

ANTİVİRAL TEDAVİSİ KESİLEN KRONİK HEPATİT B HASTALARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Elif Uçan Doruk, [Nazlım Aktuğ Demir](#), Şua Sümer, Memduha Aydın, Muhammed Tuğrul Ergün, Onur Ural

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı



Amaç

- Takiplerinde relaps, komplikasyon ve tedaviye yeniden başlama oranları
- Relaps ve HBsAg kaybına etkili faktörlerin değerlendirilmesi
- Uzun süreli ilaç kullanımının, ilaç kesilmesinin veya tedavisiz takibin; depresyon, anksiyete düzeyleri ve yaşam kalitesi üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Çalışmaya Alınma Kriterleri

- 1- **En az 3 yıldır tedavi alıyor olmak, en az 2 yıldır, 3-6 aylık periyotlarla bakılan HBV DNA düzeyi saptanamaz düzeyde ve ALT düzeyleri normal aralıkta olmak**
- 2- 18 yaş ve üzerinde olmak
- 3-Gebe olmamak
- 4- HBV-HCV, HBV-HDV ve HBV-HIV koenfeksiyonu olmamak
- 5- İmmunosüpresif hastalığı olmamak ve/veya immunosüpresif tedavi almamak
- 6- Knodell evrelemesine göre evre 0-1-2-3 fibrozis olmak
- 7- **Ailede siroz ve hepatosellüler kanser öyküsü olmaması**
- 8- **Antiviral tedaviyi bırakmayı istemek**
- 9- **Düzenli takibe gelebilmek**

Verilerin Elde Edilmesi

- 134 hasta
- Hastalarla 10'ar kişilik gruplar toplantı
- **75 hasta** çalışmamıza dahil edildi.
- Hastalardan tedavi kesilmeden önce gönüllü aydınlatılmış onam formu alındı.
- Tedavi kesildikten sonra ilk 3 ay 15 gün daha sonra 3,6.,9.,12. ve 18 .aylarda değerlendirildi.
- Takiplerinde tetkikleri istendi ve anksiyete-depresyon-yaşam kalitesi anketi uygulandı.
- Tedavi kesiminin aynı EH hekimi tarafından ilk günü ve 1. yılında rutin fizik muayeneleri aynı psikiyatri hekimi tarafından psikiyatrik muayeneleri yapıldı.

Relaps Kabul Edilme Kriterleri

- 1) İki ardışık testte ALT > normalin üst sınırında olması, saptanmayan HBV DNA'nın saptanabilir olması ve iki test arasında 1 log ve üzerinde artış göstermesi
- 2) Semptom varlığına bakılmaksızın iki ardışık testte ALT > ;10 x ULN olması HBV DNA'nın saptanabilir olması ve tetkikler arasında 1 log ve üzerinde artış göstermesi
- 3) 4 haftadan uzun süre ALT > ;5 x ULN ve \leq 10 x ULN olması HBV DNA'nın saptanabilir olması ve tetkikler arasında 1 log ve üzerinde artış göstermesi
- 4) 12 haftadan uzun süre ALT > ;2 x ULN ve \leq 5 x ULN olup, HBV DNA'nın saptanabilir olması ve tetkikler arasında 1 log ve üzerinde artış göstermesi
- 5) INR artışı veya bilirubin artışı ile birlikte ALT yüksekliği olması

18. AY BULGULARIMIZ

19 HASTAYA
TEKRAR
TEDAVİ
BAŞLANDI

15 HASTA
FARKLI
ZAMANLARDA
RELAPS KABUL
EDİLDİ

56 HASTANIN
TEDAVİSİZ
İZLEMİ
DEVAM
EDİYOR

4 HASTA KENDİ
İSTEĞİ İLE
TEDAVİ
BAŞLADI

6 HASTADA FONKSİYONEL
KÜR KABUL EDİLEN HBSAG
NEGATİFLEŞMESİ
GERÇEKLEŞTİ.

Kendi isteği ile tedavi başlanan 4 hasta çalışma dışında bırakılarak **71 hasta ile analize devam edildi.**

