tenofovir ile maternal antiviral profilaksi, viral baskılanmayı sürdürmek için doğumdan sonra **uzun süre** devam ettirilebilir.
 - Tenofovir ile maternal antiviral profilaksi sırasında, yenidoğan emzirilebilir.

Immunosuprese hastada profilaksi

Risk of reactivation	HBsAg-positive or HBsAg-negative/anti-HBc-positive but HBV DNA-positive	HBsAg-negative/anti-HBc-positive (HBV DNA-negative)*
High >10%	- Immunosuppression in the context of stem cell transplantation⁵⁰⁴ - High-dose combination chemotherapy (e.g. R-CHOP)⁵⁰⁵ - B cell-depleting therapies⁵⁰⁵ - CAR-T cell immunotherapy targeting B cells (BCMA, CD19)⁵⁷⁷ - HCC therapies (TACE, radiotherapy, resection, ablation, systemic therapies)⁵⁹⁸ - Anthracyclines⁵⁰⁷ - Anti-TNF therapies⁵⁹⁶ - Corticosteroids (>4 weeks, >20 mg/day)⁵⁰⁸ - Cyclophosphamide⁵⁰⁹ - JAK inhibitors⁵¹⁰ - IL-6 receptor antagonists⁵⁹⁴ - Anti-IL-17⁶¹⁰⁻⁶¹² - Tyrosine kinase inhibitors^{593,613}	- Immunosuppression in the context of stem cell transplantation⁶¹⁴ - High-dose combination chemotherapy (e.g. R-CHOP)⁶⁰⁵ - B cell-depleting therapies^{595,596} - HCC therapies (TACE)^{599,600} - Anthracyclines⁵⁸⁸ - T cell-depleting therapy belatacept – 17% in the setting of transplantation⁶¹⁵
Moderate or intermediate (1-10%)	- Anti-IL-12/23 (e.g. ustekinumab)⁵⁸⁶ - T cell activation blocking therapies (e.g., abatacept, belatacept)⁶¹⁶ - mTOR inhibitors⁶¹⁷	- T cell-depleting therapies (e.g. abatacept⁵⁷⁷) - CAR-T cell immunotherapy - Corticosteroids (>40 mg)⁵⁸⁵ - Anti-TNF therapies⁵⁹⁶ - Anti-IL-12/23^{586,610} - Anti-IL-17⁶¹⁰ - JAK inhibitors^{590,610} - Tyrosine kinase inhibitors (e.g. ibrutinib) - Cyclophosphamide⁵²⁴
Low (<1%)	- Azathioprine⁵⁸⁸ - Methotrexate⁵⁸⁸ - Mycophenolate mofetil⁵⁸⁸ - Corticosteroids (low-dose <10 mg/day)⁵⁰⁸ - Immune checkpoint inhibitors⁵⁸⁸	- Azathioprine⁵⁸⁸ - Methotrexate⁵⁸⁸ - Mycophenolate mofetil⁵⁸⁸ - mTOR inhibitors⁶¹⁷ - Corticosteroids (<40 mg/day) for ≤1 week⁵⁹⁵

Kime profilaktik tedavi?

