

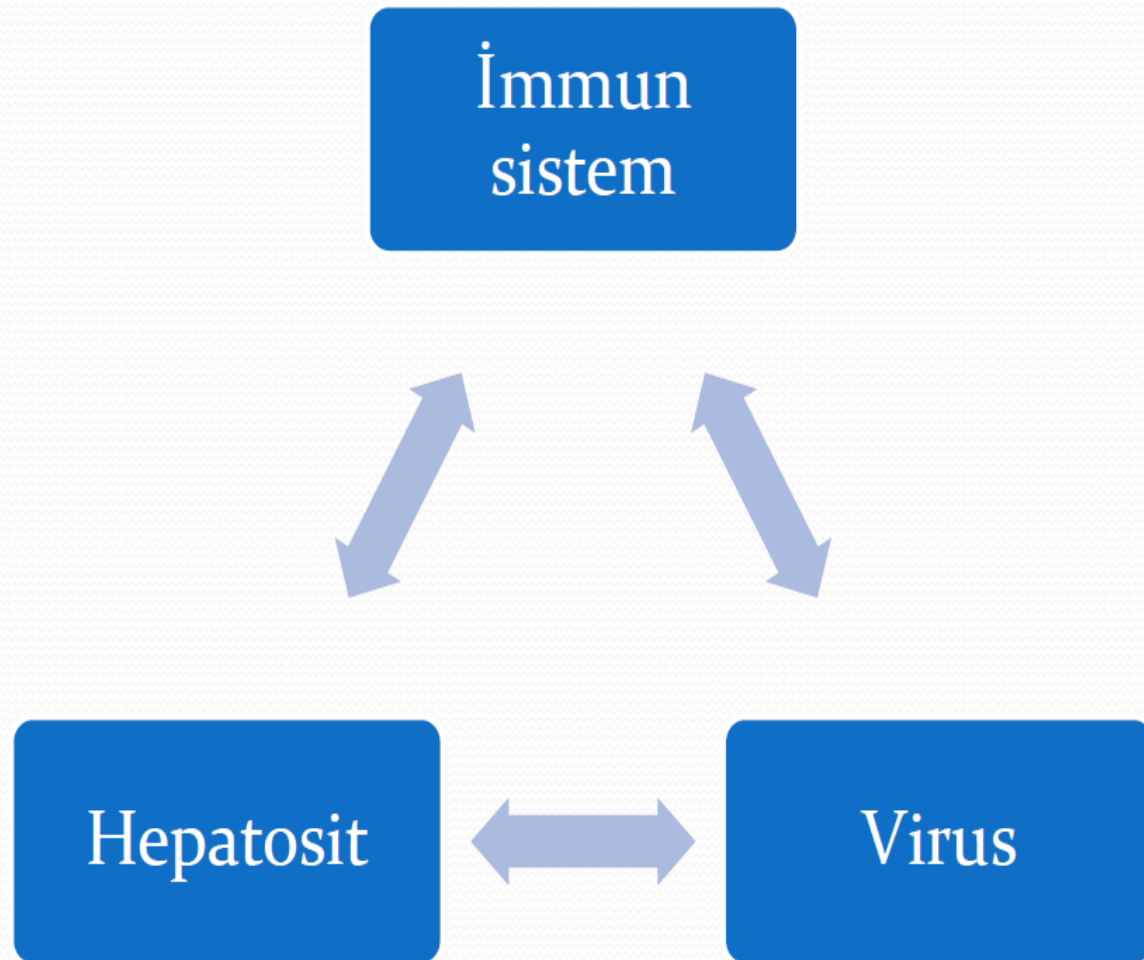
OLGU SUNUMU

Nesrin Türker

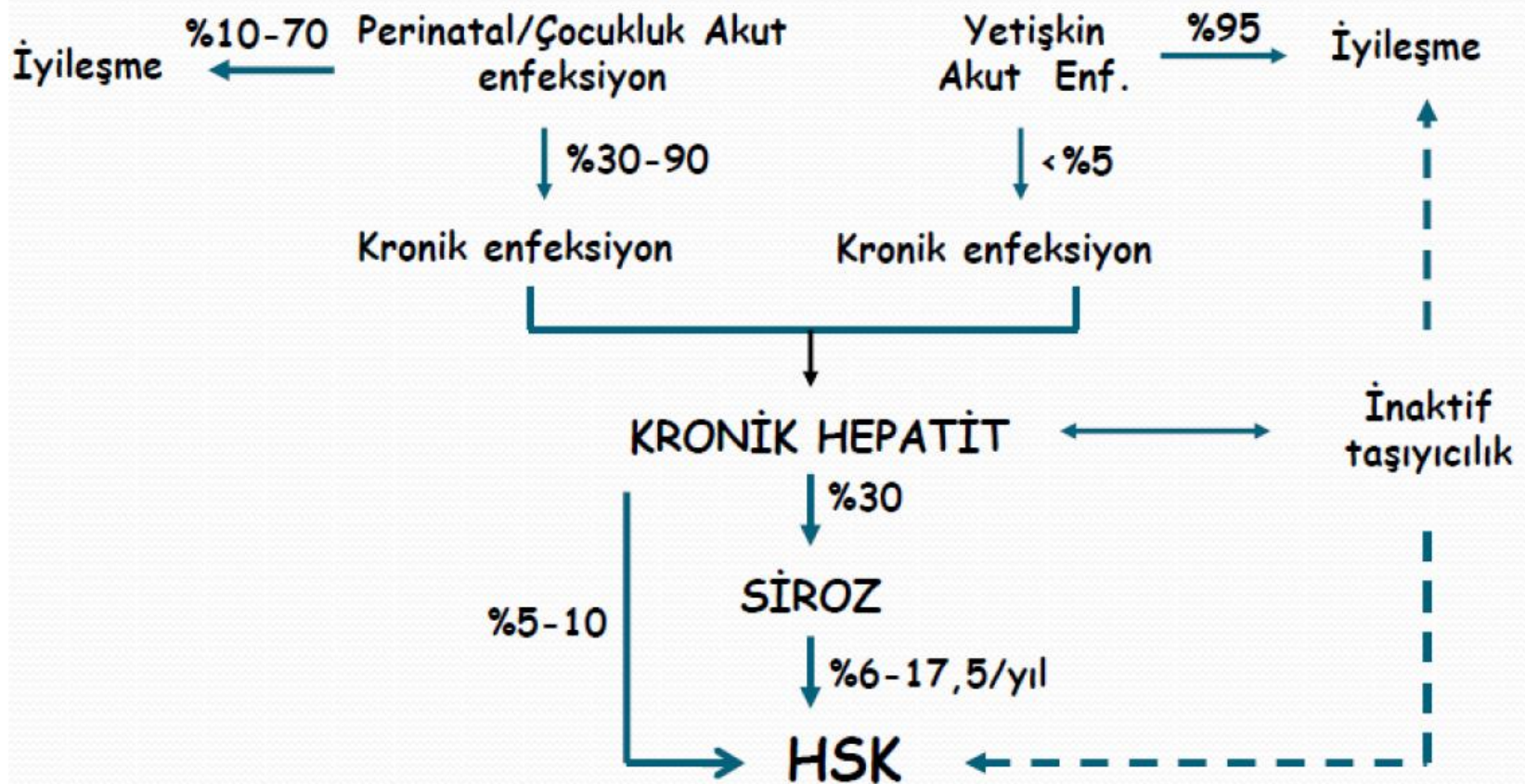
HBV

- Primer olarak hepatositleri tutan Hepadnaviridae ailesinin üyesi, en az 10 genotip (A, B, C, D, ...K)
- Ülkemizde en yaygın genotip D
- Dünyada yaklaşık 500 milyon kişi HBV ile infekte
- DSÖ: Sigaradan sonra bilinen en önemli 2. kanserojen HSK riskini 25 kat arttırır
- HIV'den 100 kat, HCV'den 10 kat daha bulaştırıcı
- Kronik hepatit B (KHB), siroz, HSK'nin en sık nedeni

Hepatit B virusu vücuda girdikten sonra



HBV - DOĞAL SEYİR



KRONİK HEPATİT B İNFEKSİYONU

Klinik Tanımlar

- **Kronik Hepatit B**

HBV ile persistan enfeksiyona bağlı olarak karaciğerin kronik nekroinflamatuvar hastalığıdır

Tanı Kriterleri:

- ✓ HBsAg'nin 6 aydan daha uzun süre kanda pozitif olması,
- ✓ HBeAg pozitif hastalarda serum HBV DNA > 20.000 IU/mL
- ✓ HBeAg negatif hastalarda HBV DNA > 2000 IU/mL olması
- ✓ ALT ve AST düzeylerinin persistan veya aralıklı olarak yüksek seyretmesi
- ✓ Karaciğer biyopsisinde orta veya ciddi nekroinflamasyon ile birlikte kronik hepatit bulgularının olmasıdır