- **Grup 1:** Relaps yapmayan yeniden tedavi başlanmayan HBsAg negatifleşmeyen grup **50** hasta

Grup 2: Relaps yapmayan yeniden tedavi başlanmayan HBsAg negatifleşen grup **6** hasta

Grup 3: Relaps yapan yeniden tedavi başlanan **15** hasta

Relaps Yapan Hastalar (Grup 3) ile Yapmayan Hastalar (Grup 1 ve Grup 2) Karşılaştırıldığında

- Relaps yapan hastaların yaşı $55,8 \pm 10,1$, relaps yapmayan hastaların yaşı $49,6 \pm 10,2$ di ve relaps yapan hastaların yaşı yapmayanlardan anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,042$).
- Relaps ile HT varlığı arasında istatistiksel farklılık tespit edildi.
- HT'si olmayanlarda tekrar tedavi başlanmaması anlamlı derecede yüksekti ($p=0,010$).

Tekrar tedavi başlandı mı		Evet n(%)	Hayır	p değeri/ Kikare değeri
Yaş	18-44 yaş	2(%8,3)	22(%91,7)	0,158
	45-64 yaş	11(%26,8)	30(%73,2)	3,69
	65 yaş ve üstü	2(%33,3)	4(%66,7)	0,042

Tekrar tedavi başlandı mı		Evet n(%)	Hayır	p değeri/ Kikare değeri
Ek hastalık	Yok	6(%15,8)	32(%84,2)	0,237
	Var	9(%27,3)	24(%72,7)	1,39
DM	Yok	12(%18,8)	52(%81,3)	0,138
	Var	3(%42,9)	4(%57,1)	2,20
HT	Yok	8(%14,0)	49(%86,0)	0,010
	Var	7(%50,0)	7(%50,0)	6,70
Hiperlipidemi	Yok	14(%20,6)	54(%79,4)	0,597
	Var	1(%33,3)	2(%66,7)	0,28
KAH	Yok	14(%20,3)	55(%79,7)	0,310
	Var	1(%50,0)	1(%50,0)	1,03
Osteoporoz	Yok	3(%18,8)	13(%81,3)	0,966
	Var	5(%21,7)	18(%78,3)	0,07
	Bilinmiyor	7(%21,9)	25(%78,1)	
Diğer	Yok	9(%18,4)	40(%81,6)	0,395
	Var	6(%27,3)	16(%72,7)	0,72

- Psikiyatri dışı ek tıbbi ilaç kullanan hastalarda relaps anlamlı olarak daha fazla idi($p=0,014$).
- Psikiyatrik hastalık tanı öyküsü, şimdi ve geçmişte psikiyatrik ilaç kullanımı, tedaviyi bırakma kaygısı ile relaps arasında farklılık tespit edilmedi.

Tekrar tedavi başlandı mı		Evet n(%)	Hayır	p değeri/ Kikare değeri
Psikiyatrik Tanı öyküsü	Yok	14(%23,7)	45(%76,3)	0,234
	Var	1(%8,3)	1191,7v	1,41
Şimdi psikiyatrik ilaç kullanımı	Yok	15(%21,7)	54(%78,3)	0,458
	Var	-	2(%100,0)	0,55
Geçmişte psikiyatrik ilaç kullanımı	Yok	15(%25,0)	45(%75,0)	0,143
	Var	-	11(%100,0)	2,14
Ek tıbbi ilaç kullanımı (psikiyatrik dışı)	Yok	5(%11,1)	40(%89,9)	0,014
	Var	10(%38,5)	16(%61,5)	7,39
Tedaviyi bırakma kaygısı	Yok	12(%23,1)	40(%76,9)	0,505
	Var	3(%15,8)	16(%84,2)	0,44



- İlk tedavi başlanılan dönemdeki ALT, AST ve HAİ değerleri relaps yapan hastalarda daha yüksek bulunsa da farklılık belirlenmedi.
- Hastalık evresi ve relaps arasında farklılık gözlenmedi.
- Relaps yapan ve yapmayan hastalarda tedavi süreleri, AST/ALT normalizasyon süreleri ve saptanamayan HBV DNA süreleri benzer olarak bulundu.
- İlk tedavi başlanılan dönemdeki HBV DNA değeri relaps olanlarda olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek tespit edildi (p=0,001).