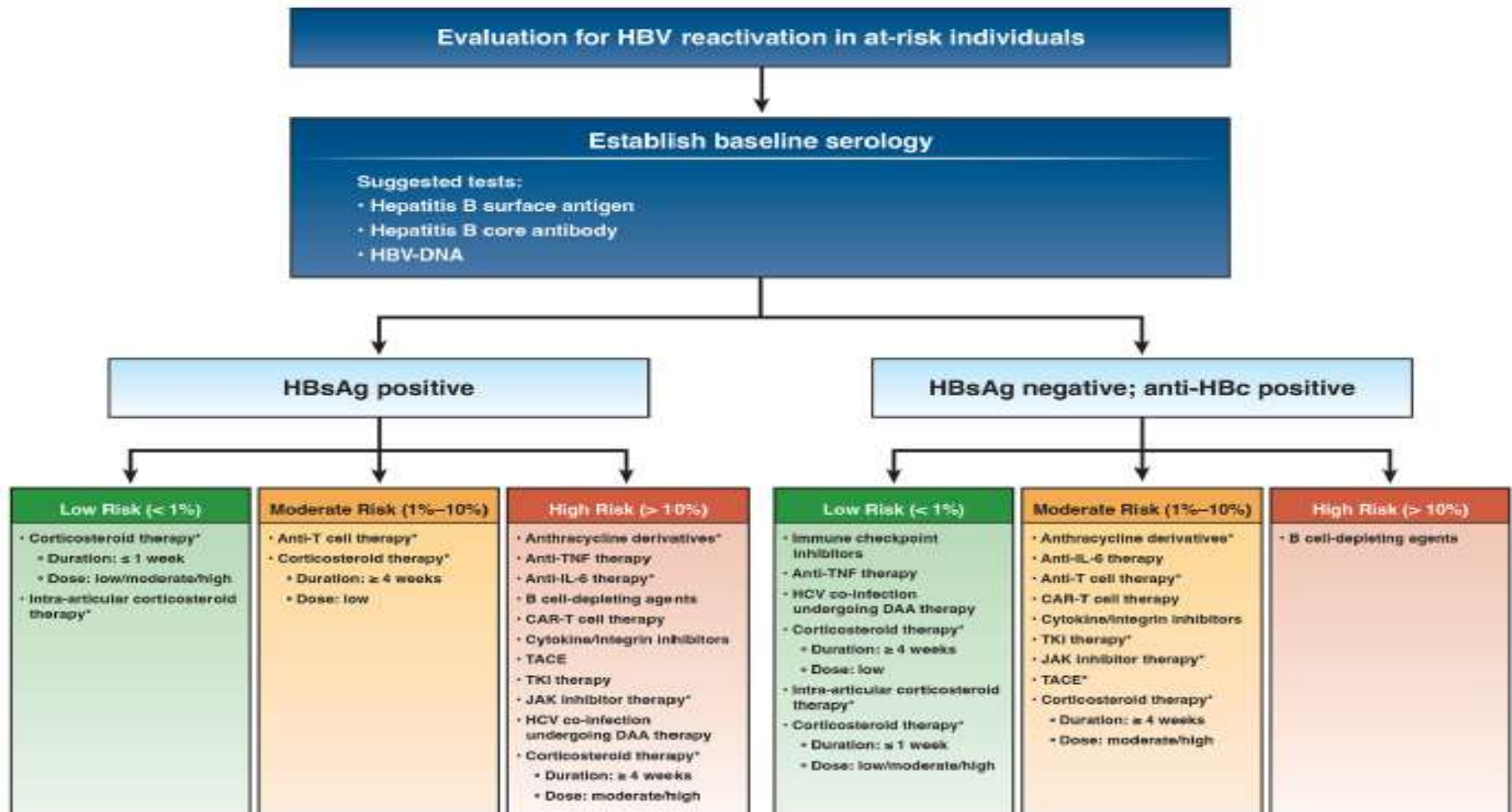
HBsAg pozitif hasta

- Yüksek ve orta düzeyde reaktivasyon riski olan immünosüpresif tedavi başlanacaksa profilaktik antiviral tedavi almalıdır.
- Reaktivasyon riski düşük olan immünosüpresif tedavi başlanacaksa, HBV DNA takibi en az 3 ayda bir yapılırsa tedavi edilmelerine gerek yoktur. *HBV DNA takibinin uygulanabilirliği konusunda endişeler varsa, profilaktik NA tedavisi başlatılmalıdır.*

HBsAg negatif, anti-HBc Ig G pozitif

- HBV DNA negatif bireyler, yüksek HBV reaktivasyonu riskiyle ilişkili immünosüpresif tedavi planlanıyorsa profilaktik NA tedavisi almalıdır.
- Orta veya düşük reaktivasyon riski olan immünosüpresif tedavi başlanacaksa tedavi edilmesine gerek yoktur ve yakından izlenmelidirler (her 3 ayda bir HBsAg ve/veya HBV DNA). *HBV takibinin uygulanabilirliği konusunda endişeler varsa, profilaktik NA tedavisi başlatılmalıdır.*

AGA ne diyor?



AGA'ya göre profilaksi kime?



- ❧ HBVr riski yüksek olan bireylerde, yalnızca izleme yerine antiviral profilaksiyi önermektedir.
- ❧ HBVr açısından orta düzeyde risk taşıyan bireylerde, tek başına izleme yerine antiviral profilaksiyi önermektedir.
- ❧ HBVr riski düşük olan bireyler için, antiviral profilaksi kullanmak yerine yalnızca izlemeyi öneriyor.

Özellikle HBsAg-negatif hastalar (HBVr riski düşük) uzun vadeli izlemeye uyumun uygulanabilirliği ve olasılığının dikkatli bir şekilde değerlendirilmesiyle, antiviral profilaksi yerine aktif izlemi seçebilir.

Hepatit B aşılması



❧ 3. jenerasyon aşılar

❧ PreHevbrio:Pre-S1, pre-S2, S komponentlerini içerir (üretici nedenli geri çekildi)

FDA ve EMA onaylı, *immün yeterli ve immün düşkün konakta 2. jenerasyon ile karşılaştırıldığında artmış immün yanıt.*

❧ Heplisav: Maya hücrelerinden modifiye, CpG 1018 içerir ve Toll-benzeri reseptör 9'u uyararak daha güçlü bir immün yanıtı sebep olur.

