

5N 1K

Olgular Eşliğinde Kronik Hepatit B Yönetimi

Prof.Dr.Rahmet GÜNER

Ankara Şehir Hastanesi

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

Kronik Hepatit B Neden Önemli?

Hasta özelinde

Hastalık;

- Siroza ilerleyebilir,
- Karaciğer yetmezliğine
- Hepatosellüler karsinoma neden olabilir
- Hepatit B reaktivasyonu ve HBV ilişkili ekstrahepatik manifestasyonlar olabilir
- Sağ kalımı arttırmak ve yaşam kalitesini iyileştirmek önemli

Toplum genelinde

Hastalık;

- ➔ Anneden yeni doğana bulaşabilir
- ➔ Toplumda yayılma potansiyeline sahiptir

Uygun izlem, zamanında müdahale şart!



Olgu-1

- 39 yaş erkek hasta
- Septo-rinoplasti nedeni ile preop hazırlık sırasında yapılan tetkiklerde
 - HBsAg (+)
 - Anti HBs (-)
 - Anti HCV (-)
 - Anti HIV (-)

Enfeksiyon hastalıkları polikliniğine yönlendirilmiş

- Neler sorulmalı?
 - Bilinen ek hastalığı yok
 - Alkol, sigara kullanımı yok
 - Memur
 - Bulaş yolu: Aile öyküsü, endoskopi, kolonoskopi, kan transfüzyonu, berberde traş olma, diş tedavisi... öyküsü yok, 20 yıl önce appendektomi

Hangi tetkikler istenmeli?


- Hemogram, KCFT, ayrıntılı seroloji, HBV DNA, AFP, Delta antikoru, USG...
- Hepatit serolojisi; HBsAg (+), Anti HBs (-), HBeAg (-), Anti HBe (+)
- HBV DNA: 1000 IU/ml
- AST:13, ALT:12, tot bn: 0.9, dir bn: 0.3
- Hepatobilier USG: Karaciğer parankimi homojen

Tanı??

Tedavi??

Takip??

Ülkemizde Hepatit B seroepidemiolojisinde durum?



Türkiye'de HBV ile enfekte kişi	3 milyon
HBsAg pozitiflik oranı	%4,0
Anti-HBs pozitiflik oranı	%32,0
Anti-HBc pozitiflik oranı	%30,6
İzole Anti-HBc pozitiflik oranı	%4,6

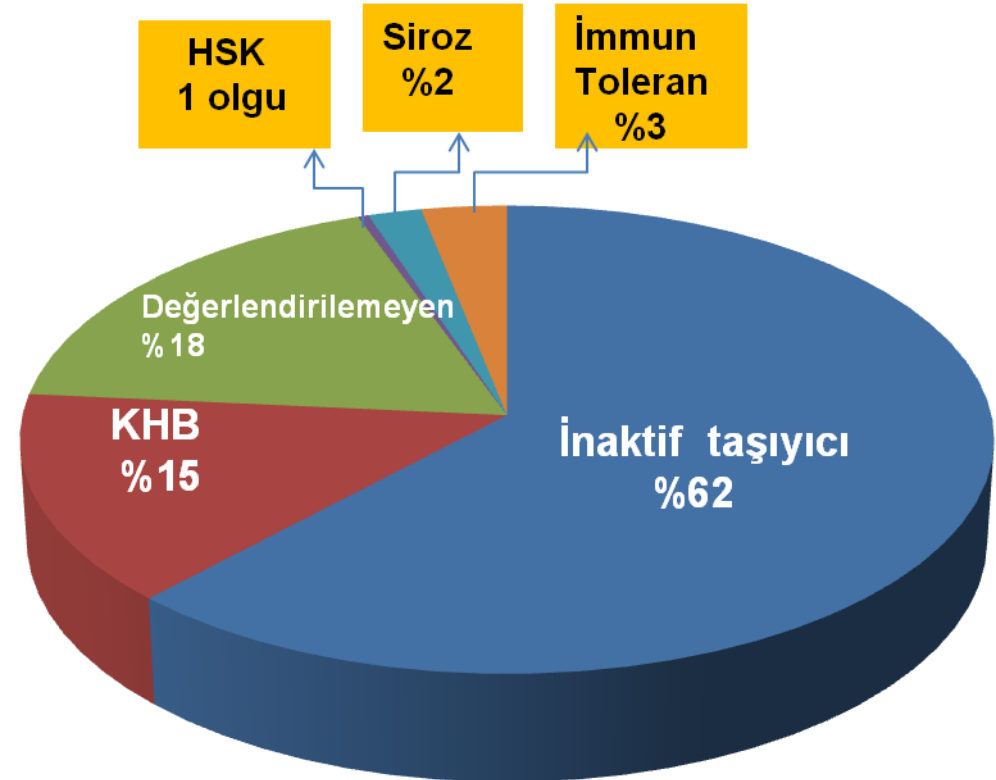
HBsAg pozitif olan hastalarda anti-HBe pozitiflik oranı %92,1

Rastlantısal Olarak HBsAg Pozitifliği Saptanan Hastalarda Karaciğer Hastalığının İrdelenmesi

Determination of Liver Disease in Incidentally Detected HBsAg Positives

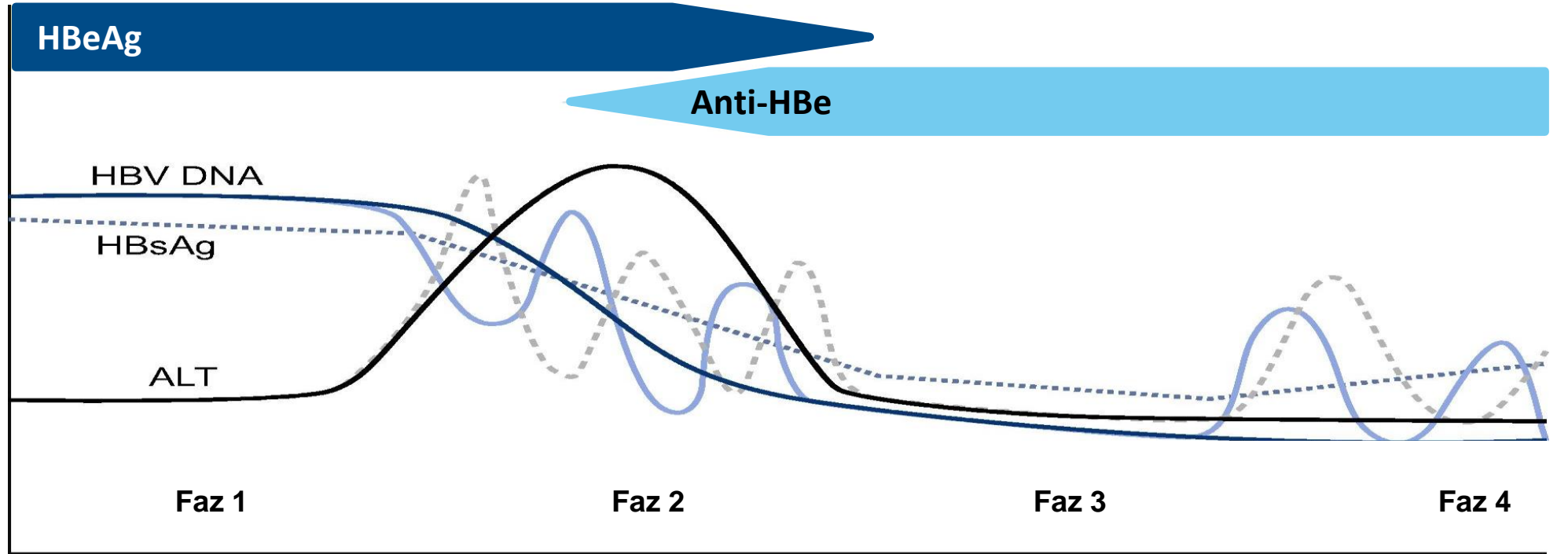
Hilal DAĞTEKİN¹, Fehmi TABAK¹, Bilgöl METE¹, Abdullah SONSUZ², Ali MERT², Reşat ÖZARAS¹, Neşe SALTOĞLU¹, Recep ÖZTÜRK¹

