



EASL 2025 KRONİK HEPATİT B KILAVUZ GÜNCELLEMELERİ

Dr. Tuba Damar Çakırca

**Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji AD**

EASL- Viral Hepatitis



EASL Recommendations
on Treatment of Hepatitis C

2020 | **Topic:** Hepatitis C - Viral hepatitis

EASL recommendations on treatment of Hepatitis C 2020

This final update of the EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C series is intended to assist physicians and other healthcare providers, as well as patients and other interested individuals, in the clinical decision-making process, by describing the current optimal management of patients with acute and chronic HCV infections.



EASL Clinical Practice
Guidelines on hepatitis

2023 | **Topic:** Viral hepatitis

EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis delta virus

Major diagnostic and therapeutic innovations prompted the EASL Governing Board to commission specific Clinical Practice Guidelines on the identification, virologic and clinical characterisation, prognostic assessment, and appropriate clinical and therapeutic management of HDV-infected individuals.

EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection[☆]



EASL Clinical Practice
Guidelines on
hepatitis B virus
infection

2025 | **Topic:** Viral hepatitis

EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus

The updated EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus (HBV) infection provide comprehensive, evidence-based recommendations for its management. Spanning ten thematic sections, the guidelines address diagnostics, treatment goals, treatment indications, therapeutic options, hepatocellular carcinoma surveillance, management of special populations, HBV reactivation prophylaxis, post-transplant care, HBV prevention strategies, and finally address open questions and future research directions. Chronic HBV remains a global health challenge, with over 250 million individuals affected and significant mortality due to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. These guidelines emphasise the importance of early diagnosis, risk stratification based on viral and host factors, and tailored antiviral therapy. Attention is given to simplified algorithms, vaccination, and screening to support global HBV elimination targets. The guidelines also discuss emerging biomarkers and evolving definitions of functional and partial cure. Developed through literature review, expert consensus, and a Delphi process, the guidelines aim to equip healthcare providers across disciplines with practical tools to optimise HBV care and outcomes worldwide.

EASL-2025 Hepatit B

1. Tanı
2. Tedavi hedefleri
3. Tedavi endikasyonları
4. Tedavi seçenekler
5. Hepatoselüler karsinom sürveyansı
6. Özel popülasyonların yönetimi
7. HBV reaktivasyon profilaksisi
8. Transplantasyon sonrası bakım
9. HBV önleme stratejileri
10. Cevaplanması gereken sorular ve gelecek araştırma alanları

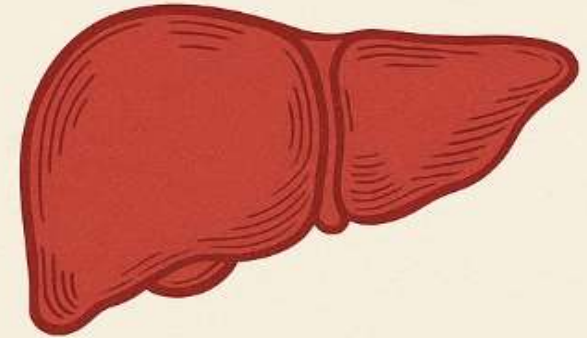
EPİDEMİYOLOJİ

Global prevalans
%3.2

254 million people
were living with chronic
hepatitis B infection in 2022



1.2 million
new infections
each year



1.1 million
deaths
mostly from cirrhosis
and hepatocellular
carcinoma (primary
liver cancer)



Hepatit B'nin Küresel Yükü Artıyor

HBV'ye Bağlı Ölümler

858.000

2015

1.149.000

2030
(öngörülen)



Tanı ve tedavi oranları mevcut düzeyde kalırsa, HBV'ye bağlı ölümlerde %34'lük bir artış beklenmektedir.

HCC

644.000

857.000

Dekompanse
siroz

296.000

403.000

- ✓ HBV enfeksiyonunun doğal seyrinin anlaşılması, hastalığın ilerleme riski olan bireylerin belirlenmesi açısından çok önemlidir.
- ✓ Akut enfeksiyondan kronik enfeksiyona geçiş ve reaktivasyon potansiyeli, kapsamlı takip ve zamanında müdahale gerektirmektedir.

Kronik HBV Enfeksiyonu Evreleri

2017	HBeAg positive		HBeAg negative	
	Chronic infection	Chronic hepatitis	Chronic infection	Chronic hepatitis
HBsAg	High	High/intermediate	Low	Intermediate
HBeAg	Positive	Positive	Negative	Negative
HBV DNA	$>10^7$ IU/ml	10^4 - 10^7 IU/ml	$<2,000$ IU/ml ^{oo}	$>2,000$ IU/ml
ALT	Normal	Elevated	Normal	Elevated*
Liver disease	None/minimal	Moderate/severe	None	Moderate/severe
Old terminology	Immune tolerant	Immune reactive HBeAg positive	Inactive carrier	HBeAg negative chronic hepatitis

Table 4. Phase of chronic HBV infection, modified based on.⁵

2025	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Phase 4
	HBeAg-positive chronic infection	HBeAg-positive chronic hepatitis	HBeAg-negative chronic infection	HBeAg-negative chronic hepatitis
HBsAg	High	Intermediate to high	Low, usually $<1,000$ IU/ml	Intermediate, usually $>1,000$ IU/ml
HBV DNA	High, usually $\geq 10^7$ IU/ml	Moderate to high, usually 10^4 - 10^7 IU/ml	Usually $<2,000$ IU/ml	Usually, $>2,000$ IU/ml
ALT	Normal	Elevated	Normal	Elevated*
Liver disease progression (if untreated)	None/minimal	Moderate to severe	None	Mild to severe

ALT, alanine aminotransferase; HBeAg, hepatitis B e antigen; HBsAg, hepatitis B surface antigen; HBV, hepatitis B virus.

*Either persistently or intermittently.

Kronik HBV Enfeksiyonu Evreleri

	Faz 1	Faz 2	Faz 3	Faz 4
	HBeAg-pozitif kronik enfeksiyon	HBeAg-pozitif kronik hepatit	HBeAg-negatif kronik enfeksiyon	HBeAg-negatif kronik hepatit
HBsAg	Yüksek	Orta - yüksek	Düşük, genellikle <1,000 IU/ml	Orta, genellikle >1,000 IU/ml
HBV DNA	Yüksek, genellikle $\geq 10^7$ IU/ml	Orta - yüksek, genellikle 10^4 - 10^7 IU/ml	Genellikle <2,000 IU/ml	Genellikle >2,000 IU/ml
ALT	Normal	Yüksek	Normal	Yüksek*
Tedavi edilmezse karaciğer hastalığı ilerlemesi	Yok veya minimal	Orta - ağır	Yok	Hafif - ağır

TANI-TARAMA (strong recommendation, strong consensus)

- HBV enfeksiyonunun başlangıç taraması için **HBsAg** ve **anti-HBc** belirlenmelidir.
 - **HBsAg (Hepatit B yüzey antijeni)**: Aktif HBV enfeksiyonunu gösterir.
 - **Anti-HBc (Hepatit B çekirdek antikoru)**: Geçirilmiş veya mevcut enfeksiyonun göstergesidir

HBV taraması kimlere yapalım?

(strong recommendation, strong consensus)

- Karaciğer enzim yüksekliği ve/veya karaciğer hastalığı klinik belirtileri olan
- Siroz/karaciğer fibrozu
- Karaciğer kanseri olan (HCC veya safra yolu kanseri)
- HBV ile ilişkili olabilecek karaciğer dışı belirtiler olan
- Son evre böbrek hastalığı olan hemodiyaliz geçiren
- HIV enfeksiyonu olan
- HCV enfeksiyonu olan
- İmmünsupresif/immünomodülatör/kemoterapi tedavi alan
- Doğuştan immün yetmezliği olan
- Kök hücre/kemik iliği veya organ nakli

HBV taraması kimlere yapalım?