FDA, EMA onaylı. *Normal konakta ve immünkompromize konakta 2. jenerasyon aşı ile karşılaştırıldığında artmış immün yanıt.*

Yan etkiler 2. jenerasyon ile benzer.

Universal hepatitis B aşılaması (risk durumundan ve yaştan bağımsız herkese)



- ❧ HBsAg pozitif anneden/seroloji bilinmeyen durumda bebeğe 12 saat içinde HBİg ve aşı.
- ❧ Riskli grupların aşılama
- ❧ Riskli gruplarda yer alan bireylere aşılama sonrası anti-HBs titre kontrolü (*Altta yatan durum nedeniyle ciddi hepatit riski olanlar veya HBV enfeksiyonu edinme riski yüksek olanlar*)
- ❧ Riskli grupta olmayan, sağlıklı ve 40 yaş altı bireyler titre kontrolü gerekmiyor.
 - ❧ İmmünosuprese bireylerde 2. jenerasyon (çift doz) veya 3. jenerasyon aşı kullanımı.

Anti-HBs titre kontrolü

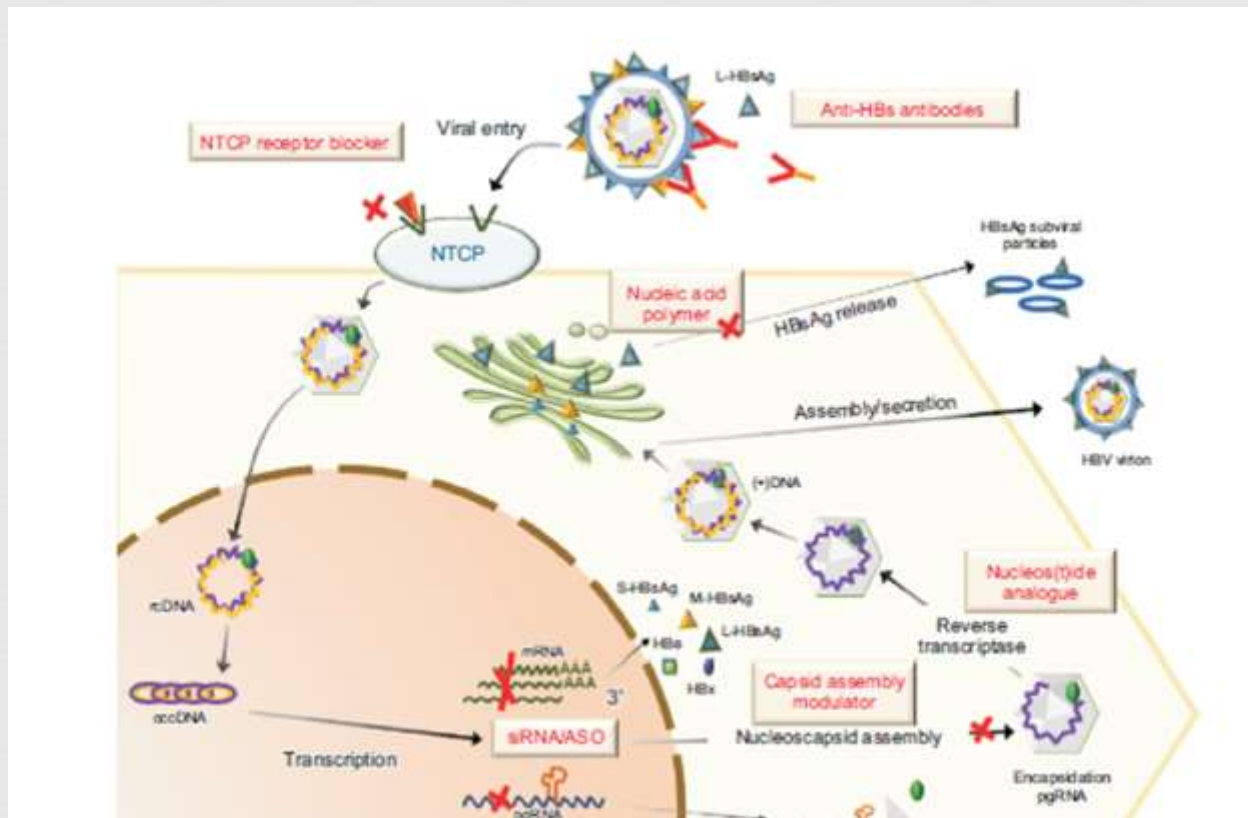


- ❧ *İmmünekompromize konak gibi ciddi hepatit riski olanlar için istenilen anti-HBs >100 U/ml.*
- ❧ *Mesleki veya meslek harici maruziyet riski artmış olanlar için de anti-HBs 10-100 U/ml ise booster doz yapılabilir.*

Yeni antivirallere neden ihtiyaç var?

