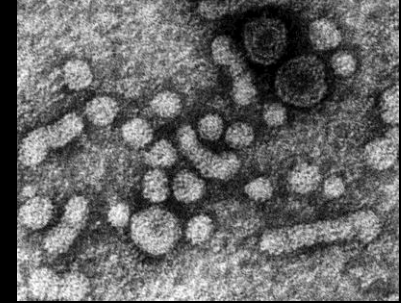
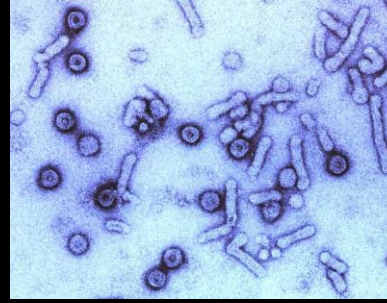
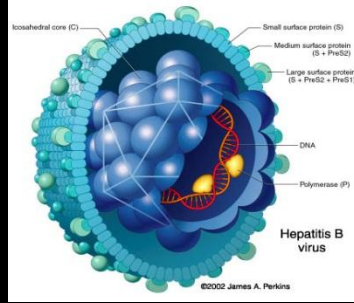
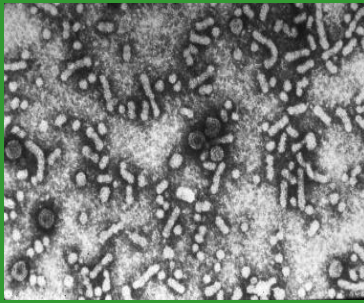


Kronik Hepatit B: Tanı ve Tedavi



Dr. Orhan Yıldız

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı, Kayseri

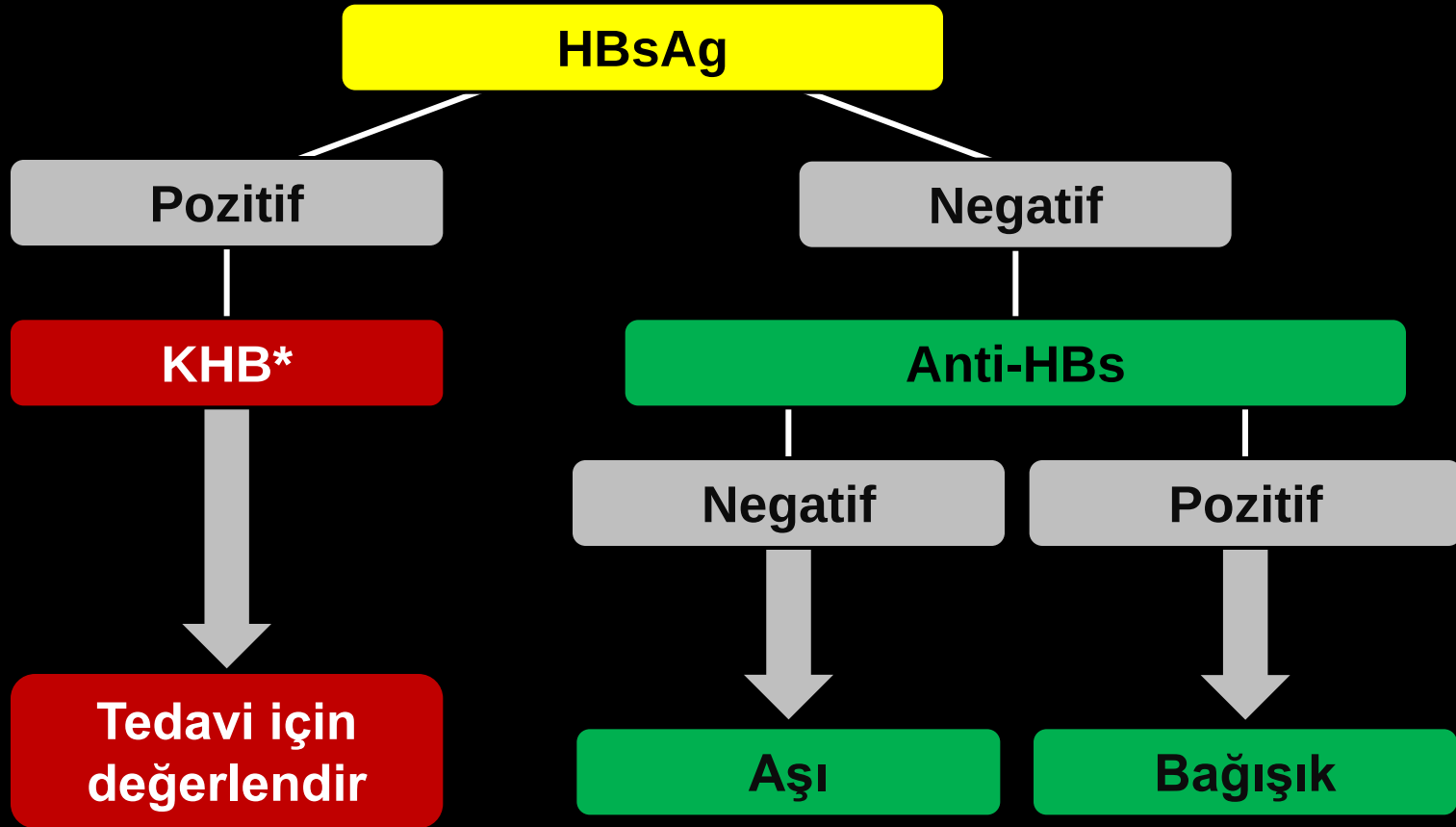
Dünyada en sık ölüme neden olan 10 enfeksiyon hastalığı (2000)

Hastalık	Yıllık ölüm sayısı
Alt solunum yolu enfeksiyonu	~ 3.5 milyon
HIV/AIDS	~ 3.0 milyon
Diyareli hastalıklar	~ 2.2 milyon
Tüberküloz	~ 2.0 milyon
Sıtma	~ 1-3 milyon
Kızamık	~ 888.000
Hepatit B	~ 500.000-750.000
Boğmaca	~ 355.000
Neonatal tetanoz	~ 300.000
Hepatit C	~ 250.000

HBV Taraması İçin Risk Grupları

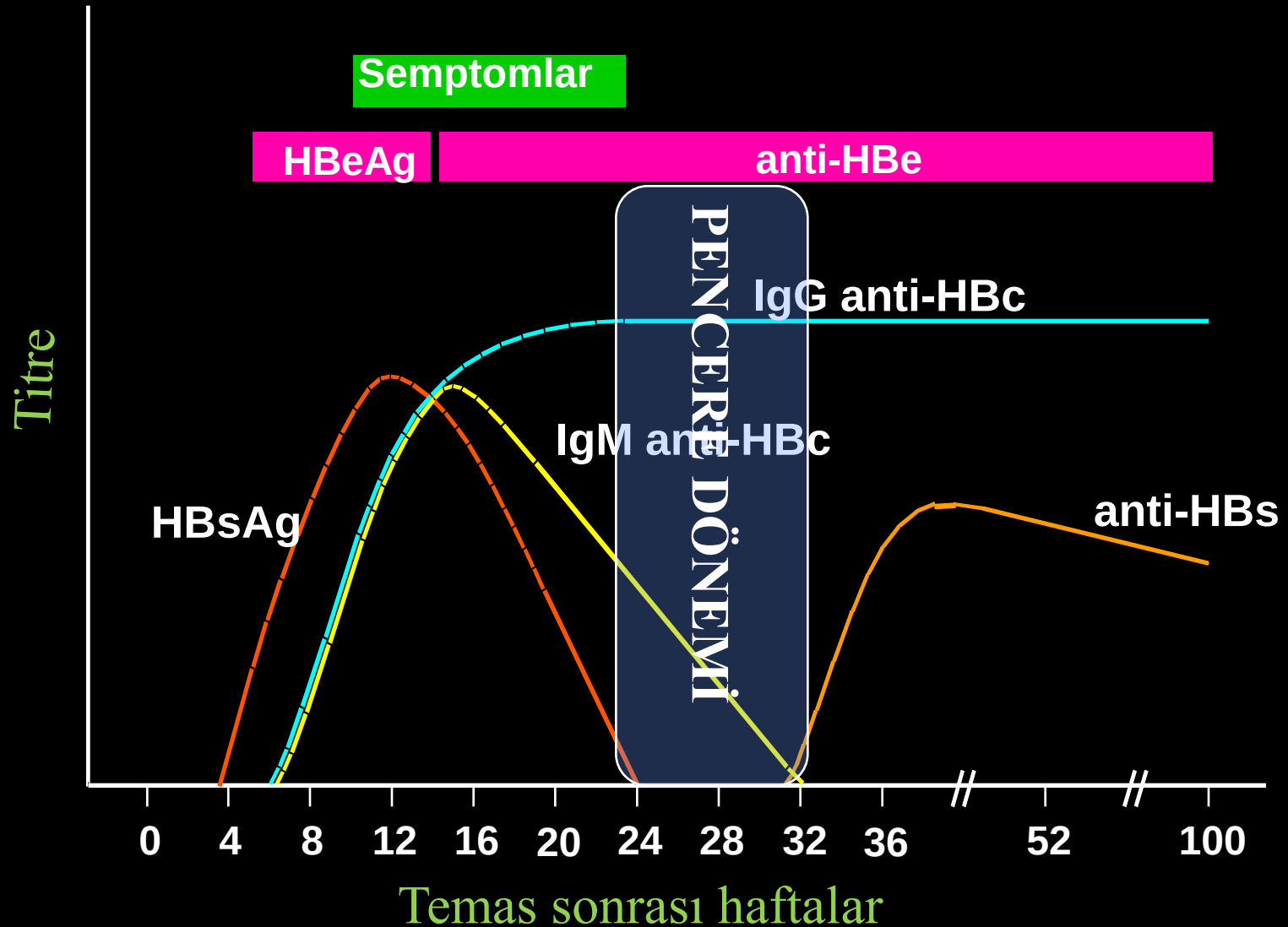
- Sağlık çalışanları
- Orta/yüksek endemisite (prevalans $\geq$ %2) bölgelerinde doğanlar, yaşayanlar veya bu bölgelerden göç edenler
 - KHB hastalarıyla aynı evde kalanlar ve cinsel teması olanlar
 - İV. ilaç bağımlıları ve sürekli kan ürünlerini alanlar
 - Eşcinseller, çok eşli heteroseksüeller ve HIV + hastalar
 - Kronik karaciğer hastalığı olanlar (HIV/HCV infekte)
 - Hemodiyaliz hastaları
 - İmmunosupressif tedavi alanlar
 - Gebeler ve HBV ile infekte anneden doğan bebekler

