



KLİMİK HEPATİT AKADEMİSİ 2016

TEMEL BİLGİLER

21-24 OCAK 2016

ANEMON ANTAKYA HOTEL, HATAY



HEPATİT B

Hangi Hastalar Nasıl Takip ve Tedavi Edilmeli?

Dr. Süda TEKİN

Koç Üniversitesi Hastanesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji Bölümü

Neler konuşulacak?

- ❖ Tedavinin amacı
- ❖ Rehberler
- ❖ Kronik HBV'de tedavi kimlere?
- ❖ Hangi tedavi seçenekleri?
- ❖ Antiviraller
- ❖ Özel gruplarda tedaviler



KHB'de tedavinin amacı

- KC sirozu, yetmezliği ve hepatoselüler kanseri önlemek
- Hastanın hayat kalitesini yükseltmek
- İdeal amaç; HBV'nin eradikasyonudur
- ❖ Mevcut nükleoz(t)id analoglarıyla olası değil
 - Tedavi kesilince virolojik relaps kaçınılmazdır
- cccDNA'ya direkt etkileri yoktur
 - İmmunosüpresiflerde HBV reaktivasyonu

Tedaviden beklentiler

@ İNFLAMATUAR:

ALT normalleşmesi

Biyopsiyle karaciğerin inflamasyonunda gerileme

@ VİROLOJİK:

Virus replikasyonunun durması

HBV DNA'nın negatifleşmesi

@ İMMÜN: Serokonversiyon

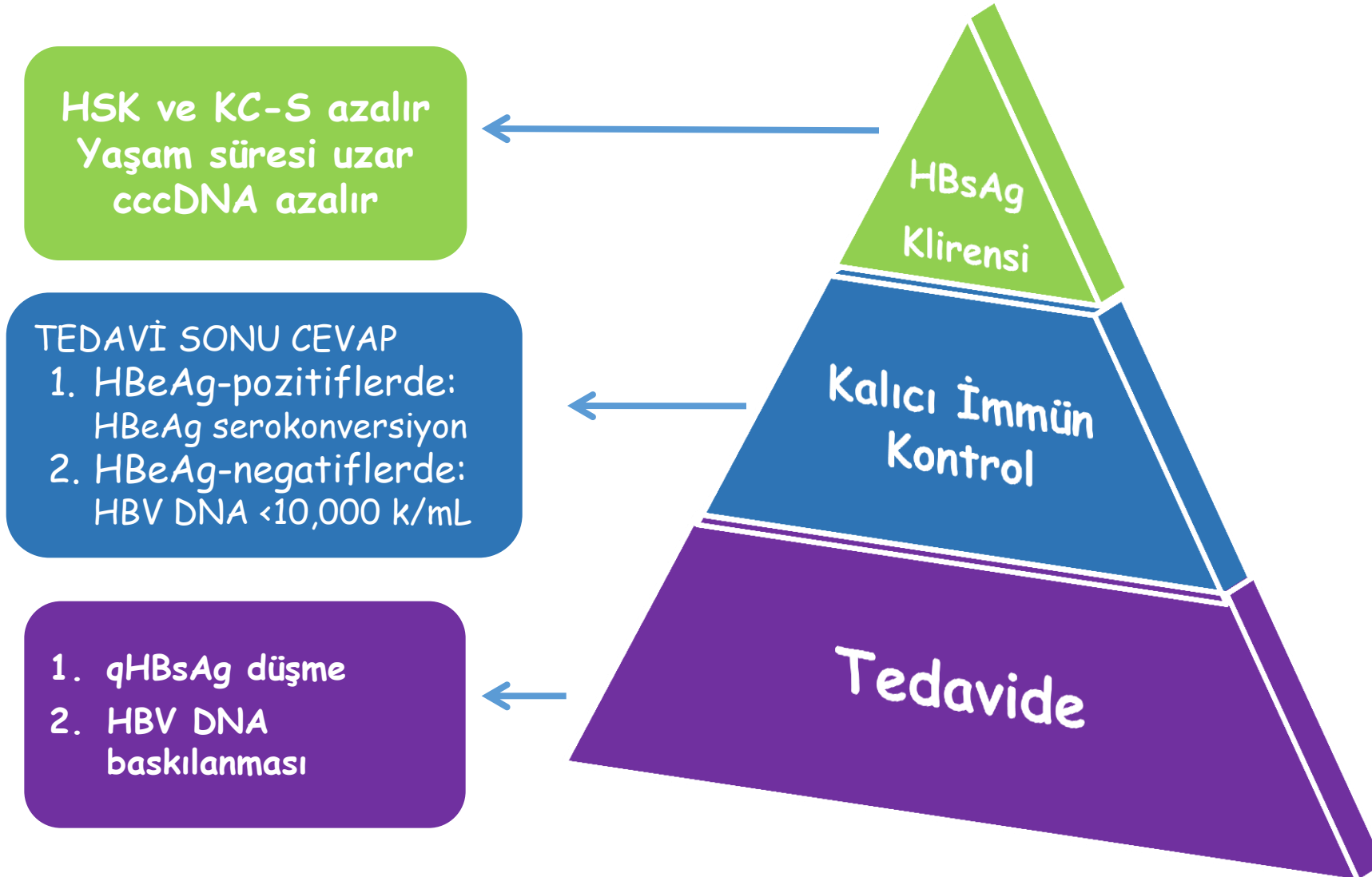
HBe Ag → Anti HBe

HBs Ag → Anti HBs

@ KLİNİK İYİLEŞME

Kalıcı İmmün Kontrol;

Tedavi Hedefinde Kritik Basamaktır



Olumsuz sonuçlar....



Hangi hastalar Tedavi Edilmeli?

- Kim değil, ne zaman tedavi edilmeli ?
 - Hemen veya monitörize edip endikasyon oluşunca...
- Tüm HBV taşıyıcıları tedavi açısından potansiyel adaydır
 - HBV replikasyon durumu veya KC histolojisi zamanla değişebilir
 - Yeni ilaçlar tedavi kurallarını değiştirebilir

KHB Tedavisi Başlamadan Önce....

- KC-S , HSK veya eşlik eden diğer KC hastalığı var mı?
 - Otoimmün hepatit, hepatosteatoz, steatohepatit
- Gebelik?... şimdi... sonra
- Koinfeksiyonlar (HIV-HCV)
- Hasta daha önce KHB tedavisi almış mı?
- Genotip, antiviral direnç ?

Rehberlerdeki tedavi ölçütleri

	HBeAg pozitif		HBeAg negatif	
Rehberler	HBV DNA İÜ/ml	ALT ve biyopsi	HBV DNA İÜ/ml	ALT ve biyopsi
EASL	> 2.000	> NÜS veya normal ve orta-şiddetli HAI ve/veya orta düzey fibroz	> 2.000	> NÜS veya normal ve orta-şiddetli HAI ve/veya orta düzey fibroz
APASL	≥ 20.000	≥ 2xNÜS	≥ 2.000	≥ 2xNÜS
AASLD	> 20.000	> 2xNÜS veya anlamlı biyopsi	≥ 20.000	> 2xNÜS veya anlamlı biyopsi
VHÇG	≥ 20.000	≥ 2xNÜS	≥ 20.000	≥ 2xNÜS

HBeAg-pozitif

HBV DNA <2000 IU/ml
ALT <NÜS*

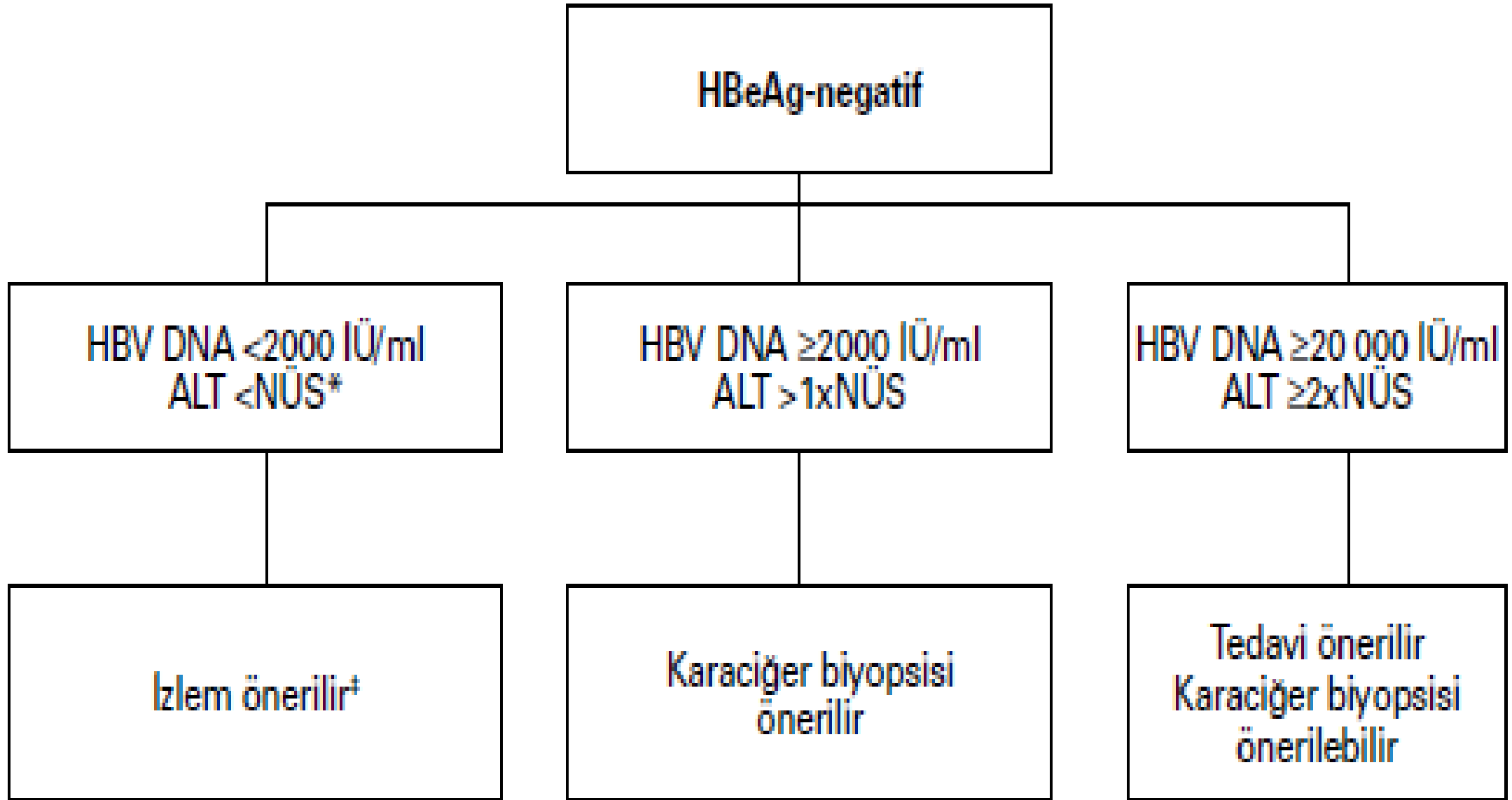
Karaciğer biyopsisi önerilmez
(Yaş >30, ailede HSK ve siroz
öyküsü varsa önerilir)

HBV DNA 2000-20 000 IU/ml
ALT >NÜS†

Karaciğer biyopsisi
önerilir

HBV DNA ≥2000-20 000
IU/ml
ALT ≥2xNÜS

Tedavi önerilir
Karaciğer biyopsisi
önerilebilir



VHÇG

- ▶ İmmüntoleran hastalar
 - ↳ Tedavi önerilmez, takip edilmelidir
- ▶ İnaktif taşıyıcılık
 - ↳ Tedavi gerekli değildir
 - ↳ 1 yıl süresince ALT ve HBV DNA 3 ay aralıklarla izlenmeli, tanı doğrulanınca izlem aralıkları açılabilir
- ▶ KHB alevlenmesi
 - ↳ Yakın takip gerekirse gecikmeden tedavi
- ▶ Kronik karaciğer hastalığı
 - ↳ HBeAg pozitif veya negatif, $ALT \geq 2 \times NÜS$,
HBV DNA ≥ 20.000 İÜ/ml ise tedavi verilir

Tedavi türlerine göre virolojik yanıt tanımları

İnterferon ve Pegile İnterferon Tedavisi

Virolojik yanıt: Tedavinin 6. ayında, tedavi bitiminde, tedavi bitiminden 6 ay ve 12 ay sonra HBV DNA<2000 IU/ml olması.