- ❧ *Mevcut tedaviler ile HBsAg kaybı oranı %3-5.*
- ❧ *HBsAg kaybı olmadan tedavi kesilmesi durumunda relaps riski mevcut.*
- ❧ *HBV DNA'yı etkin bir şekilde baskılasak dahi cccDNA'ya istenilen oranda etki edemiyoruz.*
- ❧ *Tedavi alan ve yanıt veren hastalarda HSK riski devam ediyor.*

Virus yaşam döngüsü hedefimiz.



rcDNA içeren kapsidler çekirdeğe geri döner ve cccDNA rezervuarını doldurur



Giriş
inhibitörleri

Enfeksiyöz virion, hepatosit giriş reseptörüne (NTCP) bağlanır.

cccDNA'yı
hedefleyenler

Nükleokapsid, çekirdekte parçalanarak rcDNA'yı serbest bırakır. rcDNA genomu, bir cccDNA minikromozomu oluşturmak üzere onarılır.

Transkriptleri
hedefleyenler

pgRNA, mRNA'dan translasyonla viral proteinler sentezlenir.

Kapsid düzeneği
inhibitörleri

pgRNA, nükleokapsid içinde paketlenir.

Polimeraz
inhibitörleri

pgRNA üzerinde etki ederek onu ters transkripsiyona uğratar ve yeni bir kapsid içinde yeni bir rcDNA molekülü oluşturur.

HBsAg salınım
inhibitörleri

Subviral partiküller birleşir ve hepatositten salınır

Virus yaşam döngüsünü hedefleyen direkt etkili antiviraller



- ❧ *Sodyum taurokolat ko-transporter polipeptit (NTCP) reseptör blokeri:* HBV'nin hepatositlere girişini engeller.
- ❧ *cccDNA'yı hedefleyenler:* Endonükleazlar tarafından aracılık edilen cccDNA'daki mutasyonlar, cccDNA'nın kalıcı olarak inaktivasyonuna yol açabilir. CRISPR/Cas9 teknolojisi ile gen düzenlenmesi.
- ❧ *siRNA ve antisense oligonükleotidler (ASO):* ccccDNA'dan transkripsiyona uğrayan RNA'nın (mRNA ve/veya pregenomik RNA) ve entegre HBV DNA'sından transkripsiyona uğrayan RNA'nın translasyonunu engeller.
- ❧ *Kapsid birleşme modülatörleri (CAM):* kapsid oluşumunu engelleyerek boş veya anormal kapsidlere neden olur ve pregenomik RNA paketlemesini ve HBV DNA replikasyonunu azaltır.
- ❧ *Nükleik asit polimeri:* subviral HBsAg birleşme ve salgılanmasını engelleyerek HBsAg azalmasına yol açar.

