

IX. ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

12-14 MAYIS 2017

ANEMON MALATYA HOTEL

AKUT HEPATİTİN TRANSPLANTASYONA



UVHS

ULUSAL VİRAL HEPATİT
SİMPOZYUMU



KLİMİK

TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ

Kronik Hepatit B Tedavisi

Dr. H. Şener Barut

AASLD 2016

- İmmünaktif Kronik hepatit B'nin tedavisi
- İmmün toleran kronik hepatit B'nin tedavisi
- Nükeloz(t)id Analogu (NA) tedavisi altında anti-HBe serokonversiyonu olan HBeAg pozitif KHB'li hastaların yönetimi
- HBeAg negatif immünaktif KHB hastalarında tedavi süresi
- NA alanlarda böbrek ve kemik yan etkileri
- NA tedavisi altında inatçı düşük düzey viremisi olanların yönetimi
- Siroz ve düşük düzey viremisi olanların yönetimi
- Gebelikte KHB'nin tedavisi

EASL 2017-Konu başlıkları

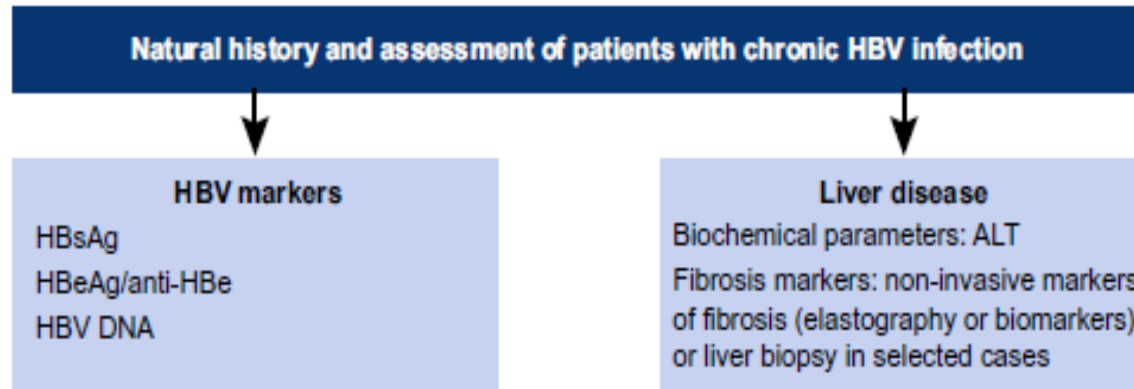
- Tedavi endikasyonları
- Tedavi endikasyonu olmayanların izlemi
- Tedavi stratejileri
- Naiv KHB hastalarının NA ile tedavisi
 - Etkinlik
 - Tedavinin uzun dönem sonuçları
 - NA tedavisinin kesilmesi
- NA ile tedavi başarısızlığının yönetimi
- PegIFN monoterapisi
- Kombinasyon tedavileri
- Dekompanse siroz tedavisi
- KC tx sonrası HBV rekürrensini önlenmesi
- Koinfekte olanların tedavisi
- Gebelerin tedavisi
- İmmünosupresif veya kemoterapi alanların yönetimi
- Diyaliz ve renal Tx hastalarında tedavi

Kronik hepatit B enfeksiyonunun evreleri

	ALT	HBV DNA	HBeAg	Karaciğer histoloji
İmmün-toleran faz	Normal	Yüksek, tipik olarak >1 M IU/ml	Pozitif	Minimal inflamasyon ve fibroz
HBeAg pozitif immün aktif faz	Yüksek	Yüksek, >20,000 IU/ml	Pozitif	Orta-ağır inflamasyon veya fibroz
İnaktif KHB fazı	Normal	Düşük ya da tesbit edilemez <2,000 IU/ml	Negatif	Minimal nekroinflamasyon, değişken fibroz
HBeAg negatif immün reaktif faz	Yüksek	Yüksek, >2,000 IU/ml	Negatif	Orta-ağır inflamasyon veya fibroz

EASL 2017

Kronik HBV 5 faza ayrılır



	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

Fig. 1. Natural history and assessment of patients with chronic HBV infection based upon HBV and liver disease markers. *Persistently or intermittently. **HBV DNA levels can be between 2,000 and 20,000 IU/ml in some patients without signs of chronic hepatitis.

- Evre 5= Okült HBV enfeksiyonu
 - HBsAg negatif, anti-HBcIgG pozitif (anti-HBs poz/neg)
 - ALT normal
 - HBV DNA çoğu zaman tesbit edilemez (KC hücrelerinde sıklıkla tesbit edilir)
 - Siroz geliştikten sonra oluşursa HCC riski devam eder

Siroz ve HCC'ye ilerleme

- Tedavi almayan KHB hastasında 5 yıl sonunda
 - Siroz insidansı %8-20
 - Sirozu olanlarda 5 yılda dekompanseasyon riski %20
 - Sirozlularda yıllık HCC riski %2-5
- HCC önemli bir problem (tedavi alanlarda bile)

HCC için risk faktörleri

- Siroz
- Kronik hepatik nekroinflamasyon
- İleri yaş
- Erkek cinsiyet
- Pozitif aile hikayesi
- Afrikalı olma
- Kronik koinfeksiyonlar (HIV veya diğer hepatit virüsleri)
- Alkol kullanımı
- Diyabet veya metabolik sendrom
- Yüksek HBV DNA ve/veya HBsAg düzeyleri
- HBV genotip C>B
- Spesifik mutasyonlar

HCC risk skorlaması

- PAGE-B skarlama
 - Trombosit, yaş ve cinsiyet
 - Kafkas ırkında denenmiş ve başarılı
 - Gerek tedavi alanlarda gerekse almayanlarda HCC gelişme riskini belirliyor

Table 3. Construction of the PAGE-B risk score for prediction of hepatocellular carcinoma in Caucasian chronic hepatitis B patients under entecavir or tenofovir. The score ranges from 0 to 25.

