

**TÜRKİYE HEPATİT B
TANI VE TEDAVİ
KILAVUZU**

2023



Prof.Dr. Rahmet Güner

Prof.Dr. Ulus Akarca

Prof.Dr. Nurcan Baykam

Prof.Dr. Rahmet Güner

Prof.Dr. Fulya Günşar

Prof.Dr. Ramazan İdilman

Prof.Dr. Zeki Karasu

Prof.Dr. Sabahattin Kaymakoğlu

Prof.Dr. İftihar Köksal

Prof.Dr. Fehmi Tabak

Prof.Dr. Tansu Yamazhan

Natural history of HBV Infection (5 Phases)

Chronic Hepatitis B	HBeAg positive		HBeAg negative		Phase 5
	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Phase 4	
Chronic HBV infection	Chronic HBV infection	Chronic Hepatitis B	Chronic HBV infection	Chronic Hepatitis B	Resolved HBV infection
HBsAg	High	High/intermediate	Low	Intermediate	Negative
HBeAg	Positive	Positive	Negative	Negative	Negative
HBV DNA	>10 ⁷ IU/mL	10 ⁴ –10 ⁷ IU/mL	<2,000 IU/mL*	>2,000 IU/mL	<10 IU/mL [‡]
ALT	Normal	Elevated	Normal	Elevated [†]	Normal
Liver disease	None/minimal	Moderate/severe	None	Moderate/severe	None [§]
Old terminology	Immune tolerant	Immune reactive HBeAg positive	Inactive carrier	HBeAg negative chronic hepatitis	HBsAg negative /anti-HBc positive

*HBV DNA levels can be between 2,000 and 20,000 IU/mL in some patients without signs of chronic hepatitis; Persistently or intermittently, based on traditional ULN (~40 IU/L). ‡cccDNA can frequently be detected in the liver; §Residual HCC risk only if cirrhosis has developed before HBsAg loss. EASL CPG HBV. J Hepatol 2017;67:370–98

Kimler taramalı?

- HBsAg pozitifliği prevalansı ÷lkemizde %3 civarında, her erişkinin hayatı boyunca en az bir kere HBV enfeksiyonu açısından taramasının yapılması uygun olacaktır.
- İlk olarak HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBc IgG planlanmalıdır

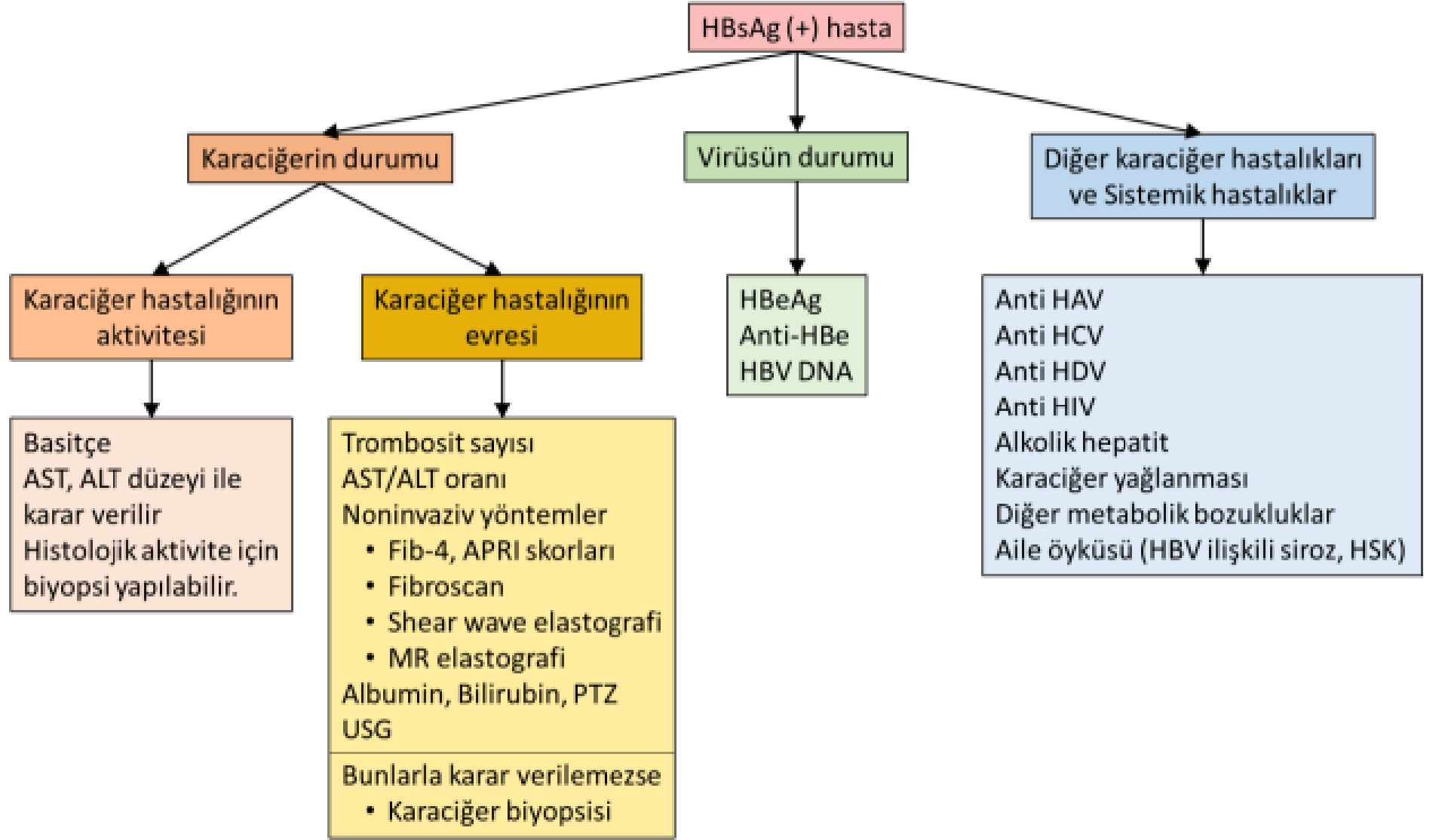
Kimler tarammalı?