HBV Taraması İçin Algoritm

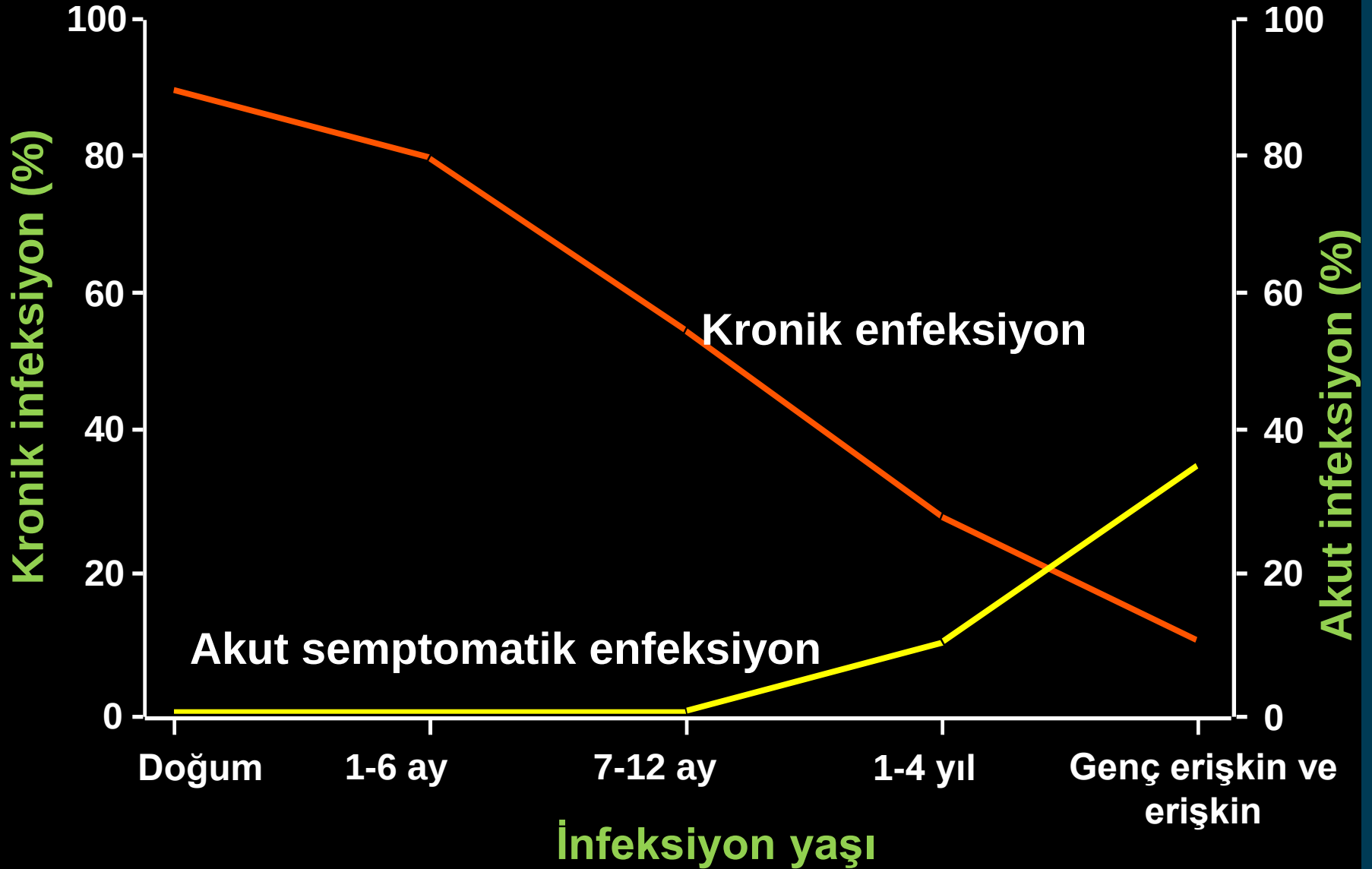


* 6 ay sonra tekrarla pozitifse → KHB

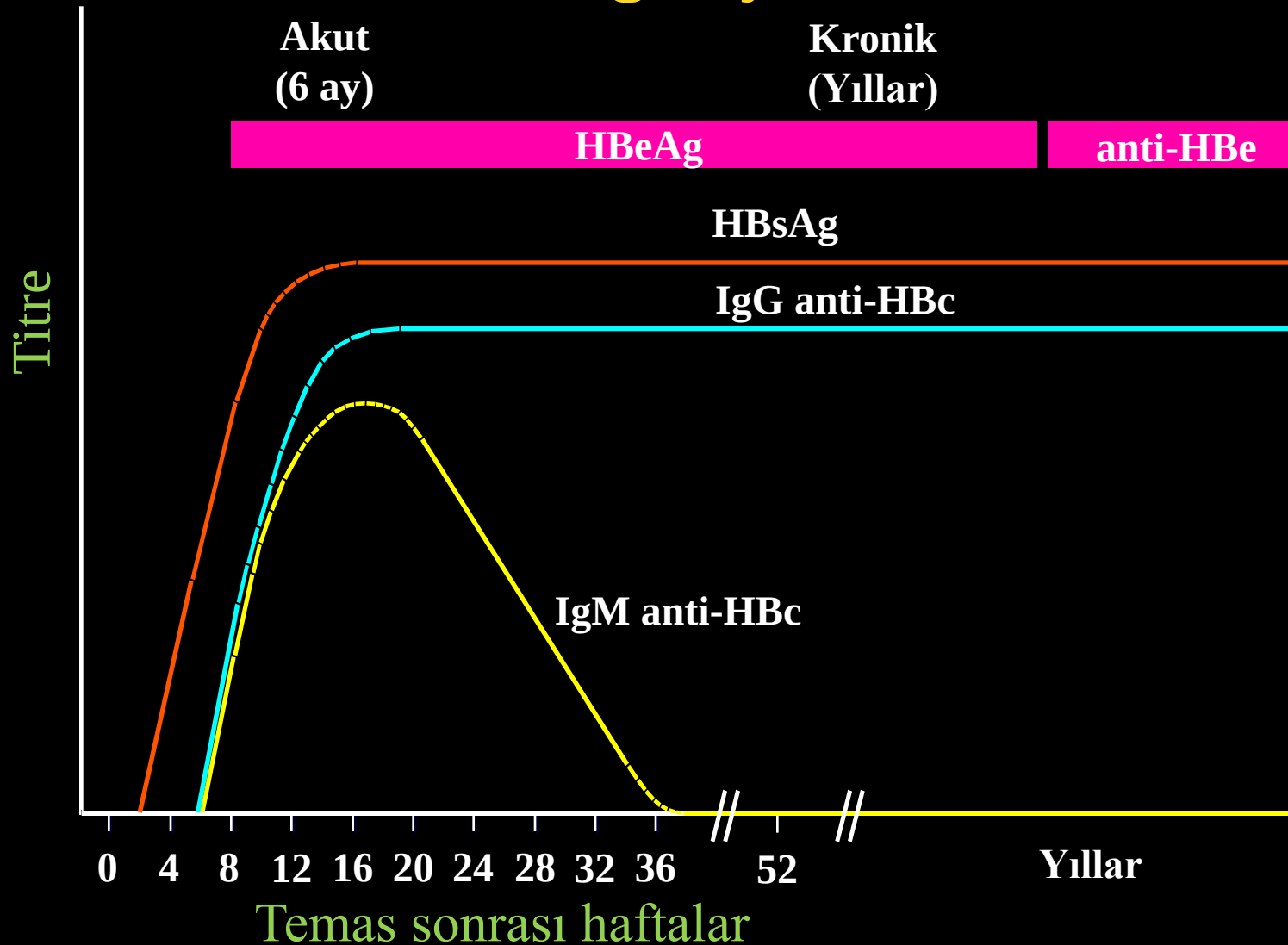
Akut hepatit B'de viral göstergeler



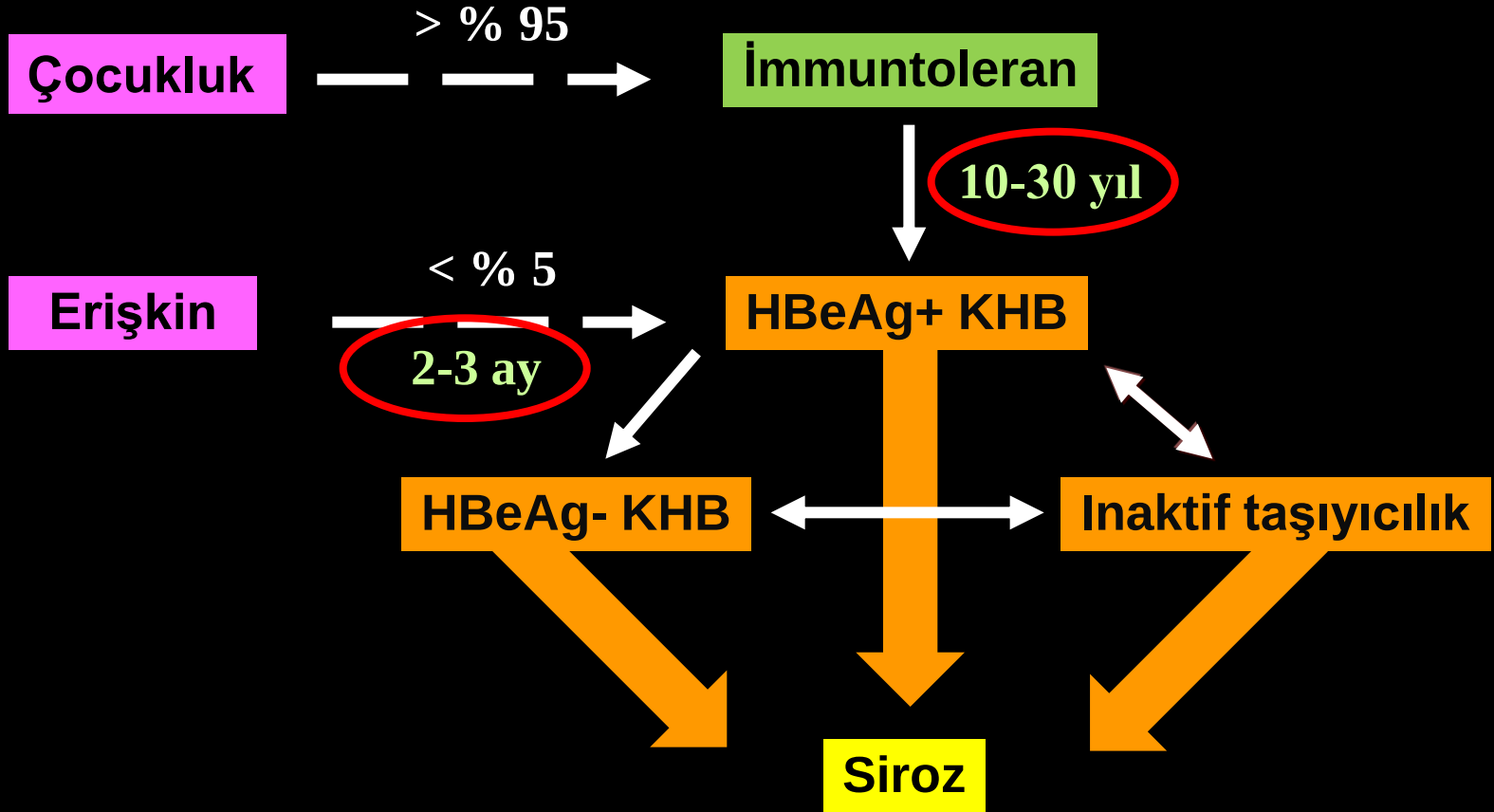
Yaşıa göre HBV Enfeksiyonunun Seyri



Akut Hepatit B'nin Kronik Hepatit B'ye Progresyonu



HBV Enfeksiyonunun Doğal Seyri



Beş yıllık siroz insidansı %8-38
Sirotik hastaların % 10-17'si HSK



Kronik B Hepatitinde Tanı

Özgül Tanı

- Serolojik testler
 - HBsAg
 - HBeAg
 - Anti-HBc Ig M
 - Anti-HBc Ig G
 - Anti-HBe
 - Anti-HBs
- HBV DNA
- Karaciğerin durumu
 - Karaciğer fonksiyon testleri
 - Karaciğer biyopsisi

HBeAg Pozitifliği

Doğumda ya da erken
çocukluk döneminde alınan
enfeksiyon

- Normal ALT düzeyleri
- 10-30 yıl sonra ALT düzeylerinde yükselme, orta ya da ağır kronik hepatit tablosu

Geç çocukluk dönemi,
adolesan ya da erişkin çağda
alınan enfeksiyon

- Daha kısa sürede orta ya da ağır kronik hepatit tablosu

Yılda % 5-15 spontan HBeAg serokonversiyonu

İmmuntoleran Dönem

- Çocukluk döneminde enfekte olan 30 yaş altı genç hasta
- 6 aydan uzun süreli HBsAg pozitifliği
 - HBeAg, pozitif
 - Anti-HBe negatif
- HBV DNA $> 10^{6-12}$ kopya/ml, > 200.000 IU/ml
- Sürekli normal ALT/AST
- Karaciğer biyopsisi: hepatit hafif/yok

İnaktif HBsAg Taşıyıcılığı Tanı Kriterleri

- 6 aydan uzun süreli HBsAg pozitifliği
 - HBeAg negatif ,
 - Anti-HBe pozitif
- HBV DNA < 10^4 kopya/ml (< 2.000 IU/ml)
- Sürekli normal ALT/AST
- Karaciğer biyopsisi: hepatit hafif/yok

HBeAg Negatifliği



World Journal of
Gastroenterology

Online Submissions: <http://www.wjgnet.com/1007-9581>
wjg@wjgnet.com
doi:10.3748/wjg.v17.i45.4

**Lamivudine re
hepatitis B vir**

**267 hasta
HBeAg pozitifliği → %23.2**

Orhan Yıldız, Bilgehan Aygen, Nese Demirtürk, Tuna Demirdal, Dilara Inan, Taner Yıldırım, Arzu Kantürk, Ediz Tütüncü, Hepatitis B Study Group

*T: tiplendirilemeyen

Kronik Aktif Hepatit B Tanı Kriterleri

- 6 aydan uzun süreli HBsAg pozitifliği
- Yüksek HBV DNA düzeyi
 - $>10^{4-5}$ kopya/ml
 - HBeAg + $\rightarrow >20\,000$ IU/ml (10^5 kopya/ml)
 - HBeAg - $\rightarrow >2\,000$ IU/ml (10^4 kopya/ml)
- Sürekli veya aralıklı yüksek ALT/AST ($> \text{NÜS}$, $\geq 2 \text{ NÜS}$)
- KC biyopsisinde orta veya ciddi nekroinflamasyon
 - KNOVELL HAI $>4-6$ ya da fibrozis skoru ≥ 2

KC Sirozu Bulguları

- $AST > ALT$
- Trombosit sayısında kademeli düşüş
- Globulinlerde artış
 - Protein elektroforezinde poliklonal gamapati
- Yüksek ALP veya GGT
- Yüksek AFP
- Batın USG → portal ven çapı- parankim
- Üst GİS endoskopi → özefagus varisleri

Hepatik Dekompansasyon Bulguları

- Kanamalar, ensefalopati, asit...
- Protrombin zamanı veya INR uzaması
- Hipoalbuminemi
- Direkt bilirubin artışı
- Kreatinin artışı

CHILD skoru veya MELD skoru

Puan	1	2	3
Asit	Yok	Hafif	Orta
Ensefalpati	Yok	Grade 1-2	Grade 3-4
Bilirubin	1-2 mg	2-3 mg	>3 mg
Albumin	> 3.5 g	2.8-3.5	< 2.8g
PT uzaması	1-4 saniye	4-6 saniye	> 6 saniye
A: 5-6 B: 7-9 C: 10-15			

Gizli HBV Enfeksiyonu

- Seropozitif
 - (HBsAg negatif, anti-HBc ve/veya antiHBs pozitif, HBV DNA pozitif)
- Seronegatif
 - (HBsAg ve diğer göstergeler negatif, HBV DNA pozitif)
- HBsAg negatif olguda HBV DNA'nın pozitif olmasıdır
- HBV DNA <2000 IU/ml ve dalgalanmalar gösterir

İzole anti-HBc pozitifliği-1

KHB'de diğer serolojik göstergeler olmaksızın anti-HBc'nin tek başına saptanması

- Akut HBV enfeksiyonu pencere dönemi
- Geçirilmiş HBV enfeksiyonu (anti-HBs titresi düşük)
 - DM, KBY, bulaş zamanı
- Kronik HBV enfeksiyonu
 - Düşük düzeyde HBsAg
 - Mutasyonlar, immün baskılanma veya immün kompleksler
 - Ko-enfeksiyonlara bağlı HBsAg baskılanması
- Yalancı anti-HBc pozitifliği

İzole anti-HBc pozitifliği -2

- Yeni serum örneğinde test tekrarlanır
 - (Testlerin özgüllük ve duyarlılıkları farklı!)
- Tekrarlayan pozitiflikte HBV DNA
 - HBsAg baskılanmasını araştırmak için HDV, HCV ve HIV



KHB Tanısında Kullanılan Testler ve Yorumlanması

Yüksek ALT Düzeyi ?