Age (years)	Gender	Platelets (/mm ³)
16-29: 0	Female: 0	≥200,000: 0
30-39: 2	Male: 6	100,000-199,999: 6
40-49: 4		<100,000: 9
50-59: 6		
60-69: 8		
≥70: 10		

Başlangıç değerlendirmesi

- KC hastalığı ciddiyetinin değerlendirilmesi
 - AST, ALT, GGT, ALP, Bilirubin, albumin, PT, CBC
 - USG
 - KC biyopsi veya noninvaziv test
- HBeAg ve antiHBe
- HBVDNA
- HBsAg kantitasyonu
 - Özellikle IFN ile tedavi edileceklerde
- HBV genotip gerekli değil
- Komorbiditeler
 - alkolik, otoimmün, HDV, HCV, HIV
- Anti HAV

Tedavi hedefi ve sonlanım noktaları

- HBsAg kaybı (fonksiyonel kür) optimal hedeftir
 - Antiviral tedaviyi sonlandırabileceğimiz en güvenli nokta
- En önemli sonlanım noktası HBV DNA'nın uzun süreli baskılanmasıdır
- HBeAg pozitiflerde HBeAg kaybı (değerli)

Tedavi endikasyonları

- Serum HBV DNA
- Serum ALT
- KC hastalığının ciddiyeti

Tedavi endikasyonları

- Kompanse ya da dekompanse siroz
 - HBV DNA düzeyinden ve ALT'den bağımsız
- HBV DNA > 2000 IU/ml ve ALT > NÜS (40 U/L) ise tedavi verilmeli
 - ALT normal ama orta-ileri nekroinflamasyon veya fibroz varsa da tedavi başlanır
 - Biyopsi ya da noninvaziv fibrozis markerları
- HBV DNA > 20,000 ve ALT > 2 NÜS ise fibroz düzeyinden bağımsız tedavi başlanmalı
- 30 yaşını geçmiş immüntolerana histolojiden bağımsız tedavi verilebilir

AASLD: İmmünaktif kronik hepatit B'li hastaların tedavisi

- İmmünaktif KHB:
 - ALT>2 ULN veya önemli histolojik etkilenme
 - Yüksek HBV DNA
 - HBeAg poz için >20 000 IU/ml, HBeAg neg için >2000 IU/ml
- Normal ALT üst sınırı
 - Erkeklerde 30
 - Kadında 19
- ALT 2 katın altındaysa biyopsi veya NİT ile KC hasarının ciddiyeti belirlenir
- ALT<2 NÜS ve HBV DNA<2000 IU/ml ise
 - 40 yaş üstü
 - Ailede HCC öyküsü
 - KC dışı tutulum

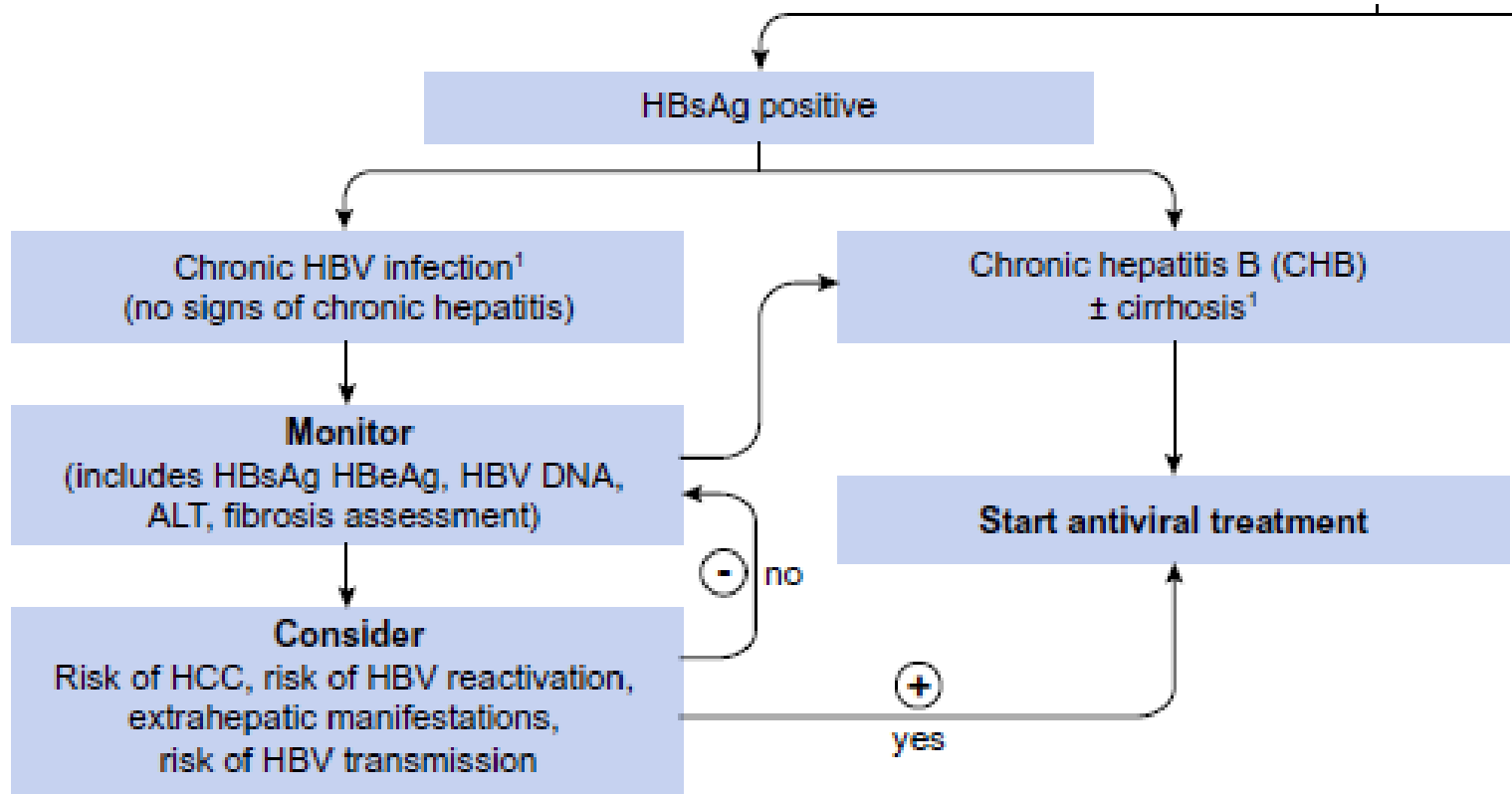


Fig. 2. Algorithm for the management of HBV infection. ¹see definitions in text and Fig. 1.