- 267 HBsAg (+) olgu
- HBeAg (-) : %92
- HBeAg (+) : %8
- HBV DNA
 - <2000 IU/mL: %57
 - ≥2000 IU/mL: %43



KHB : %25 İnaktif Taşıyıcı: %75

HBV Enfeksiyonunda Evreler



**HBeAg-pozitif
kronik
enfeksiyon**

İmmün toleran

**HBeAg-pozitif
kronik
hepatit**

İmmün klerens

**HBeAg-negatif
kronik
enfeksiyon**

İnaktif taşıyıcı

**HBeAg-negatif
kronik hepatit**

*Kronik hepatit
(reaktivasyon)*

Eski terminoloji →

HBV Enfeksiyonunda Evreler

Kronik HBV	HBeAg pozitif		HBeAg negatif		
	Faz 1	Faz 2	Faz 3	Faz 4	Faz 5
Kronik HBV enfeksiyonu	Kronik HBV enfeksiyonu	Kronik hepatit B	Kronik HBV enfeksiyonu	Kronik hepatit B	İyileşmiş HBV enfeksiyonu
HBsAg	Yüksek	Yüksek /intermediate	Düşük	Intermediate	Negatif
HBeAg	Pozitif	Pozitif	Negatif	Negatif	Negatif
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	Yükselmiş	Normal	Yükselmiş [†]	Normal
Kc hasarı	Yok/ çok az	Orta/ağır	Yok	Orta/ağır	Yok [§]
Eski terminoloji	immün toleran	immün klerens	inaktif taşıyıcı	Kronik hepatit (reaktivasyon)	HBsAg negatif/anti-HBc pozitif

* HBV DNA 2,000- 20,000 IU/mL, asemptomatik

† Aralıklı ya da kalıcı olarak

‡ cccDNA karaciğerde saptanır;

§ HBsAg kaybindan sonra siroz varsa HSK riski vardır.

HBeAg negatif Kronik Enfeksiyonda (İnaktif taşıyıcılarda) prognoz

- ✓ Siroz/HSK gelişebilir,
- ✓ Reaktivasyon,
- ✓ HBsAg negatifleşebilir,
- ✓ Gizli (occult) enfeksiyon !



GE Portuguese Journal of
Gastroenterology

www.elsevier.pt/ge



ORIGINAL ARTICLE

Hepatitis B Virus Inactive Carriers: Which Follow-up Strategy?

Maria João Magalhães*, Isabel Pedroto



100 taşıyıcı

HBsAg negatifliği %4

4,6±2,5 (2-13) yıl izlenmiş;

Virolojik/biyokimyasal reaktivasyon %10

HBV-DNA ile ALT yükselmeleri birbirinden bağımsız*

Biyopsi gereken 12 hasta → siroz/HSK bulgusu yok

*ALT yükselmesi en çok ilk yıl (%15-20), bu nedenle ilk 3 yıl daha yakın izlenmeli



ELSEVIER

THE AMERICAN
JOURNAL of
MEDICINE®

CLINICAL RESEARCH STUDY

AIM
Theme AJM Theme Issue: Infectious Disease

Long-term Outcome of HBV Carriers with Negative HBe Antigen and Normal Aminotransferase

Kenji Ikeda, MD, PhD,^{a,b} Yasuji Arase, MD,^{a,b} Satoshi Saitoh, MD,^{a,b} Masahiro Kobayashi, MD,^{a,b}
Takashi Someya, MD,^{a,b} Tetsuya Hosaka, MD,^{a,b} Hitomi Sezaki, MD,^{a,b} Norio Akuta, MD, PhD,^{a,b}
Yoshiyuki Suzuki, MD, PhD,^{a,b} Fumitaka Suzuki, MD, PhD,^{a,b} Hiromitsu Kumada, MD, PhD^{a,b}

95 hasta ortalama 10,6 yıl izlenmiş:

Fibroz değeri	Hasta sayısı
F0	9
F1	53
F2	21
F3	6
F4	6

HBV-DNA	% İlk yıl sonunda ALT >2N (aktivasyon)
<10 ⁴	12.1
10 ⁴ -10 ⁶	43.4
>10 ⁶	66.7

P=0.0001

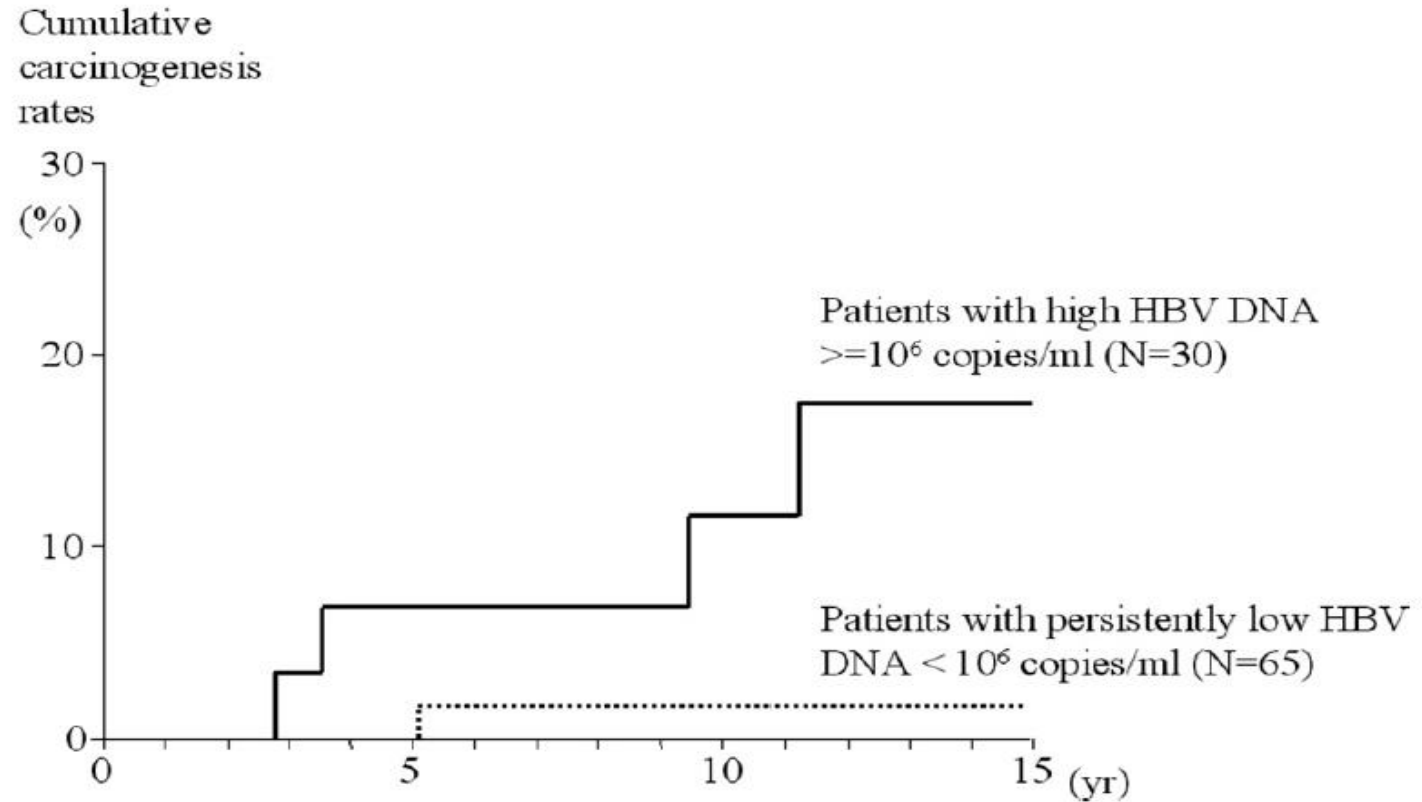


Figure 6 Cumulative hepatocellular carcinogenesis rates in patients with and without high HBV DNA concentration during the initial 3 years.