(strong recommendation, strong consensus)

- HBV edinme riski yüksek riski olan kişiler
 - Orta-yüksek endemik bölgede yaşayanlar
 - HBV ile enfekte hastaların aile üyeleri
 - HBV enfekte
 - Cinsel yolla
 - Vücut salgı
 - IVDU (aktif
- Hbsag tarama
 - Kan, doku, s
 - Sağlık çalışan
 - Gebeler

Statement

- Because of the importance of early diagnosis of HBV infection (prevention of transmission, availability of safe and effective treatment measures), EASL advocates population-based screening beyond risk groups to identify unknown cases, especially in countries with intermediate to high endemicity (strong consensus).

HBsAg positive (chronic HBV infection)

Advanced fibrosis¹ or cirrhosis

(either diagnosed by laboratory values, non-invasive fibrosis markers, histology or clinically)

Yes

HBV-DNA positive²

No

Yes

Monitoring⁶

Anti-HBV treatment

No

HBV DNA $\geq 2,000$ IU/ml

Yes

No

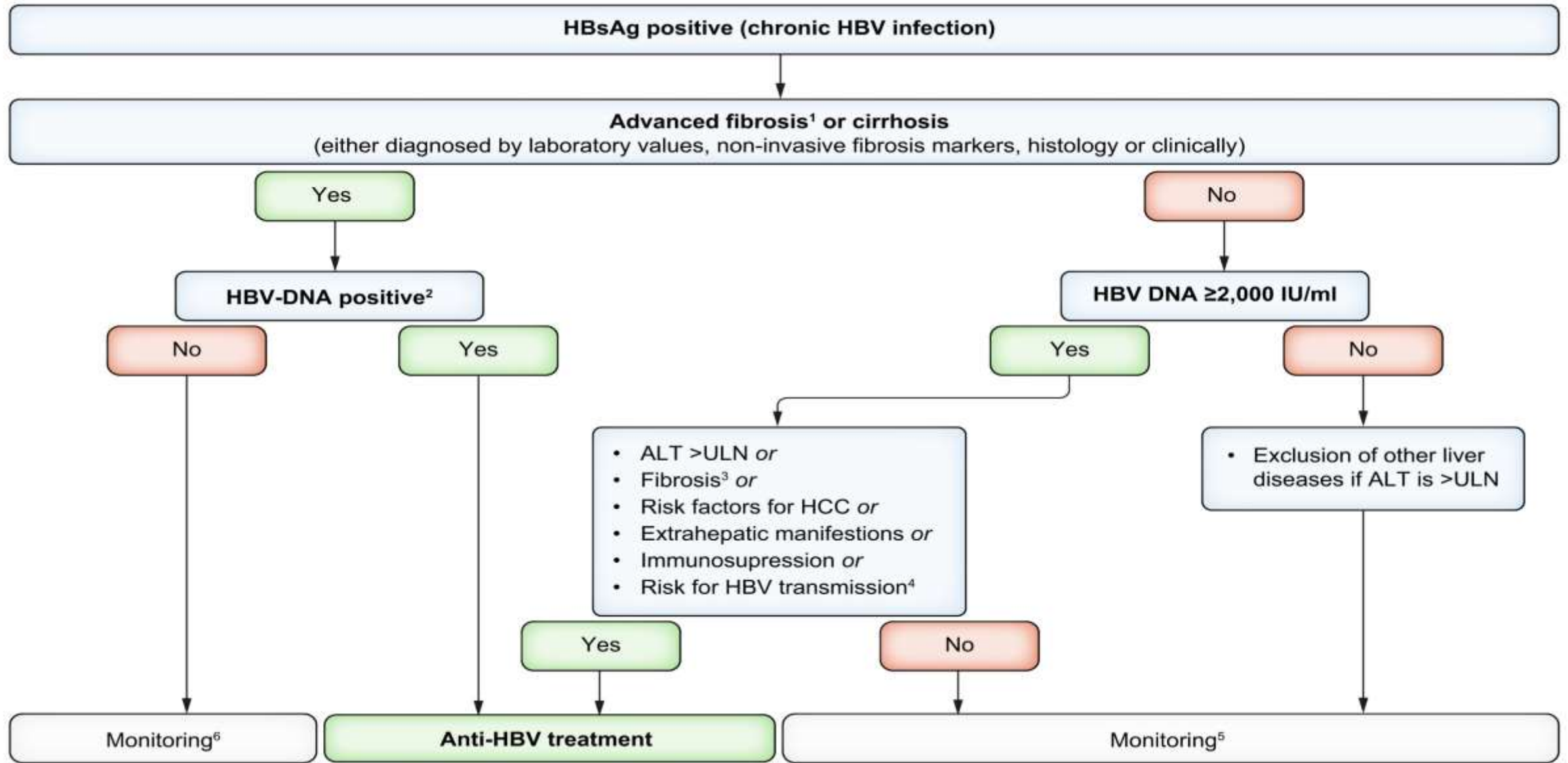
- ALT >ULN *or*
- Fibrosis³ *or*
- Risk factors for HCC *or*
- Extrahepatic manifestations *or*
- Immunosuppression *or*
- Risk for HBV transmission⁴

Yes

No

- Exclusion of other liver diseases if ALT is >ULN

Monitoring⁵



HbsAg (+) hastalar için önerilen ileri tetkikler

Recommendation

Table 5. Recommended serological and virological diagnostics for HBsAg-positive/anti-HBc-positive individuals.

Diagnostic test	Recommendation	Grade
HBV DNA quantitative	HBV DNA should be tested, as it serves as the most important prognostic marker and is critical for treatment indication and treatment monitoring	Strong
HBsAg quantitative	HBsAg quantification should be tested to characterize disease phase, define prognosis and guide treatment	Strong
Anti-HBs	Anti-HBs is not necessary for diagnosis of HBV infection; anti-HBs is useful to determine immunisation status if HBsAg is negative and to evaluate seroconversion after HBsAg loss	Weak
HBeAg	HBeAg should be tested to define the disease phase	Strong
Anti-HBe	Anti-HBe can be tested to define the disease phase (especially if HBeAg is negative)	Weak
Anti-HBc IgM	If acute hepatitis B is suspected, anti-HBc IgM can be tested (ideally quantitative)	Weak
HBV genotype	Genotype can be tested to optimise stratification for interferon-based treatment and estimate risk of HCC	Weak
HDV screening	Anti-HDV should be tested	Strong
HCV screening	Anti-HCV should be tested	Strong
HIV screening	Anti-HIV1/2 should be tested	Strong

HBeAg, hepatitis B e antigen; HBsAg, hepatitis B surface antigen; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; HDV, hepatitis D virus; HEV, hepatitis E virus; HIV, human immunodeficiency virus.

Tanı testi	Öneri	Öneri Derecesi
HBV DNA kantitatif	HBV DNA mutlaka test edilmelidir; prognozu belirleyen en önemli belirteçtir ve tedavi endikasyonu ve izleminde kritiktir.	Güçlü
HBsAg kantitatif	HBsAg kantifikasyonu, hastalık evresinin belirlenmesi, prognozun tanımlanması ve tedaviye yön verilmesi için test edilmelidir.	Güçlü
Anti-HBs	Anti-HBs, HBV tanısında gerekli değildir; ancak HBsAg negatif olduğunda bağışıklık durumunu belirlemek ve serokonversiyon değerlendirmesi için faydalıdır.	Zayıf
HBeAg	HBeAg, hastalık evresinin belirlenmesi amacıyla test edilmelidir.	Güçlü
Anti-HBe	Anti-HBe, hastalık evresini belirlemek amacıyla test edilebilir (özellikle HBeAg negatifse).	Zayıf
Anti-HBc IgM	Akut hepatit B şüphesi varsa anti-HBc IgM test edilebilir (ideal olarak kantitatif).	Zayıf
HBV genotiplemesi	Genotipleme, interferon temelli tedavi için optimizasyon ve HCC risk tahmini amacıyla test edilebilir.	Zayıf
HDV taraması	Anti-HDV mutlaka test edilmelidir.	Güçlü
HCV taraması	Anti-HCV mutlaka test edilmelidir.	Güçlü
HIV taraması	Anti-HIV1/2 mutlaka test edilmelidir.	Güçlü

Yeni Biyobelirteçler...