Öncelikli gruplar

- HBV enfeksiyonu prevalansının $\geq 2\%$ 'den fazla olduğu bölgelerde doğanlar
- HBsAg pozitif gebeden doğan bebekler
- Ebeveynleri HBV prevalansının $\geq 8\%$ 'den fazla olduğu bölgelerde doğmuş, yenidoğan döneminde aşılammış kişiler
- HBsAg pozitif kişiyle aynı evde yaşayanlar
- HBV enfeksiyonu olduğu bilinen kişiler ile cinsel temasta bulunanlar
- HBV enfeksiyonu olduğu bilinen kişiler ile enjektör değişimi
- Damar içi madde kullananlar
- Dövme ve delici takı yaptıranlar
- Kan kardeşliği öyküsü olanlar
- Alın/dilaltı/ense kestirme, toplu sünnet, hacamat öyküsü
- Cinsel yolla bulaşan enfeksiyon hst olanlar veya >1 cinsel partneri olanlar
- Erkek eşcinseller
- Cezaevi, hapishane ve benzeri yerlerde bulunan mahkûm veya tutuklular
- Nedeni bilinmeyen artmış ALT veya AST düzeyleri
- HCV ya da HIV ile enfekte kişiler
- Hemodiyaliz, periton diyalizi hastaları
- Bakım ve huzurevlerinde yaşayanlar ve çalışanlar
- İmmün yetersizliği bulunanlar
- Kan, plazma, sperm, organ-doku alıcı ve vericileri
- Ortak kişisel hijyenik eşya kullanım öyküsü olanlar
- Sağlık çalışanları
- Gebeler
- İmmünosüpresif (biyolojik ajanlar ve kemoterapi dahil) tedavi görecektir veya görmesi muhtemel olanlar
- Göçmenler
- HBV testinin yapılmasını talep eden kişiler
- Evlatlık çocuklar

Tanı

HBsAg pozitif bir hasta 3 açıdan detaylı değerlendirilmeli



Kronik HBV Enfeksiyonu İzlemi

ALT

İlk yıl 3-6
ayda bir



HBV DNA

ALT

KC fibrozisi

AFP

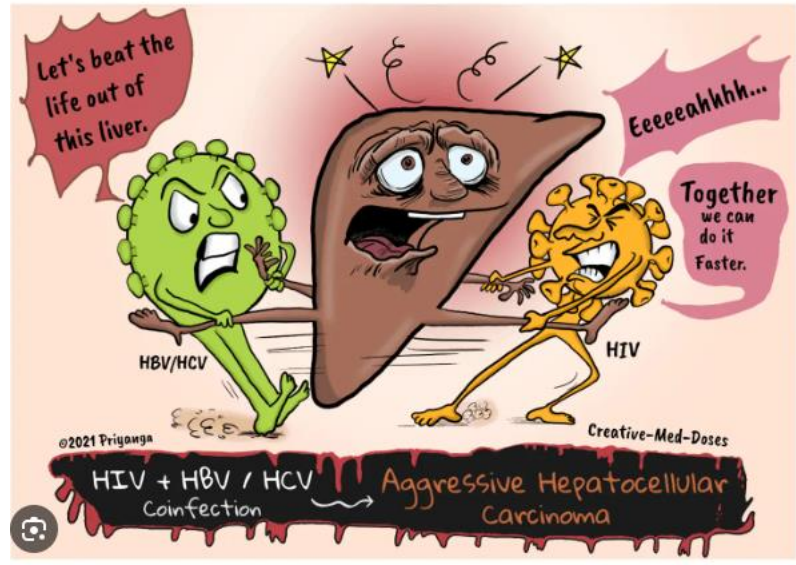
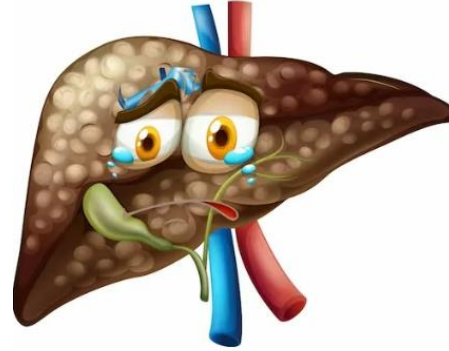
USG

Her 6-12
ayda bir



HSK için riskli gruplar

- PAGE-B >9, aMAP >50,
- Yüksek HBV DNA ve/veya HBsAg düzeyleri, HBV genotip C > B, HBV genomundaki spesifik mutasyonların varlığı



Tedavinin Amacı

Gerçek kür

- HBV'nin tüm genetik elemanları ile birlikte vücuttan temizlenmesi

Fonksiyonel kür

- HBV DNA supresyonu
- KC enzimlerinin normal düzeyde seyretmesi
- HBsAg serokonversiyonu veya kaybı



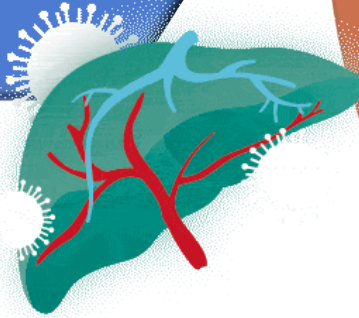
Hepatit B tedavi endikasyonları



*The upper limit is 25 U/L for women and 35 U/L for men

**in 2 tests repeated at least 3 months apart

Hepatit B tedavi endikasyonları

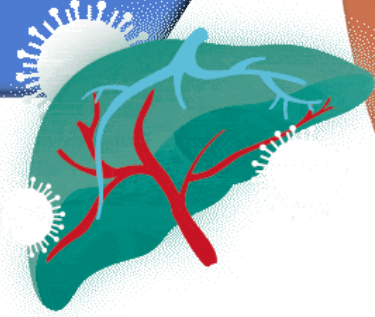


HBV DNA
 ≥ 20.000 IU/ml
ve en az 3 ay ara
ile tekrarlanan 2
testte ALT
 $> 2 \times \text{NÜS}$ olanlar

*The upper limit is 25 U/L for women and 35 U/L for men

**in 2 tests repeated at least 3 months apart

Hepatit B tedavi endikasyonları



HBV DNA
≥20.000 IU/ml
ve en az 3 ay ara
ile tekrarlanan 2
testte ALT
>2xNÜS olanlar