Kümülatif HSK insidansı

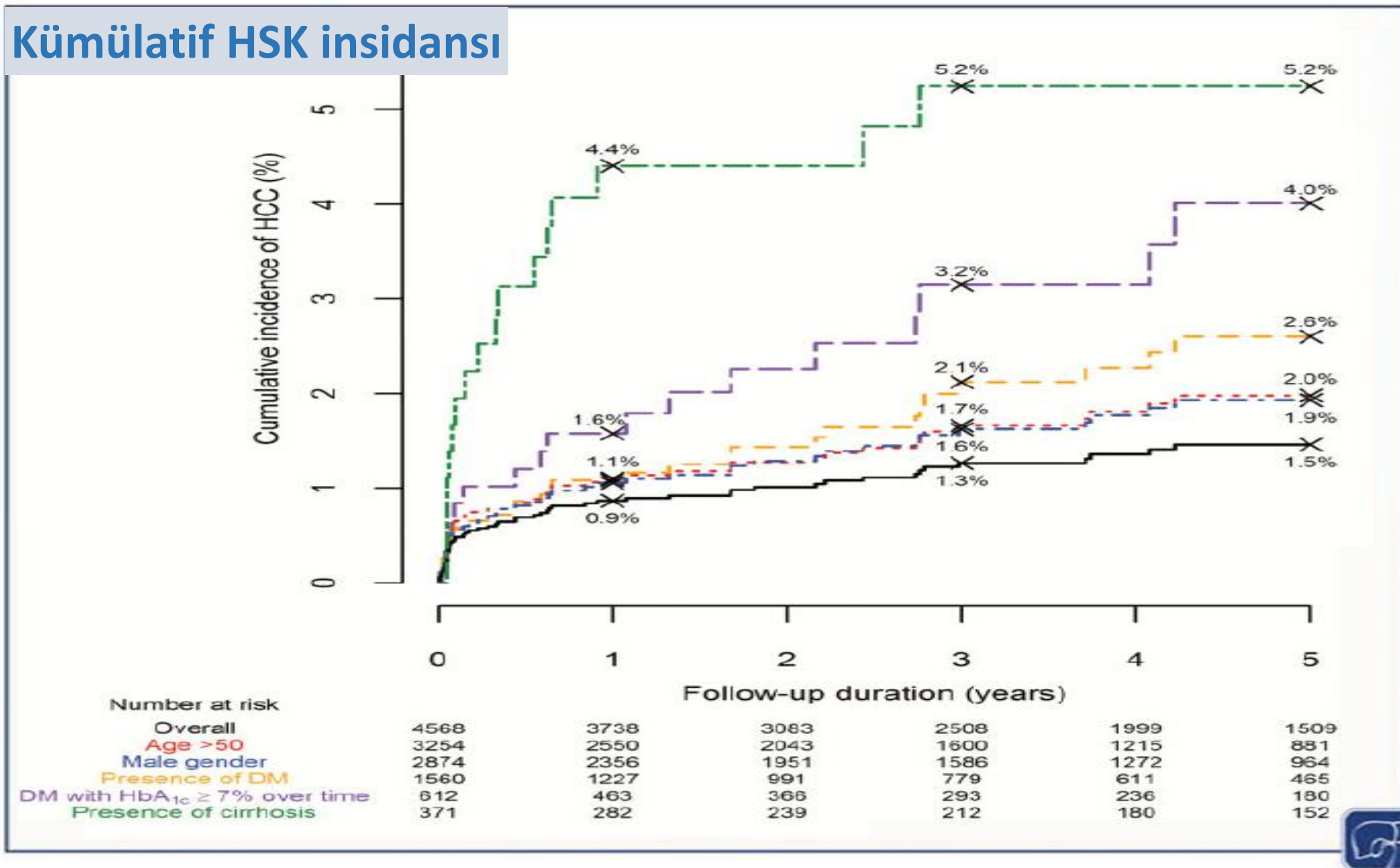


Fig. 2 Cumulative incidence rate of hepatocellular carcinoma (HCC) among different subgroups of patients after hepatitis B surface antigen (HBsAg) seroclearance. Abbreviations: DM, diabetes mellitus, HbA_{1c}, hemoglobin A_{1c}.

Tedavi gerekmeyenlerin izlemi

ÖNERİ	Kanıt düzeyi	Öneri düzeyi
En az 3-6 ayda bir kontrol <ul style="list-style-type: none">HBeAg-pozitif kronik HBV enfeksiyonu, yaş<30	II-2	1
En az 6-12 ayda bir kontrol <ul style="list-style-type: none">HBeAg-negatif kronik HBV enfeksiyonu ve serum HBV DNA <2,000 IU/ml	II-2	1
İlk yıl 3 ay sonra 6 ayda bir kontrol <ul style="list-style-type: none">HBeAg-negatif kronik HBV enfeksiyonu, serum HBV DNA \geq2,000 IU/ml	III	1

İNAKTİF HBsAg TAŞIYICILARINDA İZLEM NASIL OLMALIDIR?

Türkiye’de yaşayanlarda ALT normal değeri ile geniş çaplı çalışma sonuçları elde edilene kadar, ALT düzeyi için sınır değer olarak, çalışılan yöntemin referans aralıklarının kullanılması önerilir.

Kronik hepatit B’de HBV DNA düzeyi dalgalanma gösterebileceği için, HBV DNA düzeyinin tek ölçümü ile inaktif HBsAg taşıyıcısı tanısı konulmamalıdır. Hastalar ilk yıl 3 ay arayla ALT yönünden izlenmelidir. ALT seviyesi normal devam eden olgularda ise 6-12 ayda bir ALT düzeyi ölçülmelidir. İnaktif HBsAg taşıyıcılarında HBV DNA düzeyi 6-12 ay ara ile ölçülmelidir (1,3,9,10).

Transaminazlarda yükselme saptanırsa HBV-DNA bakılmalıdır ve hasta diğer karaciğer hastalıkları açısından değerlendirilmelidir (1,9,10).

Yüksek riskli bireylerde (ailede siroz ya da HSK öyküsü bulunması, endemik bölgede yaşama, erkek cinsiyet ve yaşı 40’den yukarı olması) 6 ayda bir AFP ve USG, düşük riskli bireylerde yılda bir önerilmektedir.

Olgu-1 Ne oldu?

- 39 yaş erkek hasta
- Tedavisiz izleminin 3.yılında
 - Hepatit serolojisi; HBsAg (+), Anti HBs (-), HBeAg (-), Anti HBe (+)
 - HBV DNA: 200-1000 IU/ml
 - KCFT normal düzeylerde
 - Hepatobiliyer USG: karaciğer parankimi homojen

Olgu-2

- 21 yaş, erkek hasta
- Tıp fakóltesi öğrencisi, 5. sınıf
- Aşılama için polikliniđe bařvurmuř
- Tetkik istenmiř
 - HBsAg (+)
 - Anti HBs (-)



Olgu-2

Anamnez

- Sigara kullanımı var
- Endoskopi, kolonoskopi, kan transfüzyonu, berberde traş olma, diş tedavisi, geçirilmiş cerrahi öyküsü yok
- **Anne kronik HBV enf nedeni ile tedavi alıyor**

Olgu-2

Hastanın tetkiklerinde;

- HBsAg (+), Anti HBs (-), HBeAg (+), Anti HBe (-)
- HBV DNA: 8×10^8 IU/ml
- AST:42, ALT:56
- Hepatobiliyer USG: karaciğer parankimi homojen

- Üç ay sonra ki kontrolde
 - HBsAg (+)
 - Anti HBs (-)
 - HBeAg (-)
 - Anti HBe (+)
 - HBV DNA: 8×10^8 IU/ml
 - AST:250, ALT:205

Olgu-2

- İstirahat ve yakın takip önerilerek takibe devam edildi;

Bir ay sonra

- HBsAg (+)
- Anti HBs (-)
- **HBeAg (+)**
- **Anti HBe (-)**
- **HBV DNA: 8×10^6 IU/ml**
- AST:120, ALT:100