- ALT referans aralığı en sık kullanılan iki labaratuvar.kitinde farklılık göstermekte
 - Erkek: 4-60 IU/L; kadın: 6-40 IU/L
 - Erkek: 0-55 IU/L; kadın: 0-40 IU/L
- AASLD rehberinde önerilen tanımlamalar
 - Karaciğer hastalığı olmayan sağlıklı bireylerde yapılan retrospektif kohort çalışması
 - İlk kez kan veren 6835 kişi

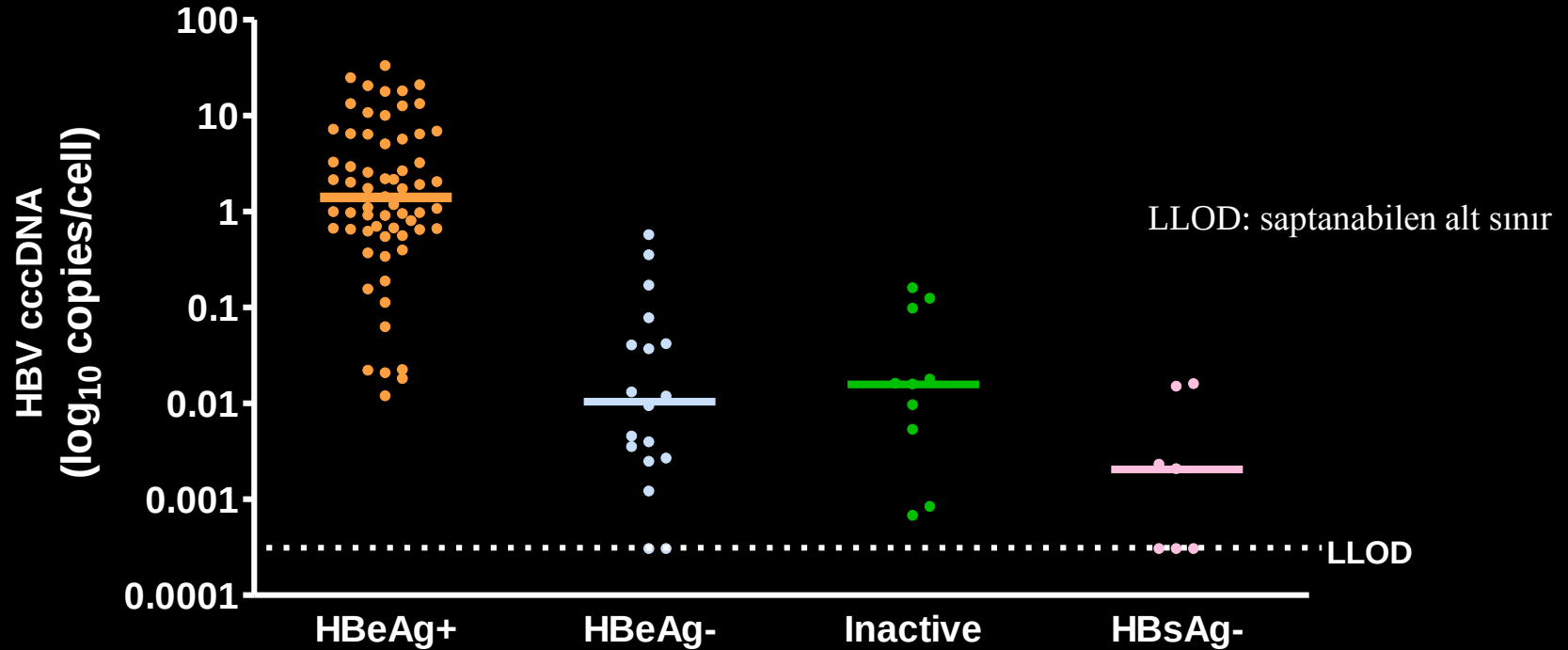
Erkek: 30 IU/L

Kadın: 19 IU/L

HBV DNA Testi

- KHB tanısı , tedavi kararı, tedavi sırasında ve sonrasında yanıtı veya direnci belirlemek için kullanılır
- HBV DNA düzeyleri hastalığın ilerlemesiyle paralellik gösterir
- DSÖ “realtime PCR” yöntemini önermekte
- HBV DNA düzeyi IU/mL olarak verilmeli
 - 1 IU/mL = ~ 5 kopyamL

KHB Hastalarında cccDNA Düzeyleri



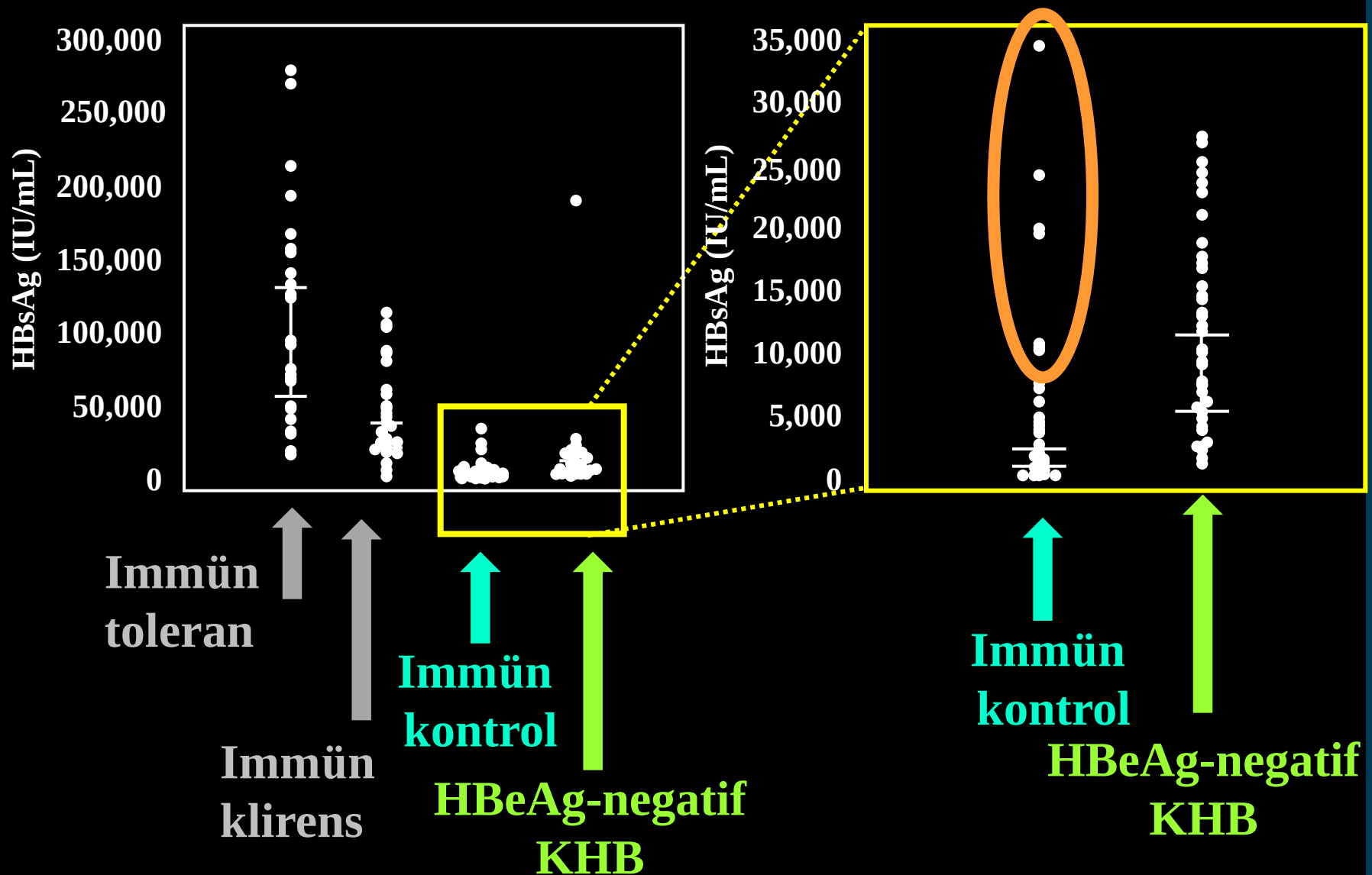
- Farklı evrelerde düzey farklı
- KC biyopsisi gerektirdiğinden rutinde kullanımı zor ve gereksiz

Kantitatif HBsAg

‘qHBsAg’

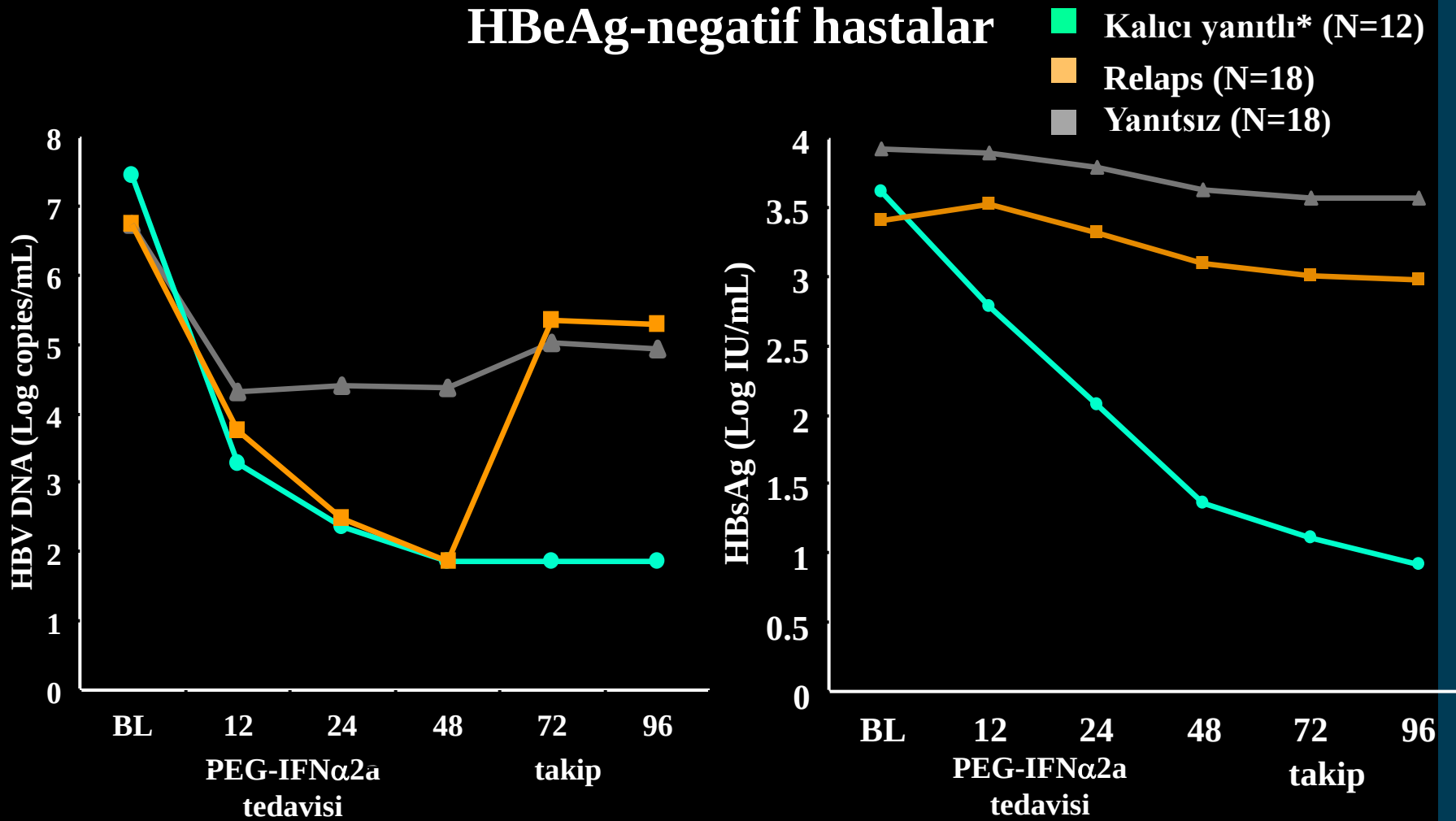
- qHBsAg ile cccDNA düzeyleri korelasyon gösterir
 - HBV DNA düzeyi ile de ilişkili
- qHBsAg <1000 İÜ/mL ise inaktif fazla ilişkili
- Tedaviyle veya spontan HBsAg kaybı
 - qHBsAg < 1000 İÜ/mL de 4-6 yılda
 - <100 İÜ/mL de 1-3 yıl,
 - <10 İÜ/mL de daha kısa
- Akut hepatitte ilk dört haftada >%50 düşerse → iyileşme

HBsAg düzeyleri ve İmmün kontrol



HBsAg titresi ile Kalıcı Yanıt-Relaps İlişkisi

HBeAg-negatif hastalar



İnaktif Taşıyıcılıkta Kantitatif HBsAg ve HBV DNA

- HBsAg <1000 IU/mL + HBV DNA <2000 IU/mL

	İnaktif enfeksiyon
N	209
Duyarlılık	%91.1
Özgüllük	% 95.4
PPV	% 87.9
NPV	%96.7
Tanısal doğruluk	%94.5

Karaciğer Biyopsisi

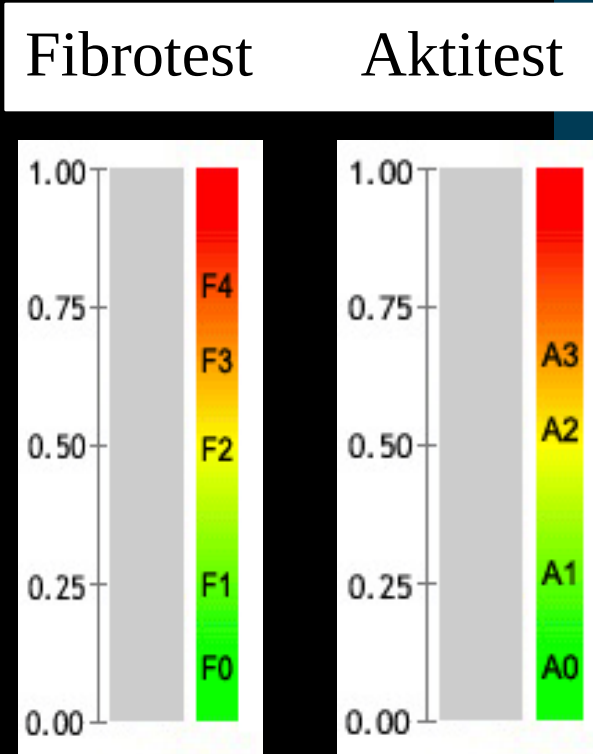
- Aktif HBV replikasyonu olan hastalarda biyopsi
 - Klinik tanının doğrulanması
 - İzlem ve tedavi yanıtı
 - Kc hasarının derecesini gösterir (derece, evre)
 - Diğer karaciğer hastalıkları elimine edilir
- AASLD → opsiyonel
- APASL → öneriyor
- EASL → öneriyor
 - HBV DNA > 20,000 IU/ml

Karaciğer Biyopsisi

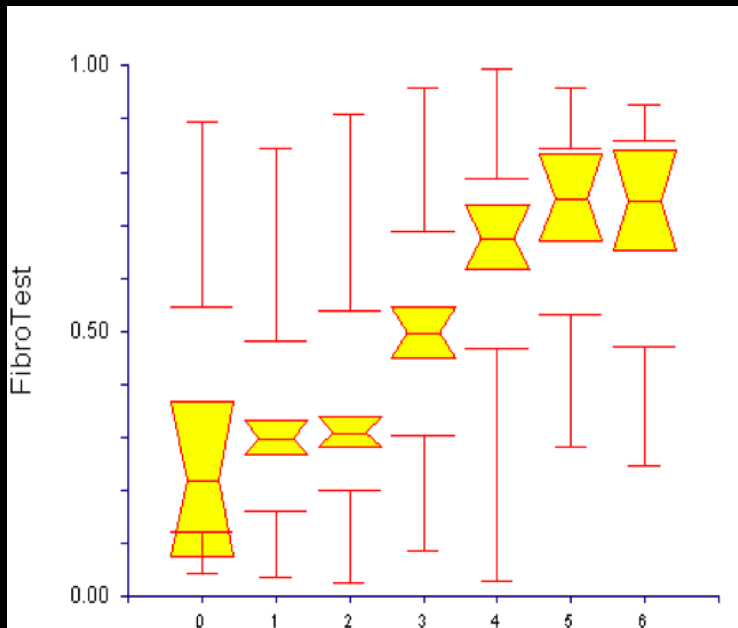
Rehberler	Yöntem	HAI	Fibrozis
AASLD		Orta/şiddetli inflamasyon	Belirgin
APASL		Orta/şiddetli inflamasyon	Var
EASL	Metavir	≥ A2	≥ F2
VHSD	Ishak	≥ 4	≥ 2