Kalıcı virolojik yanıt: Tedavi bitiminden en az 12 ay sonra HBV DNA<2000 IU/ml olması.

Nükleoz(t)id Tedavisi

Primer yanıtsızlık: Tedavinin 12. haftasında, HBV DNA düzeyinde <1 log IU/ml azalma olması.

Virolojik yanıt: HBV DNA'nın PCR ile saptanamayacak düzeye inmesi.

Kısmi virolojik yanıt: Tedavinin 24. haftasında HBV DNA düzeyinde >1 log IU/ml azalma olması, fakat RT-PCR ile saptanabilir düzeyde olması.

Histolojik yanıt: Fibroz skorunda kötüleşme olmaksızın nekroinflamatuvar aktivite skorunda en az 2 puan düzelme olması.

Tam yanıt: Biyokimyasal ve virolojik yanıtla birlikte HBsAg'nin kaybolması.

Tedavi sonu yanıt: Tedavi bitiminde elde edilen yanıt.

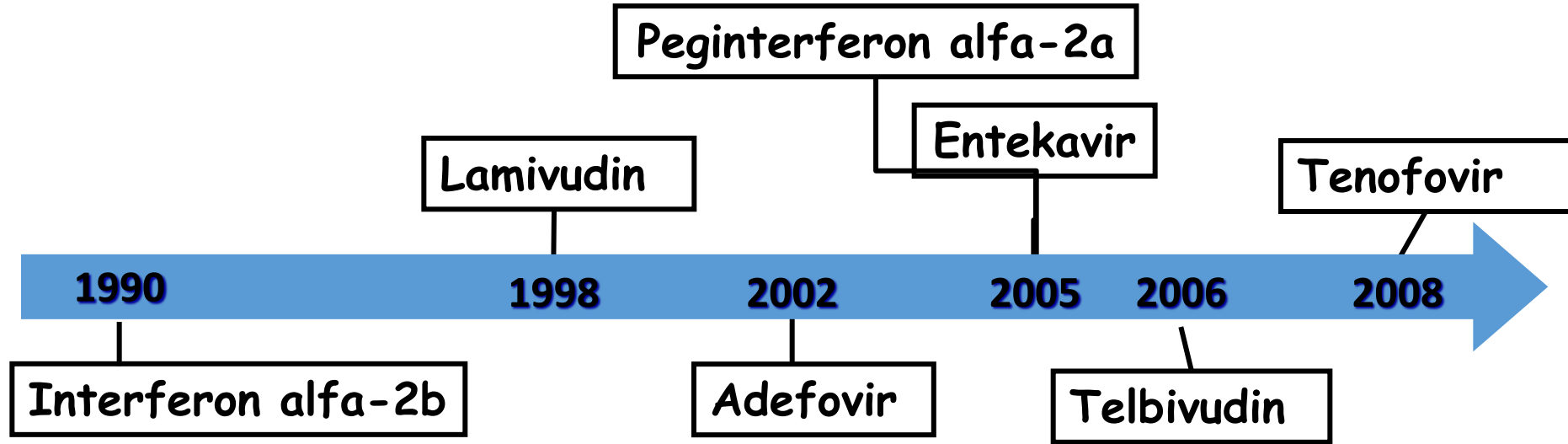
Tedaviye Hangi Ajan ile Başlamalıyım ?



Tedavide Seçilecek İdeal Ajan Nasıl Olmalı?

- @ Oral yolla kullanılabilmesi
- @ Hızlı ve kalıcı etki göstermeli
- @ Genetik bariyerinin yüksek olması
- @ Farklı hasta gruplarında güvenle kullanılabilmesi
- @ Yan etkilerinin az olması
- @ Ucuz olması
- @ SGK -SUT geri ödeme koşullarına uygun olması

KHB Tedavisinde Onaylanmış İlaçlar



Rehberler Hangi Ajan ile Başlamalıyı Öneriyor ?

Clinical Practice Guidelines



EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection

European Association for the Study of the Liver*

Entecavir and tenofovir are potent HBV inhibitors with a high barrier to resistance [67,70,78,85,92,123] (Fig. 1). Thus, they can be confidently used as first-line monotherapies [1] (A1).

The other three NAs may only be used in the treatment of CHB if more potent drugs with high barrier to resistance are not available or appropriate (A1).

Hepatol Int (2012) 6:531–561
DOI 10.1007/s12072-012-9365-4

GUIDELINES

Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update

Yun-Fan Liaw · Jia-Horng Kao · Teerha Piratvisuth · Henry Lik Yuen Chan · Rong-Nan Chien · Chun-Jen Liu · Ed Gane · Stephen Locarnini · Seng-Gee Lim · Kwang-Hyub Han · Deepak Amarapurkar · Graham Cooksley · Wasim Jafri · Rosmawati Mohamed · Jin-Lin Hou · Wan-Long Chuang · Laurentius A. Lesmana · Jose D. Sollano · Dong-Jin Suh · Masao Omata

Recommendation 5 Treatment-naïve patients can be treated with conventional IFN 5–10 MU 3 times per week (IB) or Peg-IFN- α_{2a} 180 μ g weekly or Peg-IFN- α_{2b} 1–1.5 μ g/kg weekly (IA), ETV 0.5 mg daily (IA), TDF 300 mg daily (IA), ADV 10 mg daily (IB), LdT 600 mg daily (IB), or LAM 100 mg daily (IB). Thymosin α 1.6 mg 2 times per week can also be used (IB). ETV or TDF is the preferred nuc.

HEPATOLOGY

Official Journal of the American Association for the Study of Liver Diseases



PRACTICE GUIDELINE

HEPATOLOGY, Month 2015

AASLD Guidelines for Treatment of Chronic Hepatitis B

Norah A. Terrault,¹ Natalie H. Bzowej,² Kyong-Mi Chang,³ Jessica P. Hwang,⁴ Maureen M. Jonas,⁵ and M. Hassan Murad⁶

1B. The AASLD recommends Peg-IFN, entecavir, or tenofovir as preferred initial therapy for adults with immune-active CHB.

TEBLİĞ

Sosyal Güvenlik Kurumu Başkanlığından:

**SOSYAL GÜVENLİK KURUMU SAĞLIK UYGULAMA TEBLİĞİNDE
DEĞİŞİKLİK YAPILMASINA DAİR TEBLİĞ**

- ▶ İFN veya peg İFN
 - ↪ ALT > 2XNÜS
 - ↪ HBeAg negatif → HBV DNA $\leq 10^7$ kopya/ml (10^4 - 10^7 k/ml)
 - ↪ HBeAg pozitif → HBV DNA $\leq 10^9$ kopya/ml (10^4 - 10^9 k/ml)
- ▶ Oral antiviraller
 - ↪ Erişkin hastalarda LAM veya LdT veya TDF veya ETV
 - ↪ 16-18 yaş grubunda LAM veya TDF veya ETV



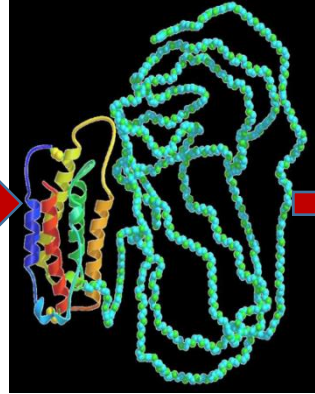
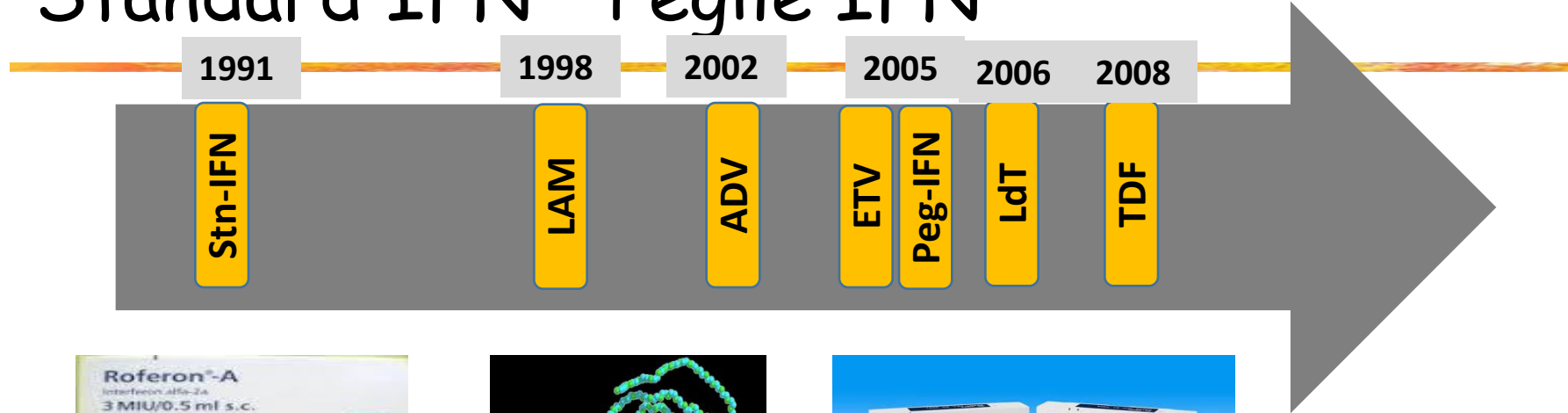
Uzlaş ı Raporu

- ▶ TDF ve ETV ilk seçenek ilaçlardır
 - ↪ LAM ve LdT ilk seçenekler arasında yer almamalıdır
- ▶ Peg IFN özel hasta grupları dışında ilk seçenek olmamalıdır

Kronik Hepatit B Virusu İnfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneęi Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaş ı Raporu

Klimik Dergisi 2014; 27(Özel Sayı 1): 2-18.