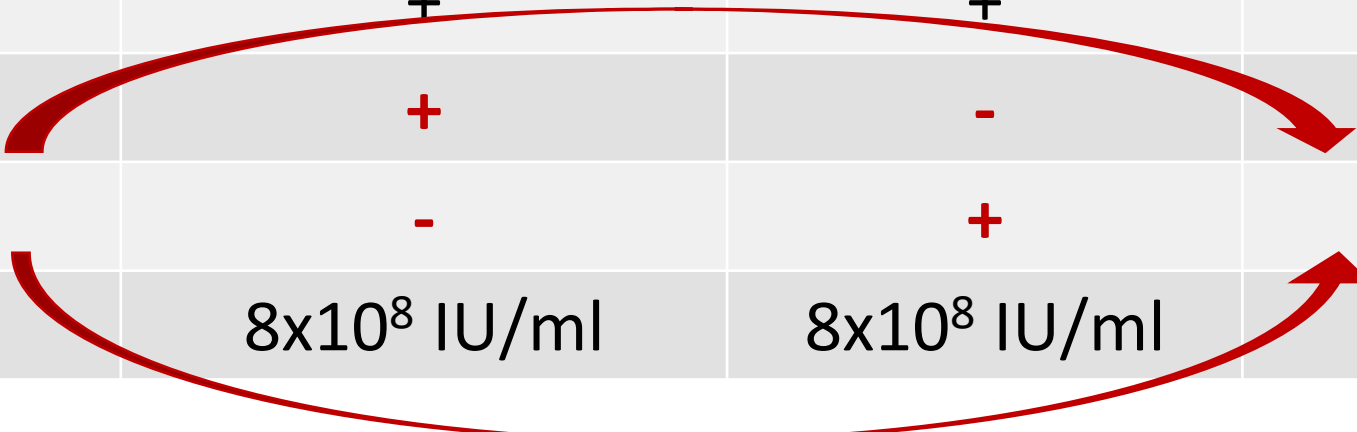
Tanı??

Tedavi??

Takip??

Olgu-2

	Başvuru anı	Üç ay sonra	Başvurudan 4 ay sonra
ALT	56	205	100
HBsAg	+	+	+
HBeAg	+	-	+
AntiHBe	-	+	-
HBV DNA	8×10^8 IU/ml	8×10^8 IU/ml	8×10^6 IU/ml



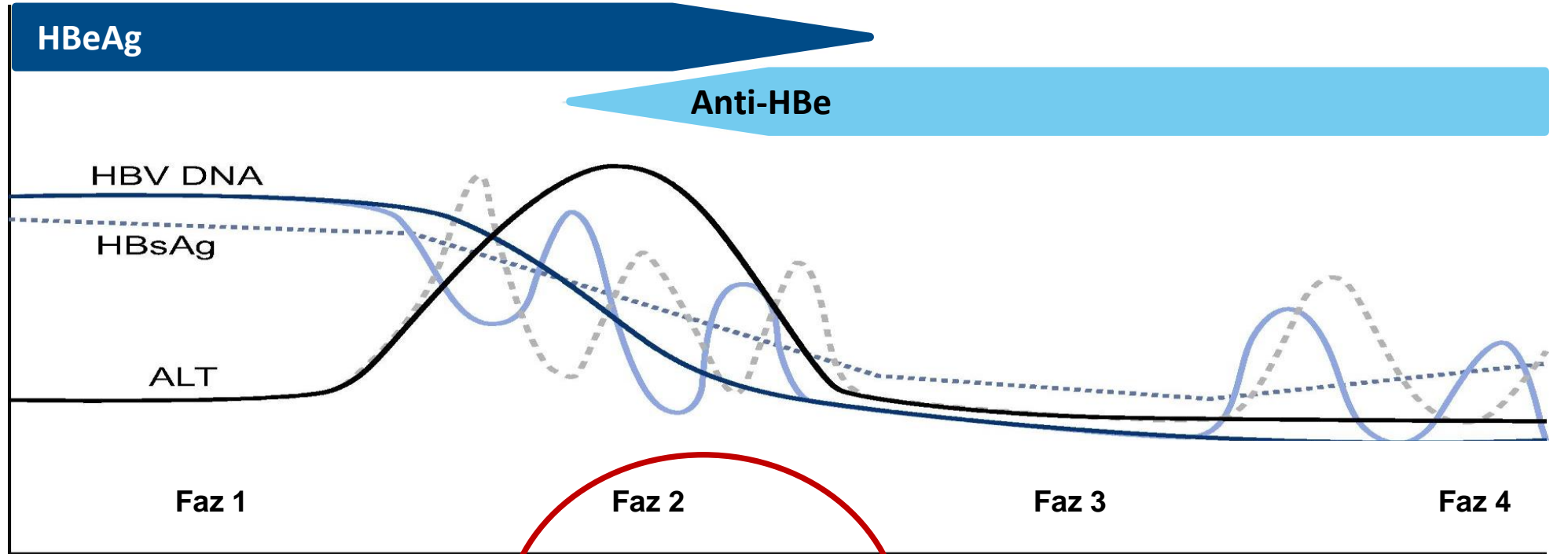
Kronik HBV Enfeksiyonunda İmmün Yanıt

- Doğal ve adaptif immün yanıtlar
- Kronik HBV enfeksiyonunda **periferik CD4⁺ T-hücresi ve CTL yanıtları zayıf !**
- Bu hücrelerin aracılık ettiği sitotoksisite, **karaciğer hasarına neden olacak kadar güçlü, ancak tüm hepatositlerden virüs ve cccDNA'yı yok edecek kadar güçlü değildir.**

Kronik HBV Enfeksiyonunda İmmün Yanıt

- **Konakçı genetik faktörleri;** HLA-DP alelleri, akut HBV enfeksiyonundan iyileşme ile ilişkilendirilmiştir.
- **Viral inokulum** da bağışıklık sistemini etkileyen faktörlerden!

HBV Enfeksiyonunda Evreler



Faz 1

Faz 2

Faz 3

Faz 4

HBeAg-pozitif
kronik
enfeksiyon

HBeAg-pozitif
kronik
hepatit

HBeAg-negatif
kronik
enfeksiyon

HBeAg-negatif
kronik hepatit

Eski terminoloji → *İmmün toleran*

İmmün klerens

İnaktif taşıyıcı

*Kronik hepatit
(reaktivasyon)*

Tedavi endikasyonları

3 kriterin kombinasyonu ile endikasyon kararı verilir

- HBV DNA, serum ALT ve KC hastalığının şiddeti

Öneriler

Tedavi edilmeli

HBeAg-pozitif veya -negatif KHB

- *HBV DNA >2,000 IU/ml, ALT >ULN ve/veya en az orta düzeyde karaciğer nekroenflamasyonu veya fibrozis*
- HBV DNA tespit edilebilir düzeyde olan (*ALT düzeyi ne olursa olsun*) sirotik hastalar
- HBV DNA >20,000 IU/mL ve ALT >2x ULN, histoloji ne olursa olsun

Tedavi edilebilir

- HBeAg-pozitif KHB (*Normal ALT ve yüksek HBV DNA*)
>30 yaş, histolojiden bağımsız olarak

Tedavi edilmesi düşünülebilir

Ailesinde HSK veya siroz hikayesi olan KHB hastaları

Tedavi hedefleri

- Siroz ve komplikasyonlarını önleyerek sağ kalımı ve yaşam kalitesini artırmak, HSK gelişimini önlemek
- Anneden çocuğa geçişi önlemek, ekstrahepatik komplikasyonları engellemek

Öneriler	Grade of evidence	Grade of recommendation
Esas sonlanım • HBV DNA'nın uzun dönem baskılanması	I	1
Değerli sonlanım • HBeAg-pozitif hastalarda HBeAg kaybının sağlanması(± anti-HBe serokonversiyonu)	II-1	1
Ek sonlanım • ALT normalizasyonu (biyokimyasal yanıt) [†]	II-1	1
Optimal sonlanım • HBsAg kaybı (± anti-HBs serokonversiyon) [‡]	II-1	1

*Often represents a partial immune control of the chronic HBV infection;
[†]Achieved in most patients with long-term suppression of HBV replication;
[‡]Indicates profound suppression of HBV replication and viral protein expression
 EASL CPG HBV. J Hepatol 2017;67:370-98