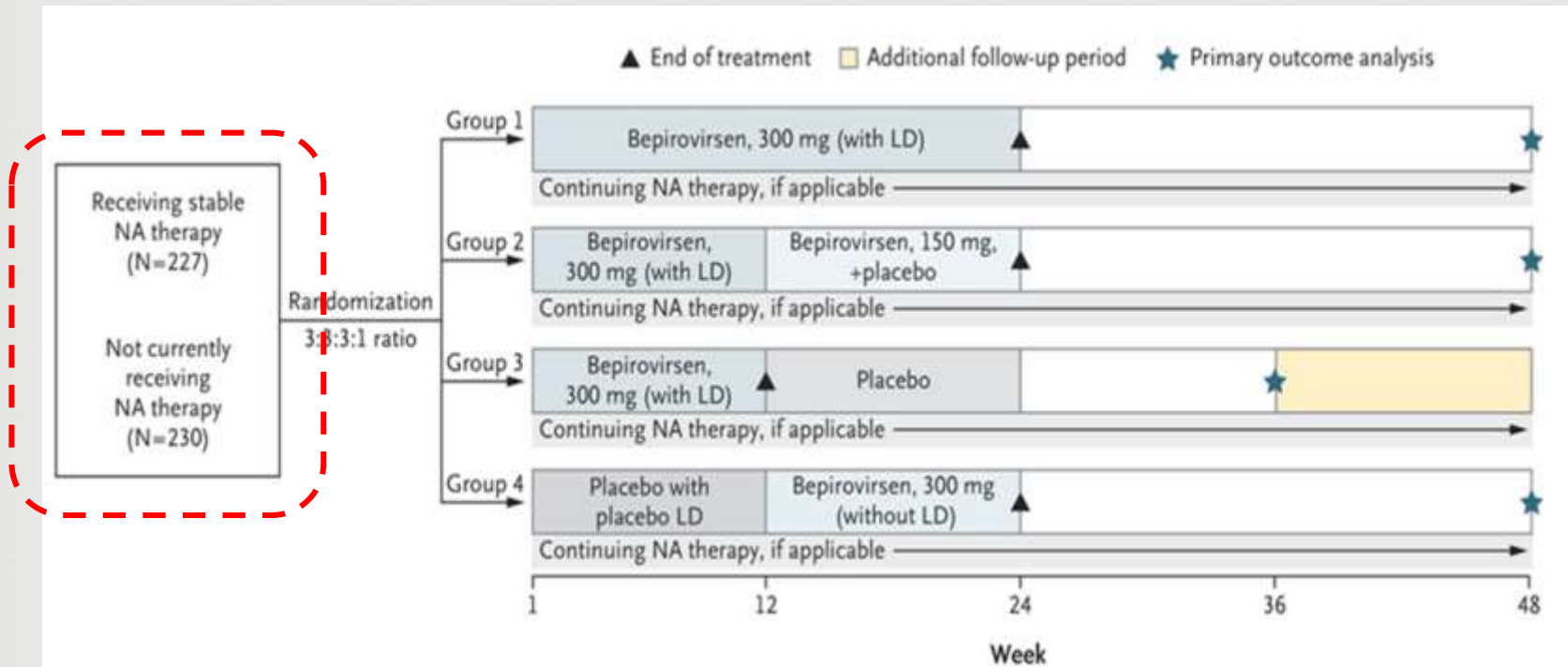
Virus yaşam döngüsünü hedefleyenler.



Mechanism of compound	Originator	Phases	Clinical trial
Viral entry inhibitors			
Hepcludex (bulevirtide)	Gilead Sciences, USA	III	NCT04166266
Hepalatile	Shanghai HEP Pharmaceutical Co., Ltd., China	II	NCT04426968
siRNAs targeting HBV transcripts			
VIR2218	Alnylam and Vir Biotechnology, USA, with Brii Biosciences, China	II	NCT04507269; NCT04412863; NCT04856085;
JNJ3989 (ARO-HBV)	Arrowhead Pharma, USA, with Janssen	IIb	NCT05275023; NCT04439539; NCT04535544
RG6346	Roche with Dicerna, USA	IIb	NCT04225715
AB-729	Arbutus Biopharma, USA	II	NCT04820686; NCT04980482
STSG-0002	Staidson, China	II	NCT04507269; NCT05760703
RBD1016	Ribo Life Science, China	II	NCT05961098
ALG-125755	Aligos Therapeutics, USA	I	NCT05561530
ASOs targeting HBV transcripts			
Bepirovirsen (GSK3228836)	Ionis Pharma, USA with GSK	III	NCT05630820
AHB-137	Auspex Bio, China	I	NCT05717686
CAMs			
Morphothiadin (GLS4)	HEC Pharma, China	IIIa	NCT04147208
QZ-807	Qilu, China	II	NCT04157699; NCT04157257
EDP-514	Enanta Pharma, USA	II	NCT04008004; NCT04470388
GST-HG141	Cosunter Pharmaceutical Co., Ltd., Fujian, China	II	NCT05637541
ZM-H1505R	ZhiMeng Biopharma, China	IIa	NCT05484466
ABIH3733	Assembly Biosciences, USA	Ib	NCT05414981
	BeiGene, China		
ALG-000184	Aligos Therapeutics, USA	Ia/Ib	NCT05414981
HBsAg release inhibitors			
REP 2139	Replicor, Canada	II	NCT02565719
REP 2165	Replicor, Canada	II	NCT02565719
GST-HG131	Cosunter Pharmaceutical, China	I	NCT04499443
LP-128	Lupeng Pharmaceutical, China	I	NCT05130567
GST-HG121	Cosunter Pharmaceutical, China	I	NCT05576584

ASOs: Antisense oligonucleotides; CAMs: Capsid assembly modulators; HBsAg: Hepatitis B surface antigen; HBV: Hepatitis B virus; siRNAs: Small interfering RNAs.