Fibrotest-Aktitest

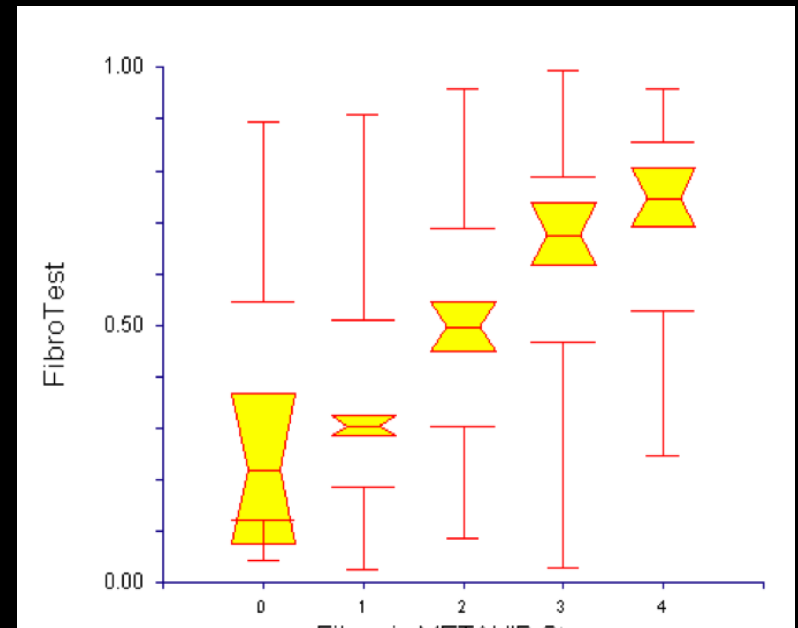
- KC'de fibrozis ve nekroinflamatuvar aktiviteyi belirler
- Non-invaziv, 6 parametre
- Fibrotest: → fibrozis
 - Hastanın yaşı ve cinsiyeti
 - ALT, alfa2 makroglobulin, GGT,
 - T.bilirubin, apolipoprotein A1
 - Haptoglobulin
- Aktitest: → nekroinflamatuvar aktivite
 - ALT ve fibrotestin kombinasyonu



Fibrotest ve Fibrozis Evreleri

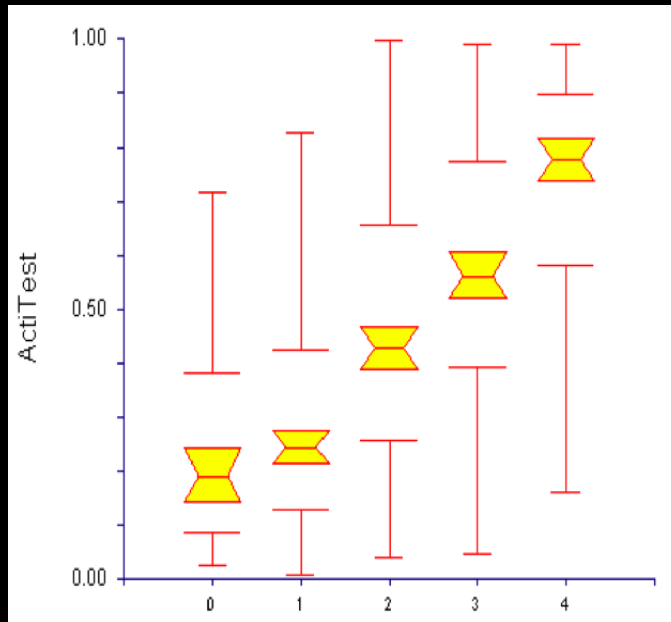


Ishak Evresi

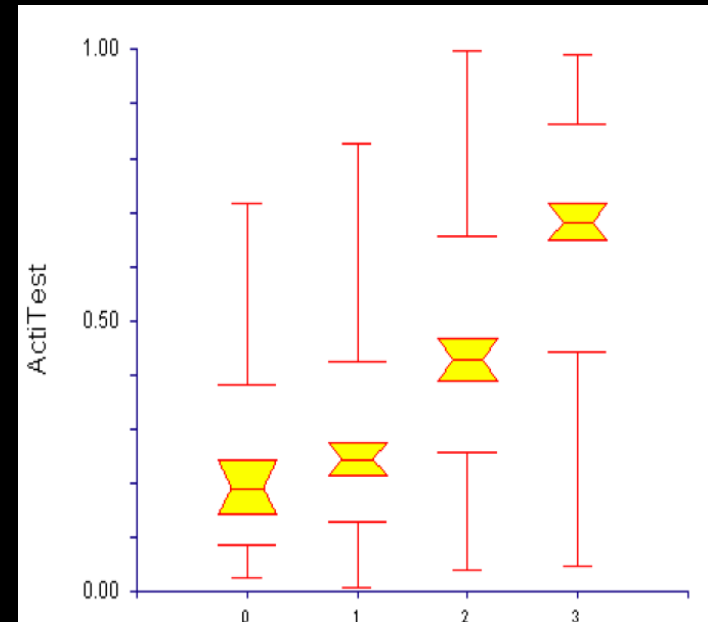


METAVIR Evresi

Aktitest ve Histolojik Aktivite İndeksi



Ishak Aktivite derecesi



METAVIR Aktivite derecesi



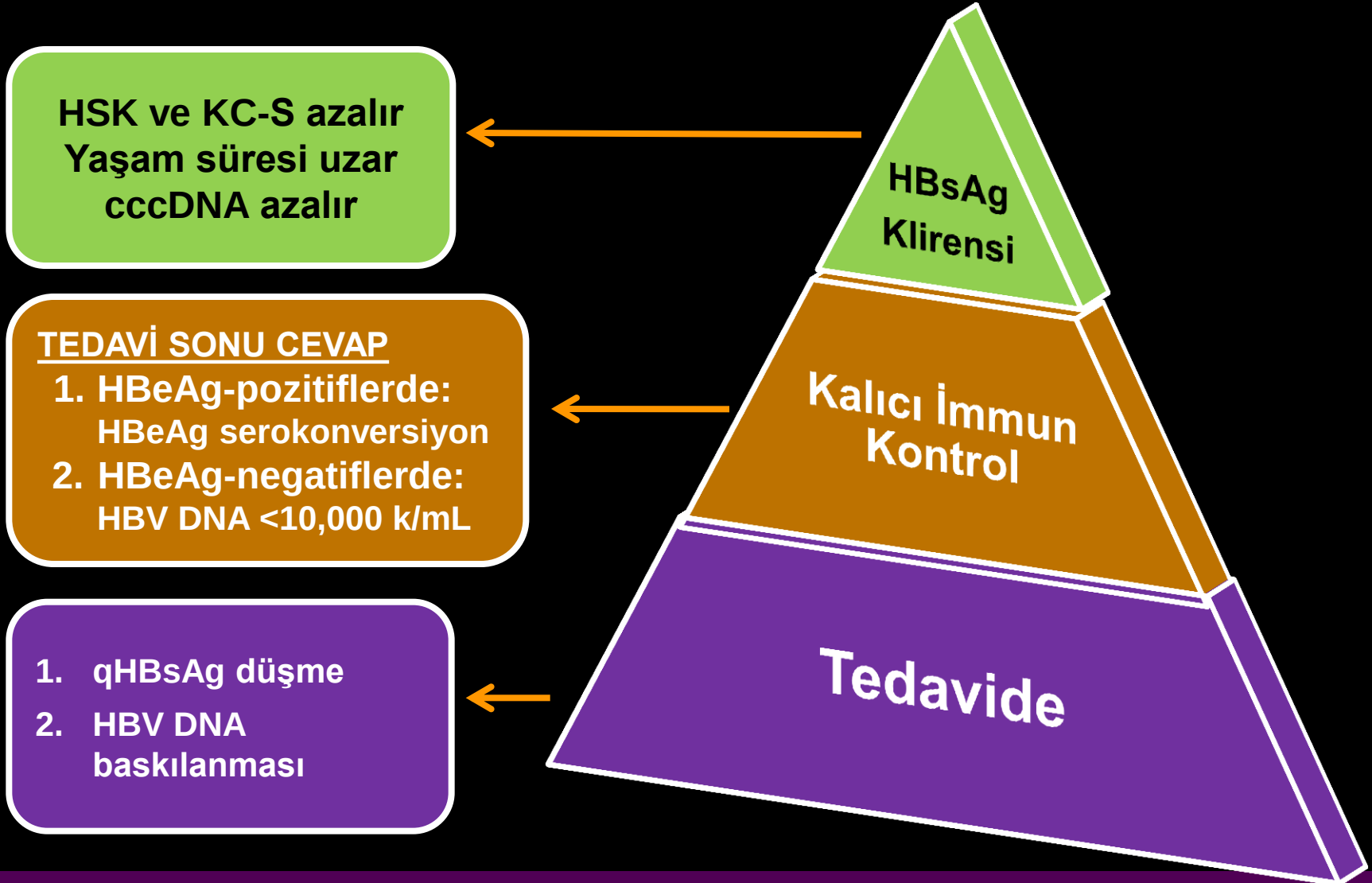
Kronik B Hepatitinde Tedavi

Tedavinin Amacı

- Siroz, HSK, KC transplantasyonu ve ölüm gibi uzun dönem komplikasyonları önlemek, yaşam kalitesini artırmak
- Primer hedef
 - Kalıcı HBV DNA negatifliği
- Sekonder hedef
 - Serum ALT düzeyi normalizasyonu
 - KC histolojisinin düzelmesi
 - HBeAg kaybı veya serokonversiyonu
 - HBsAg kaybı veya serokonversiyonu

Kalıcı İmmün Kontrol;

Tedavi Hedefinde Kritik Basamaktır



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

Yarar

Risk

**Tedavisiz komplikasyon
olasılığı
Uzun süreli yanıt
olasılığı**

**Hastanın yaşı, tercihi
ve maliyet**

**Yan etkiler,
İlaç direnci**

KHB Başlangıç Değerlendirmesi

- Anamnez ve FM
- KCFT
- Kan sayımı
- PT
- Hepatit serolojisi
- Moleküler tanı testleri

Viral b

Aminotransferazlar

Alkalen fosfataz

GGT

LDH

Enfeksiyö

HIV için

Akron anış

Alta yet

Aile u

Cinse

Aile p

HBsAg

HBeAg

Anti-HBc Ig M

Anti-HBc Ig G

Seru

Viral yük tayini

Direnç mutasyonları

Genotip

Kor promoter, prekor veya S

antijen mutasyonları

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 ?



Lamivudine resistance mutations in patients infected with hepatitis B virus genotype D

Orhan Yıldız, Bilgehan Aygen, Nese Demirtaş, Ediz Tütüncü, Hepatit B

Leblebicioglu

Badur

Sunbul

Yalçın

Aygen

267 hasta → %100 GENOTİP D
Primer LAM direnci → %10.7
Sekonder LAM direnci → %30.8

*T: tiplendirilemeyen

İmmuntoleran Hastalarda Yaklaşım

**KC hastalığına ilişkin kanıt yoksa
Ailede KC-S ve HSK öyküsü yoksa
ALT düzeyi sürekli normalse**



- 3-6 ayda bir izlem
- 30 yaşın üstünde KC biyopsisi yapılabilir
- Gebelikte son trimesterde tedavi

İnaktif HBs Ag Taşıyıcısında Yaklaşım

- ALT izlemi → ilk yıl 3 ayda bir, normal sınırlardaysa
→ 6-12 ayda bir izlenir
- Siroz ve HSK açısından yıllık batın USG, AFP, CBC, KcFT
- ALT iki katından yüksek ise
 1. HBV DNA'yı kontrol et
 2. Diğer nedenleri dışla