Tedavi seçenekleri

Uzun dönem yüksek genetik bariyerli potent bir oral antiviral (OAV)

Öneriler

Kantit düzeyi

Öneri düzeyi

Tedavi seçimi

- Yüksek genetik bariyerli potent bir OAV'nin uzun dönem kullanımı tedavi seçimi olmalıdır (Karaciğer hasarından bağımsız olarak)

I

1

Tercih edilmesi gereken tedaviler

- **Entekavir**
- **Tenofovir disoproksil fumarat veya**
- **Tenofovir alafenamid tek başına kullanılmalıdır**

I

1

Tavsiye edilmeyen OAV'ler

- Lamivudin
- Adefovir
- Telbivudin

I

1

Olgu-2

- İzlemin 5. ayında karaciğer iğne biyopsisi yapıldı; HAI 8, F 2
- **HBeAg pozitif kronik hepatit B !**
- ETV 0.5 mg/gün tedavi başlandı
- Tedavi altında KCFT normal, HBV DNA negatif olarak izlemde



Olgu-3

MK

52 y, kadın

Özgeçmiş:

1 yıl önce kolesistektomi öncesi preop
tetkiklerde **HBsAg:+**

Sigara/alkol:Ø

Transfüzyon/ameliyat öyküsü:Ø

Olgu-3

- HBsAg : (+)
- ALT : 96 U/l
- AST : 87 U/l
- HBeAg (-), Anti HBe (+)
- HBV DNA : 200.000 IU/ml
- Anti HDV (-), Anti HIV (-), Anti HCV (-)
- USG : Normal sınırlarda
- KC Biyopsisi: HAI: 5, Evre: 2

Natural history and assessment of patients with chronic HBV infection

HBV markers

HBsAg
HBeAg/anti-HBe
HBV DNA

Liver disease

Biochemical parameters: ALT
Fibrosis markers: non-invasive markers of fibrosis (elastography or biomarkers) or liver biopsy in selected cases

	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**	>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

Olgu-3

- HBsAg : (+)
- ALT : 96 U/l
- AST : 87 U/l
- HBeAg (-), Anti HBe (+)
- HBV DNA : 2×10^5 IU/ml
- Anti HDV (-), Anti HIV (-), Anti HCV (-)
- USG : Normal sınırlarda
- KC Biyopsisi: HAI: 5, Evre: 2

Tdf tedavisi
ile izlemde



**Tdf alanlarda
üre/kreatinin,
e-GFR, fosfat
kontrolü**

**İlk yıl her 3 ayda
bir, takiben 6
ayda bir**

Seven-Year Efficacy and Safety of Treatment with Tenofovir Disoproxil Fumarate for Chronic Hepatitis B Virus Infection

Maria Buti · Naoky Tsai · Joerg Petersen · Robert Flisiak · Selim Gurel ·
Zahary Krastev · Raul Aguilar Schall · John F. Flaherty · Eduardo B. Martins ·
Prista Charuworn · Kathryn M. Kitrinis · G. Mani Subramanian ·
Edward Gane · Patrick Marcellin

Randomize TDF veya Adefovir 48 hafta sonrasında açık etiket TDF ile toplam 8 yıla tamamlanması planlandı (384 hafta)

641 hasta

437 hasta 7 yılı tamamladı

- **HBV DNA kaybı: %99.3**
- **ALT normalizasyonu: %80**
- **HBeAg kaybı: %54.5**
- **HBeAg serokonversiyonu: %39.6**
- **HBsAg kaybı: HBeAg (+) lerde %11.8
HBeAg(-) lerde 1 hasta**

Table 1 Biochemical and virologic response to tenofovir disoproxil fumarate at year 7 (week 336)

	By HBeAg status		All
	HBeAg-negative ^a	HBeAg-positive ^b	
HBV DNA < 69 IU/mL [% (n/N)]			
LTE-TDF ^c	77.3 (269/348)	60.3 (149/247)	70.3 (418/595)
On treatment ^d	99.3 (271/273)	99.4 (159/160)	99.3 (430/433)
HBV DNA < 29 IU/mL [% (n/N)]			
LTE-TDF ^c	77.1 (269/349)	60.3 (149/247)	70.1(418/596)
On treatment ^d	99.3 (271/273)	99.4 (159/160)	99.3 (430/433)
ALT normalization [% (n/N)]			
LTE-TDF ^c	64.6 (210/325)	46.9 (113/241)	57.1 (323/566)
On treatment ^d	83.5 (213/255)	74.2 (115/155)	80.0 (328/410)
HBeAg loss [% (n/N)]	–	54.5 (84/154)	–
HBeAg seroconversion [% (n/N)]	–	39.6 (61/154)	–
HBsAg loss [K-M % (95 % CI)]	–	11.8 (8.1, 16.9)	–
HBsAg seroconversion [K-M % (95 % CI)]	–	9.7 (6.4, 14.6)	–

Seven-Year Efficacy and Safety of Treatment with Tenofovir Disoproxil Fumarate for Chronic Hepatitis B Virus Infection

Maria Buti · Naoky Tsai · Joerg Petersen · Robert Flisiak · Selim Gurel · Zahary Krastev · Raul Aguilar Schall · John F. Flaherty · Eduardo B. Martins · Prista Charuworn · Kathryn M. Kitrinis · G. Mani Subramanian · Edward Gane · Patrick Marcellin

Açık Etiket döneminde yan etki özeti

Parameter	By initial treatment assignment		All (N = 585)
	TDF–TDF (n = 389)	ADV–TDF (n = 196)	
Deaths [n (%)]	9 ^a (2.3)	3 ^b (1.5)	12 (2.1)
Study drug-related AE leading to drug discontinuation [n (%)]	2 (0.5)	1 (0.5)	3 (0.5)
Study drug-related serious AE [n (%)]	5 (1.3)	2 (1.0)	7 (1.2)
Study drug-related grade 3 or 4 AE [n (%)]	3 (0.8)	3 (1.5)	6 (1.0)
Renal impairment ^{c,d} [n (%)]			
Serum creatinine ≥ 0.5 mg/dL above baseline	6 (1.5)	4 (2.0)	10 (1.7)
Serum phosphate < 2 mg/dL	5 (1.3)	4 (2.0)	9 (1.5)
Creatinine clearance < 50 mL/min	3 (0.8)	3 (1.5)	6 (1.0)

Yapılan Kemik Mineral Dansitometrilerinde belirgin bir değişiklik saptanmadı

Ten-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B virus infection

Patrick Marcellin¹ | David K Wong² | William Sievert³ | Peter Buggisch⁴ | Jörg Petersen⁴ | Robert Flisiak⁵ | Michael Manns^{6,7} | Kelly Kaita⁸ | Zahari Krastev⁹ | Samuel S Lee¹⁰ | Andrea L Cathcart¹¹ | Gerald Crans¹¹ | Marjoleine Op den Brouw¹² | Belinda Jump¹¹ | Anuj Gaggar¹¹ | John Flaherty¹¹ | Maria Buti¹³

641 hasta

203 (%32) hasta 10 yılı tamamladı

- HBV DNA kaybı: **HBeAg(-): % 100**
HBeAg(+): %98
- ALT normalizasyonu: **HBeAg(-): % 83**
HBeAg(+): %78
- HBeAg kaybı: %52
- HBeAg serokonversiyonu: %27
- **HBsAg kaybı: %4**

	HBeAg status		
	HBeAg-negative ^b	HBeAg-positive ^c	All
HBV DNA <69 IU/mL, % (n/N)	100 (118/118)	97.5 (78/80)	99.0 (196/198)
HBV DNA <29 IU/mL, % (n/N)	100 (118/118)	97.5 (78/80)	99.0 (196/198)
ALT normalisation, % (n/N)	83.0 (88/106)	77.9 (60/77)	80.9 (148/183)
HBeAg loss, % (n/N)	-	52.2 (12/23)	52.2 (12/23)
HBeAg seroconversion, % (n/N)	-	27.3 (6/22)	27.3 (6/22)
HBsAg loss, % (n/N)	3.4 (4/117)	4.9 (4/81)	4.0 (8/198)

Ten-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B virus infection

Patrick Marcellin¹ | David K Wong² | William Sievert³ | Peter Buggisch⁴ | Jörg Petersen⁴ | Robert Flisiak⁵ | Michael Manns^{6,7} | Kelly Kaita⁸ | Zahari Krastev⁹ | Samuel S Lee¹⁰ | Andrea L Cathcart¹¹ | Gerald Crans¹¹ | Marjoleine Op den Brouw¹² | Belinda Jump¹¹ | Anuj Gaggar¹¹ | John Flaherty¹¹ | Maria Buti¹³

- Kreatininin başlangıçtan 0.5mg/dL yükselmesi: %2.2
- Kreatinin klerensin <50mL/min: %1.2
- KMD 4 ve 8. yıllar arasında biraz düşüş gösterdi.
- HSK : %2.9, bunların %70.6 sı hastalığın başında siroz tanılı

8. ve 10. yıl arasındaki izlemlerde TDF e bağlı yan etkiler açısından daha önceki yıllardan farklı bir oran bildirilmedi.