HBV DNA
≥2.000 IU/ml
ve en az 3 ay
ara ile
tekrarlanan
testlerde
ALT>NÜS

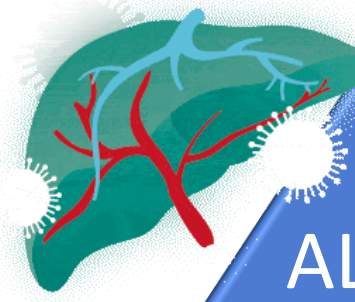
- KC elastografisinde;
Transient elastografi
(FibroScan) > 8 kPa ya
da Shear wave
elastografi >1.63
m/saniye
- FIB-4 skoru >1,45
- MR elastografi >3,2
kPa

*The upper limit is 25 U/L for women and 35 U/L for men

≥35 yaş ve HBV DNA >20,000 IU/ml olan hastalar

Saptanabilir HBV DNA'sı ve ekstrahepatik bulguları olanlar

Ailede HBV'ye seconder siroz veya HSK öyküsü olanlar, HBV DNA saptanabilir ise dikkatle izlenmeli veya tedavi edilmelidir



ALT ve karaciğer hastalığının derecesinden bağımsız olarak tedavi edilmesi gereken hastalar

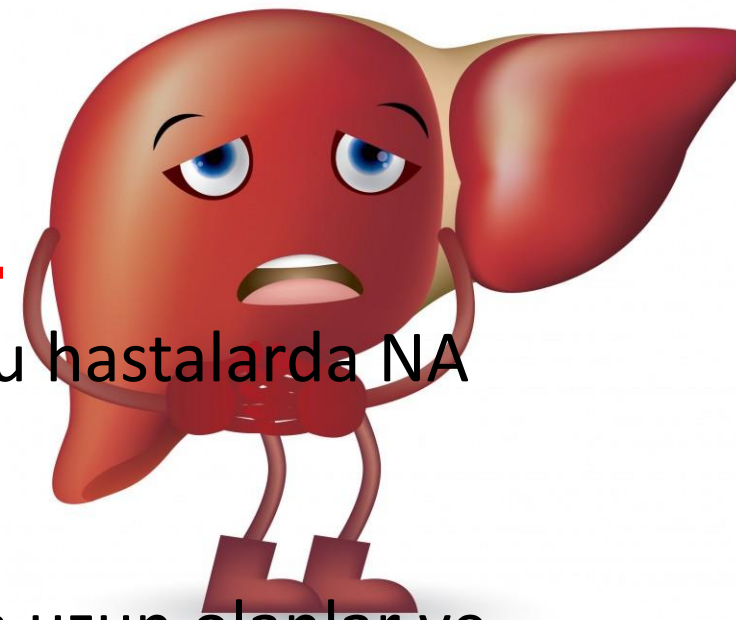
Akut hepatit B enfeksiyonu

İmmünsupresyonu olmayan, akut hepatit B enfeksiyonlu hastalarda NA kullanımı hasta özelinde değerlendirilmelidir.

Ciddi akut HBV kliniği ve laboratuvar bulguları olan;

- INR \geq 1.5 ve/veya PT normalin üst sınırından 4 sn daha uzun olanlar ve
- Sarılık dönemi >4 hafta olan hastalarda oral antiviral tedavi başlanmalıdır

“Antiviral tedaviye 4 hafta ara ile 2 kere HBsAg negatifliği elde edilene kadar devam edilir.”



Tedavi endikasyonları

Tedavi endikasyonu olmasa bile bulaşmayı engellemek için tedavi verilmesi önerilen gruplar



Gebeler



HBV ile enfekte sağlık çalışanları

HBsAg pozitif olduğu halde tedavisiz izlenebilecek hastalar



-İleri karaciğer hastalığı delili olmayan,
ALT normal ve HBV DNA <2000 IU/ml
olan hastalar

ALT normal, fibrozis göstergeleri normal
saptanan, HBV DNA >2000 IU/ml, yaşı
<30 olan hastalar

Hangi ajanlarla tedavi??

Chronic Hepatitis B Treatment

Interferonlar

Ilaçlar	Doz	Süre
Peginterferon alfa-2a	1800 µg hf da 1 kere	48 hf
Peginterferon alfa-2b	1500 µg haftada 1 kere	48 hf
Lamivudine	150 mg/gün	*
Entekavir	1 mg/gün	*
Tenofovir disoproxil fumarate	300 mg/gün**	*
Tenofovir alafenamide fumarate	25 mg/gün	*

Tedavi altında takip

Peg IFN alfa tedavisi

	CBC, ALT & other liver tests	HBV DNA	TSH	USG & AFP
1. hf sonunda	✓			
1. ay	✓			
3. ay	✓	✓	✓	
Takiben her 3 ayda bir	✓		✓	
Her 6-12 ayda bir		✓		✓

Tedavi altında takip

Nukleoz(t)id Analogları

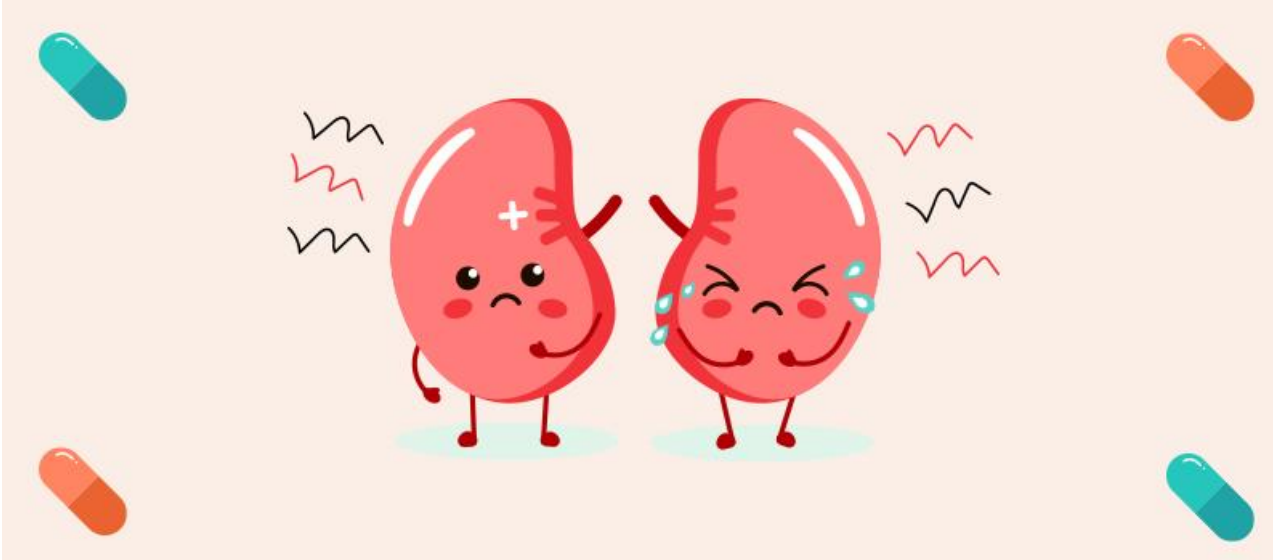
İlaç uyumu!