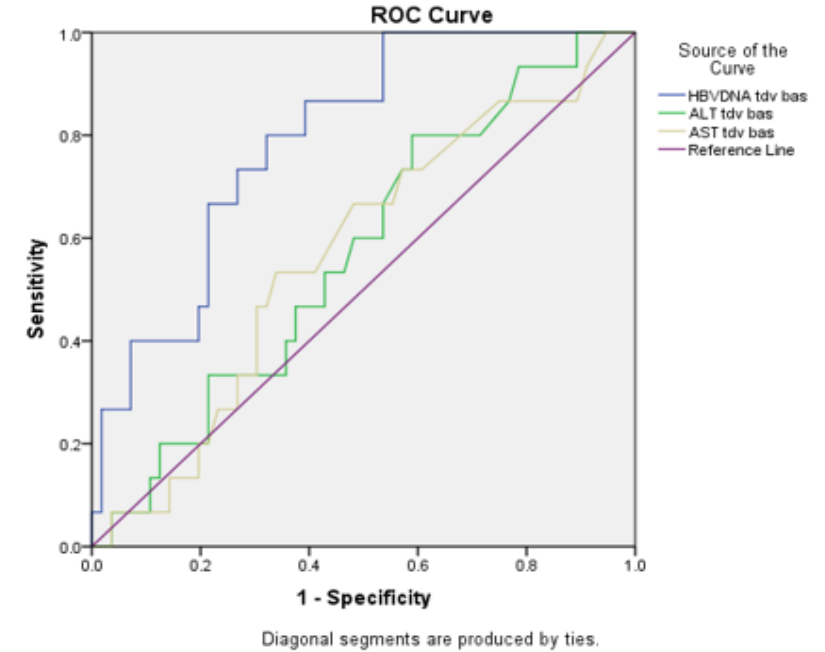
Tedavi başlama dönemi		Tekrar tedavi başlandı mı		p değeri/ Kikare değeri
		Evet n(%)	Hayır	
HBVDNA	2001-20000	-	17(%100,0)	0,012
	20001-200000	3(%15,0)	17(%85,0)	10,98
	200001- 1000000	3(%23,1)	10(%76,9)	
	10000001 üstü	9(%42,9)	12(%57,1)	
ALT	0-40	7(%18,9)	30(%81,1)	0,874
	41-200	7(%24,1)	22(%75,9)	0,270
	201-400	1(%20,0)	4(%80,0)	
AST	0-40	8(%17,0)	39(%83,0)	0,236
	41-200	7(%29,2)	17(%70,8)	1,40
HAİ	0-6	7(%16,7)	35(%83,3)	0,268
	7-13	8(%27,6)	21(%72,4)	1,22

- İlk NA tedavisi başlanılan dönemde ki HBV DNA düzeyi 2001- 20.000 arasında olan katılımcılarda anlamlı şekilde relaps görülmemiştir(p=0.012).

Relaps görülen grupta ilk tedavi başlanılan dönemde HBV DNA değeri 2×10^5 IU/mL değeri altında hasta yoktu ve 1.000.000 IU/mL üstü hasta daha yüksek oranda saptanmıştır.

- Relaps yapan hastalarda NA tedavisine başlanılan dönemdeki ilk HBV DNA için relaps açısından anlamlılık tespit edilen cut off değeri 280.691 IU/mL olarak belirlendi.
- Cut off değerinin sensitivitesi %80,0, spesifitesi %67,9 olarak bulundu(p=0,001).
- ALT ve AST değeri için relaps açısından cut off değeri belirlenemedi.

ROC	Cut off	Sensitivite	Spesifite	PPD	NPD	AUC	p değeri
ALT	30	%80	%41,1	%26,7	%88,5	%57,2	0,394
AST	27	%73,3	%42,8	%25,6	%85,7	%57,0	0,727
HBVDNA	280691	%80,0	%67,8	%40,0	%92,6	%79,4	0,001



Relaps İçin Yapılan Lojistik Regresyon Analizinde Relaps İle İlişki Değişkenler Değerlendirildiğinde;

➤ Relapsın;

- HT olan hastalarda 28 kat
- Tedavi kesimi sonrası 1. ay HBV DNA'sı 2001-20.000 IU/ml arasında olanlarda 427 kat daha fazla görüldüğü tespit edildi.