	By initial treatment assignment		All n = 585 ^a
	TDF-TDF n = 389	ADV-TDF n = 196	
Patients who discontinued because of AEs, n (%)	10 (2.6)	1 (0.5)	11 (1.9)
Study drug-related serious AEs, n (%)	5 (1.3)	2 (1.0)	7 (1.2)
Study drug-related Grade 3 or Grade 4 AEs, n (%)	3 (0.8)	3 (1.5)	6 (1.0)
Deaths, n (%)	13 (3.3)	5 (2.6)	18 (3.1)
Overall patients with HCC, n (%)	11 (2.8)	6 (3.1)	17 (2.9)
HCC patients with histological cirrhosis at baseline ^d , n (%)	5 (45.5)	4 (66.7)	12/17 (70.6)
HCC during OL Year 1, n	2	0	2
HCC during OL Year 2, n	4	0	4
HCC during OL Year 3, n	2	0	2
HCC during OL Year 4, n	2	2	4
HCC during OL Year 5, n	0	1	1
HCC during OL Year 6, n	1	1	2
HCC during OL Year 7, n	0	0	0
HCC during OL Year 8, n	0	0	0
HCC during OL Year 9, n	0	2	2
HCC during OL Year 10, n	0	0	0
Renal impairment, n (%)			
Serum creatinine increase of 0.5 mg/dL from baseline	9 (2.3)	4 (2.0)	13 (2.2)
Creatinine clearance <50 mL/min	4 (1.0)	3 (1.5)	7 (1.2)
Serum phosphate <2 mg/dL	6 (1.5)	4 (2.0)	10 (1.7)

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Comparison of the long-term efficacy between entecavir and tenofovir in treatment-naïve chronic hepatitis B patients



Ji Won Park^{1,2}, Kyeong Min Kwak^{3,4}, Sung Eun Kim¹, Myoung Kuk Jang⁵, Ki Tae Suk⁶, Dong Joon Kim⁶

Tedavi naiv KHB hastalarında uzun dönem tedavide ETV ve TDF etkinlik karşılaştırılması

- ✓ TDF ve ETV 3 yıllık tedavi sonucunda benzer etkinlik ve güvenilirliğe sahip
- ✓ HBV DNA düzeyi, HBeAg durumu ve **3. ay viral cevap** oranı uzun süreli tedavi etkinliğini belirleyici faktörler
- ✓ Özellikle «yüksek HBV DNA» lı HBeAg pozitif olanlarda **TDF daha etkin** olabilir
- ✓ İki grupta da **viral alevlenme** benzer oranda ve öncelikle tedavi uyumsuzluğuyla ilişkili
- ✓ **Yaşlı ve sirotik hastalar** viral cevaba bakılmaksızın **HSK** açısından izlenmeli

Table 2 Virologic, serologic and biochemical response at week 48

	Baseline	Week 24	Week 48	Total	P
Mean HBV DNA (log ₁₀ IU/mL)	6.61	1.72	1.49	5.12↓	0.559
ETV (n = 105)	6.56	1.80	1.55	5.01↓	
TDF (n = 105)	6.66	1.64	1.44	5.22↓	
HBV DNA negativity by PCR				161 (76.7%)	0.192
ETV (n = 105)		58 (55.2%)	76 (72.4%)		
TDF (n = 105)		56 (53.3%)	85 (81.0%)		
HBeAg loss/seroconversion				18 (14.9%)	0.452
ETV (n = 58)			7 (12.1%)		
TDF (n = 63)			11 (17.5%)		
Biochemical response				150 (81.5%)	0.647
ETV (n = 92)			77 (83.7%)		
TDF (n = 92)			73 (79.3%)		

TDF alan hastalarda böbrek fonksiyonlarını takip etmek için;

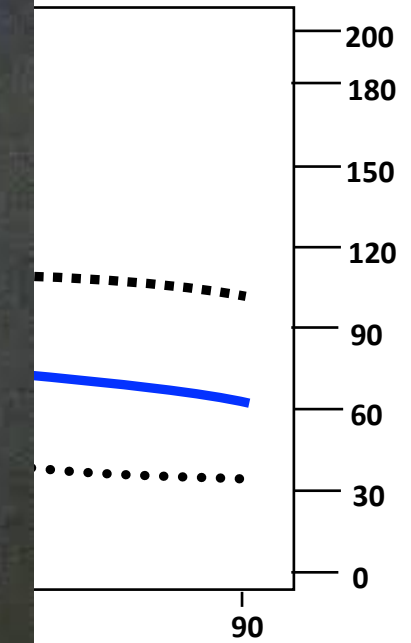
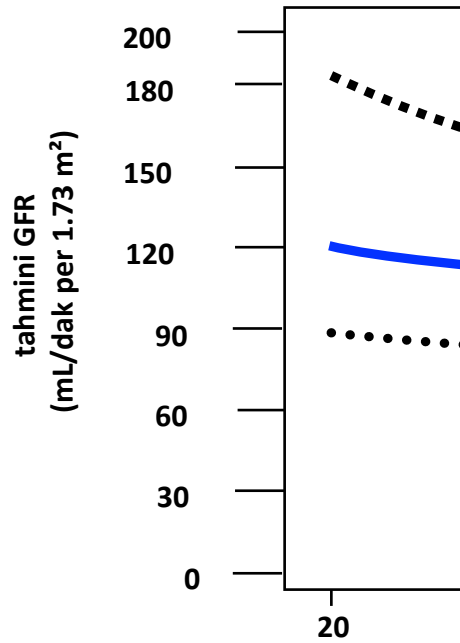
- Kan basıncı
- Glomerüler filtrasyon oranı hesaplanır
- İdrar tahlili
- Serum elektrolit seviyeleri
- Hb, PTH vs

Yaşlanma ile

Yaşlı hastalarda y
40 yaşından sonra

na olur.

m² azalma olur



for Chronic Kidney Disease. Am J Kidney Dis 2002

Olgu-3

Tdf tedavisinin 7.yılında;

- KCFT normal, HBV DNA negatif olarak izlemde
 - Ancak hipofosfatemi !
 - **Ca:** 9,1 mg/dl, **P:** 1,7 mg/dl
 - **25-hidroksi vit-D:** 28 ng/ml **PTH:** 56 pg/ml
- **Kemik dansitometresi:** L1-L4 T skoru: -2,2 osteopeni
- **Endokrinoloji konsültasyonu:** Fosfor replasmanı, diyet, kalsiyum + D vitamini başlandı.