	CBC, ALT & diğer KCFT	HBV DNA	USG & AFP
3. ay	✓	✓*	
Her 3-6 ayda bir	✓	✓	
Her 6-12 ayda bir		✓	✓

Tedavi altında takip

NA kullanan hastalar

- Serum fosfat düzeyleri $<2,5$ mg/dl'nin veya eGFR <60 mL/dk'nın altına düştüğünde böbrek fonksiyonunun daha yakından izlenmesi gerekir.
- Kronik hepatit B'li hastalarda yaşlanmayla birlikte kemik mineral yoğunluğu izlenmelidir



Antiviral Direnç İzlemi

Direnç Tanımları

Tanım	Özellik
Virolojik kırılma	Antiviral tedavi alan olgularda virolojik yanıt sonrası HBV DNA >1 log (10 kat) IU/ml düzeyinde artış olması veya PCR ile negatif iken HBV DNA pozitifleşmesi
Genotipik direnç	Nükleoz(t)id analoglarına dirençle ilgili mutasyonların tespiti
Fenotipik direnç	Tedavide kullanılan NA'ya azalmış duyarlılık

Tedavi altında direnç izlemi

Antiviral direnç yaklaşım

Direnç kalıbı	Önerilen strateji
LAM direnci	TDF veya TAF'a geçiş
TBV direnci	TDF veya TAF'a geçiş
ETV direnci	TDF veya TAF'a geçiş
ADV direnci	LAM-naif: ETV veya TDF veya TAF'a geçiş LAM-dirençli ise: TDF veya TAF'a geçiş Eğer HBV DNA plato çizdi ise: ETV [†] eklenir veya ETV'e geçilir
TDF veya TAF direnci [‡]	LAM-naif ise: ETV'e geçilir LAM-dirençli ise: ETV [§] eklenir
Çok ilaç direnci	ETV + TDF veya TAF kombinasyonuna geçiş

[†]Especially in patients with ADV-resistant mutations (rA181T/V and/or rN236T) and high viral load, the response to TDF (TAF) can be protracted; [‡]Not seen clinically so far; do genotyping and phenotyping in an expert laboratory to determine the cross-resistance profile; [§]The long-term safety of these combinations is unknown

KHB hastasında tedavi keselim mi? Hangi koşullarda?

HBeAg negatif hastalarda

- Eğer hasta yakın bir şekilde izlenebilecek ise
- En az 5 senedir NA tedavisi alıyorsa ve en az 3 senedir HBV DNA negatif olarak saptanıyorsa



Sirotikse kesilmez!!!

HBeAg pozitif hastalarda

HBeAg serokonversiyonu üzerinden en az 1 yıl, tercihen 3 yıl geçtikten sonra



Tedavi kesilen hastalarda takip şekli

- ALT yükselmesi saptanmadığı sürece ilk 3 ay içinde ayda bir ALT (+/- HBV DNA), sonrasında ilk bir yıl boyunca 3 ayda bir ALT ve HBV DNA bakılmalıdır.
- Birinci yıldan sonra 3-6 ay aralıklarla ALT ve HBV DNA izlemi yapılır.

Eğer ALT yükselirse haftalık takibe geçilir ve HBV DNA, bilirubin ve INR düzeyi bakılır. Aşağıdaki şartlardan herhangi biri oluşursa yeniden NA tedavisi başlanmalıdır:

- 1) ALT $>2 \times \text{NÜS}$ ve HBV DNA >20000 IU/ml olan bir hastada 1 hafta sonra ALT yükseliyor ve HBV DNA düşmüyorsa
- 2) ALT $>10 \times \text{NÜS}$ olduysa
- 3) ALT $>3 \times \text{NÜS}$ ve HBV DNA >100.000 IU/ml ise
- 4) Total bilirubin >2 mg/dl veya PTZ'de 3 sn uzama varsa

İmmüno-kompromize HBV Hastalara Yaklaşım

IS tedavi alacak hastalar HBsAg, anti-HBc IgG ve Anti-HBs açısından değerlendirilmelidir



HBsAg ve/veya anti-HBc IgG pozitifliği durumunda, HBV DNA bakılmalıdır

Proflaksi

Preemptif

HBV enfeksiyonunun durumu????