- Transkripsiyonel olarak aktif HBV' nin intrahepatik havuzunu yansıtan **cccDNA**
- **HBcrAg;**
 - Tedavi naive KHB hastalarda yüksek viremiyi göstermede yararlı
 - POC HBcrAg testi, HBV DNA veya HBeAg testleri mevcut olmadığında düşük ve orta gelirli ülkelerde yüksek derecede viremili hastaları belirlemek için güvenilir ve tedaviye rehberlik etmeye yardımcı
- **HBV RNA**
- **Kantitatif anti-HBc**

HBsAg (+) bireylerde hastalık değerlendirmesi için hangi ek araştırmalar önerilir?

Recommendations

neriler

- Tüm HBsAg pozitif bireylerde başlangıçta karaciğer hastalığı değerlendirmesi yapılmalıdır (güçlü öneri, güçlü konsensüs).
- Tüm HBsAg pozitif bireylerde tanı anında **abdominal ultrasonografi** yapılmalıdır (güçlü öneri, güçlü konsensüs).
- Karaciğer fibrozisini değerlendirmek ve karaciğer hastalığının evresini belirlemek amacıyla tüm HBsAg pozitif bireylerde **non-invaziv yöntemler** kullanılmalıdır (güçlü öneri, güçlü konsensüs).
- Karaciğer biyopsisi, tanısal belirsizlik durumunda, non-invaziv testler arasında uyumsuz sonuçlar olduğunda veya karaciğerle ilişkili ek hastalıkların varlığında uygulanabilir (zayıf neri, güçlü konsensüs).

Non-invaziv testler

- Vibration-controlled transient elastography (VCTE)
- Shear wave elastography (SWE)
- Acoustic radiation force impulse imaging (ARFI)
- Serum testlerine dayalı non-invaziv testler
 - AST-platelet ratio index [APRI]
 - Fibrosis-4 [FIB-4]
 - FibroTest

Table 6. VCTE-based LSM thresholds.

Fibrosis stage	Thresholds
Significant fibrosis (F2 or F3 or F4 Metavir)	>7 kPa
Advanced fibrosis (F3 or F4 Metavir)	>8 kPa
Cirrhosis (F4 Metavir)	>11 kPa

Baveno VI konsensüsü

- **Yeni terim:** Compensated advanced chronic liver disease (cACLD)
“kompanse ileri kronik karaciğer hastalığı”
- İleri fibrozis ve erken sirozu olup, klinik olarak önemli portal hipertansiyon ve ileri hastalık riski taşıyan ancak asemptomatik olan hastaları tanımlamak için kullanılması önerilmiş
- Karaciğer sertliği $<10\text{kPa}$ olması cACLD'ı dışlamak için güvenli cut-off olarak önerilmekte
- $>15\text{ kPa}$ değerleri cACLD'yi kuvvetle düşündürmekte

İlk tanıdan sonra antiviral tedavi almayan hastalar nasıl izlenmelidir?

Recommendations

- For individuals newly diagnosed with chronic HBV infection, monitoring (ALT and HBV DNA) should be performed every 3-6 months for the first year after diagnosis or until treatment is initiated. After this initial phase, the monitoring frequency should be adjusted to every 6-12 months, depending on the disease phase (**strong recommendation, strong consensus**).

Öneriler

- Yeni tanı almış kronik HBV enfeksiyonlu bireylerde, tanıyı izleyen ilk yıl boyunca veya tedavi başlayana kadar her 3-6 ayda bir takip (ALT ve HBV DNA ölçümü) yapılmalıdır. Bu ilk dönemden sonra takip sıklığı, hastalık evresine bağlı olarak 6-12 ayda bir ayarlanmalıdır (**güçlü öneri, güçlü konsensüs**).
- HBsAg düzeyleri her 12 ayda bir ölçülmelidir. Kantitatif (sayısal) HBsAg ölçümü mümkün değilse, en azından kalitatif (pozitif-negatif) HBsAg testi yapılmalıdır (**güçlü öneri, güçlü konsensüs**).
- HBeAg pozitif bireylerde HBeAg ve anti-HBe testleri her 12 ayda bir ya da ALT seviyeleri veya HBV DNA düzeylerinde önemli değişiklikler olduğunda yapılmalıdır (**güçlü öneri, güçlü konsensüs**).
- Karaciğer fibrozisi ilerlemesini değerlendirmek için non-invaziv yöntemler kullanılmalıdır. Takip sıklığı ve aralıkları, hastalık evresi ve ek hastalıkların varlığı gibi faktörlere göre bireyselleştirilmelidir (**güçlü öneri, konsensüs**).

Table 7. Monitoring i

Population
HBeAg-positive infec
HBeAg-negative infec
HBeAg-negative infec IU/ml) ¹
HBeAg-negative infe cirrhosis, undetectabl

Populasyon	İzlem
HBeAg-pozitif enfeksiyon	• ALT her 6 ayda bir • HBV DNA her 6 ayda bir • HBsAg kantitatif her 12 ayda bir • HBeAg/anti-HBe 6-12 ayda bir • Klinik değerlendirmeye bağlı olarak non-invaziv fibroz değerlendirmesi her 12-24 ayda bir
HBeAg-negatif enfeksiyon (HBV DNA <2,000 IU/ml)	• ALT her 12 ayda bir • HBV DNA her 12 ayda bir • HBsAg kantitatif her 12 ayda bir • Fibroz değerlendirmesi her 2-3 yılda bir
HBeAg-negatif enfeksiyon (HBV DNA ≥2,000–20,000 IU/ml)	• ALT her 6 ayda bir • HBV DNA her 6 ayda bir • HBsAg kantitatif her 12 ayda bir • Klinik değerlendirmeye bağlı olarak fibroz değerlendirmesi her 12-24 ayda bir • ≥3 yıl stabil seyredenlerde izlem aralıkları uzatılabilir
HBeAg-negatif enfeksiyon (kompanse sirozlu, tespit edilemeyen HBV DNA ve normal ALT olan hastalar)	• ALT her 6 ayda bir • HBV DNA her 6 ayda bir • HBsAg kantitatif her 12 ayda bir • HCC taraması her 6 ayda bir • Fibroz değerlendirmesi şart değildir ancak klinik olarak anlamlı portal hipertansiyon riskini değerlendirmek ve EGD taramasına ihtiyaç olup olmadığını belirlemek için LSM ve trombosit sayısı kullanılabilir

TEDAVİ HEDEFLERİ

- Kronik HBV enfeksiyonunun tedavisindeki Hedef; morbiditeyi (siroz, hepatik dekompanseasyon, karaciğer yetmezliği ve hepatosellüler karsinom [HCC]) azaltmak ve sağkalımı artırmaktır.
 - HBV DNA'nın kalıcı olarak baskılanması antiviral tedavinin birincil hedefidir.
 - HBsAg kaybı, tedavinin nihai hedefidir (fonksiyonel kür)
 - Fonksiyonel kür **anti-hbs** oluşumundan bağımsız olarak Hbsag kaybı olarak tanımlanmıştır (2022 AASLD/EASL Endpoint Conference)
 - ALT normalizasyonu

- **Antiviral tedavinin ek hedefleri şunlardır (güçlü konsensüs):**
 - HBV DNA <2000 IU/ml tutulması
 - HBeAg pozitif hastalarda, anti-HBe antikorları serokonversiyonu
 - Karaciğer fibrozisinde iyileşme
 - **HBV ile ilişkili ekstrahepatik bulgularda iyileşme**
 - **Yaşam kalitesinin iyileştirilmesi**
 - **HBV bulaşının önlenmesi**
 - **HBV reaktivasyonunun ve/veya hepatitin önlenmesi**

✓ HBV ile ilişkili ekstrahepatik bulgular

- HBV tedavi hedeflerinden biri de ekstrahepatik bulgulara bağlı semptomların düzeltilmesi
- HBV enfeksiyonunun yol açabildiği ekstrahepatik bulgular:
 - Mix kriyoglobülinemi vaskülit, serum hastalığı, non-romatoid artrit, romatoid artrit, PAN, GN veya non-Hodgkin lenfoma
 - HCV ye kıyasla, HBV hastalarında daha az görülmekte
- Ancak, bu belirtilerde iyileşmeyi öngören belirlenmiş bir parametre yok ve antiviral tedavinin tek başına bu durumları düzelteceğine dair kanıtlar yetersiz
- **ÖNERİ:** HBV için antiviral tedaviye ek olarak primer hastalığın tedavisi!