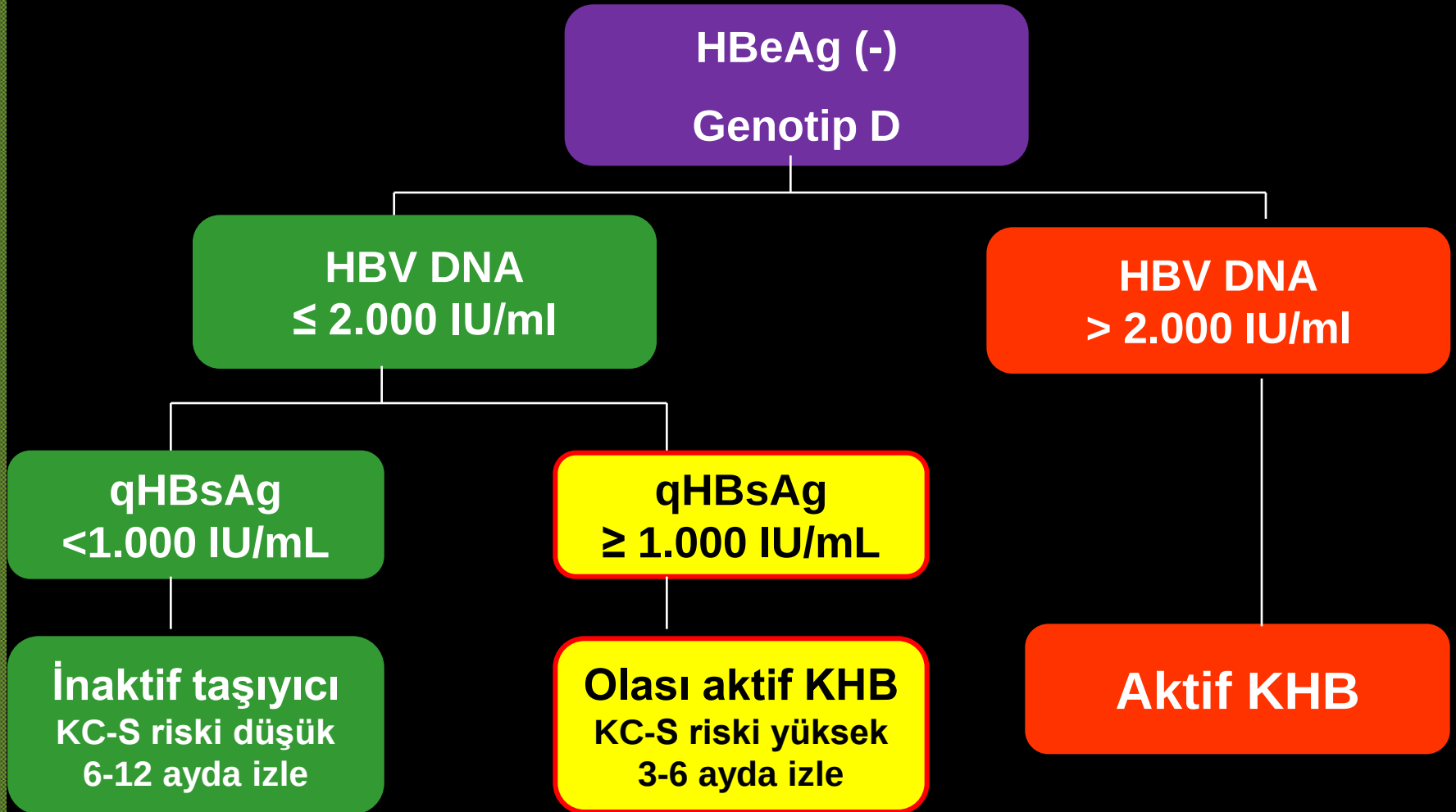
Biyopsi düşün

- Seri testlerde ALT yüksekse
- HBV DNA > 2000 IU/ml ise

Tedavi düşün

- Orta/şiddetli inflamasyon veya fibrozis

İnaktif HBs Ag Taşıyıcısında Yaklaşım



*Orta veya şiddetli inflamasyon/fibrozis → tedavi

KHB Tedavisinde Rehberler ve Önerileri

Rehberler	HBeAg Pozitif		HBeAg Negatif	
	HBV DNA, IU/mL	ALT	HBV DNA, IU/mL	ALT
AASLD 2009	> 20,000	> 2 x NÜS veya pozitif biyopsi*	≥ 20,000	≥ 2 x NÜS veya pozitif biyopsi*
EASL 20012	> 2000	> NÜS	> 2000	> NÜS
APASL 2012	≥ 20,000	> 2 x NÜS	≥ 2000	> 2 x NÜS
NIH Consensus Conference 2009	> 20,000	> 2 x NÜS veya pozitif biyopsi*	≥ 20,000	≥ 2 x NÜS veya pozitif biyopsi*

* orta/şiddetli inflamasyon veya anlam fibrozis

SUT-2013

KHB'de Antiviral Tedavi

KHB'de tedavi başlama kriterleri

1. HBV DNA $\geq 10^4$ kopya/ml (≥ 2.000 IU/ml),
 2. Karaciğer biyopsisinde HAI ≥ 6 veya fibrozis ≥ 2
 - Çocuklarda HAI ≥ 4 veya fibrozis ≥ 2
- İnterferonlar veya pegile interferonlar
 1. ALT $> 2 \times \text{NÜS}$
 2. HBeAg (-) $\rightarrow$ HBV DNA $\leq 10^7$ kopya/ml ($10^4 - 10^7$ kopya/ml)
 3. HBeAg (+) $\rightarrow$ HBV DNA $\leq 10^9$ kopya/ml ($10^4 - 10^9$ kopya/ml)Tedavi süresi: En fazla 48 hafta
 - Lamivudin (100 mg/gün) veya telbivudin (600 mg /gün)
 1. HBV DNA $\leq 10^7$ kopya/ml ($10^4 - 10^7$ kopya/ml)

SUT-2013

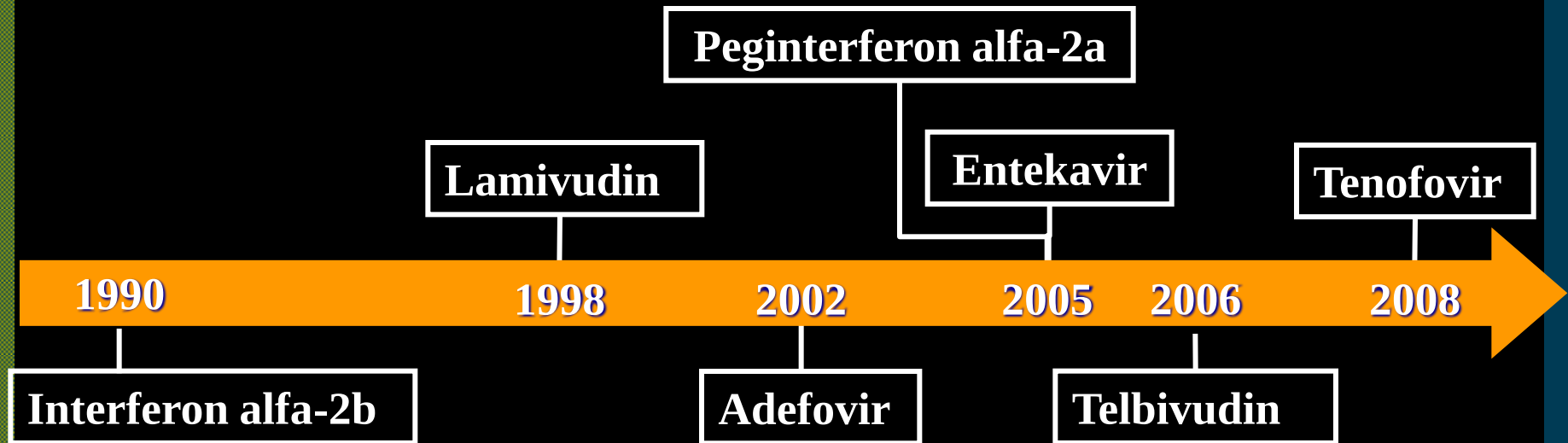
KHB'de Antiviral Tedavi

- Diğer antiviraller (entekavir 0.5-1 mg veya tenofovir 300 mg)
 1. HBV DNA $> 10^7$ kopya/ml ($> 2.000.000$ IU/ml)
 2. Karaciğer biyopsisinde HAI ≥ 6 veya fibrozis ≥ 2
 3. Lamivudin veya telbuvidin ted. $\rightarrow$ 24. haftada HBV DNA > 300 kopya/ml ise diğer oral antivirallerden biri
 4. Oral antivirallerle HBV DNA negatif iken pozitifleşmesi veya 10 kat yükselmesi diğer antivirale geçilebilir veya eklenebilir
 - ancak LAM kullananlara entekavir veya telbivudin, adefovir kullananlara tenofovir ekleme veya geçme



Hangi Antiviral Tercih Edilmeli?

KHB Tedavisinde Onaylanmış İlaçlar



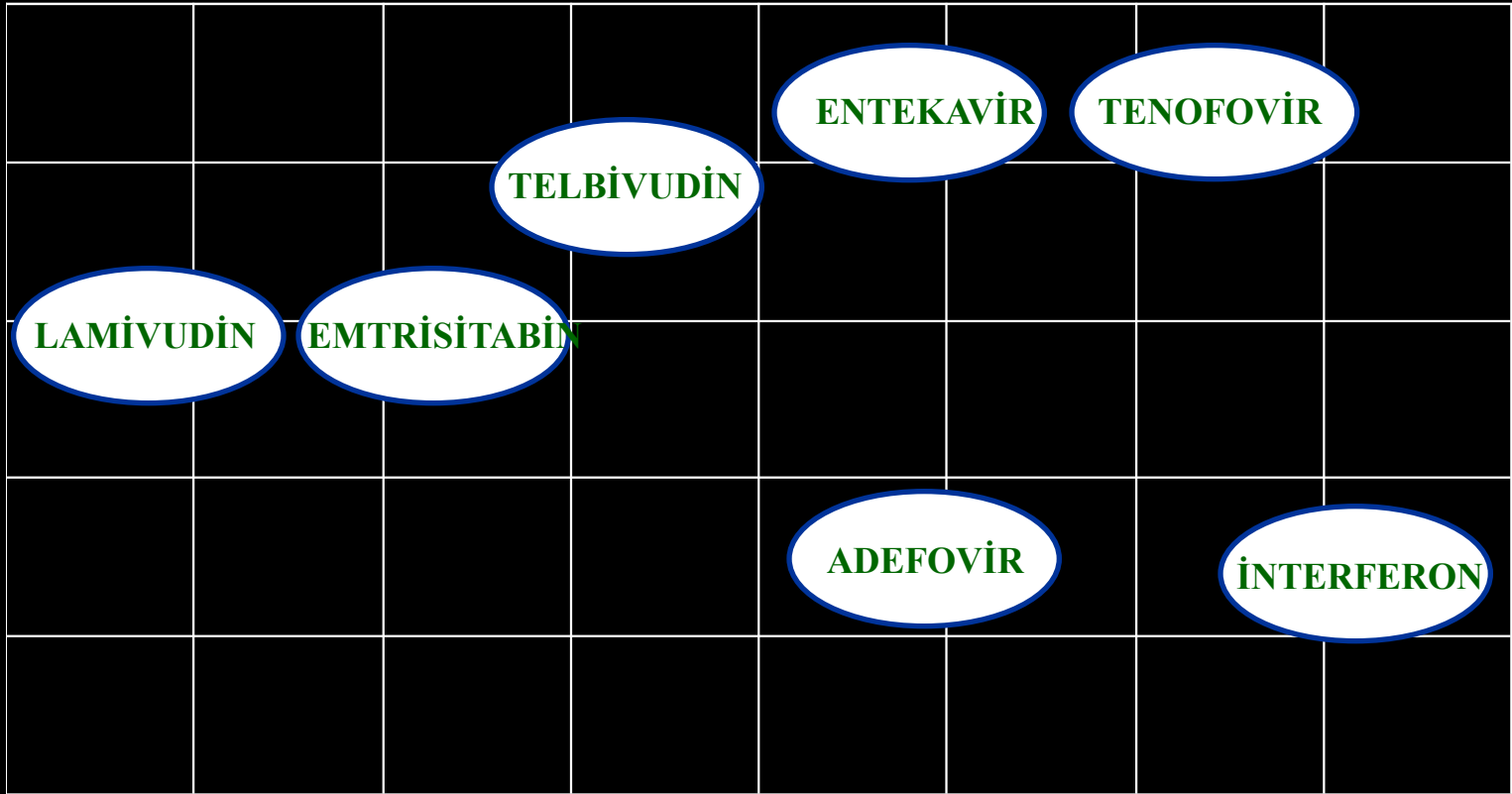
KHB Başlangıç Tedavisinde Güncel Rehber Önerileri

- Peginterferon alfa-2a
 - Gebelik, kemoterapi proflaksisi, dekompanse siroz, akut HBV enfeksiyonu hariç
- Entekavir
- Tenofovir

Etkinlik $\leftrightarrow$ genetik bariyer

YÜKSEK

Etkinlik

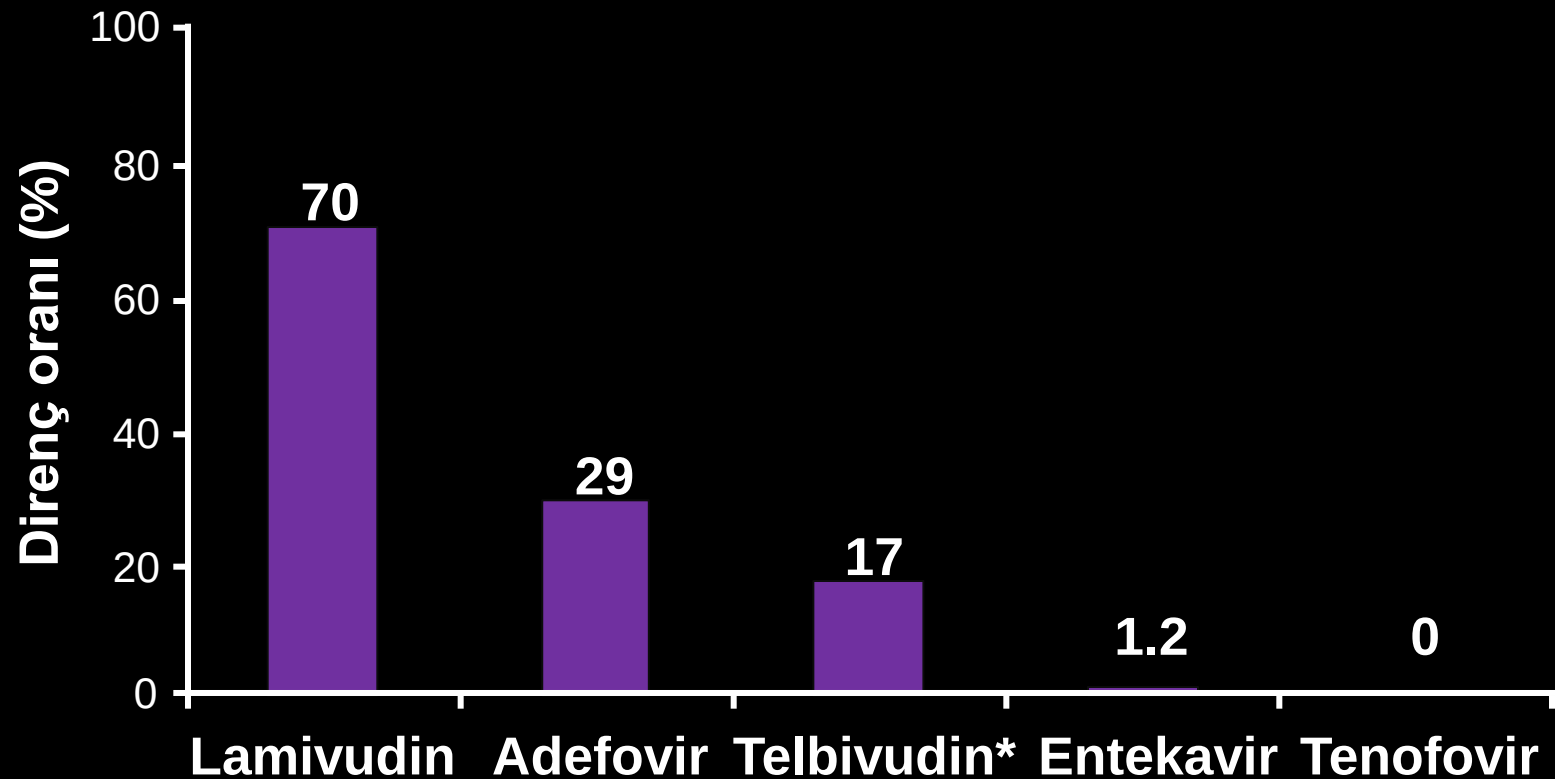


DÜŞÜK

Genetik Bariyer

YÜKSEK

KHB'de Antivirallere Direnç Oranları



*Telbivudin direnci ikinci yılla ait

Pegile İnterferonlar Ne Zaman?