WHO'nun KMY değerlerine göre osteoporoz tanımı

Sınıflama	KMY	T skoru
Normal	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 1 SD altında ya da üzerinde olmak	-1 ve zeri
Düşük kemik kütlesi (Osteopeni)	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 1.0 ve 2.5 SD altında olmak	-1 ile -2.5 arası
Osteoporoz	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 2.5 SD ya da daha fazla altında olmak	-2.5 ya da daha düşük
Ciddi ya da yerleřmiř osteoporoz	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 2.5 SD ya da daha fazla altında olmak ve eşlik eden frajilite kırığı	-2.5 ya da daha düşük ve bir ya da daha çok kırık

Fosfatın Önemi

- Tüm hücreler için yapısal bir molekül
- Ko-enzim ya da ikincil haberci olarak vücutta çok önemli görevlere sahip
- Malabsorbsiyon, D vit eksikliği, uzun süreli kusma, glukokortikoid fazlalığı, hiperparatiroidizm; antiasit, tiazid grubu diüretik ve fosfat bağlayıcı ajan kullanımı en önemli hipofosfatemide sebepleri
- Klinik genelde asemptomatik, derin hipofosfatemide kemik ağrıları, gastrointestinal ve nörolojik semptomlar görülebilir.
- Hipofosfatemide tedavisinde bir yandan fosfat replasmanı yaparken bir yandan da etiyolojik faktör tespit edilip ortadan kaldırılmalıdır.

Olgu-3

- Hipofosfatemisi ve osteopeni nedeni ile;

Tdf  ETV

Original Article

Application of EASL 2017 criteria for switching hepatitis B patients from tenofovir disoproxil to entecavir or tenofovir alafenamide

Luisa Roade^{a,b,1}, Alessandro Loglio^{c,1}, Marta Borghi^c, Mar Riveiro-Barciela^{a,b}, Roberta Soffredini^c, Floriana Facchetti^c, Dhanai di Paolo^c, David Tabernero^{b,d}, Giovanna Lunghi^e, Rafael Esteban^{a,b}, Maria Buti^{a,b,*}, Pietro Lampertico^{c,f}

- EASL 2017; TDF tedavisi almakta iken yan etki gelişme ihtimali yüksek olan hastalar;
 - ≥ 60 yaş,
 - Var olan kemik patolojileri (stres kırıkları, uzun süreli steroid kullanımı, osteoporoz)
 - Böbrek patolojisi bulguları
 - eGFR < 60 mL/dak/1.73 m², dipstick test ile orta düzeyde proteinüri, albuminüri, serum fosfat < 2.5 mmol/L veya hemodiyaliz

**ETV / TAF
düşünülmeli!**



ELSEVIER

Original Article

Application of EASL 2017 criteria for switching hepatitis B patients from tenofovir disoproxil to entecavir or tenofovir alafenamide

Amaç: Gerçek yaşam ortamında bir tedavi değişikliğinden fayda görecek hasta sayısı tahmini

- 565 hasta çalışmaya dahil edilmiş; 62 (18–91) yaş, %75 erkek hasta, %92 HBeAg-neg, %40 sirotik
- Hastaların %55'i >60 yaş ve yaş kriterini karşılıyor
 - Daha ileri yaştaki hastalarda siroz oranı daha yüksek (%51'e karşılık %26, $p=0.001$), KV hastalık ve renal yetmezlik daha yüksek oranda.
- Hastaların %36'sı renal kriterleri (özellikle NA deneyimli hastalarda %35'e karşılık %21, $p=0.001$) karşılıyor; %17'si kemik hastalığına sahip
- %66'sı en az bir kriteri (%71 eğer NA-deneyimli ise)
- %28 yaş ve renal kriteri
- %8 üç kriterin hepsini karşılıyor

Original Article

Application of EASL 2017 criteria for switching hepatitis B patients from tenofovir disoproxil to entecavir or tenofovir alafenamide



Uzun süreli Tdf alan hastaların yaklaşık üçte ikisi, EASL önerilerine göre ETV veya TAF değişimi için adaydır.

Tdf ETV Tedavisine Geçiř ?

TDF ilişkili glomerüler ve/veya tübüler disfonksiyon gelişen hastalarda ETV tedavisinin etkinlik ve güvenilirliği

Vigano M et al. Liver Int 2019

- 103 TDF-tedavisi alan KHB hastası; 64 yaş, %83 erkek, %49 sirotik, %98 saptanamaz HBV DNA, %47 LAM-R, %71'i öncesinde ADV kullanan hastalar
- ETV tedavisine geçilme nedenleri;
 - 29 hasta (%28) $GFR_{MDRD} < 60$ mL/dak,
 - 37 hasta (%36) kan fosfat düzeyleri < 2.5 mg/dL
 - 37 (%36) her iki sebeple

Tdf ETV Tedavisine Geçiř ?

- ETV tedavisinin 46 (4-115) ayında bütün hastalarda BFT düzelmesi: kreatinin 1.30-1.10 mg/dL ($P < 0.0001$), $eGFR_{MDRD}$ 54'ten 65 mL/min ($P = 0.002$), P 2.2'den 2.6 mg/dL ($P < 0.0001$) ve maksimum tübüler fosfat reabsorpsiyonu ($TmPO_4/eGFR$) 0.47'den 0.62 mmol/L ($P < 0.0001$)'ye artış
- Hastaların %52'sinde $eGFR_{MDRD}$ düzelmesi, %35'inde fosfor düzeyinde normalleşme, %22'sinde her iki parametrede de düzelme saptanmış
- Viral supresyon LAM-R olan 5 hasta dışında devam etmiş
- 5-yıllık kümülatif ETV-R LAM naive hastalarda %0, LAM-R hastalarda %11 saptanmış ($P = 0.018$)

Sonuç; ETV uzun süreli TDF tedavisi altında renal disfonksiyon gelişmesi durumunda güvenilir ve etkin tedavi stratejisidir.

Olgu 4

- M.E, 35 y, kadın hasta
- Hipertansif KBY, 10 yıldır diyalize giriyor
- Hastanın bilinen geçirilmiş hepatit öyküsü yok, ailede hepatit öyküsü olan yok
- Hepatit B aşılama öyküsü şüpheli



Olgu 4

Nakil öncesi hazırlık işlemleri sırasında istenen tetkikleri:

- HBsAg (-) Anti-HBs (-)
- Anti-HCV (-)
- Anti-HIV (-)
- Anti HAV IgG (+)

Olgu 4

- BK: 6200 Hgb 13.8 PLT 172.000
- PT: 10.2 APTT: 31.3 INR: 0.8
- Üre: 98 Kreatinin: 8.5
- AST: 19 ALT 21 ALP 126 GGT: 16
- T.bil: 0.25 D.bil 0.09
- T.protein: 5.4 Albumin: 3.18

Enfeksiyon Hastalıkları konsültasyonunda:

- Hastanın nakil öncesi istenen tetkiklerine ek olarak anti-HBc ve ek bazı diğer tetkiklerin yapılması sonucunda transplantasyon konseyinde konuşulması planlandı

- Hasta yaklaşık 1 yıl sonra halsizlik, bulantı ve sarılık şikayetiyle hastanemize tekrar başvurdu
- FM bulguları normal

Aynı gün:

- BK: 4400 Hgb 11.7 PLT 142.000
- **AST 587 ALT 953 ALP 332 GGT 268**
- **T.bil 7.7 D.bil: 4.3** T.protein : 5.1 Albümin: 3.3

- Hastanın öyküsü: Kadavradan nakil eşleşmesinin tutması üzerine hastaya dış merkezde özel bir hastanede acil bir şekilde böbrek nakli yapıldığı öğrenildi
- Hastaya nakil sonrası:
 - Prednisolone 1 gr pulse sonrası 20 mg/gün,
 - Tacrolimus
 - Mikofenolik asit

- Arada hastanemizde kontrolü yok
- Ancak daha önce istenen anti-HBc testinin pozitif olduğu görüldü

Tekrarlanan seroloji

- **HBs Ag (+)** Anti HBs (-) HBeAg (-) **Anti HBe(+)**
- Anti-HBc Ig M (-) **Anti-HBc IgG (+)**
- Anti-HCV (-) Anti HDV (-)
- **HBV DNA 10^7 IU/ml**

Hasta HBV reaktivasyonu düşünülerek kliniğimize yatırıldı

- **ETV** 0.5 mg 1x1 başlandı
- ALT ve AST değerleri 4. ay sonunda normal düzeylere indi
- HBV DNA tedavinin 6. ayında negatif saptandı
- Hasta hala takipte ve ETV kullanıyor