Bepirovirsen klinik çalışma dizaynı



Bepirovirsen faz2b sonuçlar



- ❧ Hem tedavi naiv hem de NA alan grupta 24 hafta boyunca 300 mg bepirovirsen uygulandığında **tedavi bitimi 24. haftada hastaların %9-10'unda** HBsAg ve HBV DNA'da saptanmayan limite ulaşıyor.
- ❧ NA alan hastalarda kullanımında daha az ciddi yan etki (grade 3-5).
- ❧ NA alan hastalarda daha az tedavi kesilmesi gereksinimi.
- ❧ Vasküler inflamasyon, kompleman aktivasyonu
- ❧ ALT'de yükselme
- ❧ Faz 3 klinik çalışma devam ediyor.

Yuen MF. Efficacy and Safety of Bepirovirsen in Chronic Hepatitis B Infection. N Engl J Med. 2022 Nov 24;387(21):1957-1968. Yuen MF, Heo J, Jang JW, et al. Safety, tolerability and antiviral activity of the antisense oligonucleotide bepirovirsen in patients with chronic hepatitis B: A phase 2 randomized controlled trial. Nat Med 2021;27:1725-1734.

Study of Bepirovirsen in Nucleos(t)ide Analogue-treated Participants With Chronic Hepatitis B (B-Well 1) (B-Well 1)

ClinicalTrials.gov ID ⓘ NCT05630807

Sponsor ⓘ GlaxoSmithKline

Information provided by ⓘ GlaxoSmithKline (Responsible Party)

Last Update Posted ⓘ 2025-08-01

This study has 177 locations

Argentina

Brazil

Canada

China

Hong Kong

India

Japan

Korea, Republic of

Mexico

Panama

Singapore

Taiwan

Thailand

United States

France

Poland

Bulgaria

Romania

Spain

Germany

Greece

Italy

Hungary

Turkey

United Kingdom

Study Start (Actual) ⓘ

2022-12-07

Primary Completion (Estimated) ⓘ

2025-11-12

Study Completion (Estimated) ⓘ

2026-05-08

Enrollment (Actual) ⓘ

981

Study Type ⓘ

Interventional

Phase ⓘ

Phase 3

Kapsid düzenneđi inhibitörü: GLS-4&RTV



- ❧ Tedavi naiv 125 hasta, ETV deneyimli 125 hastada GLS4+RTV ve ETV kombinasyonu/ETV olarak karşılaştırıldığında
- ❧ Tedavi naivde HBsAg'de (-0,87'ye karşı -0,65 log10 IU/ml, $p=0,0653$), HBV pgRNA'sında (-3,83'e karşı -1,91 log10 kopya/ml, $p<0,0001$)
- ❧ ETV monoterapi grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı fark.
- ❧ Tedavi deneyimlide HBsAg'de (-0,17'ye karşı -0,06 log10 IU/ml, $p=0,0013$), HBV pgRNA'da (-1,61'e karşı -0,28 log10 kopya/ml, $p<0,0001$)
- ❧ **HBsAg kaybı yok.**
- ❧ ALT yükselmesi, hipertriglirisedemi en sık yan etki.
- ❧ Faz 3 klinik çalışma devam ediyor.

İmmun sistemi tekrar aktive etmeliyiz.