- HBeAg poz veya e negatif kronik HBV infeksiyonu var, tipik tedavi endikasyonları olmadan
 - HCC veya siroz için aile hikayesi
 - KC dışı organ tutulum bulguları olması

EASL-Noninvaziv test ile ciddi fibroz sınırı

- Ciddi fibroz ve sirozla uyumlu Elastografi sınır değerleri
 - ALT normal ise KC sertliği >9 kPa, veya
 - ALT yüksek ama < 5x NÜS ise KC sertliği >12 kPa

APASL önemli histoloji kriterleri

- Noninvaziv testlerle önemli fibroz
 - Fibroscan ile KC sertliği ≥ 8 kPa veya APRI ≥ 1.5 .
- Noninvaziv testlerle siroz
 - Fibroscan ile KC sertliği ≥ 11 kPa veya APRI ≥ 2.0

Tedavi endikasyonu olmayanların takibi

- HBeAg pozitif kronik HBV infeksiyonu (30 yaş altı)
 - ALT 3 ayda bir
 - HBV DNA 6-12 ayda bir
 - Fibroz yönünden 12 ayda bir
- HBeAg neg kronik HBV infeksiyonu (HBV DNA<2000)
 - HBsAg<1000
 - ALT 12 ayda bir,
 - HBVDNA ve KC fibrozu 3 yılda bir
 - HBsAg>1000
 - ALT 6 ayda bir
 - HBVDNA ve KC fibrozu en azından 2 yılda bir

Tedavi endikasyonu olmayanların takibi

- HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonu HBV DNA>2000
 - ALT ilk yıl 3 ayda bir sonra 6 ayda bir
 - HBVDNA ve KC fibrozu ilk 3 yıl yılda bir
 - Sonrasında gruptaki diğer hastalar gibi

Tedavi stratejileri

TABLE 3.2 Antiviral agents active against hepatitis B virus infection
(in order of potency and barrier to developing resistance)

Antiviral agent	Potency against HBV	Resistance barrier	Activity against HIV	Cost
Interferons	Moderate	Not applicable	Moderate	High
Tenofovir	High	High	High	Low (high in Hong Kong and other Asian countries)
Entecavir	High	High	Weak	High
Emtricitabine	Moderate	Low	High	Low
Telbivudine	High	Low	Unclear	High
Lamivudine	Moderate-high	Low	High	Low
Adefovir	Low	Moderate	None (at 10 mg dose)	High

Tenofovir alafenamid (TAF)

Virolojik yanıt tanımları

- Potent ve direnç dayanıklı olanlar: ETV, TDF, TAF
- Virolojik yanıt
- NA için parsiyel virolojik yanıt
 - EASL'da tedavinin 12. ayında HBV DNA'nın hala pozitif olması
 - APASL ETV ve TDF tedavisi altında persistan viremi için 96. haftada HBV DNA negatifleşmemesi tanımı kullanılmış
- Biyokimyasal yanıt: ALT 40'ın altına düşmesi

Virolojik yanıt tanımları

- Kalıcı virolojik yanıt: Tedavi bitiminden 12 ay sonra HBV DNA<2000

Naiv KHB hastalarında NA tedavisi

- Potent ve dirence dayanıklı ajanlar seçilmeli, uzun süre kullanılır
- Tercih edilen rejimler **ETV, TDF ve TAF** monoterapisidir
- **LAM, ADV ve TBV** KHB tedavisinde önerilmez

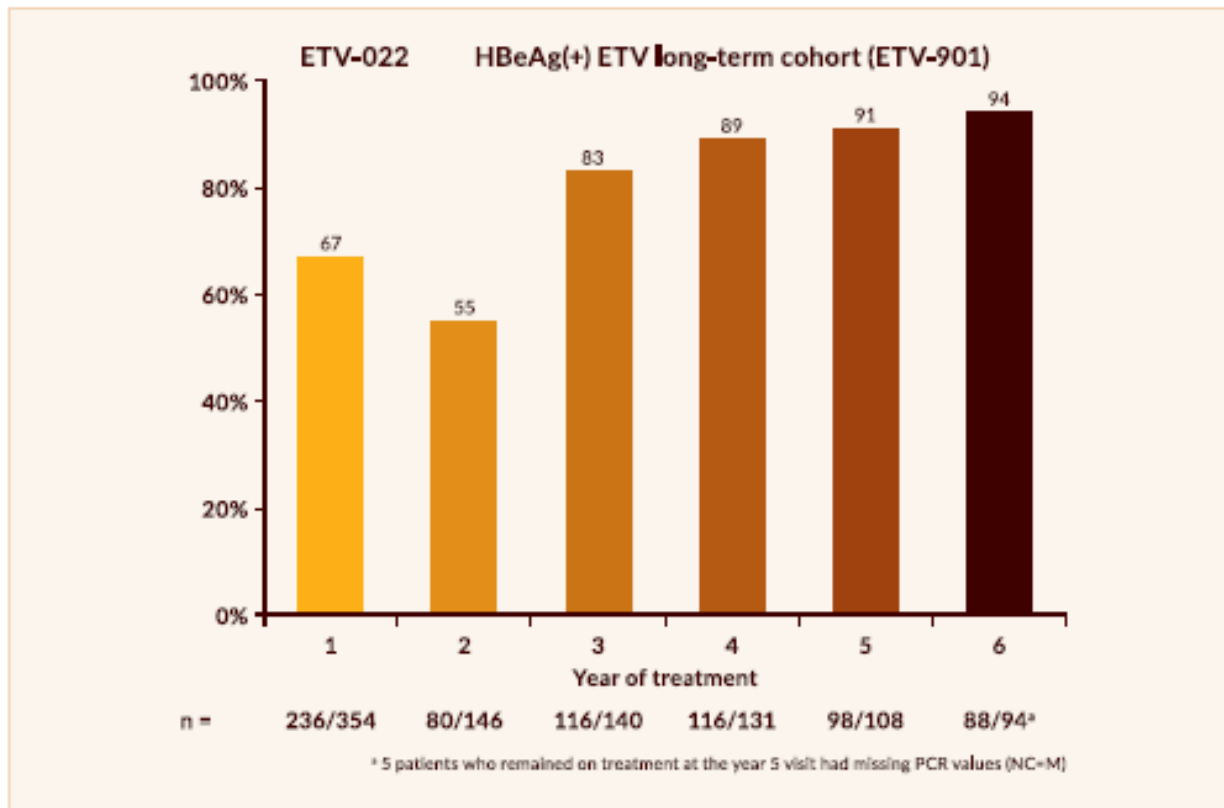


Figure 9. Percentage of patients achieving HBV DNA levels <400 copies/mL during long-term treatment with 1 mg ETV per day (Chang 2010). The long-term cohort ETV-901 consists of