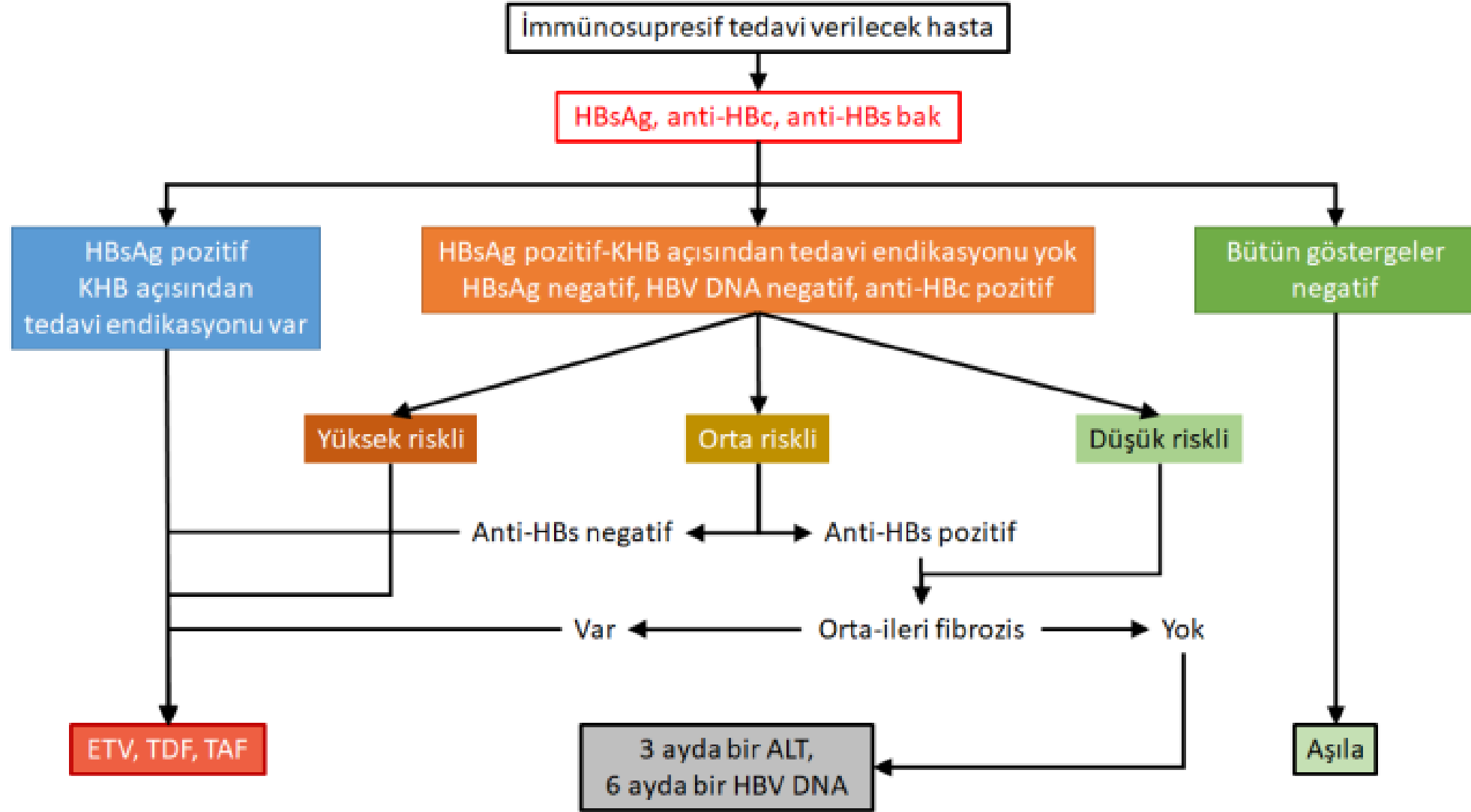
IS tedavinin IS derecesi????

ETV, TDF veya TAF

İmmünoompromize HBV Hastalara Yaklaşım

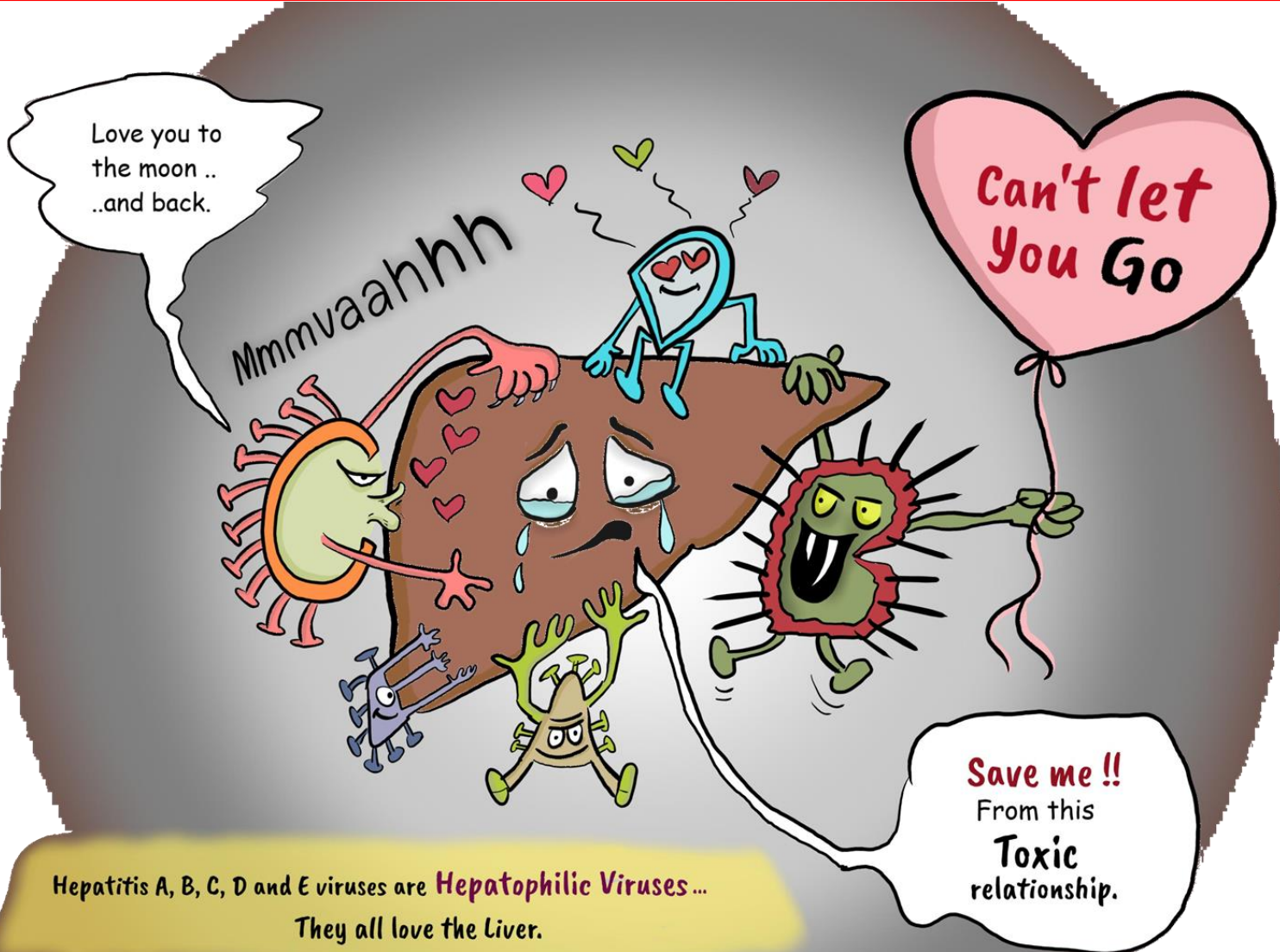
- Tedavi seçiminde hastanın altta yatan hastalık eşliğinde karaciğer ve böbrek fonksiyonları değerlendirilmelidir
- HBsAg pozitif hastalarda proflaktik tedavi mümkün olan en kısa sürede başlanmalıdır.
- The duration of prophylactic treatment should continue until 12 months after discontinuation of IS drugs, and this period should be extended to 2 years for those taking anti-CD20 drugs.