	Odds ratio(%95CI)	p değeri
Yaş	0,98(0,86-1,12)	0,826
Ek hastalık	3,24(0,23-44,30)	0,378
DM	0,89(0,06-13,03)	0,935
HT	28,04(3,12-252,02)	0,003
İş durumu	0,12(0,01-2,01)	0,146
Ek tıbbi ilaç kullanımı	6,90(0,64-73,93)	0,110
HAI	2,51(0,07-81,41)	0,612
Aldığı tedavi	1,95(0,24-15,28)	0,429
Kaç aydır tedavi alıyor	0,99(0,93-1,06)	0,944
Kaç aydır ALT/AST normal	1,04(1,01-1,08)	0,049
ALT 1.ay	0,85(0,73-0,98)	0,032
HBVDNA 1.ay (ref 0-2000)		0,013
2001-20000	427,64(8,28-22071,77)	0,003
20001-200000	602,66(054-672424,39)	0,074
>200001	151,106(0,31-72783,58)	0,111
Sabit	1,72	0,837



HBsAg Negatifleşmesi

- HBsAg negatifleşmesi 1 hastada 6. ayda, 2 hastada 12. ayda, 3 hastada 18. aylık takiplerinde gerçekleşti.
- HBsAg negatifleşmesi ile yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi ve psikiyatrik tanı varlığı arasında anlamlı farklılık gözlenmedi.
- **Başlangıç HBV DNA'sı > 200.000 IU/ml, ALT ve AST > 41 U/L ve HAI >7 olanlarda HBsAg negatifleşmesi daha fazla görüldü.**
- Tedavi süresi 48 aydan kısa olanlarda hiç HBsAg negatifleşmesi gözlenmezken 121 ay ve üzerinde tedavi alanlarda daha fazla oranda negatifleşme tespit edildi

Hbsag Negatifleşmesine Multivariate Olarak Etkili Değişkenleri Tespit Etmek Amacıyla Yapılan Bacward Lojistik Regresyon Analizinde;

- HBV DNA değeri 101 aydan fazla süredir normal olan hastalarda HBsAg negatifleşmesi 12,4 kat daha yüksektir(p=0,042).
- Tedavi başlanan dönemdeki AST değerindeki 1 birim artış HBsAg negatifleşmesini 1,05 kat artırmaktadır(p=0,024).

	Odds ratio(%95CI)	p değeri
Cinsiyet	0,11(0,01-1,40)	0,089
Tedaviye başlanan dönemde ALT	0,97(0,94-1,01)	0,147
Tedaviye başlanan dönemde AST	1,05(1,01-1,09)	0,024
Ek hastalık varlığı	0,30(0,02-3,37)	0,337
Ek tıbbi ilaç kullanımı	1,46(0,15-14,04)	0,741
HBVDNA kaç aydır normal (ref <100)		
>101ay	12,43(1,10-140,28)	0,042
HBVDNA 1.ay	0,99(0,99-1,00)	0,303
ALT/AST kaç aydır normal	0,49(0,01-37,14)	0,749
Sabit	0,031	0,001

➤ Beck anksiyete, depresyon ve yaşam kalitesi anketlerinin değerlendirilmesinde;

- 3 grup arasında
- Relaps yapan yapmayanlar arasında
- HBsAg negatifleşen ve negatifleşmeyenler arasında fark bulunmadı.

- Hastalarımızın takibi devam etmektedir, **daha uzun vadeli takip farklı sonuçlar doğurabilir.**
- Çalışmamızın bulguları NA kesilmesi için en uygun hasta profilinin belirlenmesi
- Relaps ve HBsAg negatifleşmesi ile ilişkili faktörleri değerlendirmesi açısından yol gösterici olabilir.
- 1 Relaps, 1 HBsAg negatifleşmesi (71 hasta 7 HBsAg negatifleşmesi, 16 relaps)