- 5 senelik TDF tedavisi sonunda
 - Virolojik yanıt %97
 - E Ag kaybı %49
 - E serokonversiyonu %40
 - ALT normalliği %73
- 5 sene Entekavir ted sonunda
 - Virolojik yanıt %99
 - HBeAg kaybı %53

8 yıllık TDF tedavisi sonuçları

Table 5. Treatment end points in HBeAg positive and HBeAg negative patients after eight years of treatment with TDF (Marcellin 2014).*

	% HBeAg negative		% HBeAg positive	
	ITT	observed	ITT	observed
HBV DNA				
< 69 IU/mL	75	99.6	58	98
< 29 IU/mL	74	99	58	97
HBeAg				
loss/seroconversion	NA	NA	32/21	47/31
HBsAg				
loss/seroconversion	1.1/0.7	1.1/0.7	12.9/10.3	1.5/8.5

* Patients were originally randomised to treatment with either TDF 300 mg or ADV 10 mg per day. After one year, patients receiving ADV were switched to TDF. The two studies shown here (102 and 103) included more than 600 HBeAg positive and HBeAg negative treatment naïve patients.

- ALT normalliği %75
- E negatiflerde HBsAg klirensi nadir görülür

Tenofovir alafenamid etkinlik

- TAF'ın henüz 2 yıllık tedavi sonuçları vardır
- Hem e pozitiflerde hem de e negatiflerde TDFye benzer sonuçlar elde edilmiştir.

RESEARCH ARTICLE

Open Access



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

- Naiv KHB için Entekavir veya tenovir başlanmış hasta kohortu
- Uzun dönem sonra (ortalama 27 ay) HBV DNA supresyonu açısından fark yok
- Ama, HBeAg pozitif yani başlangıç HBVDNA yüksek olanlarda tenofovir daha etkin

ETV, TDF veya TAF ile tedavi edilen hastaların takibi, izlenmesi

- Tedavi başlangıcında diğer testler yanında **kreatinin ve fosfat düzeyleri** de çalışılmalıdır
- Tedavi sırasında periyodik olarak ALT ve HBV DNA takibi yapılmalıdır
 - İlk yıl 3-4 ayda bir sonrasında 6-12 ayda bir
 - HBV DNA negatifse HBsAg yılda bir
- Tüm TDF alan hastalar eGFR ve serum fosfat düzeyi ile periyodik olarak takip edilmelidir.
 - Renal hastalık riski varsa diğer NA tedavisi altındaki hastalar da takip edilmeli
 - TDF proksimal renal tubuler hasar yapar (eGFRde düşme ve kemik mineral dansitesinde azalma, nadiren Fanconi sendromu)

Böbrek ve kemik dokusuna etkileri

- Yüksek renal risk
 - Dekompanse siroz
 - eGFR<60
 - kontrolsüz hipertansiyon
 - proteinüri
 - kontrolsüz diyabet
 - aktif glomerülonefrit
 - birlikte kullanılan nefrotoksik ilaçlar
 - SOT
- TDF alan hastalar
 - Renal ya da kemik hastalık gelişme riski taşıyorsa veya
 - Bu organlarla ilgili hastalığı varsa

Entekavir veya TAF'a geçiş düşünülebilir (önceden LAM kullanımına bağlı olarak)

TAF

- TAF ve TDF'nin karşılaştırmalı çalışmalarında TAF alanlarda kemik ve böbrekte etkilenme önemli derecede daha az oluşmuştur
 - eGFR
 - Serum kreatinin
 - Kemik mineral dansitesi
 - Diğer böbrek ve kemikle ilgili markerlar
- TAF ile kemiğe etki ve kronik böbrek hastalığına ilerleme daha az olmaktadır.

Long-Term Safety of Oral Nucleos(t)ide Analogs for Patients With Chronic Hepatitis B: A Cohort Study of 53,500 Subjects

Grace Lai-Hung Wong,^{1,2,3} Yee-Kit Tse,^{1,2} Vincent Wai-Sun Wong,^{1,2,3} Terry Cheuk-Fung Yip,⁴
Kelvin Kam-Fai Tsoi,⁵ and Henry Lik-Yuen Chan^{1,2,3}

- Toplam 53500 hasta, bir kısmı NA tedavisi alıyor, ortalama takip süresi 4,9 yıl
- Böbrek ve kemikle ilgili tüm yan etkiler %2nin altında görülmüştür. NA alanlarda insidans
 - Kronik böbrek disfonksiyonu %1,4 (NA almayanda % 0,6)
 - Diyaliz %0,7
 - Tüm kırıklar %1,3
- **NA alanlarla almayanlar arasında fark yok**
- Nukleotid alanlarda kalça kırığı insidansının nukleozid alanlara göre arttığı gözlenmiş ama toplamda bu yan etki çok az saptanmıştır (%0,21 ve %0,18).

- TDF yerine ETV veya TAF seçme endikasyonları
 - 1. Yaş>60 yıl
 - 2. Kemik hastalığı
 - Kronik steroid kullanımı veya BMD'yi kötü etkileyen başka ilaç kullanımı
 - fragil kemik kırığı hikayesi
 - Osteoporoz
 - 3. Renal değişim
 - eGFR<60
 - albuminüri >30 gr veya TİT'de orta proteinüri
 - düşük fosfat (<2,5)
 - hemodiyaliz

Long-term use of oral nucleos(t)ide analogues for chronic hepatitis B does not increase cancer risk – a cohort study of 44 494 subjects

G. L.-H. Wong^{*,†,‡} , Y.-K. Tse^{*,†}, T. C.-F. Yip[§], H. L.-Y. Chan^{*,†,‡}, K. K.-F. Tsoi[¶] & V. W.-S. Wong^{*,†,‡} 

NA tedavisi alanlarda uzun dönem sonuçlar

- NA tedavisiyle HCC riski azalır ama normal popülasyona göre yüksektir
 - 5 senelik ETV veya tenofovir tedavisinden sonra HCC insidansında azalma olduğu gösterilmiştir
 - Özellikle sirozu olanlarda belirgindir
- Tedavi sırasında HBV DNA persiste ederse HCC riski artabilir
- Sirotik hastalar için ve NA tedavisi başladığında orta-yüksek HCC skoru olanlara mutlaka tedavi sırasında HCC surveyansı yapılmalıdır

HCC risk skorları

- HCC risk skorlarına göre düşük, orta yüksek HCC riski ortaya konur.
- PAGE B kafkas ırkı için daha uygundur.
- Düşük riski olanlara HCC surveyansı yapılmayabilir
- NA tedavisi sırasında HBsAg kaybı e pozitif hastaların bir kısmında görülebilir (5-8 yıllık tedavi sonrası %10-12) fakat e negatiflerde çok nadirdir.