✓ HBV ve Yaşam Kalitesi

«Impact on health-related quality of life and patient reported outcomes»

- Kronik hepatit B'nin, komplikasyonlarının, sirozun ve HCC nin önlenmesi bireylerin sağlıkla ilgili yaşam kalitesini (HRQoL) de iyileştirecektir.
- *Ayrımcı deneyimler yaşamın farklı dönemlerinde ortaya çıkabilir ve eğitim, istihdam olanakları, cinsel yaşam ve eş seçimini etkileyebilir.*
- *Kronik HBV enfeksiyonu olan bireyler genellikle virüsü ailelerine, partnerlerine ve arkadaşlarına bulaştırma ihtimalinden korkarlar.*
- *Bu durum ilişkilerini tehlikeye atabilir ve reddedilme korkusunu tetikleyebilir.*
- *Tedavi alan hastalarda her gün ilaç kullanmanın dezavantajları...*

✓ Bulaşın Engellenmesi

- HBV bulaşının en aza indirilmesi, yeni enfeksiyonları önlemek için temel bir tedavi hedefidir.
- **Kronik HBV olan sağlık çalışanlarında** HBV DNA seviyeleri **2.000 IU/ml'nin** altında tutulmalı
- Maruziyet veya yaralanma riski yüksek etkinliklerde bulunan sağlık çalışanlarında için ise bulaşın en iyi şekilde önlenmesi amacıyla **HBV DNA seviyesi 200 IU/ml'nin** altında olmalıdır.
- **Anneden bebeğe bulaşın (vertikal geçişin)** önlenmesi için, yenidoğanın uygun aktif-pasif immünizasyonu alması koşuluyla, doğum anındaki HBV DNA düzeyleri ideal olarak **200.000 IU/ml'nin altında** olmalıdır.

KİMLERİ TEDAVİ EDELİM?

- Prensip olarak, saptanabilir HBV DNA düzeyine sahip tüm HBsAg-pozitif bireyler antiviral tedavi için adaydır. Tedavi endikasyonu esas olarak **HBV DNA ve ALT seviyeleri, fibroz evresi ile karaciğer hastalığı ilerlemesi ve HCC riski** temel alınarak belirlenir **(güçlü konsensus)**

Statement

- In principle, all HBsAg-positive individuals with detectable HBV DNA are candidates for antiviral therapy. The indication for treatment is primarily based on HBV DNA and ALT levels, fibrosis stage and risk of liver disease progression and HCC **(strong consensus)**.

Recommendations

- Patients with HBeAg-positive or HBeAg-negative chronic hepatitis B, HBV DNA level $\geq 2,000$ IU/ml and elevated ALT ($>ULN$) and/or significant fibrosis should receive antiviral therapy **(LoE 1, strong recommendation, strong consensus)**.
- Patients with cirrhosis should be treated if HBV DNA is detectable, regardless of the level of viraemia and serum ALT **(LoE 3, strong recommendation, strong consensus)**.
- Patients with advanced liver disease (corresponding to Metavir fibrosis score $\geq F3$ on liver histology or defined by a LSM > 8 kPa) can be treated if HBV DNA is detectable, regardless of the level of viraemia and serum ALT **(LoE 5, weak recommendation, strong consensus)**.
- Patients with persistently low HBV DNA ($<2,000$ IU/ml) and persistently elevated ALT ($>ULN$) can be treated. However, it should be considered that other liver diseases may also be implicated **(LoE 5, weak recommendation, consensus)**.

- **HBeAg-pozitif** veya **HBeAg-negatif** kronik HBV enfeksiyonu olan bireylerin uygun tedavi endikasyonunu belirlemek için kişiselleştirilmiş bir değerlendirmeye ihtiyacı vardır
- HBeAg-pozitif veya HBeAg-negatif kronik hepatit B olan hastalarda, HBV DNA seviyesi ≥ 2.000 IU/ml ve yüksek ALT (>üst normal sınır) ve/veya belirgin fibroz varsa antiviral tedavi uygulanmalıdır
(kanıt düzeyi 1, güçlü öneri, güçlü konsensus).
- Sirozu olan hastalar, viremi düzeyi ve serum ALT değerinden bağımsız olarak, HBV DNA saptanabilir ise tedavi edilmelidir
(kanıt düzeyi 3, güçlü öneri, güçlü konsensus).

- İleri evre karaciğer hastalığı olan hastalarda (karaciğer histolojisinde Metavir fibroz skoru $\geq$ F3 veya LSM >8 kPa olarak tanımlanır) HBV DNA saptanabilir ise, viremi ve serum ALT düzeyine bakılmaksızın tedavi uygulanabilir
(kanıt düzeyi 5, zayıf öneri, güçlü konsensus).
- Kalıcı olarak düşük HBV DNA düzeyi (<2.000 IU/ml) ve sürekli yüksek ALT ($>$ üst normal sınır) olan hastalar tedavi edilebilir. Ancak bu durumda diğer karaciğer hastalıklarının da rol oynayabileceği düşünülmelidir
(kanıt düzeyi 5, zayıf öneri, konsensus).

HBeAg pozitif kronik HBV enfeksiyonu olan hastalar tedavi edilmeli mi?

- HBeAg-pozitif kronik HBV enfeksiyonu bulunan;
 - 30 yaşından genç bireylerde
 - kalıcı olarak normal ALT değerleri olan
 - anlamlı karaciğer fibrozu olmayan
 - ailede HCC öyküsü bulunmayan
 - immünsüpresif bir durum taşımayanlarda

mevcut klinik kanıtlara göre tedavi edilmemeli (**güçlü konsensus**).

HbeAg (+)

- **Artmış HCC riski bulunan bireyler**

- HBV ile ilişkili ekstrahepatik bulguları bulunan bireyler
- İmmünsüpresif tedavi alması planlanan veya bağışıklık sistemi baskılanmış bireyler
- Seçilmiş HBeAg-pozitif kronik enfeksiyonlu bireylerde, HBV bulaşını önlemek amacıyla tedavi düşünülebilir
- HBV DNA düzeyi ≥ 200.000 IU/ml olan hamile kadınlarda, anneden bebeğe bulaşı önlemek için **antiviral tedavi uygulanmalıdır**

Recommendations

- Individuals with HBeAg-positive chronic infection and an increased HCC risk should be treated (**LoE 3, strong recommendation, strong consensus**).

HBeAg-positive chronic infection and HBV-related extrahepatic manifestations should be treated (**LoE 3, strong recommendation, strong consensus**).

Individuals with HBeAg-positive chronic infection who are undergoing or planned for immunosuppressive therapy or who have liver disease should receive antiviral treatment for hepatitis (**LoE 2, strong recommendation, strong consensus**).

Individuals with HBeAg-positive chronic infection should be treated to prevent HBV transmission (**LoE 3, weak recommendation, strong consensus**).

For pregnant women with HBV DNA $\geq 200,000$ IU/ml, antiviral treatment should be administered to prevent mother-to-child transmission. For a specific recommendation see “What are the treatment recommendations for pregnant HBsAg-positive women?”

(**LoE 1, strong recommendation, strong consensus**).

HBeAg pozitif kronik HBV enfeksiyonu olan hastalar tedavi edilmeli mi?