İmmünoompromize HBV Hastalara Yaklaşım

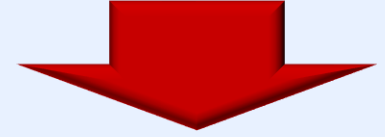


Risk düzeyi	HBV serolojisi	
	HBsAg +	HBsAg -/ anti-HBc IgG +
Yüksek (>%10)	Anti-CD20 monoklonal antikorlar: Rituximab, Ofatumumab, Obinutuzumab Steroid (yüksek doz)≥20 mg/gün ≥4 hafta Anti-TNF ajanlar: Adalimumab, Infiximab, Golimumab, Certolizumab Antrasiklinler Hematopoetik kök hücre nakli (allojenik 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-CD20 monoklonal antikorlar: Rituximab, Ofatumumab, Obinutuzumab Allojeneik kök hücre nakli
	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	
Orta (%1-10)	Sitotoksik kemoterapi (Antrasiklinler hariç) Düşük potensli anti-TNF ajanlar: Etanercept Steroid (orta doz): ≥4 hafta boyunca 10-20 mg/gün Proteazom inhibitörü: Bortezomib, Ustekinumab	Antrasiklinler Otolog hematopoetik kök hücre nakli Yüksek potensli Anti-TNF ajanlar: Adalimumab, Infiksimab, 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)≥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 profeksi 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

Hepatit B ve C ko-enfeksiyonu



Kronik HCV+HBV

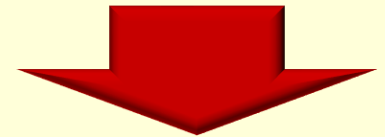


DAAs + NAs

Kronik HCV

(+)

HBsAg (-), anti-HBc IgG(+)



**ALT ve HBV DNA
reaktivasyon açısından
monitorize edilmelidir**

HIV ve HBV Koenfekte Hastalara Yaklaşım

TAF ve TDF, HIV ve HBV'ye karşı etkin olduklarından HIV direnci riski nedeniyle koenfekte olgularda tek ajan olarak kullanımları kontrendikedir.

Bütün HBV enfekte hastalar HIV enfeksiyonu açısından kontrol edilmelidir.

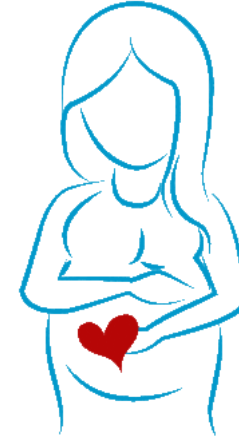
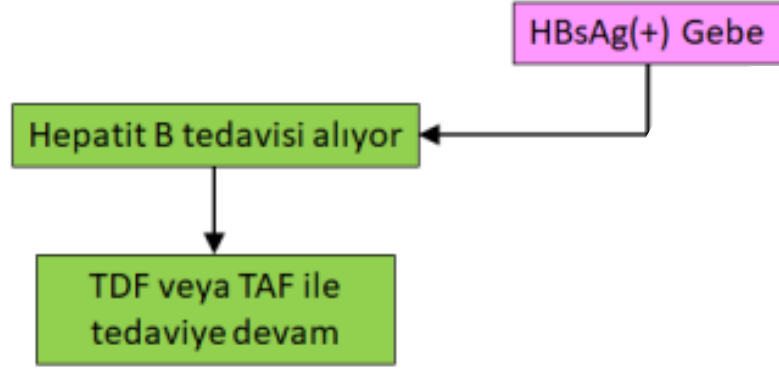
- HBsAg pozitif hastalarda HBV DNA kontrol edilmelidir