NA ne zaman kesilebilir

- NA'lar HBsAg kaybı oluşunca kesilmelidir (anti-HBs oluşsun ya da oluşmasın)
- Siroz olanda yukarıdaki hedefe ulaşılmadıkça tedavi kesilmez.
- Nonsirotik e poz KHB hastalarında şu durumda kesilebilir:
 - HBV DNA negatifliğiyle birlikte stabil e serokonversiyonu oluştuysa
 - Serokonversiyon sonrası en az 12 aylık konsolidasyon tedavisi verildikten sonra kesilebilir
 - Kesme sonrası yakın takip yapılmalıdır.

NA ne zaman kesilebilir

- Nonsirotik e negatif olanda en az 3 senelik bir viral supresyon sonrası tedavi kesilebilir Ama kesme sonrası yakın takip yapılmalıdır
 - 3 seneden uzun süredir HBV DNA negatif olanlarda tedavi kesilirse kalıcı remisyon (kesilmeden 3 sene sonra) %50sinde devam etmektedir.

NA tedavi başarısızlığı olanların yönetimi

- Dirence dayanıklı olan NA'lar birinci seçenek olarak kullanılmalı
- Tedavi başarısızlığı olan tüm vakalarda tedavi uyumu kontrol edilmeli
- ETV, tenofovir ile 48. haftada parsiyel virolojik yanıt var
 - Hala HBV DNA azalıyorsa tedaviye devam edilmeli
 - Plato yapıyorsa ya başka ajana geçilmeli ya da ETV+ TDF/TAF kombinasyonu özellikle ileri karaciğer hastalığı olana verilmelidir
- AASLD 96 hafta geçmesine rağmen düşük düzey viremisi devam eden hastalarda mevcut tedaviye devam önermektedir

Viral kırılmanın başlıca nedeni dirençtir

Table 6. Cumulative incidences of development of antiviral resistance according to representative studies.

Antiviral agent	Resistance rate (%)							
	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5	Year 6	Year 7	Year 8
Lamivudine ^a	24	42	53	70	≥65			
Adefovir								
in treatment-naïve patients ^b	0	3	11	18	29			
in lamivudine-resistant patients ^c	4.4-18	18.4-25	34.3	52.3	65.6			
Adefovir + lamivudine								
in lamivudine-resistant patients ^d	1	2	4	4				
Entecavir								
in treatment-naïve patients ^e	0.2	0.5	1.2	1.2	1.2	1.2		
in lamivudine-refractory patients ^f	6	15	36	47	51			
Tenofovir ^{tg}	0	0	0	0	0	0	0	0
Telbivudine ^h	2.7-4.4	10.8-25.1						
Clevudine ⁱ	2.3	24.4						

- KASL kılavuzu

Viral kırılmanın başlıca nedeni dirençtir

Table 6. Cross-resistance data for the most frequent resistant HBV variants.

HBV variant	LAM	LDT	ETV	ADV	TDF/TAF*
Wild-type	S	S	S	S	S
M204V	R	S	I	I	S
M204I	R	R	I	I	S
L180M + M204V	R	R	I	I	S
A181T/V	I	I	S	R	I
N236T	S	S	S	R	I
L180M + M204V/I ± I169T ± V173L ± M250V	R	R	R	S	S
L180M + M204V/I ± T184G ± S202I/G	R	R	R	S	S

The amino acid substitution profiles are shown in the left column and the level of susceptibility is given for each drug: S (sensitive), I (intermediate/reduced susceptibility), R (resistant).

ETV, entecavir; TDF, tenofovir disoproxil fumarate; TAF, tenofovir alafenamide; LAM, lamivudine; ADV, adefovir.

* *In vitro* data for tenofovir, *in vivo* data for TDF, no clinical data for TAF.

NA direnci gelişen hastaların yönetimi

Resistance pattern	Recommended rescue strategies
LAM resistance	Switch to TDF or TAF
TBV resistance	Switch to TDF or TAF
ETV resistance	Switch to TDF or TAF
ADV resistance	If LAM-naïve: switch to ETV or TDF or TAF If LAM-resistance: switch to TDF or TAF If HBV DNA plateaus: add ETV ^{***} or switch to ETV
TDF or TAF resistance ^{**}	If LAM-naïve: switch to ETV If LAM-R: add ETV [*]
Multidrug resistance	Switch to ETV plus TDF or TAF combination

ETV, entecavir; TDF, tenofovir disoproxil fumarate; TAF, tenofovir alafenamide; LAM, lamivudine; ADV, adefovir; TBV, telbivudine.

* The long-term safety of these combinations is unknown.

** Not seen clinically so far; do genotyping and phenotyping in an expert laboratory to determine the cross-resistance profile.

*** Especially in patients with ADV resistant mutations (rA181T/V and/or rN236T) and high viral load, the response to TDF (TAF) can be protracted.