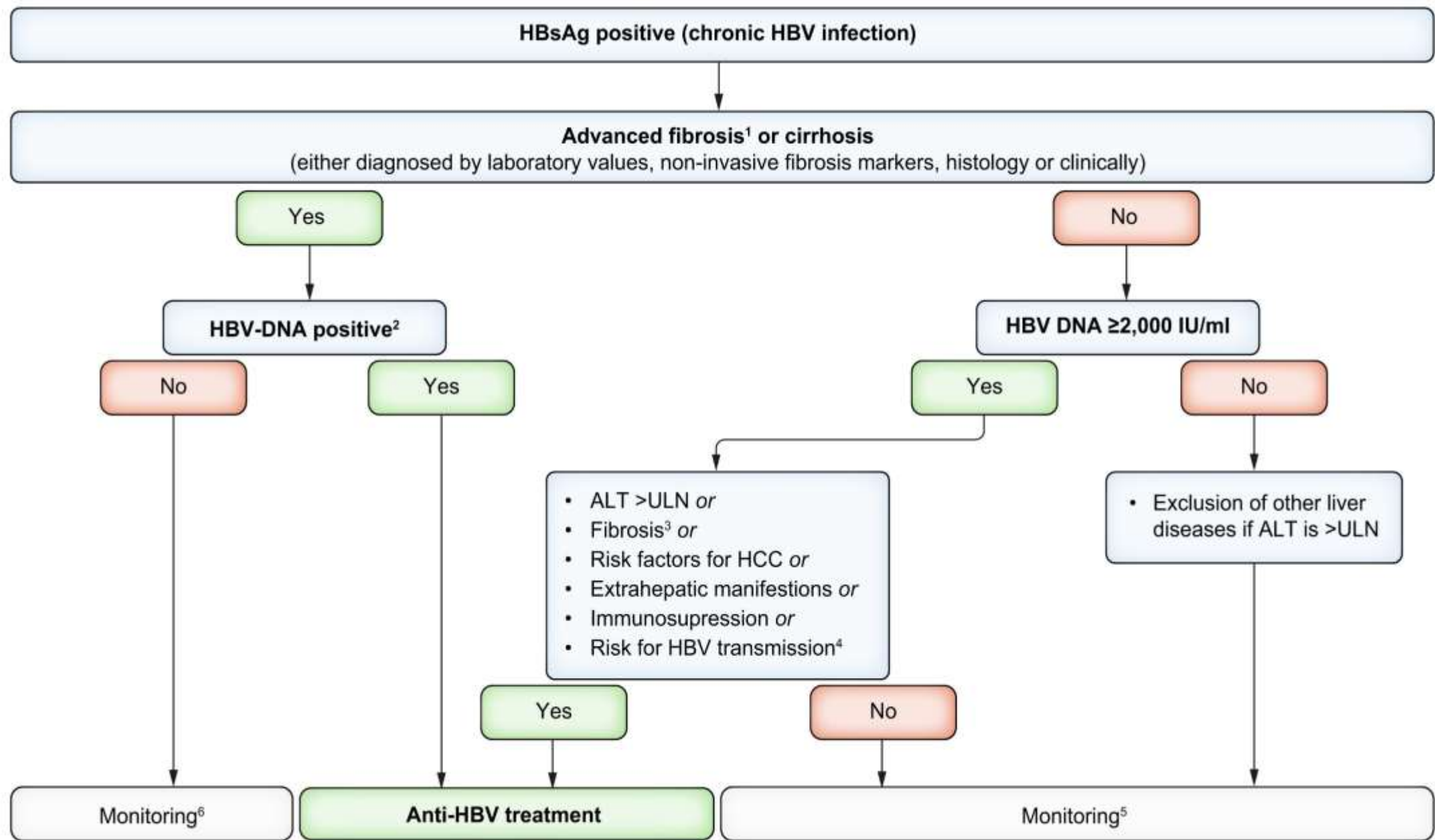
- HBeAg-negatif kronik enfeksiyonu olan hastalar
 - kalıcı olarak HBV DNA <2.000 IU/ml
 - sürekli normal ALT
 - karaciğer fibrozisi bulgusu yok

düşük hastalık progresyonu ve bulaşma riskine sahiptir ve genellikle antiviral tedavi gerektirmez (**güçlü konsensus**).

HbeAg (-)

Recommendations

- Artmış HCC riski bulunan bireyler
 - HBV ile ilişkili ekstrahepatik bulguları bulunan bireyler
 - İmmünsüpresif tedavi alması planlanan veya bağışıklık sistemi baskılanmış bireyler
 - Seçilmiş HBeAg-negatif kronik enfeksiyonlu bireylerde, HBV bulaşını önlemek amacıyla tedavi düşünülebilir
- Individuals with HBeAg-negative chronic infection and a high risk of HCC should be treated (**LoE 3, strong recommendation, strong consensus**).
 - Individuals with HBeAg-negative chronic infection and HBV-related extrahepatic manifestations should be treated (**LoE 3, strong recommendation, strong consensus**).
 - Individuals with HBeAg-negative chronic infection who are immunosuppressive therapy or who should receive antiviral therapy for liver disease should be treated (**LoE 2, strong recommendation, strong consensus**).
 - HBeAg-negative chronic infection can be treated to prevent HBV transmission (**LoE 4, weak recommendation, consensus**).*



TEDAVİ

Table 9. Differences b

Features
Strategy
Administration
Treatment duration
Response guided treat
Side effects
Contraindications
Level of viral suppressi
HBeAg/anti-HBe serocon
HBsAg loss
Risk of viral resistance
ETV, entecavir; HBsAg, he

	ETV, Tenofovir (TDF, TAF)	PEG-IFN α
Strateji	Kalıcı HBV baskılanması yoluyla hastalık progresyonunu önleme	Sınırlı süreli tedaviyle tedavi sonrası yanıtı ulaşma
Uygulama	Oral, günde bir kez	Subkutan, haftada bir kez
Tedavi süresi	Uzun dönem	48 hafta
Yanıta göre tedavi	HBsAg kaybından önce uzun süreli tedaviyi sonlandırma kriterleri (Bkz: "NA tedavisiyle hepatit B tedavisi ne zaman kesilebilir?")	12-24 haftalık tedaviden sonra tedavi durdurma kuralları (Bkz: "Kronik HBV enfeksiyonunda PEG-IFN α tedavisi nasıl uygulanmalı?")
Yan etkiler	Çok düşük	Orta ila yüksek
Kontrendikasyonlar	Çok az (ör. hamilelikte ETV)	Çok sayıda
Viral baskılanma düzeyi	Yüksek	Hasta profiline bağlı olarak düşük ila yüksek
HBeAg/anti-HBe serokonversiyon oranı	Başlangıçta düşük, uzun dönem tedavide orta düzeyde	Hasta profiline bağlı olarak düşük ila yüksek
HBsAg kaybı	Çok düşük	Düşük, ancak NA'ya göre daha yüksek
Viral direnç riski	Çok düşük	Yok

Tedavi ve Uzun dönem takip

- Birinci basamak NA tedavisi olarak **ETV, TDF veya TAF** tercih edilmelidir.
- ETV, TDF ve TAF arasında seçim yapılırken, **eşlik eden hastalıklar** (özellikle böbrek yetmezliği ve kemik yoğunluğunda azalma), **eşzamanlı durumlar** (örneğin, doğurganlık çağındaki kadınlar, gebelik, yaş) ve **önceki tedaviler** dikkate alınmalıdır

(Kanıt Düzeyi 1, güçlü öneri, güçlü konsensus).

- 1) **HBV DNA ve ALT düzeylerine**, virolojik yanıt sağlanana kadar her 3-6 ayda bir bakılmalı. Sonrasında izlem aralığı 6-12 aya kadar uzatılabilir
- 2) **HBsAg durumu** her 12 ayda bir kontrol edilmelidir. İdeal olarak kantitatif HBsAg ölçümü yapılmalıdır
- 3) **HBeAg-pozitif hastalarda**, HBeAg ve anti-HBe testlerinin her 12 ayda bir yapılması önerilir
- 4) **Böbrek fonksiyonu**, tedavi başlanmadan önce değerlendirilmelidir ve tedavi sırasında düzenli olarak izlenmelidir. NA dozunun ayarlanabilmesi için gereklidir
- 5) **TDF ile tedavi**, glomerüler filtrasyon hızında düşüş, tubülopati gelişimi, hipofosfatemi veya osteoporoz ortaya çıkması durumunda başka bir NA'ya (ETV veya TAF) değiştirilmelidir. NA seçimi yapılırken önceki tedaviler ve direnç durumu dikkate alınmalıdır
- 6) **Non-invaziv fibroz değerlendirmesi**, her 12-24 ayda bir yapılmalıdır

Table 10. Key data from pivotal studies with treatment response to entecavir and tenofovir (TDF, TAF).