- İyi yanıt kriterleri ^[1,2]
 - Düşük HBV DNA*
 - Yüksek ALT*
 - Genotip A - B > C - D^[3-5]
 - Hafif/orta fibrozis
- Hastaya ait faktörler^[1,2]
 - Genç yaş
 - Gebelik düşünen genç kadınlar
 - Komorbid durum olmaması^[1,2]
- HCV koenfeksiyonu

*Oral antiviraller için de iyi yanıt kriteri

HBeAg (+) KHB'de 12 Ay Tedavi ve 6 Ay İzlem Sonuçları

	PEG-IFN		Nucleoside analogues			Nucleotide analogues	
	PEG-IFN-2a	PEG-IFN-2b	Lamivudine	Telbivudine	Entecavir	Adefovir	Tenofovir
Dose*	180 µg	100 µg	100 mg	600 mg	0.5 mg	10 mg	245 mg
[Ref.]	[63]	[64]	[63, 65-68]	[68]	[67]	[69, 70]	[70]
Anti-HBe seroconversion (%)	32	29	16-18	22	21	12-18	21
HBV DNA <60-80 IU/ml (%)	14	7	36-44	60	67	13-21	76
ALT normalisation# (%)	41	32	41-72	77	68	48-54	68
HBsAg loss (%)	3	7	0-1	0.5	2	0	3

HBeAg (-) KHB'de 12 Ay Tedavi ve 6 Ay İzlem Sonuçları

	PEG-IFN	Nucleoside analogues			Nucleotide analogues	
	PEG-IFN-2a	Lamivudine	Telbivudine	Entecavir	Adefovir	Tenofovir
Dose*	180 µg	100 mg	600 mg	0.5 mg	10 mg	245 mg
[Ref.]	[91]	[68, 90-92]	[68]	[92]	[70, 93]	[70]
HBV DNA <60-80 IU/ml (%)	19	72-73	88	90	51-63	93
ALT normalisation# (%)	59	71-79	74	78	72-77	76
HBsAg loss (%)	4	0	0	0	0	0

HBeAg (+) KHB'de 12 Ay Tedavi ve 6 Ay İzlem Sonuçları

HBeAg (+) Naif Kronik HBV Hastalarında Tedaviye Cevap

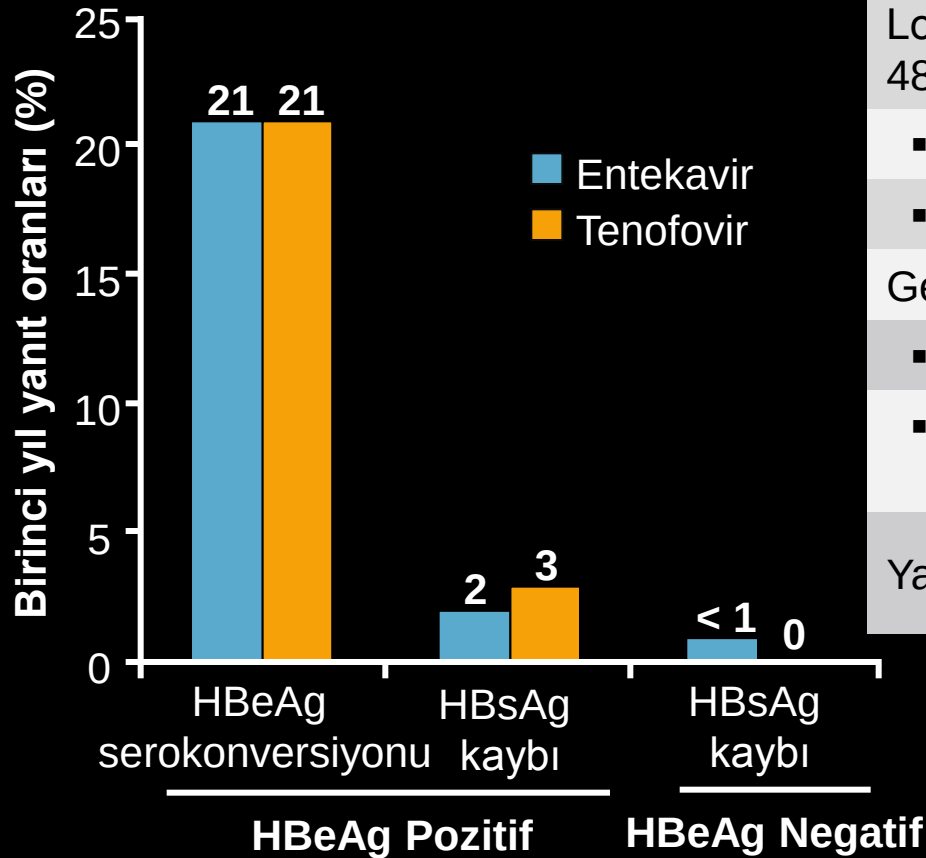
	Plasebo/ Kontrol Grupları (çeşitli çalışmalardan)	Peg-IFN α 180mcg/hft 48 hafta	Lamivudin 100mg/gün 48 hafta	Adefovir 10 mg/gün 48 hafta	Telbivudin 600 mg/gün 52 hafta	Entekavir 0,5 mg/gün 48 hafta	Tenofovir 300 mg/gün 48 hafta
HBV DNA Kaybı	%0-17	%25	%40-44	%21	%60	%67	%76
HBeAg Kaybı	%6-12	%30	%17-32	%24	%26	%22	-
HBeAg serokonversiyonu	%4-6	%27	%16-21	%12	%22	%21	%21
HBsAg Kaybı	%0-1	%3	%1	%0	%0	%2	%3,2
ALT de Normalleşme	%7-24	%39	%41-75	%48	%77	%68	%68
Histolojik Düzelme	-	%38	%49-56	%53	%65	%72	%74

HBeAg (-) KHB'de 12 Ay Tedavi ve 6 Ay İzlem Sonuçları

HBeAg (-) Naif Kronik HBV Hastalarında Tedaviye Cevap

	Plasebo/ Kontrol Grupları (çeşitli çalışmalardan)	Peg-IFN α 180mcg/hft 48 hafta	Lamivudin 100mg/gün 48 hafta	Adefovir 10 mg/gün 48 hafta	Telbivudin 600 mg/gün 52 hafta	Entekavir 0,5 mg/gün 48 hafta	Tenofovir 300 mg/gün 48 hafta
HBV DNA Kaybı	%0-20	%63	%60-73	%51	%88	%90	%93
ALT de Normalleşme	%10-29	%38	%60-79	%72	%74	%78	%76
Histolojik Düzelme	%33	%48	%60-66	%64	%62	%70	%72

Entekavir ↔ Tenofovir



	Entekavir	Tenofovir
Log HBV DNA ↓ 48,52 haftada		
▪ HBeAg pozitif	6.9	6.2
▪ HBeAg negatif	5.0	4.6
Genotipik direnç, %		
▪ NA naıve	1.2 (5.yıl)	0 (3.yıl)
▪ Lamivudin deneyimli	51 (5.yıl)	
Yan etki	yok	Renal toksisite

Oral Antiviral Tedavilerde İzlem

Zaman periyodu	Testler
3 ayda bir	▪ KcFT ▪ Serum kreatinin (TDF veya ADV alıyorsa)
3-6 ayda bir	▪ HBV DNA
6 ayda bir	▪ HBeAg/anti-HBe (Başlangıçta HBeAg pozitifse)
6-12 ayda bir	▪ HBsAg (HBV DNA negatifleşen HBeAg negatif hasta

Kronik B Hepatitinde Tedavi Süresi

Tenofovir *versus* entecavir for the treatment of chronic hepatitis B

Orhan YILDIZ*, Bilgehan AYGEM, Selma Gokahmetoglu, Haydar URUN, Zeynep TURE

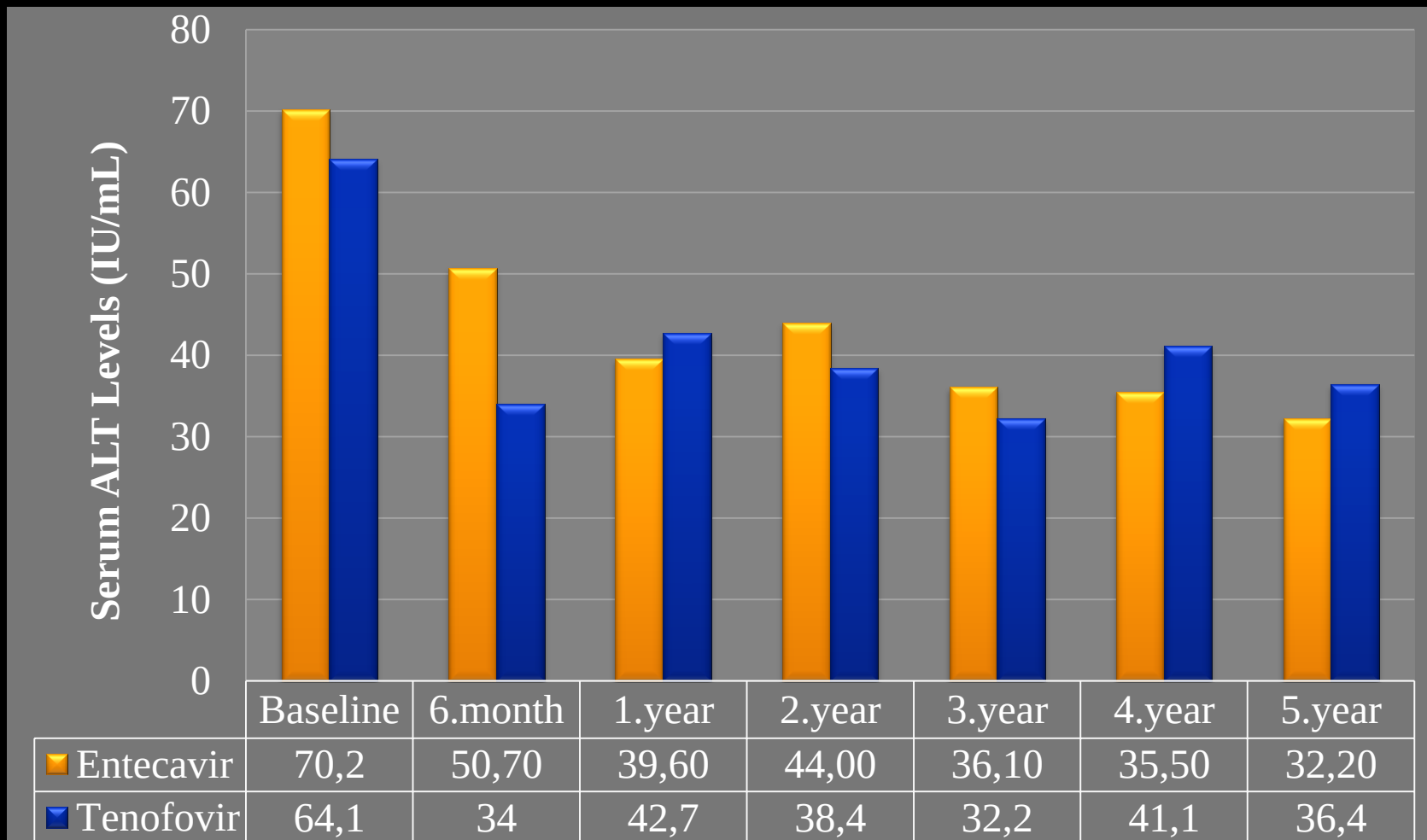
*Department of Infectious Diseases, Medical School of Erciyes University, KAYSERİ, TURKEY

Introduction: Tenofovir (TDF) and entecavir (ETV) are potent nucleos(t)ide analogues recommended as first-line monotherapies for chronic hepatitis B (CHB). The aim of this study was to compare the effect of TNF versus ETV for HBeAg-positive or HBeAg-negative CHB patients.

- 39 hasta , 5 yıllık tedavi sonuçları
 - Tenofovir → 16 hasta
 - Entekavir → 23 hasta

ALT Düzeylerinde Azalma

Entekavir ↔ Tenofovir



HBeAg Pozitiflik Oranları

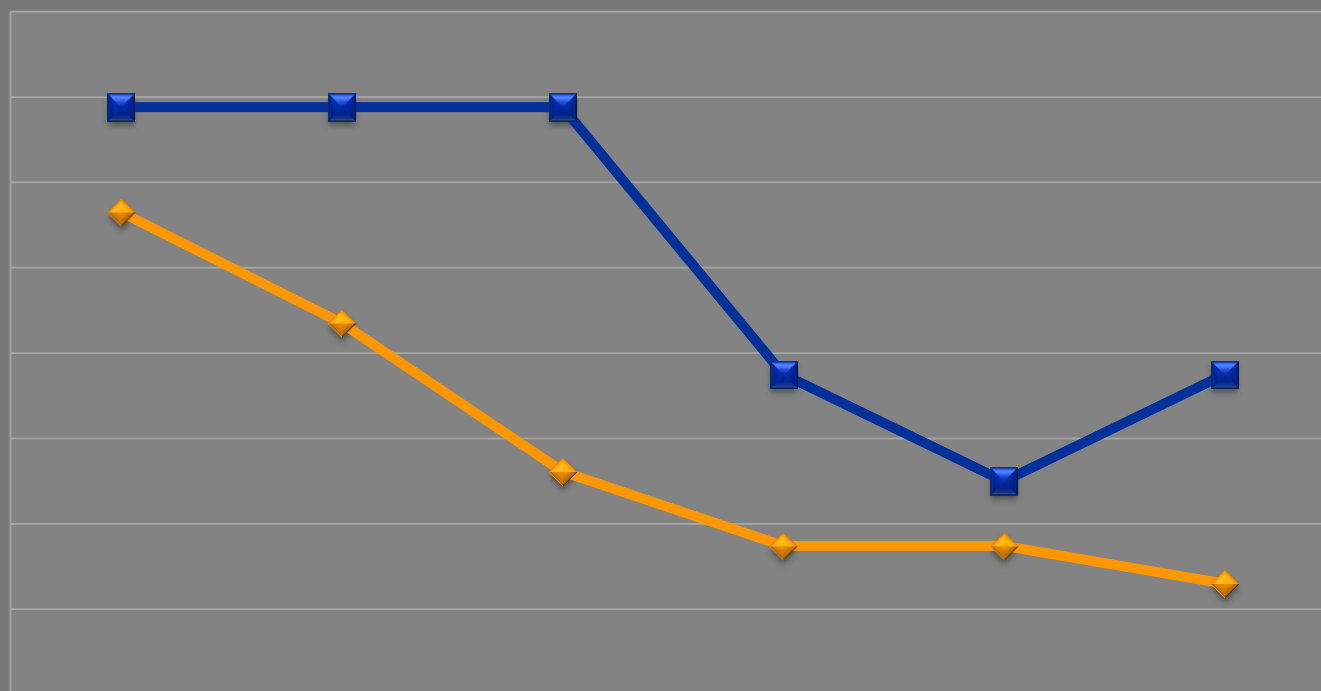
Entekavir



Tenofovir

HBeAg Pozitiflik Oranları (%)