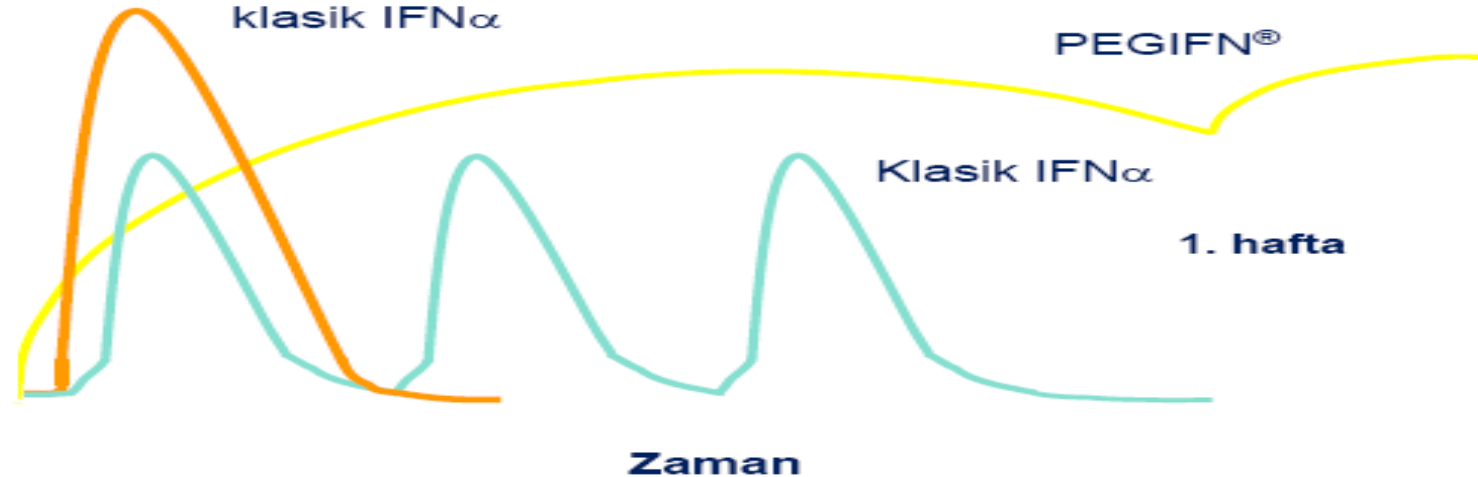
Standard IFN - Pegile IFN



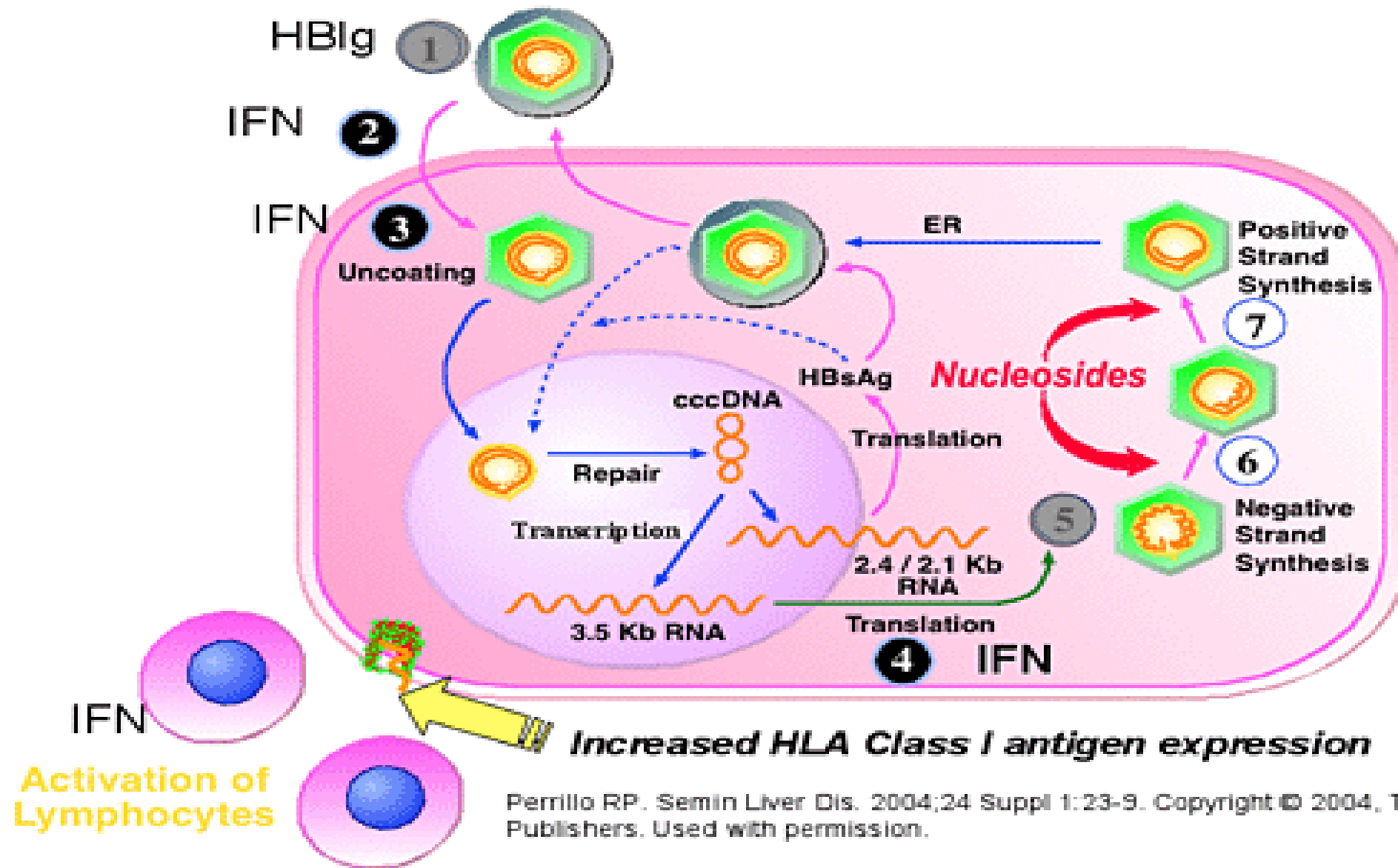
Yüksek doz
klasik IFN α



Serum IFN α Levels
(IU/mL)



Etki Mekanizması



Perrillo RP. Semin Liver Dis. 2004;24 Suppl 1:23-9. Copyright © 2004, Thieme Medical Publishers. Used with permission.

KLİMİK VHÇG Konsensus Raporu 2014

Kullanımının yararlı
olabileceđi düşünölen
hastalarda kullanılabilir.

Tedavi öncesi

Bazal karakteristiklere göre tedavi optimizasyonu

- Düşük HBV DNA ($<2.10^8$ IU/ml)
- Yüksek ALT düzeyi (NUS $>2-5$ kat)
- Karaciğer biyopsisinde artmış aktivite (en az A2),
- Kadın cinsiyet
- Genç yaş
- Enfeksiyon süresinin daha kısa olması
- Genotip (A,B>C,D)
- IL28B polimorfizmi

HBeAg pozitif KHB

	Genotip A	Genotip B	Genotip C	Genotip D
HBeAg kaybı %	47	44	28	25
HBsAg kaybı %	14	9	3	2
3. yıl HBeAg negatif* %	96	86	67	76
3. yıl HBsAg kaybı* %	58	14	0	6

*Tedavi sonu HBeAg kaybı olanların

Serum HBsAg takibi

Parameter	Value	No. of Patients	Patients with HBsAg Loss 3 Years After Treatment, n (%)
HBsAg level at week 48, IU/mL (n = 194)	≤ 10	23	12 (52)
Decline in HBsAg from week 48, $\log_{10}$ IU/mL	≥ 1.0	13	13 (30)
	≤ 1.0	155	4 (2.6)
HBV DNA level at week 48, copies/mL (n = 194)	≤ 400	161	15 (9)
	> 400	33	1 (3)

Peg-IFN uzun dönem yanıtı öngörmede
HBsAg düzeyleri,
HBV-DNA'dan daha uygun bir marker

Peg-IFN Yan Etkileri

Sistemik etkiler	Grip benzeri belirtiler, yorgunluk, baş ağrısı, ateş, kas ağrısı, iştahsızlık, ishal, bulantı, kusma, kilo kaybı
Hematolojik etkiler	Nötropeni, trombositopeni
Psikolojik etkiler	Anksiyete, depresyon ve intihar
Nörolojik etkiler	Konsantrasyon bozuklukları, konvülziyon
Otoimmün etkiler	Guşen genşmesi, hipertiroidi, hipotiroidi, şen planus, diabet, hemolitik anemi
Diğer etkiler	Enjeksiyon bölgesinde lokal reaksiyon, kulak çınlaması, retinal hemoraji İmmünolojik etkiler Bakteriyel infeksiyonlara artmış duyarlılık Proteinüri, nefrotik sendrom, kardiyak aritmi, kalp yetmezliği

Yan etki nedeniyle
tedavi kesme oranı %2-8

Kimlere **vermeyelim**?

- Dekompanze siroz
- İmmünosüpresif veya kemoterapi
- Gebeler
- Otoimmün hastalık
- Kontrolsüz ciddi depresyon veya psikoz
- Ciddi akciğer ve kalp hastalığı

Peg-İnterferon - OAV



- Sınırlı tedavi süresi
- Direnç olmaması
- Daha yüksek
 - HBeAg serkoonversiyon
 - HBsAg kaybı (Zamanla artış)
 - KY oranı (Uzun süreli KY)
- KHB'nin immun ilişkili kontrolü
- Tedavi uyumu daha iyi



- Belirsiz tedavi süresi
- Daha düşük HBsAg kaybı oranı
- Tedavi sonrası uzun süreli yanıt yok
- Uzun süre kullanım
 - Antiviral direnç riski
 - Güvenlik endişeleri
 - Maliyet
 - Uyum problemi
- Doğurganlık çağında endişe

Lamivudin

- Nükleozid analog RTI.
- 1995 HIV
- 1998 HBV
- HBeAg'i +/- kronik HBV infeksiyonlarında
 Kompanse / dekompanse sirozlu hastalarda **100 mg/gün**
 Çocuklar 3mg/kg/gün (2-18 yaş)
 Gebeler
 Karaciğer nakline giden tüm HBsAg pozitif hastalarda, nakil öncesi

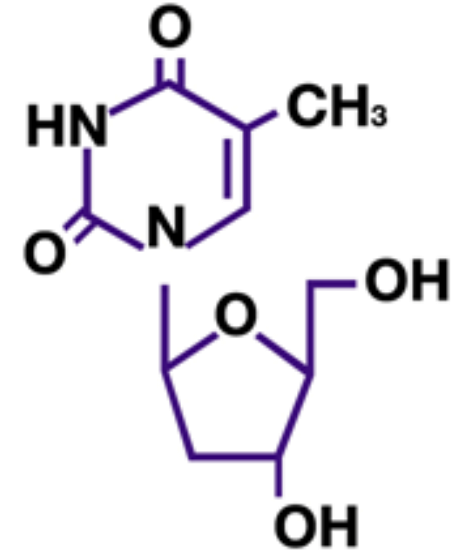
Klinik VHÇG'nin ulusal HBV ilaç direnci analiz sonuçları:

	Naif	Tedavi grubu
Primer	%0.8	%24
Kompansatuvar	%14.8	%10.6

- 249 naif 150 tedavi deneyimli
- Kompansatuvar direnci tespit etmek için
- Direnç analizi yapılmalı
- Sekans sistemi ile incelenmelidir.

Telbivudin (Sebivo®)

- Telbivudin L-deoxythymidine, LdT
- Nükleozid analogu
- Ekim 2006'da ABD'de kronik hepatit B tedavisinde onay aldı
- Aralık 2008'de Türkiye'de onay aldı
- **600 mg/gün** tek doz.



b-L-2'-deoxythymidine
(LdT, telbivudine)

Telbivudin

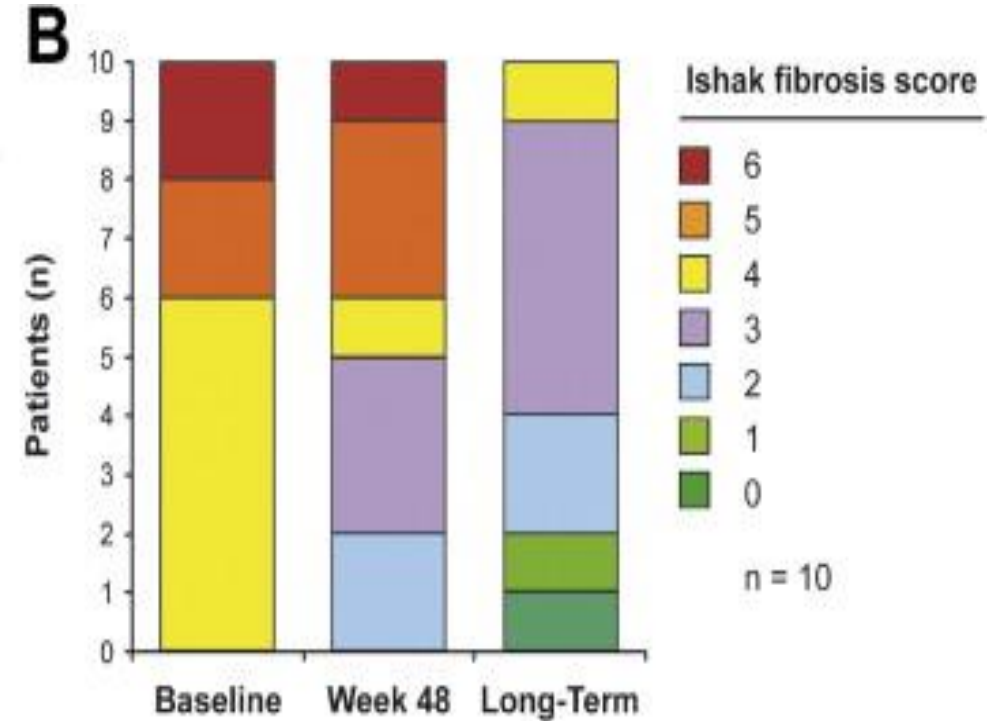
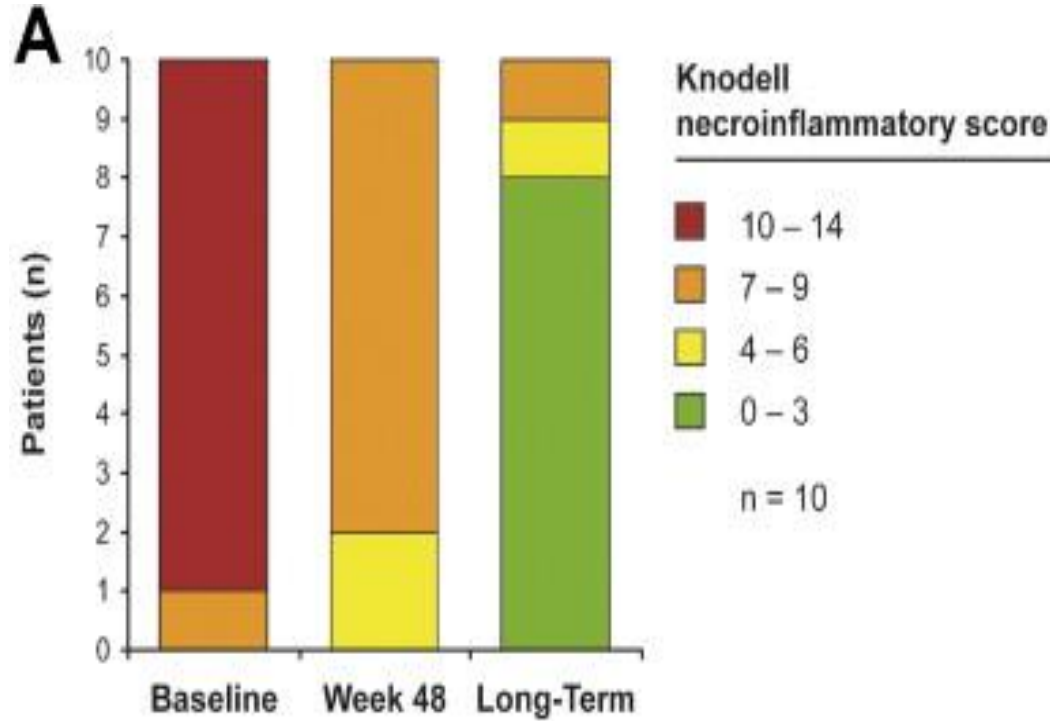
- GLOBE çalışması =>
- Düşük HBV DNA HBeAg pozitif ve ALT >NUS 2 olan hastalarda tedavinin 2.yılında tespit edilemeyen HBV DNA oranı % 89 , HBeAg kaybı % 52; direnç oranı % 1.8 bulunmuştur¹.
- Tedavi deneyimli hastalarda tercih edilmemelidir.
- Gebelik kategorisi B
- Böbrek fonksiyonları bozulan hastalarda, GFR üzerine olumlu etkisinden dolayı tercih edilebilir