HIV koenfekte hastalar hem HIV, hem de HBV açısından tedavi edilmelidir

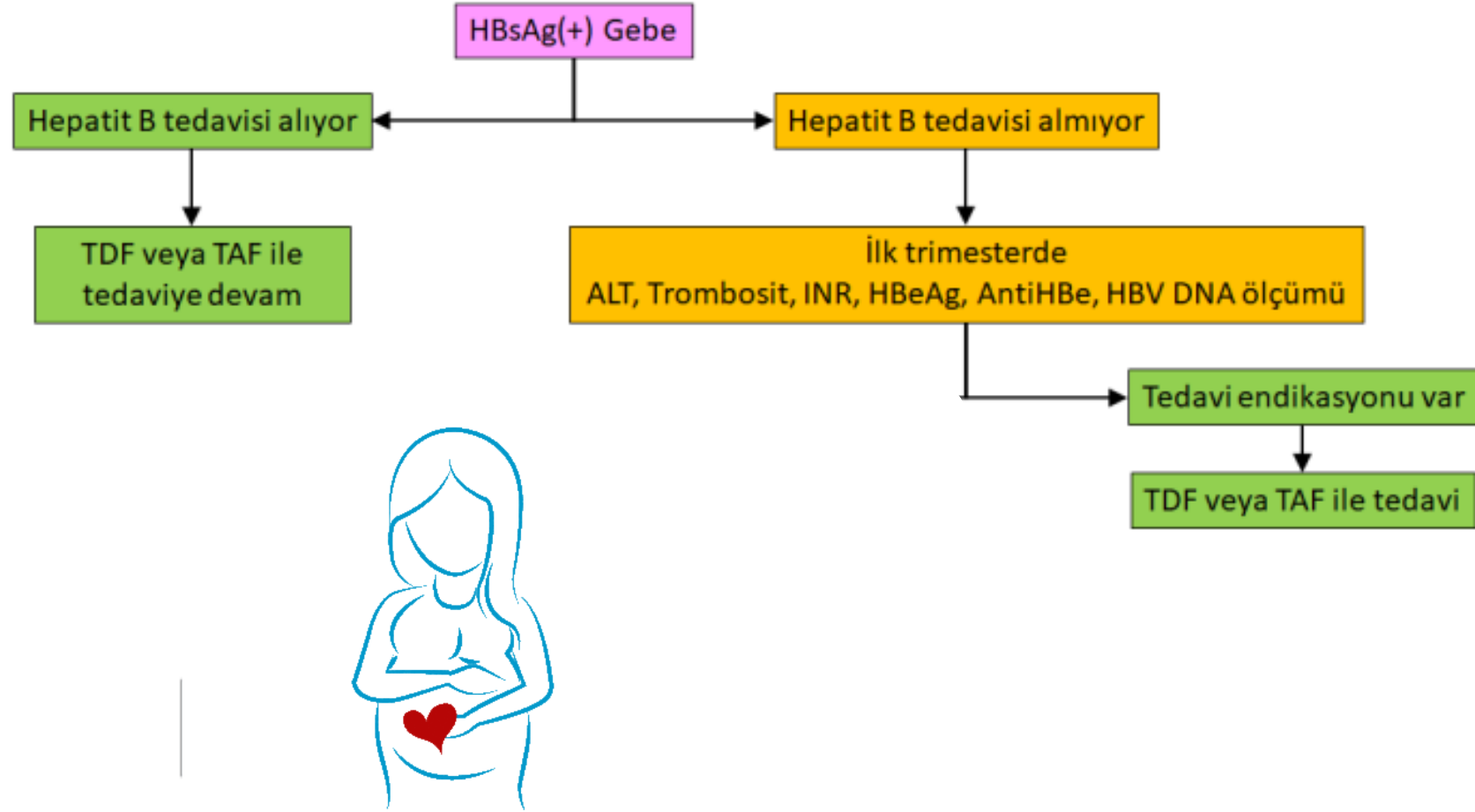
- CD4 düzeylerine bakılmaksızın!

TDF ve TAF HIV etkinlikleri nedeni ile tercih edilmelidir

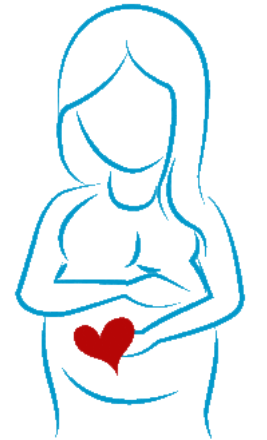
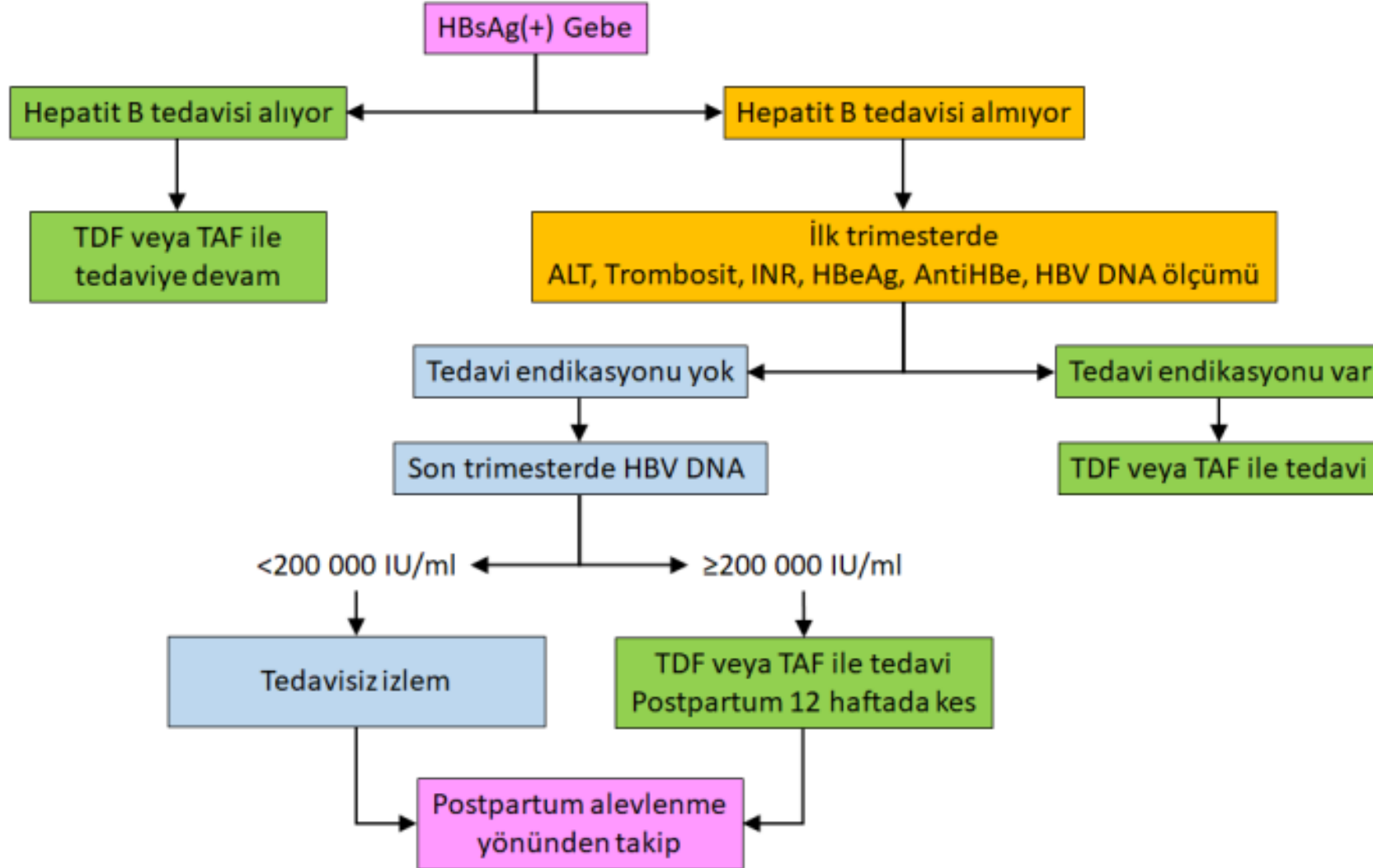
Gebelikte HBV enfeksiyonunun yönetimi