- Çoklu ilaç direncinde genotipik direnç mutlaka araştırılmalıdır
- ETV+ TDF kurtarma tedavisinde kullanılacak güvenli bir kombinasyondur

Long-term efficacy of tenofovir disoproxil fumarate therapy after multiple nucleos(t)ide analogue failure in chronic hepatitis B patients

Hyo Jin Kim, Ju-Yeon Cho, Yu Jin Kim, Geum-Youn Gwak, Yong-Han Paik, Moon Seok Choi, Kwang Cheol Koh, Seung Woon Paik, Byung Chul Yoo, and Joon Hyeok Lee

- Daha önce birden fazla NA ile tedavi etkisizliği yaşanmış (direnç) 52 hastada TDF'ye veya TDF içeren kombinasyonlara geçilmiş
- Ortanca tedavi süresi 34,5 ay
- 1, 2 ve 4. yılda HBV DNA negatifliği (tam virolojik yanıt) %51.8, %74.2, and %96.7
- TVY, direnç mutasyonlarına veya TDF'nin tek ya da kombine kullanılmasına göre değişmiyor
- TDF, çoklu direnç durumlarında kurtarma tedavisinde etkin ve güvenilir bir ajandır

İnterferon tedavisi

- **PegIFN hafif-orta KHB'si** olanlarda başlangıç tedavi opsiyonu olarak düşünülebilir
- Standart süre 48 hafta
- E pozitiflerde cevap %23 (TS 6.ay)
- E Ag negatifleşenler arasında HBsAg kaybı tedavi bitiminden 3 yıl sonra %30a ulaşır

PegIFN

- HBeAg negatiflerde
 - HBsAg kaybı TS 5. yılda %12 (cevap verenlerin %30'u)
- Tedaviyi bazı seçilmiş HBeAg negatif hastalarda 48 haftanın ötesine uzatmak faydalı olabilir
 - Genotip D'de 96 haftaya uzatma 48 haftaya göre daha iyi
 - Genotip B,C'de 72 haftaya uzatma 48 haftaya göre daha iyi

PegIFN alan hastaların izlemi

- Tam kan sayımı, ALT, TSH, HBV DNA ve kantitatif HBsAg takibi
 - TSH 3 ayda bir,
 - HBV DNA ve HBsAg düzeyleri 3,6,12. aylar ve TS 6. ay ve 12. ay
 - HBeAg poz olanlarda e ag ve anti-HBe takibi
- Kalıcı virolojik yanıt alınmış olsa bile hastalar uzun süre takibe devam edilmelidir
 - Reaktivasyon olabilir
 - HBV DNA negatif olanlar HBsAg kaybı açısından takip edilir

PegIFN'a cevabın tahmin ettiricileri

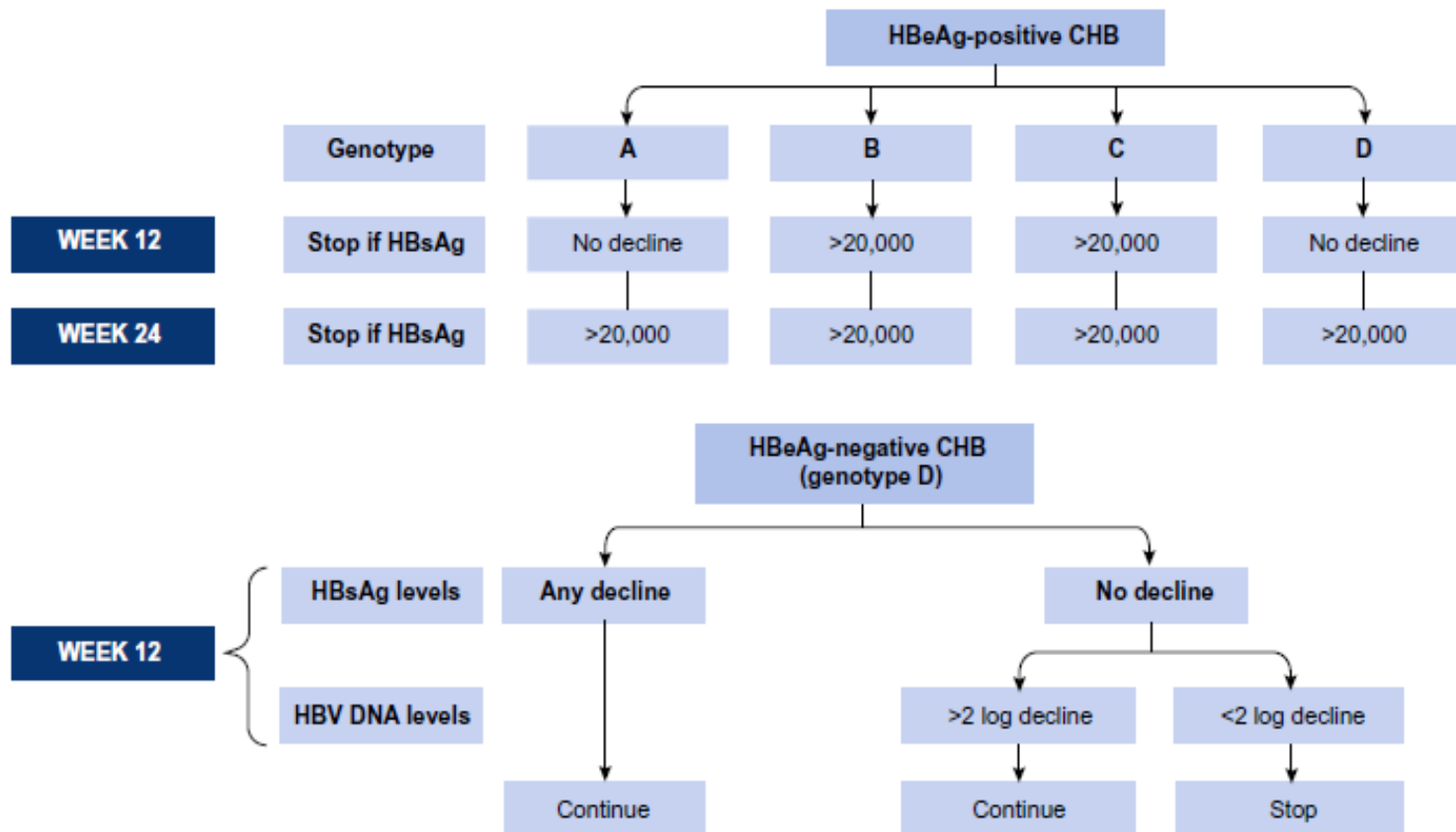
Tedavi öncesi

- Hem HBeAg pozitiflerde hem negatiflerde TÖ yanıtın ortak prediktörleri
 - Düşük viral yük,
 - yüksek ALT ve
 - HBV genotipi
- HBeAg pozitiflerde
 - Genotip A ve B'de C ve D'ye göre yanıt daha iyi
- HBeAg negatiflerde
 - Genç yaş
 - Kadın cinsiyet
 - Genotip B,C'de yanıt D'ye göre daha iyi
 - Skoring var (HBVDNA, ALT, genotip, HBsAg düzeyi ve yaş)
 - Konak genetiği

PegIFN'a cevabın tahmin ettiricileri

Tedavi sırasında

- En önemlisi HBsAg düzeyi, genotipe göre değişir



1. Week 12 and 24 stopping rules for HBeAg-positive and -negative patients treated with PegIFNα. These rules are based upon viral genotype, HBsAg and HBV ls.