¹ Zeuzem et al. J Hepatol. 2009; 51(1):11-20

Entekavir

- Guanozin analogu
- Hücre selüler kinazları tarafından aktif formu olan entekavir trifosfata dönüştürülür
- HBV replikasyonunu 3 farklı basamakta inhibe eder.
- HBV DNA polimeraz primerlerinin oluşumunu
- Progenomik RNA'dan HBV DNA'nın negatif zincirinin revers transkripsiyonunu
- HBV DNA'nın pozitif zincirinin sentezini

Long-Term Treatment with Entecavir Induces Reversal of Advanced Fibrosis or Cirrhosis in Patients with Chronic Hepatitis B



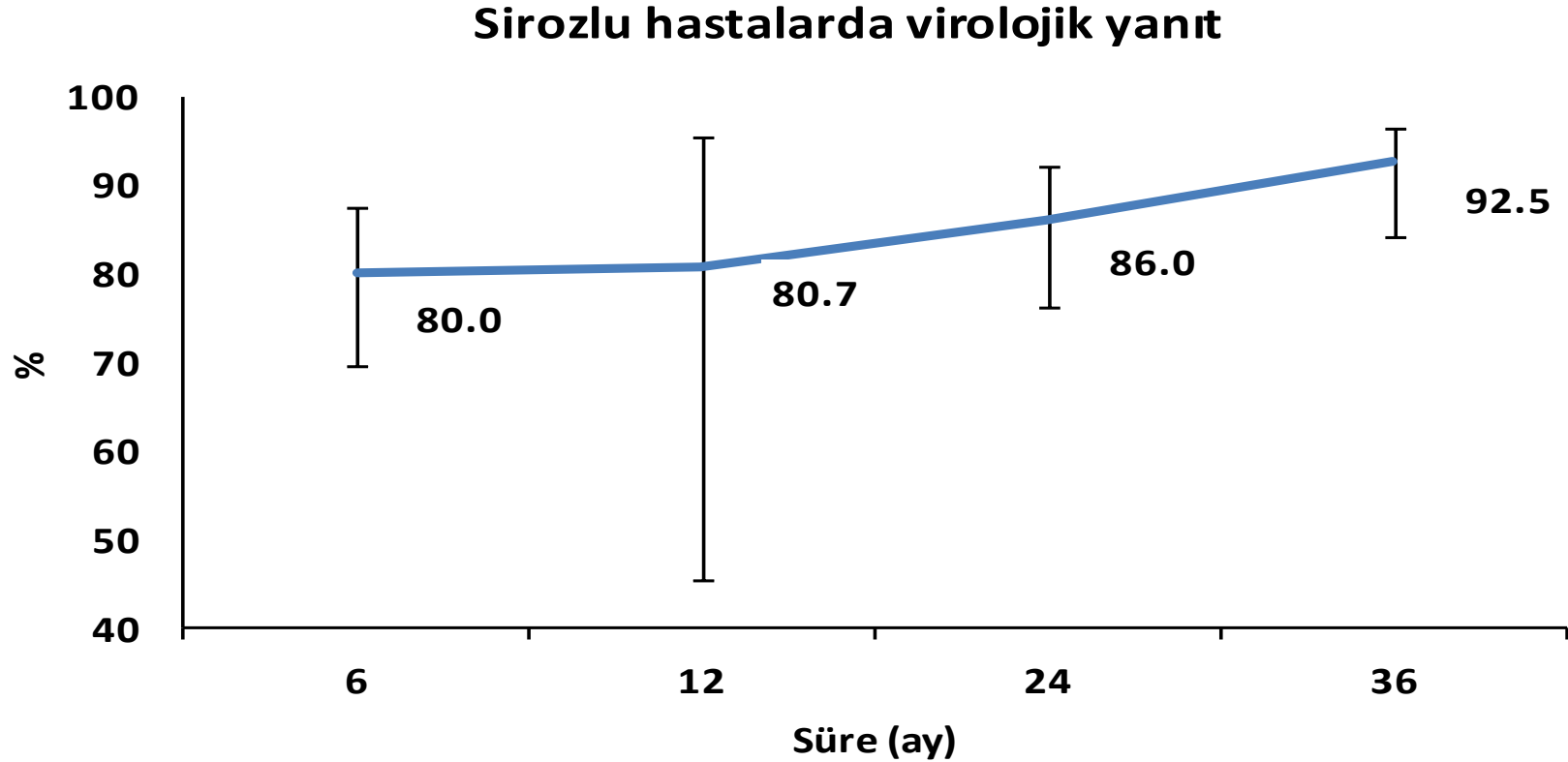
Knodel Skorunda ortalama 7.6 puan azalma

Ishak fibrozis skorunda ortalama 2.2 puan azalma

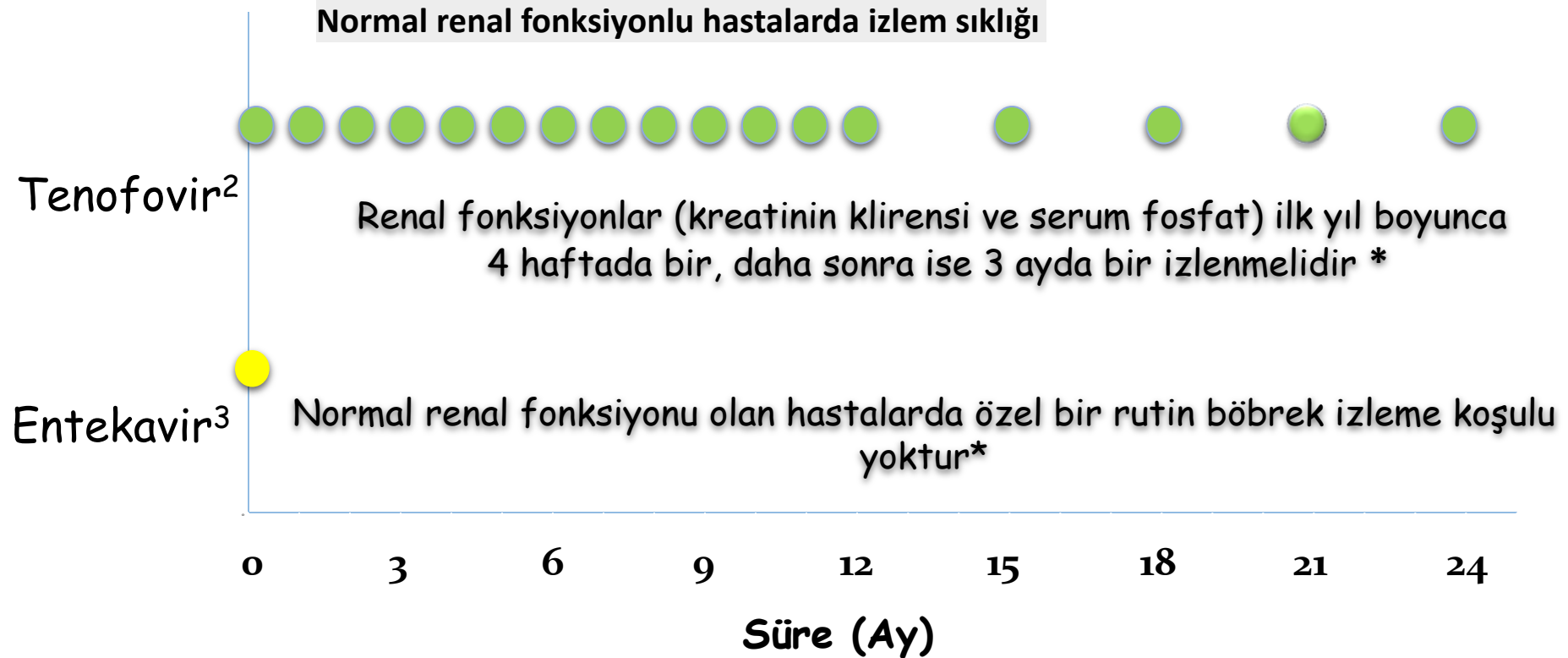
Sonuç: Uzun dönem entekavir kullanımı, ileri evre fibroz ve sirozu geri döndürebilir

ETV ile Türkiye'den Gerçek Yaşam Çalışmalarının analizi

ETV sirozlu hasta popülasyonunda çok etkilidir



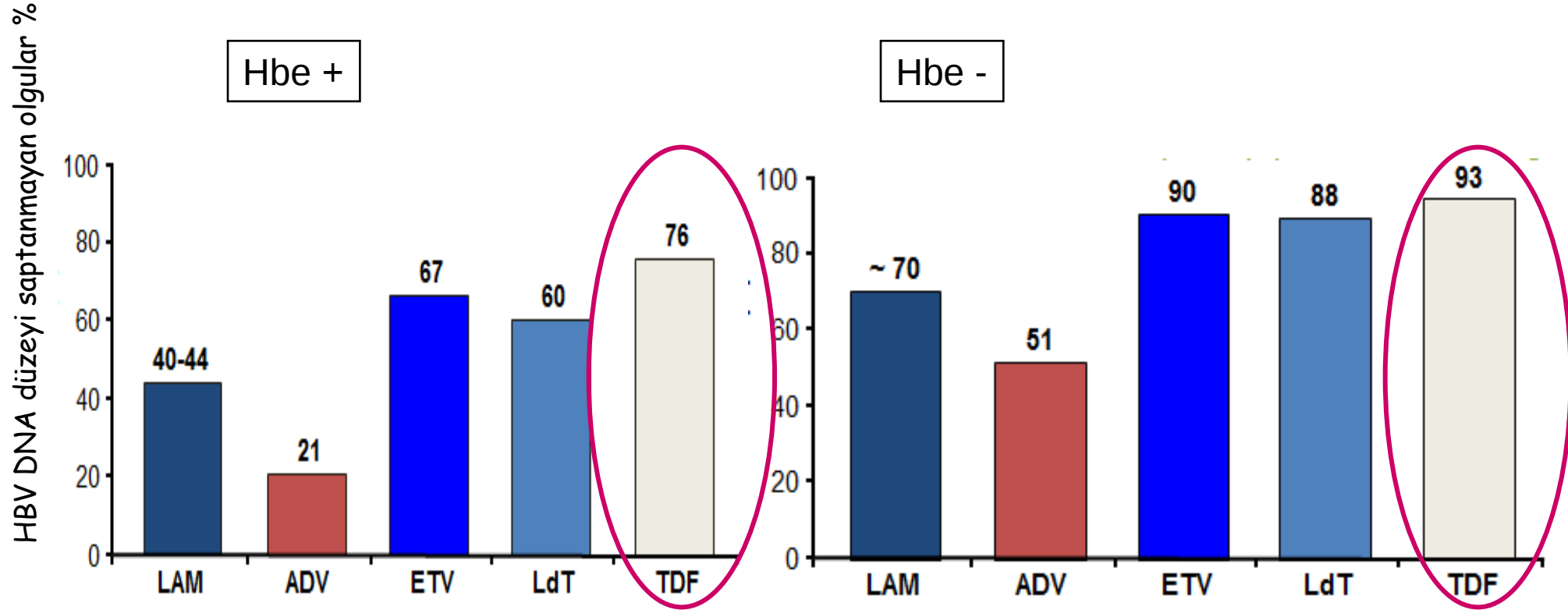
EASL kılavuzunda 1. basamakta önerilen NA için¹ Normal renal fonksiyonu olan hastalarda renal izlem önerileri :



1. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;50:227-42. 2. Viread® (tenofovir) SmPC September 2010; sections 4.2 posology & method of administration and 4.4 special warnings & precautions for use. 3. Baraclude® (entecavir) SmPC February 2011; sections 4.2 posology & method of administration and 4.4 special warnings & precautions for use referring to renal impairment, liver transplant and decompensated patients

Tenofovir

(48-52. Hafta Saptanamaz HBV DNA)



Bire bir benzer çalışmalar değil;
Çalışmaya katılan populasyonlar farklı,
Çalışma dizaynları farklı

Antiviral agents	Immunomodulators			Nucleos(t)ide analogues				
	IFN- α	PEG-IFN- α	Thymosin	Lamivudine	Adefovir	Entecavir	Telbivudine	Tenofovir
Route	SC	SC	Oral	Oral	Oral	Oral	Oral	Oral
Dose	5-10 MIU <i>tiw</i>	180 μ g <i>qw</i>	1.6 mg <i>biw</i>	100 mg <i>od</i>	10 mg <i>od</i>	0.5-1 mg <i>od</i>	600 mg <i>od</i>	300 mg <i>od</i>
Year approved	1992	2005	Asia only	1998	2002	2005	2006	2008
Antiviral effects								
HBV DNA	37	30	42	36-40	21	67	60	76
HBsAg clearance	++	++	N/A	-	-	+	-	-
HBeAg seroconversion	20-40	27	40	18-20	12	21	22	21
ALT normalization		39	42	62-77	48	68	77	68
Histological improvement		38	N/A	56-62	53	72	65	74
Side effects	Many	Many	Negligible	Negligible	Nephrotoxicity	Negligible	Negligible	Nephrotoxicity
Contraindications	Numerous	Numerous	Uncommon	Uncommon	Uncommon	Uncommon	Uncommon	Uncommon
Drug resistance (treatment-naïve patients)								
1 yr	None, but non-response			24	None	0	4	0
2 yr				38	3	0.2	25	0
> 5 yr				80	29	1	N/A	0
Drug resistance (LAM resistant patients)								
2 yr	None, but non-response			N/A	25	9	N/A	0
4 yr				N/A	N/A	39	N/A	0

Rehberler Hangi Ajan ile Başlamalıyı Öneriyor ?

Clinical Practice Guidelines



EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection

European Association for the Study of the Liver*

Entecavir and tenofovir are potent HBV inhibitors with a high barrier to resistance [67,70,78,85,92,123] (Fig. 1). Thus, they can be confidently used as first-line monotherapies [1] (A1).

The other three NAs may only be used in the treatment of CHB if more potent drugs with high barrier to resistance are not available or appropriate (A1).

Hepatol Int (2012) 6:531–561
DOI 10.1007/s12072-012-9365-4

GUIDELINES

Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update

Yun-Fan Liaw · Jia-Horng Kao · Teerha Piratvisuth · Henry Lik Yuen Chan · Rong-Nan Chien · Chun-Jen Liu · Ed Gane · Stephen Locarnini · Seng-Gee Lim · Kwang-Hyub Han · Deepak Amarapurkar · Graham Cooksley · Wasim Jafri · Rosmawati Mohamed · Jin-Lin Hou · Wan-Long Chuang · Laurentius A. Lesmana · Jose D. Sollano · Dong-Jin Suh · Masao Omata

Recommendation 5 Treatment-naïve patients can be treated with conventional IFN 5–10 MU 3 times per week (IB) or Peg-IFN- α_{2a} 180 μ g weekly or Peg-IFN- α_{2b} 1–1.5 μ g/kg weekly (IA), ETV 0.5 mg daily (IA), TDF 300 mg daily (IA), ADV 10 mg daily (IB), LdT 600 mg daily (IB), or LAM 100 mg daily (IB). Thymosin α 1.6 mg 2 times per week can also be used (IB). ETV or TDF is the preferred nuc.

HEPATOLOGY

Official Journal of the American Association for the Study of Liver Diseases



PRACTICE GUIDELINE

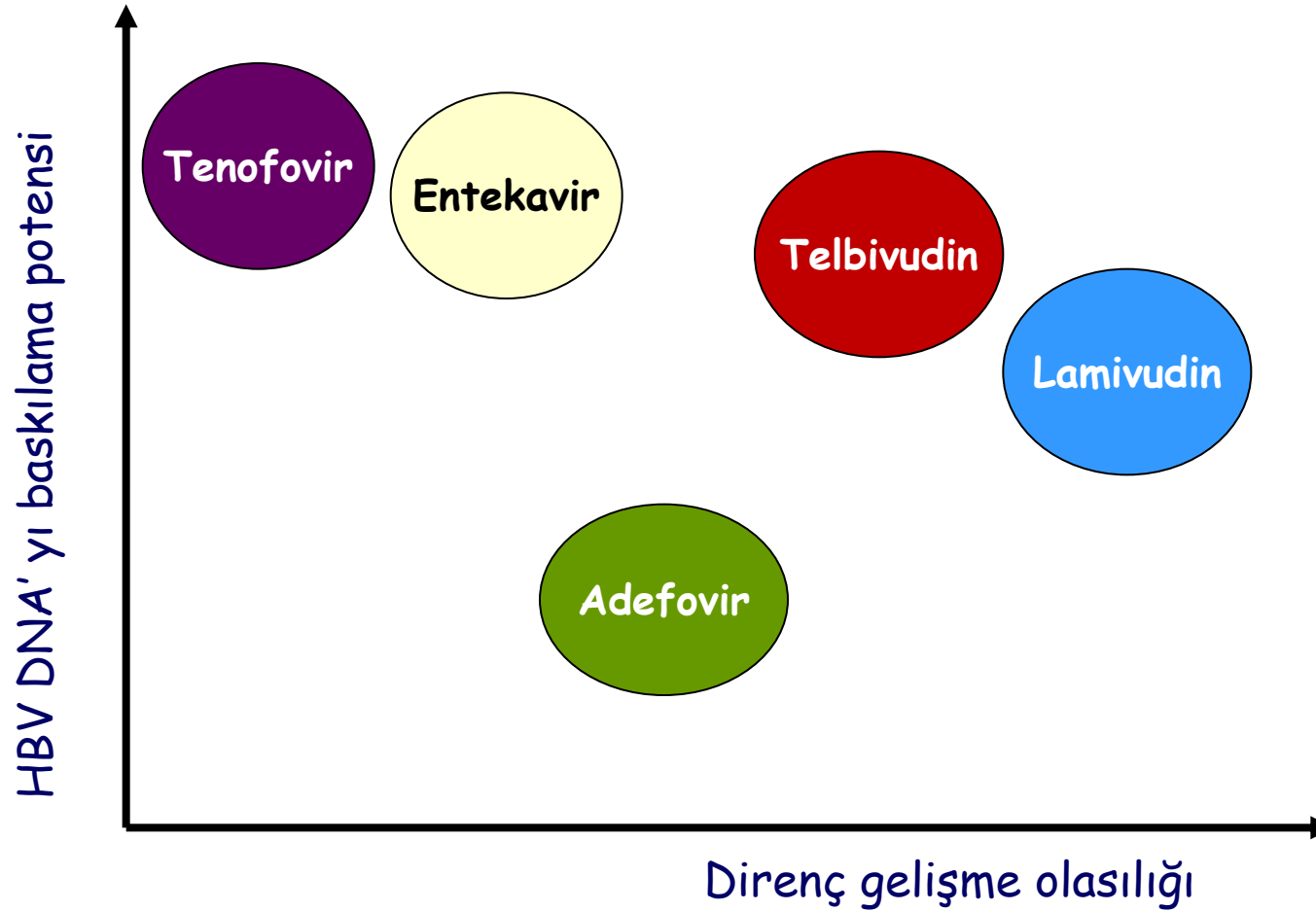
HEPATOLOGY, Month 2015

AASLD Guidelines for Treatment of Chronic Hepatitis B

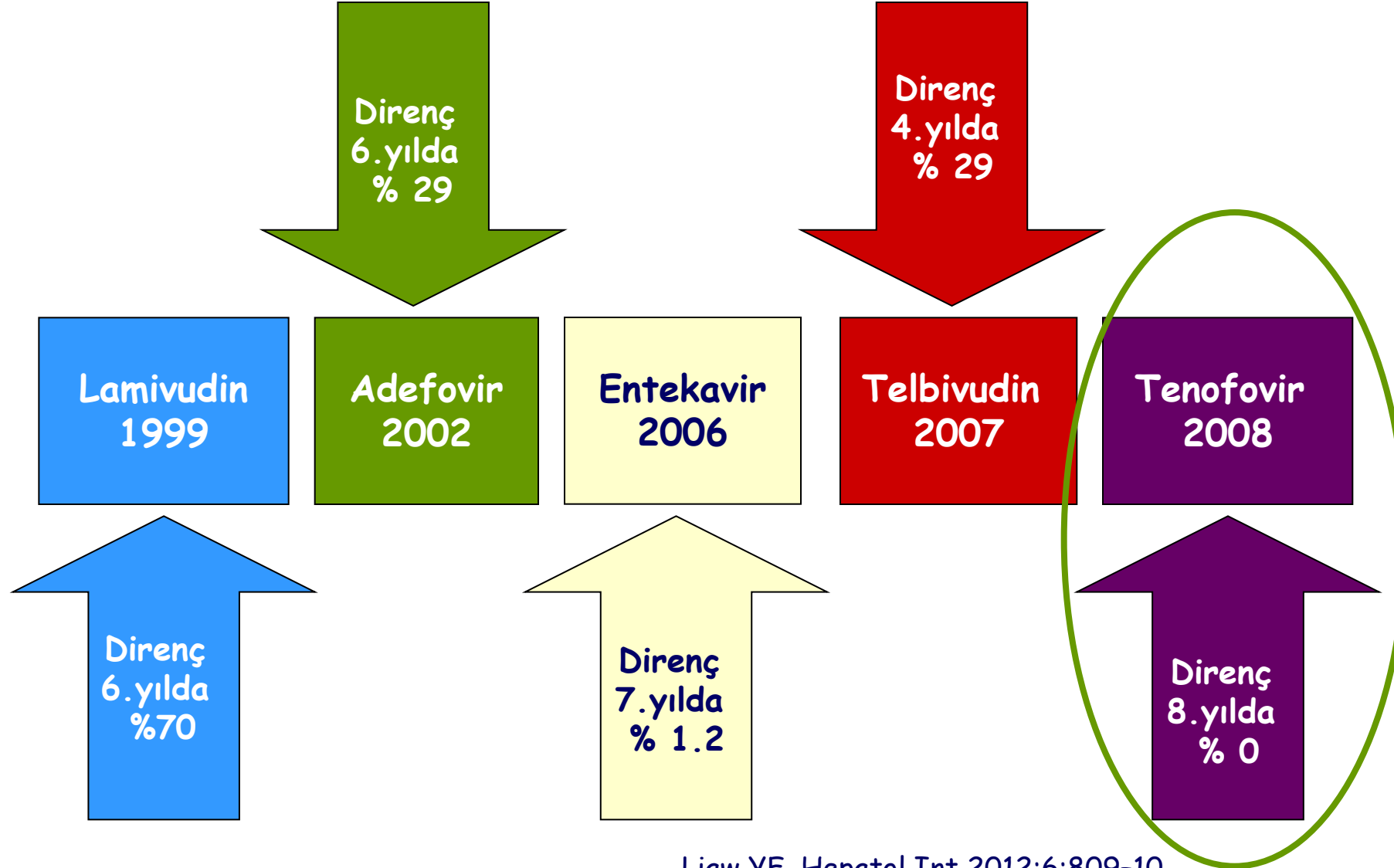
Norah A. Terrault,¹ Natalie H. Bzowej,² Kyong-Mi Chang,³ Jessica P. Hwang,⁴ Maureen M. Jonas,⁵ and M. Hassan Murad⁶

1B. The AASLD recommends Peg-IFN, entecavir, or tenofovir as preferred initial therapy for adults with immune-active CHB.