Nucleos(t)ide analogue	HBeAg-positive	HBeAg-negative
Entecavir (ETV)		
ETV 48 weeks n = 715 HBeAg-positive ²⁵⁷ n = 648 HBeAg-negative ²⁵⁸	HBV DNA <LOD: 67% HBeAg/anti-HBe sc: 21% HBsAg loss: 2%	HBV DNA <LOD: 90% HBsAg loss: <1%
ETV 96 weeks (n = 354 HBeAg-positive) ²⁵⁹	HBV DNA <LOD: 80% HBeAg/anti-HBe sc: 31% HBsAg loss: 5%	n.a.
ETV 7 years (n = 222) ²⁶⁰ n = 90 HBeAg-positive n = 132 HBeAg-negative	HBV DNA <LOD: 96.8%	HBV DNA <LOD: 100%
ETV 10 years (n = 1,094) n = 458 HBeAg-positive ²⁶¹	HBeAg loss: 16%, 23%, 30%, 35%, 37% and 38% at years 1–6, respectively; 38% at year 10	
Tenofovir disoproxil (TDF)		
TDF 48 weeks ²⁶² n = 176 HBeAg-positive n = 250 HBeAg-negative	HBV DNA <LOD: 76% HBeAg/anti-HBe sc: 21% HBsAg loss: 3.2%	HBV DNA <LOD: 93% HBsAg loss: 0%
TDF 48 weeks n = 292 HBeAg-positive ²⁶³ n = 140 HBeAg-negative ²⁶⁴	HBV DNA <LOD: 67% HBeAg/anti-HBe sc: 8% HBsAg loss: <1%	HBV DNA <LOD: 93% HBsAg loss: 0%
TDF 96 weeks (n = 432) ²⁶⁵ n = 290 HBeAg-positive n = 142 HBeAg-negative	HBV DNA <LOD: 75% HBeAg/anti-HBe sc: 12% HBsAg loss: 1%	HBV DNA <LOD: 91% HBsAg loss: 0%
TDF 7 years (n = 437) ²⁶⁶	HBV DNA <LOD: 99.4% HBeAg/anti-HBe sc: 39.6% HBsAg loss: 11.8%	HBV DNA <LOD: 99.3%
TDF 10 years (n = 203) ²⁶⁷	HBV DNA <LOD: 98% HBeAg/anti-HBe sc: 27%	HBV DNA <LOD: 100%
Tenofovir alafenamide (TAF)		
TAF 48 weeks n = 581 HBeAg-positive ²⁶³ n = 285 HBeAg-negative ²⁶⁴	HBV DNA <LOD: 64% HBeAg/anti-HBe sc: 10% HBsAg loss: 1%	HBV DNA <LOD: 94% HBsAg loss: 0%
TAF 96 weeks (n = 866) ²⁶⁵ n = 569 HBeAg-positive n = 297 HBeAg-negative	HBV DNA <LOD: 73% HBeAg/anti-HBe sc: 18% HBsAg loss: 1%	HBV DNA <LOD: 90% HBsAg loss: <1%
TAF 5 years (n = 741) ²⁵² n = 492 HBeAg-positive n = 249 HBeAg-negative	HBV DNA <LOD: 80.9% HBeAg/anti-HBe sc: 23.6% HBsAg loss: 0.8%	HBV DNA <LOD: 92.4% HBsAg loss: 1.2%

TAF ve GÜVENİLİRLİK

- TAF hemodiyalizde olmayan eGFR <15 ml/dk olanlarda kullanılmamalı
- Güncel kanıtlara dayanarak, EASL, hipofosfatemi, osteopeni/osteoporoz, böbrek yetmezliği veya TDF ile ilişkili nefrotoksisite risk faktörleri olan hastalarda TDF yerine **TAF**'ın tercih edilmesini önermektedir
- HBV tedavilerini karşılaştıran bir meta-analiz, TAF'nin lipid profillerini TDF ve ETV'den daha fazla kötüleştirdiğini göstererek dislipidemideki rolünü göstermiş
- TAF'a geçtikten sonra kilo artışı kanıtlanmış olup lipid profillerinin bozulmasına katkıda bulunduğuna inanılmaktadır.
- Bu nedenle, klinisyenler, özellikle önceden **metabolik risk faktörleri olan hastalarda, hastaları TDF'den TAF'a geçirirken lipid profillerini yakından izlemeli ve kardiyovasküler riski göz önünde bulundurmalıdır**

ANTIVIRAL DİRENÇ

Cumulative Incidence of Resistance (%)



Table 9. Differences between PEG-IFN α and NA therapy.

Features	ETV, tenofovir (TDF, TAF)
Strategy	Preventing disease progression through persistent HBV suppression
Administration	Oral, once daily
Treatment duration	Long-term
Response guided treatment	Criteria for stopping long-term therapy before HBsAg loss (see “When can antiviral therapy for hepatitis B with NAs be stopped?”)
Side effects	Very low
Contraindications	Very few (e.g. ETV in pregnancy)
Level of viral suppression	High
HBeAg/anti-HBe seroconversion rates	Initially low, moderate during long-term treatment
HBsAg loss	Very low
Risk of viral resistance	Very low

TEDAVİ YANITI

Box 1. Definition of treatment response in NA-treated adherent patients.

Tam virolojik yanıt	Duyarlı bir testle ölçüldüğünde HBV DNA'nın tespit edilemez olması (<20 IU/ml)
Kısmi virolojik yanıt	HBV DNA düzeyinin düzenli olarak düşmemesi ve >2.000 IU/ml olarak kalması
Virolojik yanıtsızlık	NA tedavisinin 6. ayında HBV DNA düzeyinde <1 log ₁₀ düşüş olması
Virolojik direnç	HBV DNA düzeyinin en düşük noktaya göre ≥1 log ₁₀ artması

log₁₀ above nadir.

- Virolojik cevapsızlık durumunda ilk **hasta uyumunu** sorgula!
 - Virolojik kırılmaların %30-40
 - Düşük uyuma bağlı LLV, HCC, mortalite, siroz ilişkili komplikasyonlarla ilişkili
- Low level viremia (LLV)
 - Mutant suş
 - Tedavi başında yüksek HBV-DNA
 - Düşük intestinal emilim (TDF!)
 - **İkili tedavi önerisi yok**

Recommendations

- In the event of a partial virological response or virological non-response (**Box 1**), the patient's adherence to treatment should be assessed in the first instance (**LoE 1, strong recommendation, strong consensus**).
- A test for HBV variants associated with NA resistance can be performed if treatment adherence is confirmed (**LoE 2, weak recommendation, strong consensus**).
- In the event of a partial virological response, virological non-response or virological resistance (**Box 1**), the following treatment adjustments are recommended (**LoE 1-2, strong recommendation, strong consensus**):
 - Switch to tenofovir (TDF or TAF) if a nucleoside analogue was previously used (**LoE 1**).
 - Switch to ETV or tenofovir (TDF or TAF) if adefovir was previously used (**LoE 1**).
 - Switch to or add-on ETV if tenofovir (TDF or TAF) was previously used (**LoE 2**).
- In case of persistent low-level HBV DNA (<2,000 IU/ml) or blips during treatment with tenofovir (TDF or TAF) or ETV,

Tenofovir'in (TDF, TAF) yemekle birlikte, Entekavir'in (ETV) ise aç karnına alınması gerektiğine dikkat edilmelidir.

Tedavi ne zaman kesilebilir?

When can antiviral therapy for hepatitis B with NAs be stopped?