Gebelikte HBV enfeksiyonunun yönetimi

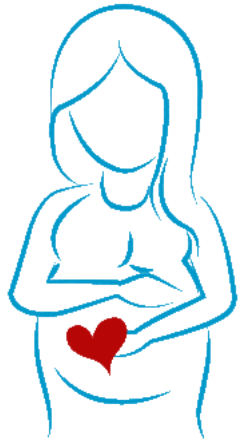


Gebelikte HBV enfeksiyonunun yönetimi



Management of HBV infection during pregnancy

Eğer HBsAg pozitif annenin önceki çocuğu HBsAg pozitif ise HBV DNA 2000- 200000 IU/ml ise antiviral önerilir



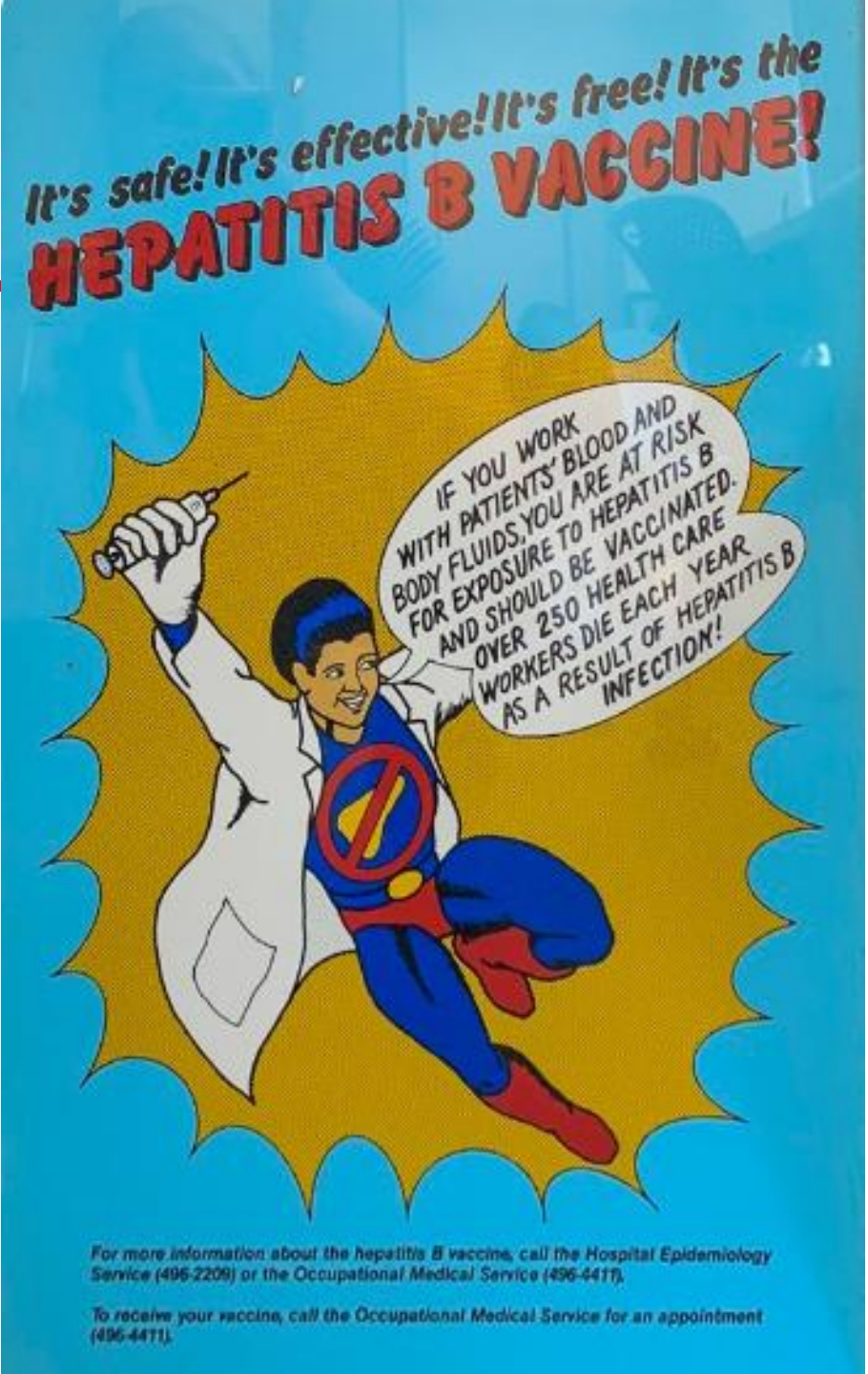
HBV ile enfekte sağlık alışanlarında yönetim



- İnvazif işlemler sırasında HBV ile enfekte sağlık çalışanlarından hastaya bulaş riski olabilir. Sağlık çalışanının bu işlemleri yapmasına veya çalışmasına engel bir durum yok ama;
- HBV ile enfekte sağlık çalışanlarının maruziyete neden olabilecek invazif işlemleri uygulayabilmesi için HBV DNA düzeyinin EASL rehberine göre 200 IU/ml, AASLD ve CDC rehberlerine göre 1000 IU/ml altında olması ve altı ayda bir izlem koşulu gereklidir.
 - Ülkemizde tüm sağlık alışanlarının HBV enfeksiyonu açısından taranmaları ve aşılanmaları nerisi bulunmakla birlikte HBV ile enfekte sağlık çalışanları hakkında herhangi bir yönetmelik yoktur.
 - Uzman görüşü olarak, HBV ile enfekte sağlık çalışanlarının maruziyete neden olabilecek invazif girişim yapacakları alanlarda çalışabilmeleri için HBeAg durumundan bağımsız olarak HBV DNA düzeylerinin <200 IU/ml olması önerilmiştir.

HBV Enfeksiyonundan Korunma

- YD rutin aşı şemasında!
- Aşılama tüm seronegatif yetişkinlere önerilirken, bazı yüksek riskli gruplara aşılamada öncelik verilmelidir.





Teşekkürler