Nükleozid Analoglarının Potens ve Direnç Olasılığı



Naif Hastalarda Başlanan İlaça Karşı Direnç Gelişme Oranları



Liaw YF, Hepatol Int 2012;6:809-10

EASL Clinical Practice Guidelines. J Hepatol 2012;57:167-85.



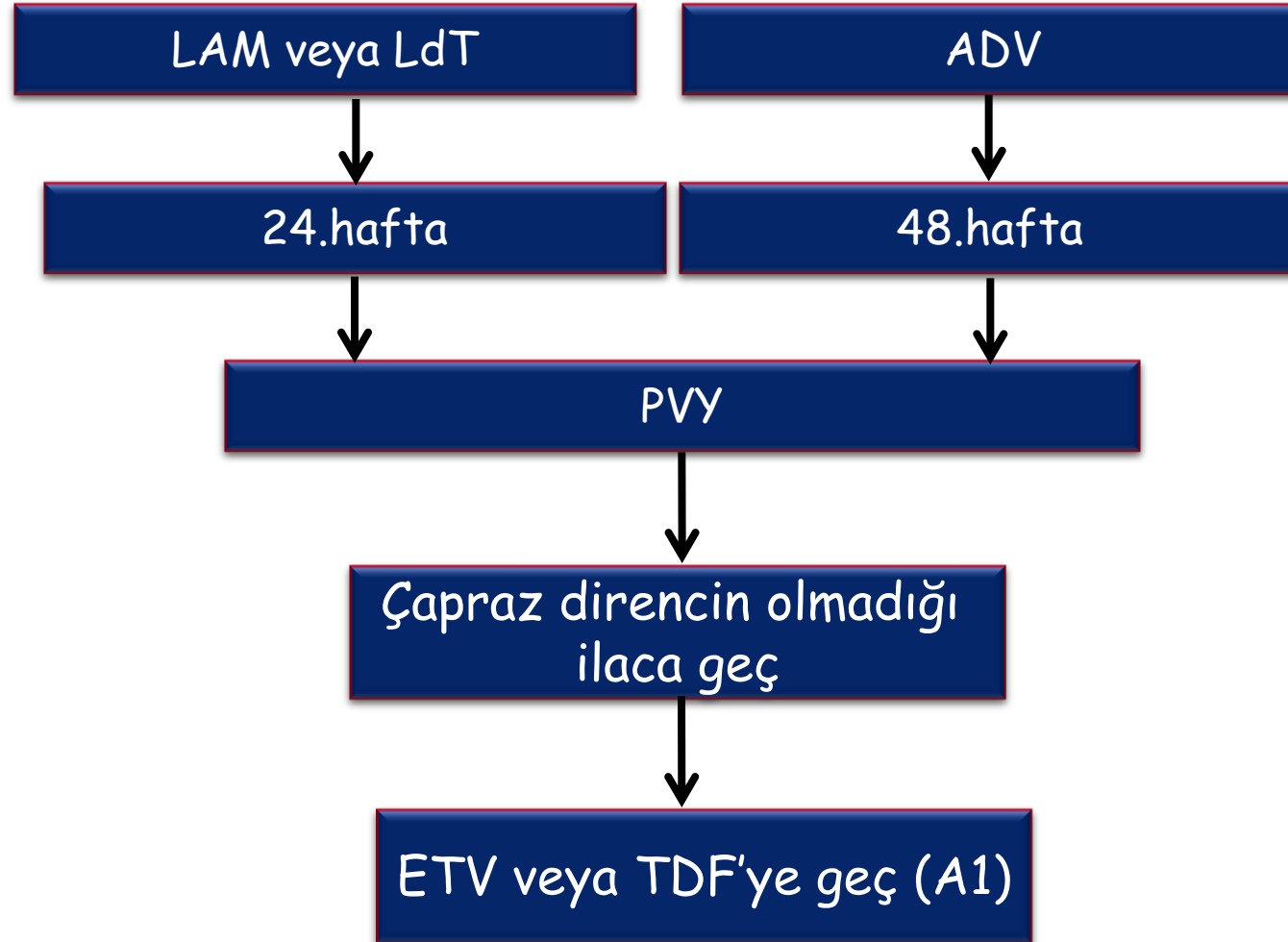
Kombine tedaviler tekli
antivirallere göre daha mı etkili?

Kombine & Tek ilaç

- TDV ve ETV oldukça potent ve direnç gelişimi düşük OAV
- Yanıt alınması zor durumlarda kurtarma tedavisi olabilir

ADV	A181V/T N236T	Switch to TDF and add ETV
ADV + LAM	A181V/T + N236T L80V/I	Switch to TDF and add ETV
TBV	M204I/V ± L180M L80I/V ± L180M A181T/V	Switch to or add TDF
ETV	L180M + M204V/I ± I169T ± M250V L180M + M204V/I ± T184G ± S202I/G	Switch to or add TDF
TDF	No known mutations	N/A

Parsiyel yanıt alınan hastalarda tedavi



Tedavi süresi ne olmalıdır?

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Off-treatment virologic relapse and outcomes of re-treatment in chronic hepatitis B patients who achieved complete viral suppression with oral nucleos(t)ide analogs

Hyung Rae Sohn¹, Bo Young Min¹, Joon Chang Song¹, Mun Hyuk Seong¹, Sang Soo Lee¹, Eun Sun Jang¹, Cheol Min Shin¹, Young Soo Park^{1,2}, Jin-Hyeok Hwang^{1,2}, Sook-Hyang Jeong^{1,2}, Nayoung Kim^{1,2}, Dong Ho Lee^{1,2} and Jin-Wook Kim^{1,2*}

- 95 hasta (41 → HBeAg pozitif, 54 → HBeAg negatif)
- Entekavir (67 hasta), lamivudin (15 hasta), klevudin (13 hasta)
- Ortalama tedavi süresi 22 ay (konsolidasyon tedavisi 6-12 ay)
- Toplam relaps oranı 12. ay→%74, 24.ayda→%87

Antiviral kullanım süresi

- KHB hastalarında, HBeAg durumuna bakılmaksızın, HBsAg kaybı en ideal hedef gibi gözükmemektedir

ya da,

- Farklı etki mekanizmasına sahip yeni antiviraller veya kombinasyon tedavileri kullanıma girinceye dek KHB tedavisinin kesilmemesi daha uygun bir yaklaşımdır
- Sirotik veya ileri fibrozlu olgularda tedavi ömür boyudur

SUT

- ▶ İFN veya peg İFN
 - ↳ En fazla 48 hafta
- ▶ Oral antiviral tedavinin sonlandırılması
 - ↳ HBsAg negatif hastalarda anti-HBs pozitifleştikten sonra en fazla 12 ay
- HBV DNA pozitif olan sirotik hastalarda süre KHB tedavisi gibidir

EASL

- ▶ Peg İFN 48 hafta
- ▶ Oral antiviraller HBeAg pozitif olgularda anti-HBe serokonversiyonundan sonra 12 ay (BI)
 - ↪ Şiddetli fibroz veya sirozda HBsAg negatifleşene kadar (CI)
 - ↪ HBeAg pozitif kompanse sirozda anti-HBe oluşuktan sonra 12 ay verilip kesilebilir, ancak ideal olan hem HBeAg pozitif hem de negatif hastalarda HBsAg kaybı ve anti-HBs gelişmesidir (BI)
 - ↪ Dekompanse sirozda tedavi yaşam boyu olmalıdır (AI)

AASLD

- ▶ HBeAg pozitif
 - ↪ IFN 16 hafta, peg IFN 48 hafta (I)
 - ↪ Oral antiviraller : HBeAg serokonversiyonundan sonra 6 ay (en az bir yıl) (I)
 - ↪ Kompanse sirozda serokonversiyondan sonra ek 6 ay (II-3)
 - ↪ Dekompanse siroz ve transplantasyon sonrası tekrarlayan hepatitte yaşam boyu (II-3)
- ▶ HBeAg negatif
 - ↪ IFN, peg IFN 48 hafta (II-3)
 - ↪ Oral antiviraller : Kronik hepatit (I) ve kompanse sirozda (II-3) HBsAg negatifleşene kadar (I)
 - ↪ Dekompanse siroz ve transplantasyon sonrası tekrarlayan hepatitte yaşam boyu (II-3)

Özel Hasta Grupları

Yönetim



Siroz

HBeAg (+) veya (-), HBV DNA tespit edilebilir

Kompanse;

- HBV DNA tespit edilebilir düzeyde ise ALT normal olsa bile tedavi düşünölmeli
- Sirozlu hastalarda direnç potansiyeli düşük ve potent ilaçlar **entekavir** ve **tenofovir** tercih edilmektedir.

✓ Bu hasta grubunda lamivudin tercih edilmemelidir.



Siroz

HBeAg (+) veya (-), HBV DNA tespit edilebilir

Dekompanse;

- Bu hastalar transplantasyon yapılabilen merkezlerde izlenmelidir
- Entekavir dozu bu hasta grubunda 0.5 mg yerine 1 mg olmalıdır.
- Özellikle entekavir alan bazı hastalarda ileri dekompanse siroz varsa (MELD skor > 20) laktik asidoz tespit edilmiştir

Karaciğer nakli sonrası hepatit B rekürrensini önlenmesi



Nüksü engellemek için nakil öncesi direnç karşı **yüksek bariyerli** ilaçla HBV DNA düzeyi en alt seviyeye indirilmelidir

Karaciğer transplantasyonu sonrası HBV rekürrensini önlenmesi

- Transplantasyon öncesi direnç için genetik bariyeri yüksek ilaçlarla HBV DNA'nın mümkün olan en düşük düzeye getirilmesi sağlanmalıdır (AI)
- HBIG+LAM veya ADV greft infeksiyon riskini %10'dan daha az düşürür
- Düşük dozlarda ve kısa aralıklarla HBIG+ETV veya TDF veya FTC kullanılan çalışmalar bulunmaktadır
- Nefrotoksisite açısından dikkatli olunmalıdır (CI)

Karaciğer
hastalığının
seviyesi

Teratojenite
İntrauterin geçiş

Anne

Bebek

GEBEDE



Gebede Kronik HBV infeksiyonu

- *Genelde iyi tolere edilir

- * Alevlenme nadir

- **HBsAg-positif annelere yakın izlem

- **Her 3 ayda ALT,

- **Doğum sonrası 6 ayda bir ALT bakılmalı

- **ALT artarsa HBV DNA test edilmeli

Kronik HBV: Gebeye etkileri

- Gestasyonel diyabetes mellitusu tetikler
- Doğum sırasında kanama artar
- Erken doğum tehdidi belirlenmiş

***Sıklıkla aktif karaciğer hastalığının olmasıyla ilişkilendirilmiş**

Tse KY, et al. *J Hepatol* 2005;43:771-775.

Rapti IN. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2011 5(3).