Recommendations

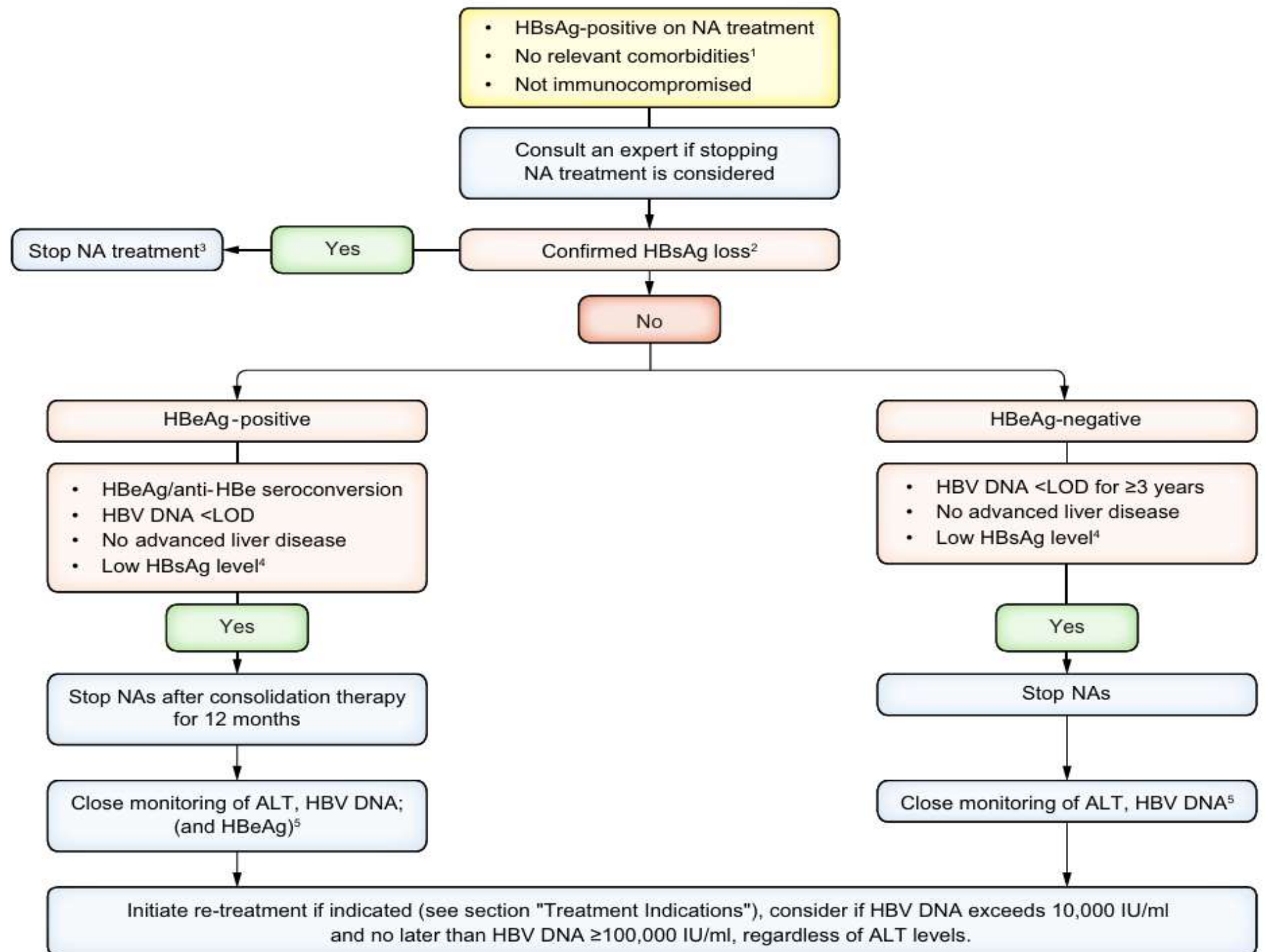
- Antiviral therapy with NAs should only be discontinued after consultation with a physician experienced in the treatment of hepatitis B and if close monitoring is guaranteed. HBsAg loss should be confirmed by a second test in addition to the first test. **Recommendation, strong consensus.**
- Antiviral therapy with NAs should be stopped after confirmed HBsAg loss with or without anti-HBs seroconversion in the absence of coexisting risk factors (**LoE 2, strong recommendation, consensus**).

- In HBeAg-positive patients without advanced liver disease, antiviral therapy with NAs can be stopped 12 months after confirmed HBeAg/anti-HBe seroconversion and undetectable HBV DNA if close monitoring is guaranteed after the end of therapy (**LoE 2, weak recom-**

Sirotik hastalarda yüksek dekompanseasyon ve mortalite riski nedeniyle tedavi kesilmemeli...

- In HBeAg-negative patients without advanced liver disease, antiviral therapy can be discontinued before HBsAg loss if HBV DNA has been undetectable for at least 3-4 years, HBsAg level is low (for values see comments below), and close monitoring is guaranteed after the end of therapy (**LoE 1-2, weak recommendation, consensus**).

TEDAVİ kesilmesi?



HCC SÜRVEYANSI

- 6 ayda bir USG ve AFP
- Riskli hastalarda antiviral tedavi ve HbsAg kaybından bağımsız sürveyansa devam edilmeli

Recommendations

- The inclusion of patients at risk of HCC in surveillance programmes is recommended. The strength of this recommendation for HCC surveillance is based on the individual risk level (**LoE 2, strong recommendation, strong consensus**).
- Individual risk assessment can be enhanced by applying HCC risk scores (**LoE 2, weak recommendation, strong consensus**).
- HCC surveillance should involve abdominal ultrasound performed every 6 months by an experienced operator in all at-risk populations (**LoE 2, strong recommendation, strong consensus**).
- HCC surveillance should be continued in at-risk patients irrespective of effective antiviral therapy or HBsAg loss (**LoE 2, strong recommendation, strong consensus**).
- Other imaging modalities (contrast-enhanced CT, MRI) should be used if abdominal ultrasound cannot provide reliable information (**LoE 3, strong recommendation, strong consensus**).
- Tumour biomarkers (e.g. alpha-fetoprotein [AFP]) can be used in addition to imaging for HCC surveillance (**LoE 2 (for AFP), weak recommendation, consensus**).

HCC Riski

Table 8. Risk factors that have been associated with HCC risk in individuals with chronic HBV infection.

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 ¹⁹⁹), genotype F in Alaska native persons, ¹⁹⁷ genotype D in India ²¹⁰
Core promoter mutations	Present ^{169,211}
Viral coinfections	HDV, ^{212,213} HCV, ^{167,184,214} HIV ²¹⁵
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. ^{161,185} Evidence increases with age ≥35, ¹⁶⁶ ≥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) ^{163,166,167,185}
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}

ALT, alanine aminotransferase; EGD, esophago-gastro-duodenoscopy; HBcrAg, hepatitis B core-related antigen; HBeAg, hepatitis B e antigen; HBsAg, hepatitis B surface antigen;

HCC RISK DEĞERLENDİRMESİ

Table 13. HCC risk assessment using PAGE-B and mPAGE-B scores.^{441,446}

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					

HCC, hepatocellular carcinoma.

ÖZEL POPULASYONLARDA HBV YÖNETİMİ

Akut HBV Tedavisi

- Hafif vakalarda yüksek oranda HbsAg kaybı gözleendiği için antiviral tedavi önerilmemektedir.
- Ciddi vakalarda ($\text{INR} \geq 1,5$), fulminan karaciğer yetmezliğini önlemek için NA tedavisi başlanmalı.
- Karaciğer nakli merkezine sevk edilmesi
- Antiviral tedavi, HBsAg kaybı doğrulanana kadar sürdürülmelidir.