80
70
60
50
40
30
20
10
0



◆ Entecavir
■ Tenofovir

Baseline

1.year

2.year

3.year

4.year

5.year

56,5

43,5

26,1

17,4

17,4

13

68,8

68,8

68,8

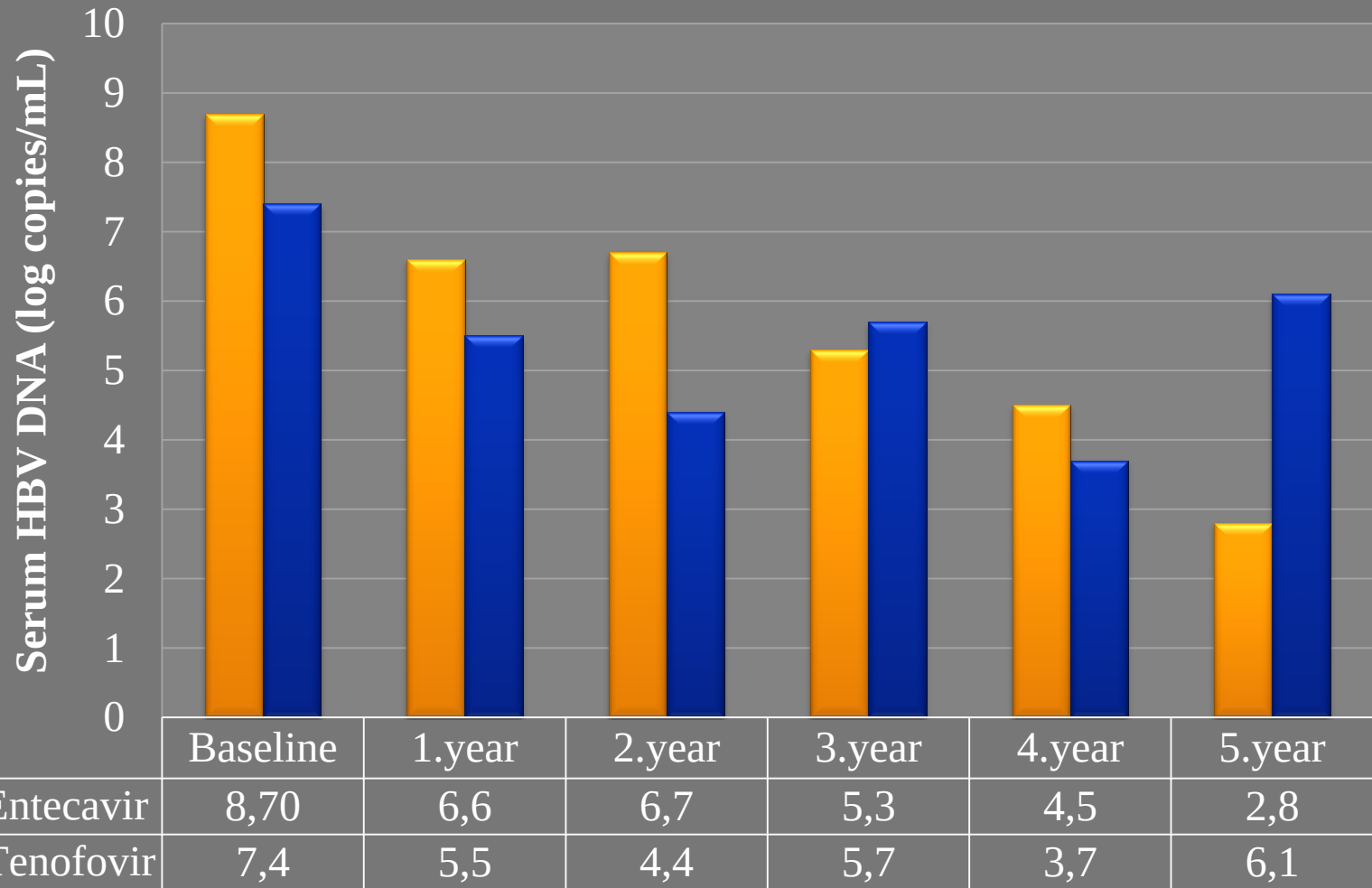
37,5

25

37,5

HBV DNA Düzeylerinde Azalma

Entekavir ↔ Tenofovir

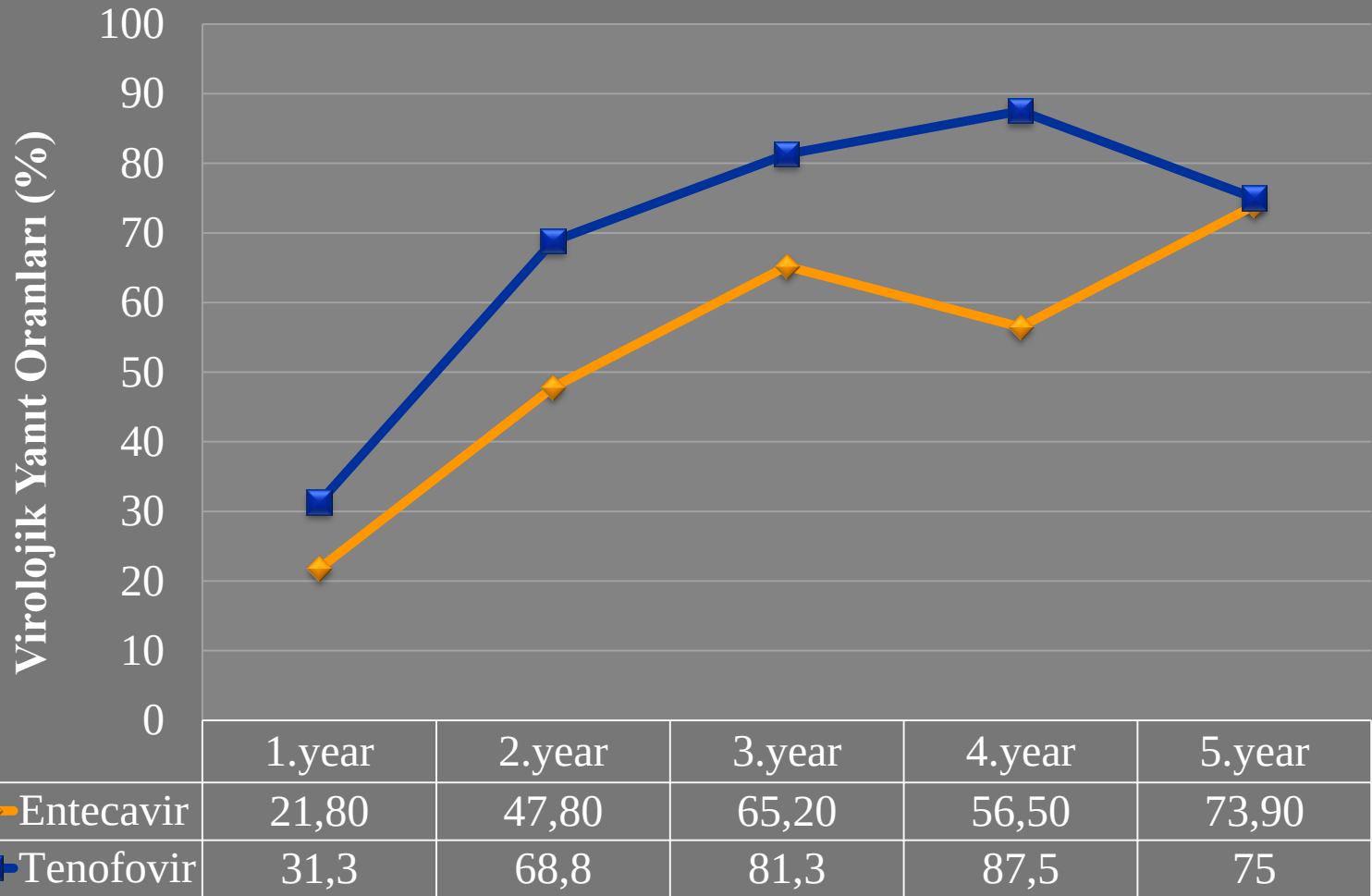


Virolojik Yanıt Oranları

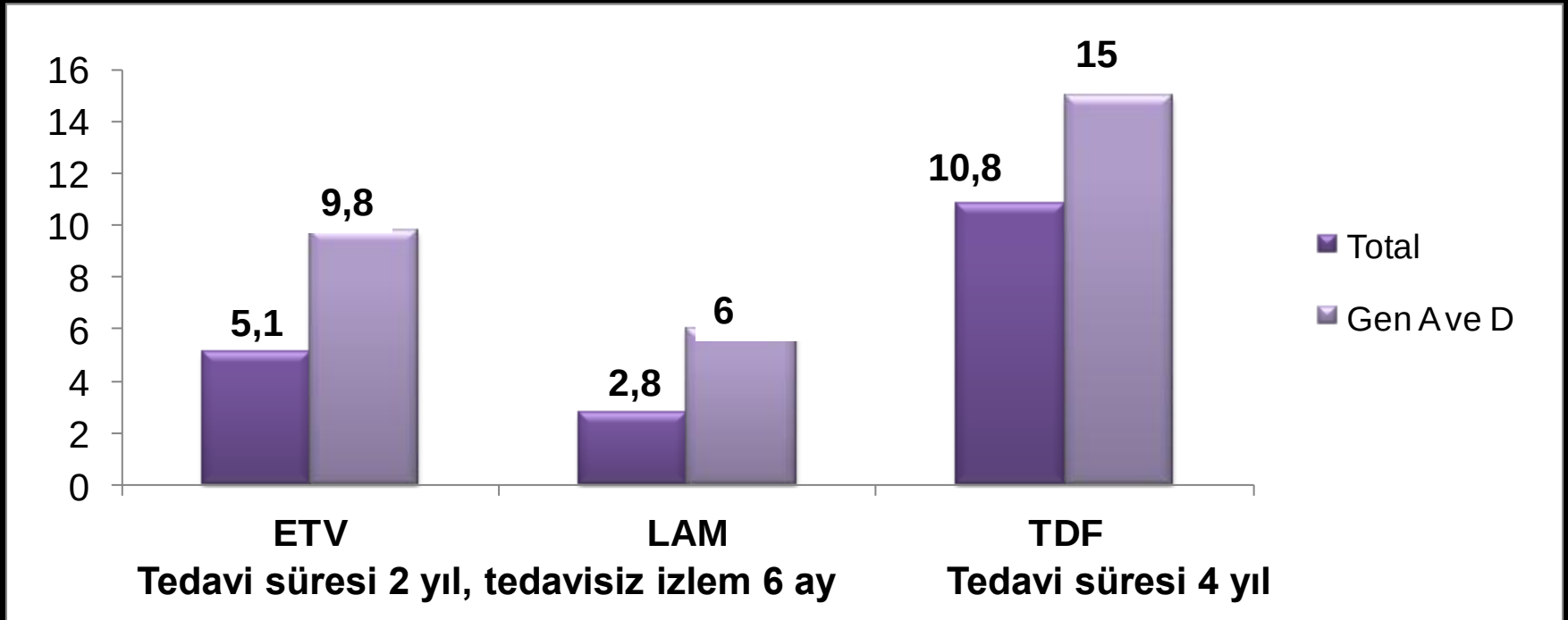
Entekavir



Tenofovir

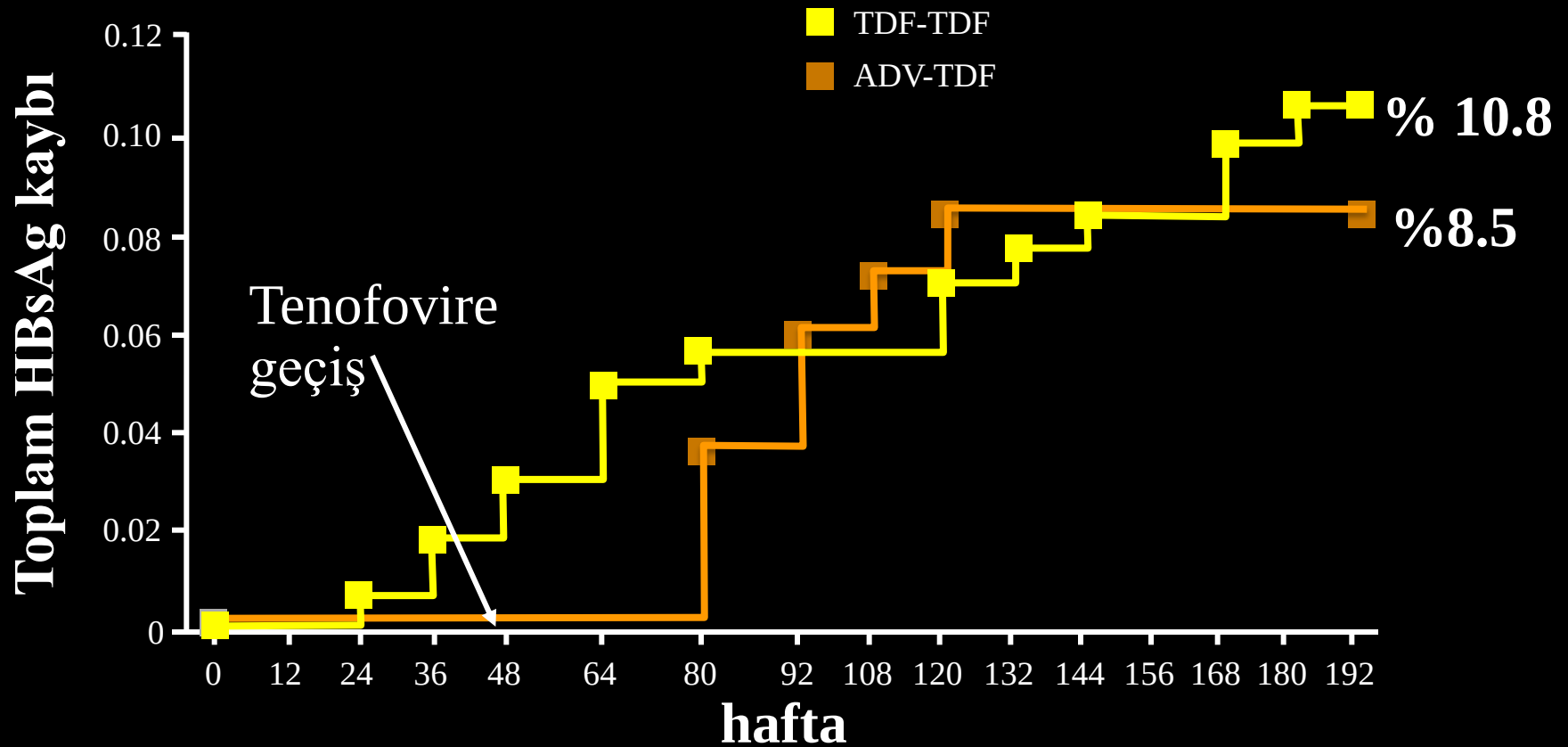


HBeAg (+) Hastalarda Oral Antivirallerle HBsAg kaybı



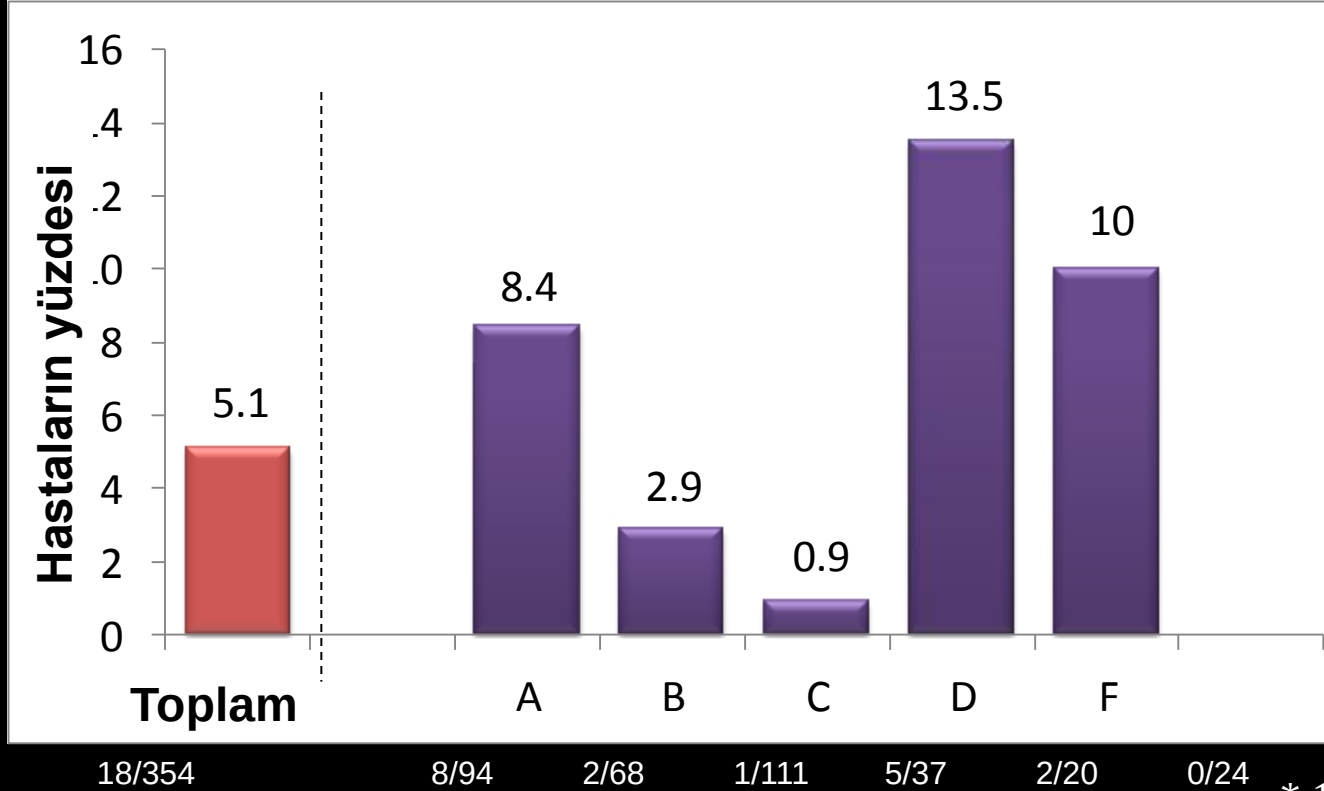
Uzun süreli tenofovir tedavisiyle HBsAg kaybı

- 103 nolu çalışma → 192.hf sonuçları



ETV Tedavisi Alan HBeAg(+) Hastalarda HBsAg Kayıp Oranları*

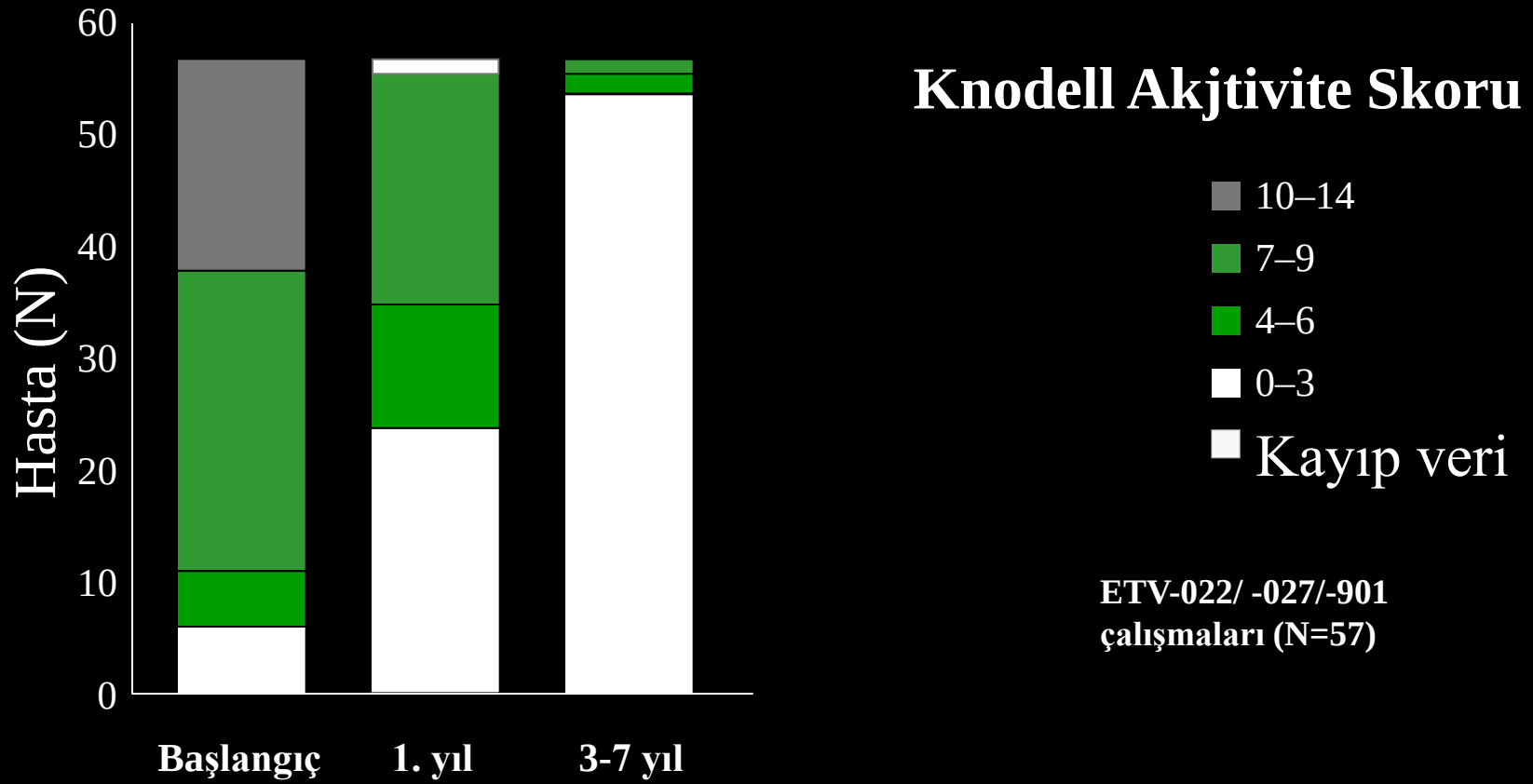
ETV-022 Çalışması: Genotipe göre 0.5 mg ETV alan HBeAg(+) hastalarda HBsAg kaybı



* 120. haftaya kadar

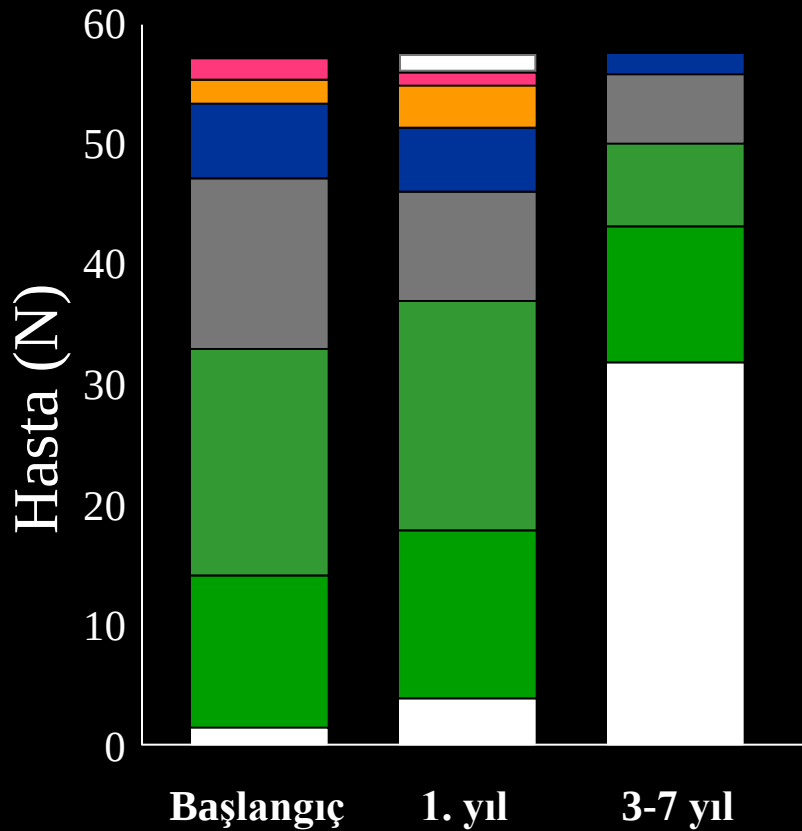
Knodell Aktivite Skorunda Değişim

Uzun süreli entekavir tedavisiyle



Ishak Fibrozis Skorunda Değişim

Uzun süreli entekavir tedavisiyle



Ishak fibrozis skoru

6

5

4

3

2

1

0

Kayıp veri

N=57 patients in study ETV-022/-027/-901 with available biopsies at baseline and Years 3–7

Uzun süreli antiviral tedavinin olumlu yönleri

- Halen en iyi yaklaşımdır

Kalıcı HBV baskılanmasıyla

- Zamanla HBe serokonv. oranları artar
- Siroz engellenir
- Yaşam süresi uzar

Tedavinin kesilmesiyle

- HBV alevlenmesi
- Relaps riski
- Tüm kazanımların kaybı
- Tedavi yeniden başlanırsa direnç sorunu

EASL

KHB'de Entekavir ve Tenofovirle Tedavi Süreleri

HBeAg pozitif KHB:

- Anti-HBe serokonversiyonu olduktan 12 ay sonra tedavi sonlandırılabilir (B1) ??? veriler yetersiz
 - Ancak tedavi ≥ 3 yıl verildiğinde virolojik remisyon oranı $>90\%$
- İleri fibrozis ve siroz olgularında tedavi HBsAg negatifleşene kadar sürdürülmelidir (C1)

• HBeAg negatif KHB:

- Beklenti kalıcı anti-HBs serokonversiyonu
- Normal ALT, HBV DNA < 2.000 IU/ml, $\pm$ HBsAg kaybı (A1)