İnfeksiyon geçiş riski annenin HBeAg durumuna göre değişir;

- HBeAg-negatif/anti-HBe-pozitif => %12
- HBeAg-negatif/anti-HBe-negatif => %25
- HBeAg-pozitif anneden geçiş => %75-90



Borgia G. *World J Gastroenterol.* 2012;18: 4677-83

HBV DNA $>10^6$ kpy/ml
HBeAg pozitif gebe



Bebeklere pasif ve
aktif immünoprofilaksi



%8-30 HBV geçişi

Birçok çalışmada;
HBV DNA $>10^6$ kpy/ml gebelerin bebeklerine HBV
bulaşı bildirilmektedir

Borgia G et al, World J Gastro 2012
Bzowej NH et al, Curr Hepatitis Rep 2012
Piratvisuth T. Liver International, 2013

Gebelikte Hepatit B tedavi seçenekleri

İnterferon
kontrendike

Entekavir
Adefovir
(C)

Lamivudin
Deneyim
fazla
(C)

Tenofovir
Telbuvidin
(B)

HBsAg (+) gebe



1. trimester CBC, ALT, INR, HBeAg, HBV DNA



Aktif hastalık ve ileri fibroz varsa

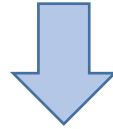
Tenofovir

Telbuvidin

26-28. haftada ALT, HBV DNA



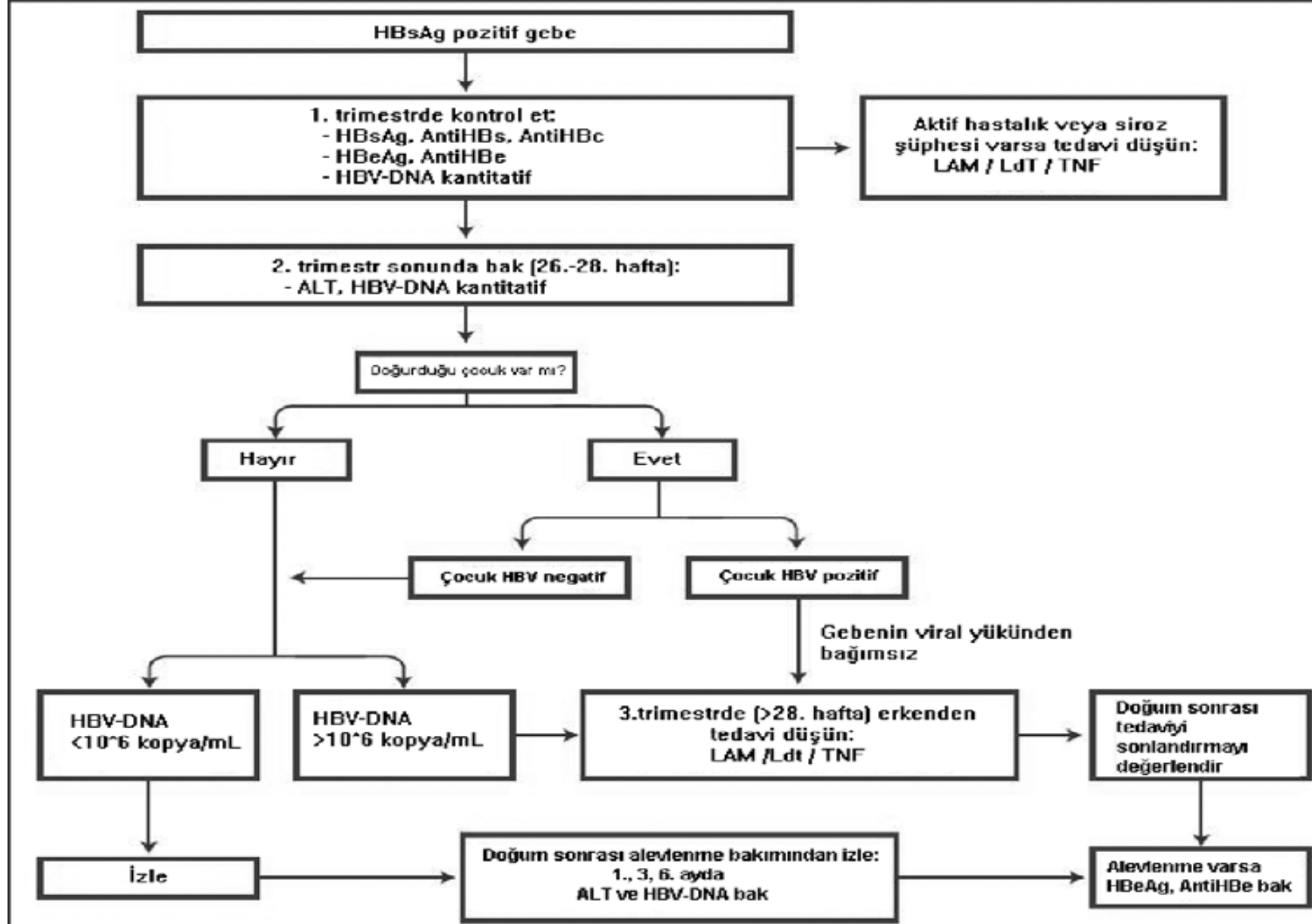
HBV DNA $< 10^6$ kopya/ml



Takip



Bebeğe doğum sonrası ilk 12 saat HBV aşısı ve HBIG



Tedavi süresi

Gebelikte başlanan tedaviye doğum sonrası ne kadar devam edileceği kesin değildir

- Tedavinin doğum sonrası 1 ay verilmesi önerilmekte
- Hepatik alevlenme riski nedeniyle 6 ay sürdürülüp kesilmesi düşünülebilir
 - ✓ Bu kararı verirken annenin bebeği emzirme isteği dikkate alınmalıdır

Evaluation of hepatitis B virus transmission and antiviral therapy among hepatitis B surface antigen-positive pregnant women

Suda Tekin Koruk¹, Ayse Batirel², Sukran Kose³, Sila Cetin Akhan⁴, Bilgehan Aygen⁵, Necla Tulek⁶, Çigdem Hatipoglu⁶, Cemal Bulut⁶, Orhan Yıldız⁵, Cahide Sacligil⁷, Fatma Sirmatel⁸ and Elif Altunok⁴

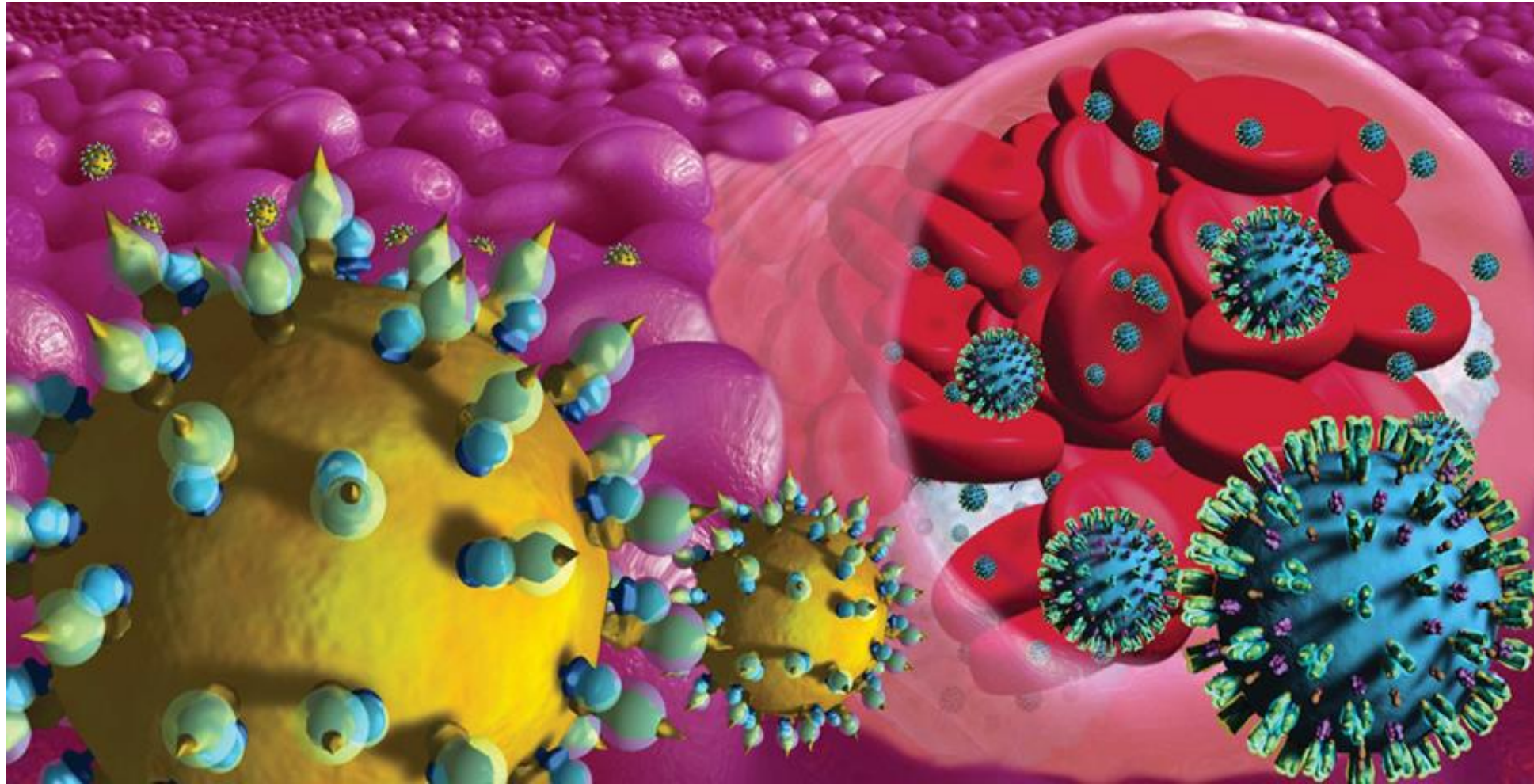
Age (years)	HBeAg status	HBV DNA (copies/mL)	Beginning of therapy (gestational week)	Antiviral agent
24	Negative	25 200	No	No
35	Positive	21 500	No	No
28	Positive	152 000 000	Yes (28)	Tenofovir

Sonuç olarak gebede;