HBV Enfeksiyonunda Evreler

Kronik HBV	HBeAg pozitif		HBeAg negatif		
	Faz 1	Faz 2	Faz 3	Faz 4	Faz 5
Kronik HBV enfeksiyonu	Kronik HBV enfeksiyonu	Kronik hepatit B	Kronik HBV enfeksiyonu	Kronik hepatit B	İyileşmiş HBV enfeksiyonu
HBsAg	Yüksek	Yüksek /intermediate	Düşük	Intermediate	Negatif
HBeAg	Pozitif	Pozitif	Negatif	Negatif	Negatif
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	Yükselmiş	Normal	Yükselmiş [†]	Normal
Kc hasarı	Yok/ çok az	Orta/ağır	Yok	Orta/ağır	Yok [§]
Eski terminoloji	immün toleran	immün klerens	inaktif taşıyıcı	Kronik hepatit (reaktivasyon)	HBsAg negatif/anti-HBc pozitif

* HBV DNA 2,000- 20,000 IU/mL, asemptomatik

† Aralıklı ya da kalıcı olarak

‡ cccDNA karaciğerde saptanır;

§ HBsAg kaybindan sonra siroz varsa HSK riski vardır.

HBV Enfeksiyonunda Evreler

- Faz 5: HBsAg-negatif faz, HBsAg'ye (anti-HBs) karşı saptanabilir antikorlar olsun veya olmasın, serum negatif HBsAg ve pozitif HBcAg antikorları (anti-HBc) ile karakterize edilir.
- “Gizli/okult HBV enfeksiyonu”
- Bu fazdaki hastaların ALT değerleri normaldir ve her zaman olmasa da genellikle saptanamayan serum HBV DNA'sı vardır.
- HBV DNA (cccDNA) karaciğerde sıklıkla tespit edilebilir.
- Siroz başlangıcından önceki HBsAg kaybı, minimal siroz, HSK riski ve hayatta kalmada bir iyileşme ile ilişkilidir. Ancak **siroz, HBsAg kaybından önce gelişmişse, hastalar HSK riski altında kalır, sürveyansına devam edilmelidir.**
- İmmünosupresyon, bu hastalarda HBV reaktivasyonuna yol açabilir.

Postransplant HBV Reaktivasyonu

- Geçirilmiş HBV enfeksiyonunda daha düşük olmakla birlikte HBV reaktivasyon riski vardır

The “true love” principle - once HBV, forever HBV ?!



Özel hasta grupları: Diyaliz veya böbrek transplant grupları

Öneriler	Kanıt düzeyi	Öneri düzeyi
Tüm diyaliz ve böbrek nakli alıcıları HBV enfeksiyonunun göstergeleri açısından mutlaka taranmalıdır	II-2	1
HBsAg-pozitif olan ve tedavi ihtiyacı bulunan diyaliz hastaları ETV veya TAF kullanmalıdır	II-2	1
Tüm HBsAg-pozitif böbrek nakli alıcıları profilaksi veya tedavi amacıyla ETV veya TAF kullanmalıdır	II-2	1
HBsAg-negatif, anti-HBc-pozitif hastalar HBV enfeksiyonu açısından böbrek nakli sonrası izlenmelidir	III	1

Viral hepatitis: Guidelines by the American Society of Transplantation Infectious Disease Community of Practice

Helen Te¹ | Karen Doucette²

- HBsAg + renal tx alıcılarında antiviral profilaksi verilmediğinde reaktivasyon riski %50-%94.
- HSK açısından takip unutulmamalı!

Viral hepatitis: Guidelines by the American Society of Transplantation Infectious Disease Community of Practice

Helen Te¹ | Karen Doucette²

- Solid organ nakil adayları HBV enfeksiyonu açısından mutlaka değerlendirilmeli.
 - Virolojik değerlendirme
 - KC hastalığının şiddeti
- Potent NA (TDF, TAF, ETV) (güçlü öneri)
- Tedavi süresi belirsiz

Risk derecesi	HBsAg +/anti-HBc+	HBsAg -/anti-HBc+*	Öneri
Yüksek risk (HBVr >%10)	B hücre depleasyonu yapan ajanlar (rituximab, ofatumumab) Antrasiklin deriveleri (doxorubicin, epirubicin) Orta (10–20 mg/gün) veya yüksek doz prednizon (>20 mg/gün) 4 hafta	B hücre depleasyonu yapan ajanlar (rituximab, ofatumumab)	Profilaksi
Orta risk (HBVr % 1-10)	TNF-alfa tedavisi (etanercept, adalimumab, certolizumab, infliximab) Sitokin veya integrin inhibitörleri (abatcept, ustekinumab, natalizumab, vedolizumab) Tirozin kinaz inhibitörleri (imatinib, nilotinib) Düşük doz steroid (<10 mg/gün prednisone), 4 haftalık tedavi	TNF-alfa tedavisi (etanercept, adalimumab, certolizumab, infliximab) Sitokin veya integrin inhibitörleri (abatcept, ustekinumab, natalizumab, vedolizumab) Tirozin kinaz inhibitörleri (imatinib, nilotinib) Orta doz (10–20 mg/gün) veya yüksek doz prednizon (>20 mg/gün) 4 hafta Antrasiklin deriveleri (doxorubicin, epirubicin)	Profilaksi Preemptif
Düşük risk (HBVr < %1)	İmmüsupresif ajanlar (azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexate) İntra-artiküler kortikosteroidler 1 hafta süreli herhangi bir dozda oral steroid tedavisi	İmmüsupresif ajanlar (azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexate) İntra-artiküler kortikosteroidler 1 hafta süreli herhangi bir dozda oral steroid tedavisi Düşük doz 4 haftalık steroid (<10 mg prednison)	Profilaksiye gerek yok

Hangi Oral Antiviral

Entekavir

- GFR artışa neden olmuyor
- LAM deneyimli hastalarda ilk seçenek değil

Tenofovir

- Nefrotoksisite riski
- LAM veya diğer NA-dirençli böbrek nakil hastalarında ilk seçenek

Böbrek fonksiyonlarına göre doz ayarı yapılmalı

ÖZET

- Hastalık dinamik süreçlere sahip
- İnaktif taşıyıcılık durumuna dikkat!
- Oral antiviral tedaviler viral replikasyonu durdurabilmekte ve karaciğer ile ilişkili komplikasyonları azaltmakta ve sağkalımı belirgin olarak arttırmaktadır.

Değişen hasta özellikleri ! Dinamik süreç!



Yaş 20 30 40 50 60 70+

Uzun süreli HBV tedavisi = Tedavi süresince yaşlanan hastalar

KVH riski
Komorbiditeler
Eş zamanlı tedaviler
Alkol
Hastalığın şiddetlenmesi

Wild S, et al. Diabetes Care 2004;27:1047-53.

Cooney D, et al. Clin Geriatric Med 2009;25:221-33.

Mota A, et al. Alcohol 2010;44:149-56. 5. Eigenbrodt ML, et al. Am J Epidemiol 2001;153:1102-11.

Mohammadi M, et al. Virology Journal 2009;6:202

Evans JL et al. Drug Alcohol Dependence 2009;101:152-7.

Galai N, et al. Am J Epidemiol. 2003;158:695-704.

ÖZET

- Bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımları
- Hasta özelinde karar !





Çözülmemiş

- HBeAg (+) kronik hastalıkların tedavisi ne zaman başlanmalı?
- NA ile tedavi ne zaman başlanmalı?
- Uzun süreli tedavi ne zaman başlanmalı?
- Uzun süreli tedavi ne zaman başlanmalı?
- Sınırlı süreli ve...

KRONİK HEPATİTLERDE
SORUNLU ALANLAR VE
KARŞILANMAMIŞ İHTİYAÇLAR
SİMPOZYUMU

Ürün yerleştirme vardır!

Yan ihtiyaçlar

- Tedaviye ne zaman başlanmalı?
- Tedavi kuralları
- Tedavi nasıl yapılmalı?
- Tedavi ne zaman başlanmalı?

Teşekkürler