TLR agonistleri

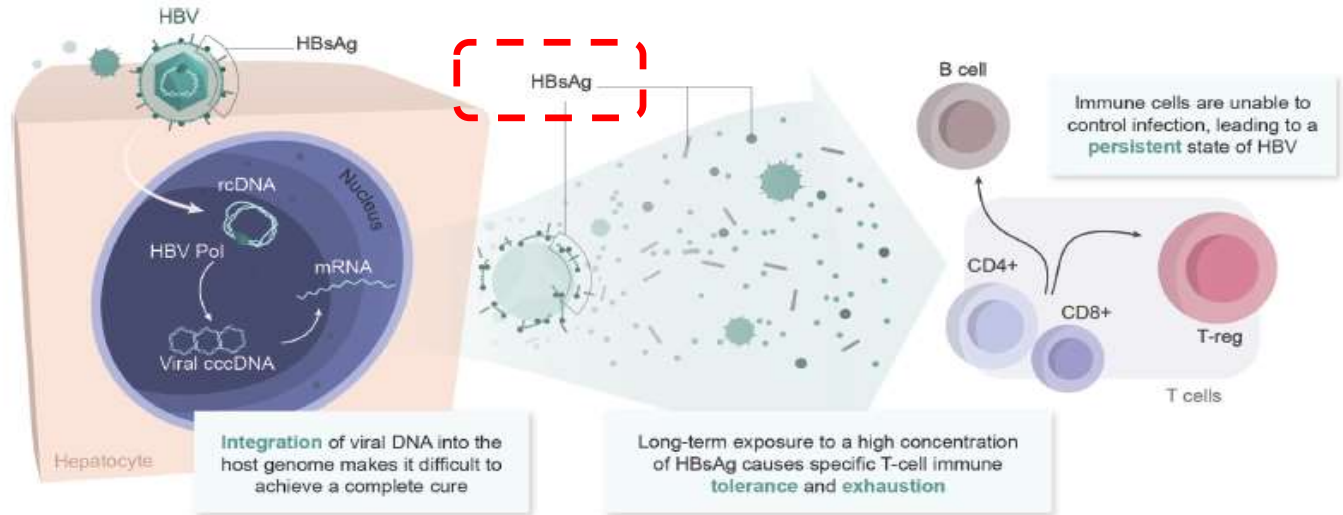
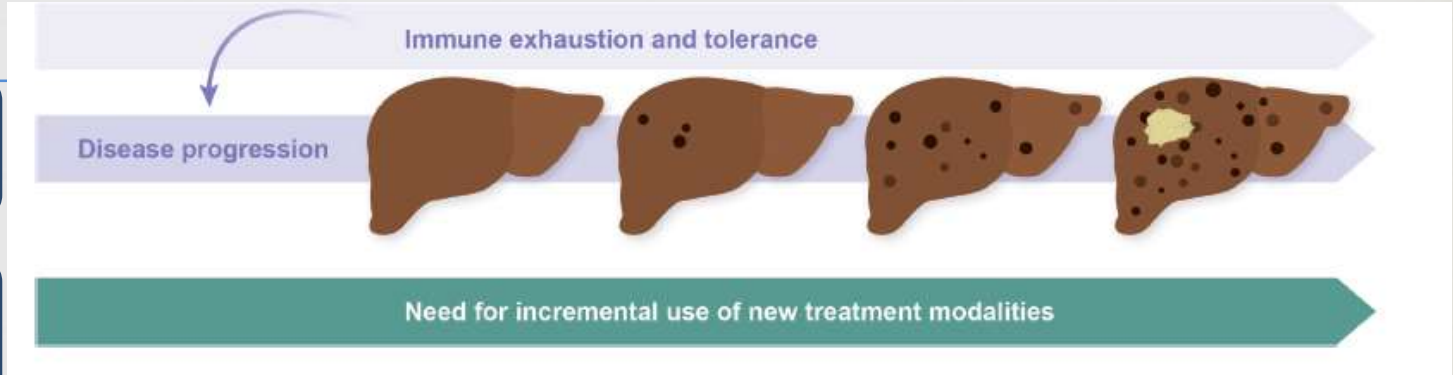
Kontrol noktası inhibitörlerinin inhibitörleri

Apoptoz inhibitörlerinin antagonistleri

Terapotik aşılar

Monoklonal antikorlar

T hücre tedavileri



İmmunmo

Elimizdeki immunmodölatör
Peg-IFN



- ❧ *Toll benzeri reseptör agonistleri:* TLR 8/9 doğal bağışıklık tepkisini indükler, adaptif yanıtı da düzenler.
- ❧ *Terapotik aşılar:* HBV'ye özgü T hücre yanıtını attırır.
- ❧ *Monoklonal antikorlar:* HBV'ye özgü B hücre yanıtını arttırır.
- ❧ *Kontrol noktası inhibitörleri:* Kanseri tedavisinde devrim yarattı, bu noktaları inhibe ederek T hücre yanıtını tekrar aktive etmeyi ve HBV'ye karşı bağışıklık kontrolünü yeniden sağlamayı hedefler.
- ❧ *Apoptosis inhibitörlerinin antagonistleri:* Kronik enfeksiyonda artan apoptoz protein inhibitörlerini antagonize ederek apoptosisi arttırır.
- ❧ *T hücre tedavileri:* T Hücre reseptörü kullanarak HBs salınımı yapan karaciğer hücrelerinin lizisi sağlanır. CAR-T /TCR-T teknolojisi.

Immunomodulatörler



Mechanism of compound	Originator	Phases	Clinical trial
TLR agonists			
Selgantolimod (GS9688)	Gilead Sciences, USA	II	NCT03615066; NCT03491553
RG7854 (RO7020531)	Roche, Switzerland	II	NCT04225715
TQA3334	ChiaTai TianQing, China	II	NCT04202653; NCT04180150
HRS9950	Hengrui Pharmaceuticals, China	II	NCT05905458;
Immune checkpoint inhibitors			
ASC22 (KN035)	Ascleptis Pharma, PR China	IIb	NCT04465890
RG6084 (RO7191863)	Roche, Switzerland	II	NCT04225715
AB-101	Arbutus Biopharma, USA	I	NCT05960240
Therapeutic vaccines			
CVI-HBV-002	CHA Vaccine Research Institute Co., Ltd., Korea	IIb	NCT04289987
GS-4774	Gobelmune with Gilead, USA	II	NCT01943799; NCT02174276
HepTcell	Altimmune, USA	II	NCT04684914
VVX001	Viravaxx, Austria	II	NCT03625934
VBI-2601 (BRIL-179)	VBI Vaccines, USA, with Brio Biosciences	IIa/IIb	NCT04749368
GSK3528869A	GSK Biologicals, UK	II	NCT05276297; NCT03866187
VTP-300	Vaccitech, USA	IIb	NCT05343481
ISA104	ISA Pharma, The Netherlands	I/II	NCT05841095
Monoclonal antibodies			
GC1102	Green Cross, South Korea	II	NCT03801798; NCT03519113
VIR-3434 (BRIL-877)	Vir Biotech, USA, with Brio Biosciences, China	II	NCT04856085
Other immune approaches			
IMC-II09V	Immunocore, USA	I/II	NCT05867056