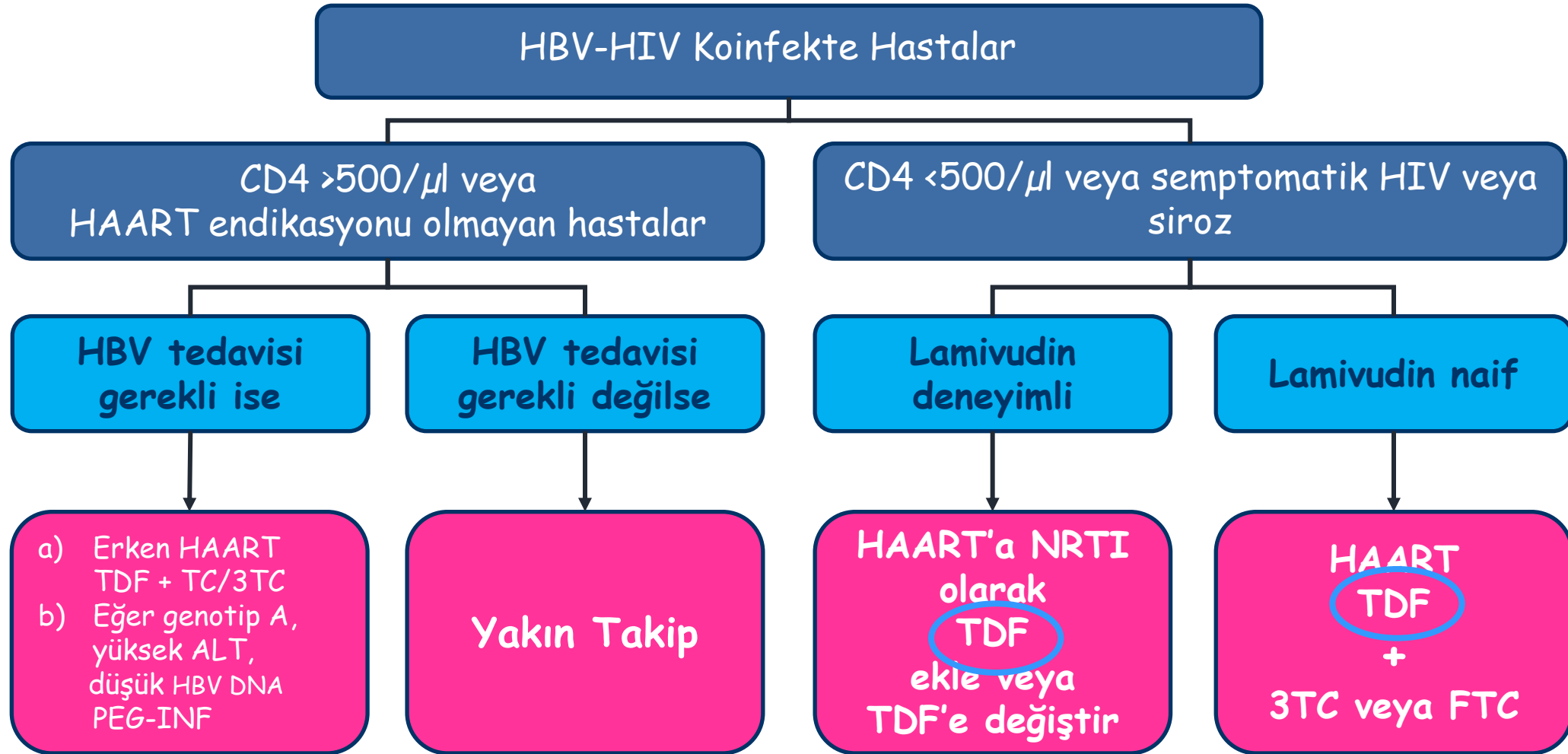


- Hafif şiddetli hastalık, düşük viremi
 - Gebelik öncesi tedavi
- Orta derecede şiddetli hastalık, siroz yok
 - Gebelik öncesi tedavi, eğer yanıt vermişse gebelik öncesi tedaviyi kes
- İleri derecede karaciğer hastalığı
 - Tedavi başla ve gebelik süresinde devam et, doğumdan sonra sürdür
- Hafif şiddetli hastalık yüksek viremi
 - Son trimestirde kategori B ilaçlarla tedavi et.

HIV/ HBV Koinfeksiyonu



HBV-HIV Koinfekte Hastalarda Tedavi Algoritması



HIV Pozitif Hastalar: İlk Seçenek Tedaviler

Özel durum	Ajanlar
Yüksek HIV-1 RNA	• Dikkatle ABC/3TC + ATV/RTV ve EFV veya rilpivirin
Renal hastalıklar	• TDF, ATV/RTV Dikkatle kullan
Dislipidemi	• RAL, DTG, RPV
KV risk faktörleri	• ABC, ddI, LPV/RTV ile sık birliktelik var • DRV/RTV, INSTIs, MVC Veri yok
Gebelik	• ZDV/3TC, ABC/3TC, TDF/FTC (3TC) + LPV/RTV veya ATV/RTV • EFV ilk 8 haftadan sonra bile riskli olabilir dikkat et
Kronik HBV İnfeksiyonu	• TDF + (3TC veya FTC) • Alternatif Entekavir
Azalmış KMD	• TDF dikkatli kullan
Psikiyatrik hastalık	• EFV dikkatli kullan

HCV- HBV koinfekte hastalar

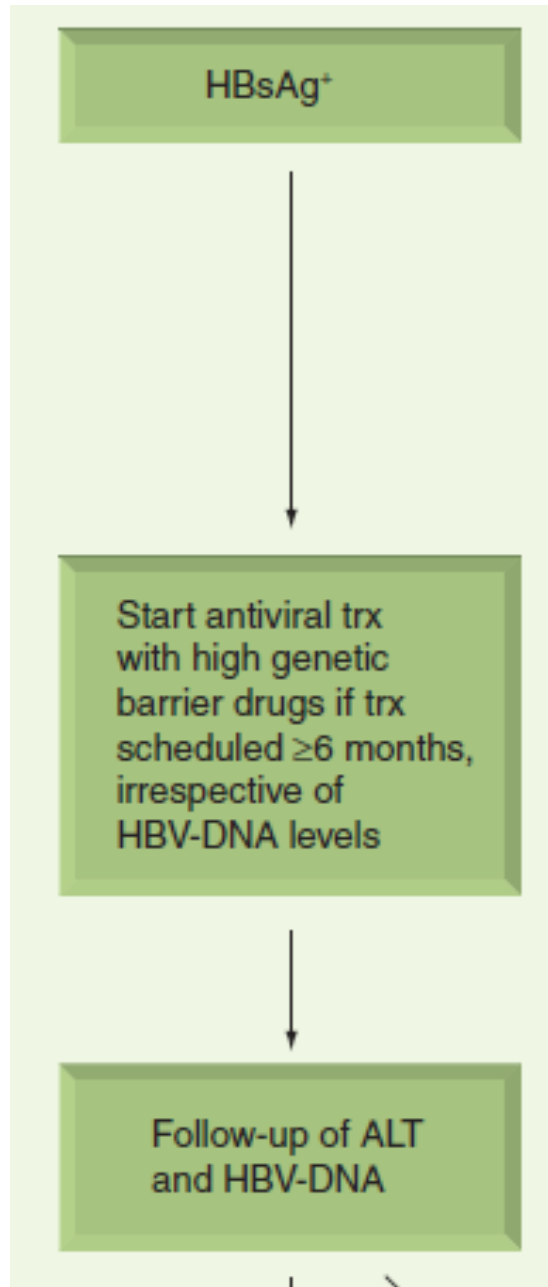
- HBV ve HCV aynı hepatosit içinde çoğalır ve interferans görülmez.
- Hastaların çoğunda HBV DNA düzeyleri düşük veya tespit edilemez
- Karaciğer hastalığı HCV ile ilişkilidir.
- Bundan dolayı bu hastalara sadece HCV tedavisi uygulanmalıdır.
- HCV için tedavi gören hastalarda HBV reaktivasyonu riski olduğundan yakın izlem yapılmalıdır.
- HBV reaktivasyonu görüldüğünde oral antiviral ilaçlarla tedavi edilmelidir.

İmmünosüpressif Tedavi Alan Hastalar



HBV Reaktivasyonuna Sebep Olan İlaçlar

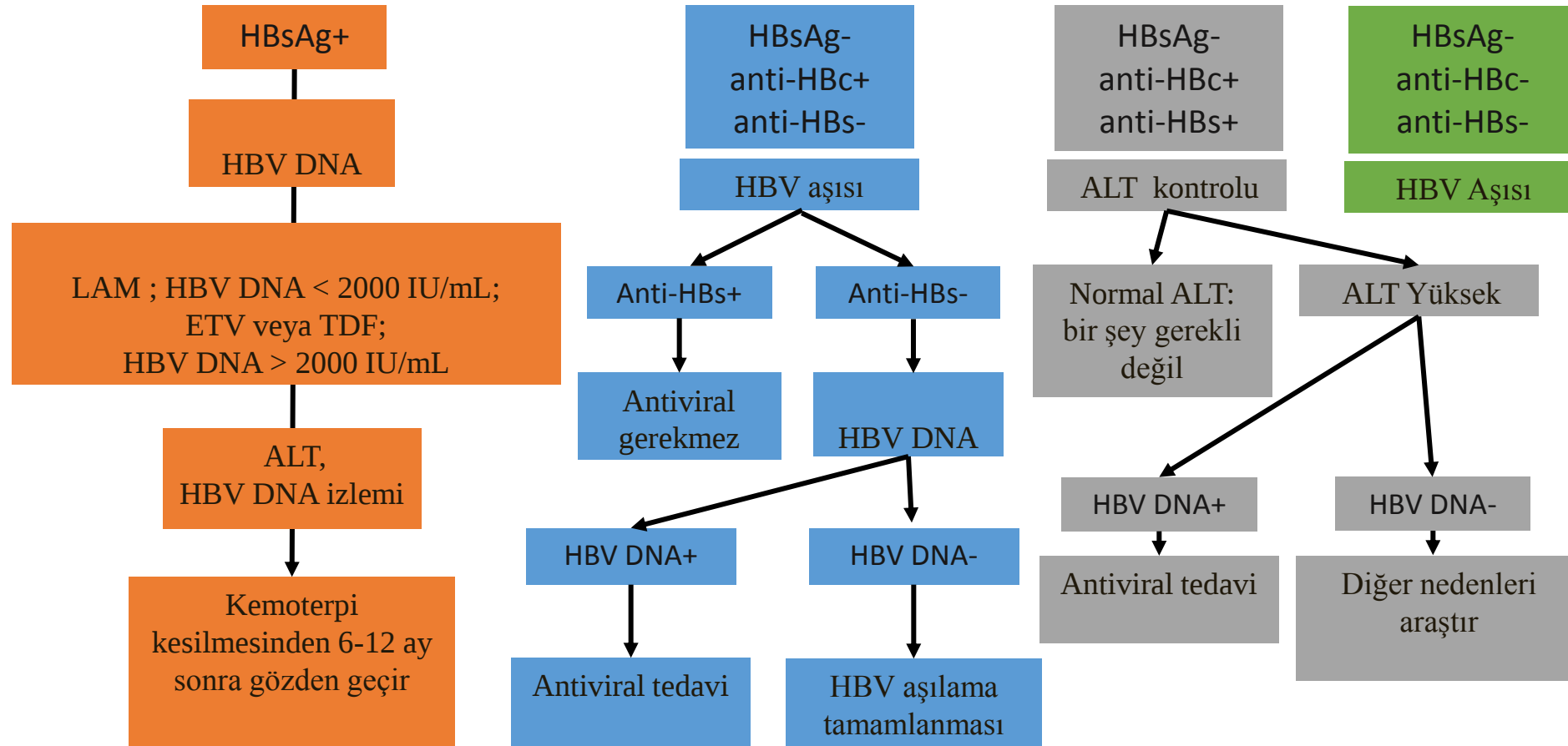
İlaç sınıfı	Ajanlar
Kortikosteroidler	Deksametazon, metilprednizolon, prednizolon
Antitümör antibiyotikler	Aktinomisin D, bleomisin, daunorubisin, doxorubisin, epirubisin, mitomisin-C
Bitkisel alkaloidler	Vinblastine, vinkristine
Alkile ajanlar	Karboplatin, klorambusil, sisplatin, siklofosamid, ifosfamid
Antimetaboliteler	Azaauridin, sitarabin, fluourasil, gemesitabin, merkaptopürin, metotreksat, tioguanin
Monoklonal antikorlar	Alemtuzumab, rituksimab
Diğerleri	Kolaspase, docetaksel, etoposid, fludarabin, folinik asid, interferon, prokarbazin



HBV-DNA <2000
IU/ml
kemoterapi sonrası
12. ay antiviral
kesilir

HBV-DNA >2000
IU/ml
kronik hepatit B
tedavisi verilir

İmmünosüpresif Tedavi Alacaklarda Yaklaşım



Tarama Testi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Test	Anlamı	Yaklaşım
HBsAg	HBV enfeksiyonu	Proflaksi gerekli
Sadece Anti-HBs	HBV immünitesi	Bir şey gerekmez
Anti-HBc ± anti-HBs	HBV maruziyeti	• **standart kemoterapide risk düşük, takip • Eğer rituksimab ve/veya hematolojik malignite için kombine rejim kullanımı veya KIT hastaları veya siroz, durumunda proflaksi gerekir
HBV DNA		
• Saptanamaz	Çok düşük HBV DNA	Lamivudine uygun
• < 2000 IU/mL	Düşük HBV DNA	Lamivudine uygun
• ≥ 2000 IU/mL	Yüksek HBV DNA	Tenofovir veya Entekavir

**Takip: 1-3 ayda bir karaciğer testleri, HBsAg ve HBV DNA

Sonuç olarak;

- Kronik HBV infeksiyonunda KC sirozu, yetmezliği ve HSK'i önlemek amacıyla izlem şart
- Kim değil, ne zaman tedavi edilmesi gerekliliği doğru saptanmalı
- Mevcut antiviraller hastaya özel kararlarla başlanmalı
- Tedavi altında da izlem yapılmalı
- Özel hasta grupları deneyimli hekimlerce çok yönlü düşünülerek izlenmeli

A flock of white doves with red wing markings is flying against a clear blue sky. The doves are in various stages of flight, with wings spread wide. The text is centered in the middle of the image.

Tedirgin olmadan,
Bilimle, sağlıkla, emekle aydınlık günlere...