PegIFN

- Kalıcı virolojik yanıt alınanların çoğunda bu cevap uzun dönem (en azından 5 yıl) devam etmektedir
- PegIFN tedavisi sonrası KVY alınanlarda sağkalım dahil uzun dönem sonuçlarda iyileşme vardır
- KVY alınanlarda özellikle başlangıçta siroz varsa hala HCC görülebilmektedir,
- **Başlangıçta yüksek HCC riski olan hastalar** PegIFN tedavisi sonrası KVY sağlansa da HCC yönünden izlenmeye devam edilmelidir

Kombinasyon tedavisi

- Dirence dayanıklı olan NA'ların başlangıçta kombinasyon şeklinde kullanımı önerilmez
 - **Prospektif randomize çalışma,**
 - ETV verilen vs ETV+TDF
 - E Ag poz ve yüksek HBV DNAsı olanlarda 96. haftada HBV DNA negatifleşme oranı kombinasyonda daha yüksek
 - HBeAg serokonversiyonu ve HBsAg kinetiği açısından fark yok
 - **Bir başka çalışma** TDF+plasebo X TDF+emtrisitabin
 - İmmüntoleranda yapılmış
 - 4. yılda HBV DNA negatifleşmesi kombinasyonda daha çok
 - VY alınmayanlarda genelde 500 IU/ml'nin altında devam eden viremleri var

Tedavi sırasında HBVDNA tam suprese edilemediyse

- HBV DNA<69 IU/ml düzeyinde minimal vireminin HCC riskinde artış gibi vs olumsuz etkisi yoktur
 - Dekompanse sirozda VY (HBV DNA<20 IU/ml) alınamaması HCC için risk faktörüdür.
- ETV, TDF, TAF ile tedavi sırasında HBV DNA tam olarak suprese edilemediyse,
 - HBV DNA konsantrasyonları düşük düzeyde veya zaman içinde azalmaya devam ediyorsa başlangıç monoterapisi aynen devam edilir
- ETV veya TDF/TAF ile tedavi sırasında HBVDNA 69-2000 arasında plato yaptıysa diğer ilaca geçme veya iki ilacı kombine etmek düşünülebilir (özellikle sirotikse)(III,2)

NA+PegIFN

- Başlangıçtan itibaren NA+PegIFN'un birlikte verilmesi önerilmez
- Tedavi naiv HBeAg pozitif hastalarda PegIFN tedavisi öncesi kısa dönem NA verilmesi önerilmez
- NA ile viral supresyon olmuş hastalarda tedaviye PegIFN eklenmesi veya NA stoplanıp PegIFN'a geçilmesi önerilmez.

Dekompanse siroz olanların tedavisi

- HBV DNA düzeyinden bağımsız olarak direnç dayanıklı bir antiviralle hemen tedaviye başlanmalıdır
- PegIFN kontrendikedir
- En kısa sürede viral süpresyona ulaşmak gereklidir
- **ETV ve TDF tercih edilir** etkin ve güvenlidir
 - ETV dozu 1 mg
- Böbrek disfonksiyonu ve laktik asidoz yönünden yakın takip
 - Laktik asidoz MELD>22 ve böbrek fonksiyonu bozuk olanda daha sık
- TAF da özellikle renal disfonksiyonu olanda bir alternatif olabilir

Dekompanstasyonda NA tedavisi ile

- KC fonksiyonu iyileşir sağkalım artar
- %35 tx listesinden çıkar, %40-50sinde CP skorunda 2 veya daha çok azalma olur
- Başlangıç CP veya MELD skorları yüksekse sağkalım olumsuz etkilenir
- Hayat boyu tedavi önerilir
- Etkili NA tedavisi altındayken bile HCC taraması devam etmelidir

KC TX sonrası HBV rekürrensini önlenmesi

- HBV'ye bağlı KC hastalığı nedeniyle Tx bekleme olan her hasta NA ile tedavi edilmelidir
 - Amaç TX öncesi HBV DNA'yı negatifleştirmektir
- KC Tx sonrası HBV rekürrensini önlemek için potent bir NA ile HBIg kombinasyonu önerilir.
 - Bu uygulama ile graft enfeksiyonu riski %5'in altına inmiştir
 - Tx yapıldığında HBV DNA negatif olanlarda HBIg kısa tutulabilir hatta verilmeyebilir
 - HBV rekürrensi yönünden risk altında olanlara ömür boyu HBIg ile kombine verilir
 - Tx yapıldığında HBV DNA pozitif ise
 - HBeAg pozitif
 - HCC olması vs

KC Tx

- Önceden doğal HBV enfeksiyonu (anti-HBc pozitif) kanıtı olan bir vericiden KC tx yapılmış olan hastalarda reaktivasyon riski vardır ve antiviral profilaksi almalıdır

HIV/HBV koinfekte

- CD4 sayısına bakmaksızın ART başlanmalı
- Bu hastalara TDF veya TAF içeren rejimler verilmelidir
 - TAF'a geçildiğinde TDF'ye bağlı yan etkiler iyileşmektedir
 - HBV reaktivasyon riski nedeniyle tedavi hiçbir zaman kesilmemeli
- ETV'in HIV üzerine etkisi sınırlıdır
- Tüm HBsAg pozitif hastalara HIV taraması yapılmalıdır (HIV direncini artırmamak için)

HBV/HCV koinfekte olanlar

- HCV'nin DAA ajanlarla tedavisi HBV reaktivasyonuna neden olabilir.
- HBV tedavi endikasyonu olanlara NA başlanmalıdır.
- KHB değil ama HBsAg pozitif olanlardan özellikle ileri KC hastalığı olanlar HCV tedavisi sırasında ve sonrasında NA tedavisi altında olmalıdır
 - 10 hastadan üçünde reaktivasyon olmuş
 - HBsAg pozitif olan bu koinfekte hastalara DAA alırken ve kestikten sonra 3 ay süreyle **profilaktik NA verilmesi düşünülebilir**
- HBsAg negatif anti-HBc pozitif olanlar takip edilmeli, ALT yükselmesi olursa HBV reaktivasyonu araştırılmalıdır

Gebelerde tedavi

- Birinci trimesterda HBsAg taraması kuvvetle önerilir (1;1)
- Yakın zamanda gebelik planı yapan bir kadında ileri fibroz yoksa tedavi doğum sonrasına ertelenebilir (II-2;2)
- Gebe bir kadında ileri fibroz veya sirozun eşlik ettiği KHB varsa **TDF** önerilir
- NA tedavisi altındayken gebe kaldıysa TDF devam edilmeli, ETV veya başka NA alıyorsa TDF'ye geçilmelidir.