- Ancak tedavi $\geq 3-5$ yıl verildiğinde virolojik remisyon oranı $>95\%$

AASLD

KHB'de Entekavir ve Tenofovirle Tedavi Süreleri

HBeAg pozitif KHB:

- HBV DNA negatifliği
- HBeAg serokonversiyonu



≥ 6 ay tedaviye devam

HBeAg negatif KHB:

- HBsAg kaybı veya serokonversiyonu gerçekleşinceye kadar tedaviye devam...

APASL

KHB'de Entekavir ve Tenofovirle Tedavi Süreleri

HBeAg pozitif KHB:

- Anti-HBe serokonversiyonu ve
- HBV DNA >12 ay süreyle negatif olması (IIA)

HBeAg negatif KHB:

- HBV DNA 6 ay ara ile 3 ayrı testte negatif olması (IIA)

SUT 2013

Oral antiviral tedavilerin süresi

- Oral antiviral tedavi, HBsAg negatif hastalarda Anti-HBs pozitifleştikten sonra **en fazla 12 ay daha** sürdürülür
- Tenofovir veya adefovir veya entekavir ile tedavi alan hastalarda **birinci yılın sonunda** halen “HBV DNA pozitif” olması durumunda tedaviye **başka bir oral antiviral** eklenebilir.



KHB'de Yanıtsız Hastalarda Tedavi ve Direnç Sorunu

EASL: Tedavi Yanıtsızlığı

- Lamivudin ve telbivudin tedavisi sırasında virolojik kırılma var ise genotipik direnç araştırılmalıdır (B1)
- Entekavir ve tenofovire 48. haftada kısmi yanıtsızlık
 - HBV DNA düşüyor ise tedaviye aynı ilaçla devam edilebilir (B1)
 - HBV DNA düşmeyen olgularda olası direnci önlemek için diğer bir antiviral eklenebilir (C2)

Çapraz Direnç Tablosu

NÜKLEOZİD

NÜKLEOTİD

	Lamivudin	Telbivudin	Entekavir	Adefovir	Tenofovir
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
A180T/V	I	S	S	R	S
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

EASL

HBV Antiviral Direncinde Yaklaşım

Direnç	Kurtarma tedavisi
Lamivudin	●tenofovire geç (B1)
Adefovir	●entekavir veya tenofovire geç (B1) ●Yüksek viremi→entekavir (C1) ●+ lamivudin direnci →tenofovir+nükleozid a. geç
Entekavir	● tenofovir ekle veya geç (C1)
Telbivudin	●tenofovir ekle veya geç (C1)
Tenofovir	● saptanmadı, deneyim yok ● saptanırsa entekavir, telbivudin, lamivudin veya emtrisitabin eklenebilir (C2).