Hedef HBsAg kaybı...



HBsAg loss in clinical trials of HBV cure therapies

	End of treatment	FU week 8–24	Comments
CAM	N	N	
CAM+siRNA	N	N	
CAM+pegIFN- α	N	N	
CAM+siRNA+pegIFN- α	Y	Y	JNJ-6379+JNJ-3989
siRNA	Y (rare)	Y (1 study)	Xalnesiran
siRNA+pegIFN- α	Y	Y	Xalnesiran, VIR-2218, imdusiran
siRNA+TLR7	Y	Y	Xalnesiran+ruzotolimod
siRNA+vaccinal Ab	Y	Y	
siRNA+vaccinal Ab+pegIFN- α	Y	Y	
ASO*	Y	Y	
ASO+pegIFN- α	Y	Y	
Therapeutic vaccine	Y	Y	
Therapeutic vaccine+checkpoint inhibitor	Y	Y	
Therapeutic vaccine+pegIFN- α	Y	Y	BRN-113 (pre-S1, pre-S2, S)
Checkpoint inhibitor	Y	Y	Envafoimab, low baseline HBsAg
NAP+pegIFN- α	Y	Y	Small study, to be confirmed

En yüksek kalıcı HBsAg kaybı oranları, NA ve pegIFN- α 'yı içeren 3 ila 4 ilacın kombinasyon tedavileri ve ek olarak doğrudan etkili antiviral ve/veya immün modölatör tedavi ile elde edilmiştir.

Bir çalışma hariç tümü NA'yı içermektedir.

Bazı çalışmalarda eş zamanlı tedaviler kullanılırken, bazılarında ardışık tedaviler kullanılmıştır.



Parametre	Dikkate alınması gereken hususlar
<i>Etkinlik HBV DNA replikasyonu HBsAg üretimi HBV'ye özgü bağışıklık tepkisi</i>	<i>Her adım için bir ilaç sınıfı yeterli midir? Hangi ilaç sınıfı en etkilidir? Hangi kombinasyonların additif veya sinerjik etkileri vardır? Bağışıklık düzenleyici tedavi, doğrudan etkili antivirallerle eş zamanlı veya sonrasında kullanılmalı mıdır?</i>
<i>Güvenirlik</i>	<i>İlaç direnci, hepatit alevlenmeleri veya sistemik advers olaylar riski var mı?</i>
<i>Kişiselleştirme</i>	<i>Hangi hastaların immün modülatör tedaviye ihtiyacı vardır ve en uygun yaklaşım nasıl seçilir? En etkili kombinasyon, kronik HBV enfeksiyonunun immün toleran ve immün aktif fazındaki hastalar, çocuklar ve yetişkinler, sirozlu ve sirozsuz hastalar ve HIV veya HDV koenfeksiyonu olan ve olmayan hastalar için aynı mıdır?</i>
<i>Pratiklik</i>	<i>Uygulama yolu: oral veya parenteral 1 veya >1 ilaç Tedavi süresi Ulaşılabilirlik ve maliyet</i>

Sonuç olarak...



- HBV tedavisi için birden fazla doğrudan etkili antiviral ve immunomodölatör tedavi sınıfında ilaç geliştirilmiştir.
- Bazıları başarılı bir şekilde faz 2b-3 denemelerine ilerlemiştir.
- Ancak bugüne kadar az bir tedavide ikili veya üçlü kombinasyonlar halinde kullanıldığında bile tedavi sonunda HBsAg kaybı elde edilebilmiştir.
- Hangi ajanların, hangi sırayla, hangi popülasyonda ve hangi süre boyunca birleştirileceğinin anlaşılması, HBV tedavisi için en uygun kombinasyon stratejisinin belirlenmesi açısından kritik olacaktır.

Teşekkürler.



GÜNCEL MİYİZ?