GEBELİK

- **Gebelik sırasında HBsAg taraması** şiddetle önerilmekte
- Tarama, mümkün olan en erken dönemde, ideal olarak gebeliğin ilk trimesterinde yapılmalıdır.
- Gerekirse zamanında antiviral tedavi başlanmalı
 - (HBV DNA düzeyleri **>200.000** IU/ml ise)
 - Tedavi ideal olarak gebeliğin **28. haftasından önce başlanmalı**
 - Anneden bebeğe bulaş (MTCT) riskini en aza indirmek için, antiviral tedavi gebeliğin herhangi bir döneminde, **ilk trimester dahil olmak üzere**, başlatılabilir.
- TDF, TAF almakta olan hastalar devam etmeli
 - TAF gebelikte artık öneriliyor , RKÇ kanıtları mevcut
- ETV alan hastaların tedavisi TDF veya TAF olarak değiştirilmeli

Postpartum tedavi

- Sezaryen MCTC riskini düşürür mü??
 - Veri yok
- Tenofovir alan anneler emzirebilir.
- Tedavi devamı bireyselleştirilmeli
 - Profilaksi
 - Tedavi endikasyonu??
- Tedavi kesilecekse postpartum 1-3. aydan sonra kontrollü kesilmeli

Immunsupresif Hastalarda HBVr riski

Table 14. Risk of HBV reactivation in individuals undergoing immunosuppressive therapies.

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 transplantation⁶⁰⁴ - High-dose combination chemotherapy (e.g. R-CHOP)⁶⁰⁵ - B cell-depleting therapies⁶⁰⁶ - CAR-T cell immunotherapy targeting B cells (BCMA, CD19)⁵⁷⁷ - HCC therapies (TACE, radiotherapy, resection, ablation, systemic therapies)⁵⁹⁸ - Anthracyclines⁶⁰⁷ - Anti-TNF therapies⁵⁸⁶ - Corticosteroids (>4 weeks, >20 mg/day)⁶⁰⁸ - Cyclophosphamide⁶⁰⁹ - JAK inhibitors⁶¹⁰ - 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 (ex. abatacept, belatacept)⁶¹⁶ - mTOR inhibitors⁶¹⁷	- T cell-depleting therapies (e.g. abatacept)⁵⁷⁷ - CAR-T cell immunotherapy - Corticosteroids (>40 mg)⁵⁸⁵ - Anti-TNF therapies⁵⁸⁶ - 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)⁶⁰⁸ - Immune checkpoint inhibitors⁵⁸⁸	- Azathioprine⁵⁸⁸ - Methotrexate⁵⁸⁸ - Mycophenolate mofetil⁵⁸⁸ - mTOR inhibitors⁶¹⁷ - Corticosteroids (<40 mg/day) for ≤1 week⁵⁸⁵

HBsAg, hepatitis B surface antigen; HBV, hepatitis B virus; HCC, hepatocellular carcinoma; TACE, transarterial chemoembolisation.

*The classification of moderate/high risk in HBsAg-negative/anti-HBc-positive patients in some cases is based on low-certainty evidence, with safety and prophylaxis decisions balanced against risk assessment.

HBV Aşıları

Table 16. Examples of different hepatitis B vaccines.

Vaccine	Specific details
Hepatitis B vaccines containing a recombinant form of the small hepatitis B surface protein (S) and aluminium hydroxide as an adjuvant (e.g. Engerix-B, Heberbiovac HB, Recombivax HB)	Different vaccines for infants (use from birth onwards) and adults. Higher doses for patients on/before haemodialysis
Hepatitis B vaccines containing a recombinant form of the small hepatitis B surface protein (S) with amorphous aluminium hydroxyphosphate sulfate as an adjuvant (e.g. HBVaxPro)	Use from birth onwards possible. Higher doses for patients on/before haemodialysis
Hepatitis B vaccines containing a recombinant form of the small hepatitis B surface protein (S) and AS04C plus aluminium phosphate as an adjuvant (Fendrix)	Use in individuals >15 years and who suffer from renal insufficiency (including pre-dialysis and dialysis patients)
Combination vaccines (e.g. with Hepatitis A (e.g. Twinrix) or with diphtheria, tetanus, pertussis (acellular), poliomyelitis (inactivated), haemophilus type-b (e.g. Hexyon, Hexacima, Vaxelis))	Some combination vaccines can be used from 6 weeks of age onwards. Twinrix can be used from an age of 2 years onwards
Hepatitis B vaccines containing a recombinant form of three hepatitis B surface proteins (S, Pre-S1, and Pre-S2) and aluminium hydroxide as an adjuvant (PreHevbri)	Third-generation vaccine. Use from 18 years of age onwards
Hepatitis B vaccines containing a recombinant form of the small hepatitis B surface protein (S) and CpG 1018 (activates toll-like receptor 9) as an adjuvant (Hepelisav-B)	Third-generation vaccine. Use from 18 years of age onwards

Aşı	Özel Bilgiler
Küçük hepatit B yüzey proteininin (S) rekombinant formunu ve adjuvan olarak alüminyum hidroksit içeren hepatit B aşıları (örn. Engerix-B, Heberbiovac HB, Recombivax HB)	Yenidoğanlardan itibaren ve yetişkinlerde kullanım. Hemodiyaliz öncesi/sırasında olan hastalara daha yüksek dozlar uygulanır.
Küçük hepatit B yüzey proteininin (S) rekombinant formunu ve adjuvan olarak amorf alüminyum hidroksifosfat sülfat içeren hepatit B aşıları (örn. HBVaxPro)	Yenidoğanlardan itibaren kullanım mümkün. Hemodiyaliz öncesi/sırasında olan hastalara daha yüksek dozlar uygulanır.
Küçük hepatit B yüzey proteininin (S) rekombinant formunu ve adjuvan olarak AS04C ile birlikte alüminyum fosfat içeren hepatit B aşıları (örn. Fendrix)	15 yaş üstü ve böbrek yetmezliği olan kişilerde kullanılır (diyaliz öncesi ve diyaliz hastaları dahil).
Kombinasyon aşıları (örn. Hepatit A ile [Twinrix] veya difteri, tetanoz, boğmaca [asellüler], çocuk felci [inaktive], hemofilus tip-b [örn. Hexyon, Hexacima, Vaxelis])	Bazı kombinasyon aşıları 6 haftalıktan itibaren kullanılabilir. Twinrix 2 yaş ve üzeri kişilerde kullanılabilir.
Üç adet hepatit B yüzey proteinini (S, Pre-S1 ve Pre-S2) rekombinant formda ve adjuvan olarak alüminyum hidroksit içeren hepatit B aşıları (örn. PreHevbrio)	Üçüncü nesil aşı. 18 yaş ve üzeri bireylerde kullanılır.
Küçük hepatit B yüzey proteininin (S) rekombinant formunu ve adjuvan olarak CpG 1018 (toll-like reseptör 9'u aktive eder) içeren hepatit B aşıları (örn. Hepelisav-B)	Üçüncü nesil aşı. 18 yaş ve üzeri bireylerde kullanılır.

HBV Bağışıklama

- Universal olarak herkese aşı önerilmektedir.
 - Bağışıklık sistemi baskılanmış veya bağışıklık yetmezliği olan bireylerde (Siroz ve KBY hastaları dahil), standart (ikinci nesil) aşının dozu artırılmalı (çift doz) veya üçüncü nesil aşılar uygulanmalıdır (güçlü öneri, güçlü uzlaş).
- **Takip**
 - Belirli bir risk grubuna dahil olmayan sağlıklı ve 40 yaşın altındaki bireylerde aşı sonrası etkinlik değerlendirmesi (anti-HBs) gerekli değildir (güçlü konsensüs).
 - Riskli gruplarda gereklidir.
 - 3. nesil aşılanmalardan sonra gerekli değildir.

Aşılama- yetersiz yanıt

- Seroproteksiyon için **anti-HBs ≥ 10 IU/L** kabul edilir
- Anti-HBs titreleri 10-100 IU/L arasında olan **risk gruplarında** aşılama serisinin tamamlanmasından 1-2 ay sonra **ek bir rapel doz** önerilir ve 1-2 ay sonra anti-HBs titrelerinin yeniden değerlendirilmesi önerilir (**zayıf öneri, güçlü konsensüs**).
- Aşılama serisinin tamamlanmasından 1-2 ay sonra anti-HBs titreleri <10 IU/L olan bireyler, tam bir aşılama kürüyle yeniden aşılanmalı ve anti-HBs titresi 1-2 ay sonra tekrar değerlendirilmeli.

TEŞEKKÜR EDERİM