Gebelerde tedavi

- Emzirme HBsAg pozitif kadınlarda kontrendike değildir
 - İster tedavi almasın ister TDF tedavisi altında olsun
- HBV DNA düzeyi $>200,000$ IU/ml olan veya HBsAg seviyesi >4 log olan tüm gebelere profilaksi amaçlı TDF başlanmalı ve doğum sonrası 12. haftaya kadar devam edilmelidir

İmmünosupresif tedavi veya kemoterapi alan hastalar

- İmmünsupresyon veya kemoterapi alacak tüm hastalar HBV markerları yönünden taranmalıdır
 - HBsAg, antiHBs ve anti-HBc testleri yapılır
 - Yeni biyolojik ajanlar dahil
- HBV reaktivasyon risk sınıflaması
 - Düşük (<%1)
 - Orta (%1-10)
 - Yüksek (>%10)
- HBV seronegatif olanlar aşılanmalıdır

İmmünosupresif tedavi veya kemoterapi alan hastalar

- Tüm HBsAg pozitif hastalar tedavi veya profilaktik amaçlı **TDF, ETV veya TAF** almalıdır.
 - Lam önerilmez
- Profilaksi immünosupresif tedavi kesildikten sonra en az 12 ay (ritüksimab almışsa 18 ay) devam etmelidir (altta yatan hastalık remisyondaysa kesilebilir)
 - Profilaksi sırasında 3-6 ayda bir ALT ve HBV DNA ile takip edilmeli (ayrıca profilaksi sonrası 1 yıl)

Kemoterapi, immünosupresif tedavi alanlar

- HBsAg negatif anti-HBc pozitif olanlar
 - HBV DNA pozitifse yaklaşım HBsAg pozitifler gibi
 - HBV DNA negatifse yüksek risk varsa profilaksi önerilir
 - Rituksimab alacak olanlar
 - KİT
 - Lam kısa süreli immünosupresyonda kullanılabilir
 - Orta veya düşük risk varsa preemptif yaklaşım
 - HBVDNA ve/veya HBsAg ile takip (1-3 ay arayla)

Diyaliz hastaları

- Kronik HBV enfeksiyonu varsa takip yapılır
- Kronik hepatit B varsa NA ile tedavi edilir
 - Dikkat! diyaliz ALT düzeylerini düşürür
- ETV veya TAF tercih edilir
- TAF için doz değişikliğine gerek yoktur, diğerleri için eGFR<50 olunca doz değişikliği gerekir

Table 1. Drug candidates targeting specific points in the HBV life-cycle. Strategy numbers refer to numerical points shown graphically in Fig. 1.

Strategy	Candidate	Clinical development phase
Entry inhibitors		
1 Entry inhibitors	Myrcludex-B	Phase 2
Direct antiviral agents		
2 cccDNA inhibitors		
Elimination	LT- β R agonist	Predclinical
	Zinc finger nucleases	Predclinical
	TALENs	Predclinical
	CRISPR-Cas9	Predclinical
3 Silencing	Epi-drugs	Predclinical
4 Capsid inhibitors	NVR 3-778	Phase 1/2
	HAPs	Phase 1
	Phenylpropenamide	Predclinical
5 HBV polymerase inhibitors	Tenofovir alafenamide	Phase 3
6 HBV RNA interference	ARC-520	Phase 2
	TKM-HBV	Phase 1
	ALN-HBV	Predclinical
7 HBsAg release inhibitors	REP-9AC'	Phase 2
	REP-2139-Ca	
Host targeting agents		
8 TLR agonist	GS-9620 (TLR7)	Phase 2
Anti-PD-1	Nivolumab	Predclinical
	Pembrolizumab	Predclinical
Therapeutic vaccine	ABX302	Phase 2b/3
	GS-4774 (tarmogen)	Phase 2
	INO-1800	Phase 1
	TS1050	Phase 1
9 cIAP inhibitor	Birinapant	Phase 1

Sonuç

- Kronik HBV enfeksiyonu, kronik hepatit ayırımında yine gri zonlar var
- Kronik HBV enfeksiyonu olanlarda ALT ve HBV DNA yanında fibroz da izlenmelidir
- Kronik hepatit B'de tedavisinde birinci tercih ajanlar PegIFN, TDF, ETV ve TAF
- TAF'ın etkinliği TDF'ye benziyor, böbrek yan etkisi çok az
- NA tedavisi sırasında veya IFN tedavisi sonrası HCC izlemine çoğu zaman devam edilir
- HCV/HBV koinfekte olanlarda DAA tedavisiyle reaktivasyon riski vardır. Tedavi ya da profilaktik amaçlı NA verilmelidir
- İmmünsupresif tedavi alanlarda yine direnç dayanıklı antiviraller tercih edilir. Preemptif yaklaşımda (HBsAg negatif, anti-HBc pozitif) HBsAg takibi yapılabilir

APASL

- KC biyopsisinde orta-ciddi inflamasyon:
 - Ishak $>3/18$ veya METAVIR aktivite skoru A2 veya A3;
- KC biyopsisinde önemli fibroz
 - METAVIR'e göre $F \geq 2$
 - Ishak'a göre Evre ≥ 3 (6 üzerinden).

IX. ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

12-14 MAYIS 2017

ANEMON MALATYA HOTEL

AKUT HEPATİTİN TRANSPLANTASYONA



UVHS

ULUSAL VİRAL HEPATİT
SİMPOZYUMU



KLİMİK

TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