KRONİK HEPATİT B İNFEKSİYONU

- **Hepatit B'nin Akut Alevlenmesi**

Transaminaz düzeyinin önceki düzeyin 2 katından fazla veya normalin 10 katından fazla artması

- **Hepatit B Reaktivasyonu**

İnaktif HBsAg taşıyıcısı veya geçirilmiş hepatit B olduğu bilinen bir kişinin karaciğerinde aktif nekroinflamatuvar hastalığın yeniden ortaya çıkmasıdır

- **HBeAg Klirensi**

Önceden HBeAg pozitif olan bir kişide HBeAg'nin kaybolmasıdır

KRONİK HEPATİT B İNFEKSİYONU

- **HBeAg Serokonversiyonu**

Önceden HBeAg pozitif, anti-HBe negatif olduğu bilinen bir kişide HBeAg'nin negatifleşip, anti-HBe'nin pozitifleşmesidir

- **HBeAg Reversiyonu**

Daha önceden HBeAg negatif, Anti-HBe pozitif olduğu bilinen bir kişide HBeAg'nin yeniden ortaya çıkmasıdır

Kronik Hepatit B İnfeksiyonunun Doğal Seyri ve Kliniği

- HBV infeksiyonunun doğal seyri virus-konakçı etkileşimine dayanarak
 - ✓ **İmmünotoleran Faz**
 - ✓ **İmmünlirens Faz**
 - ✓ **Düşük veya Non-Replikatif Faz (inaktif HBsAg taşıyıcısı)**
 - ✓ **Reaktivasyon Dönemi (HBeAg negatif Kronik Hepatit B)**

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

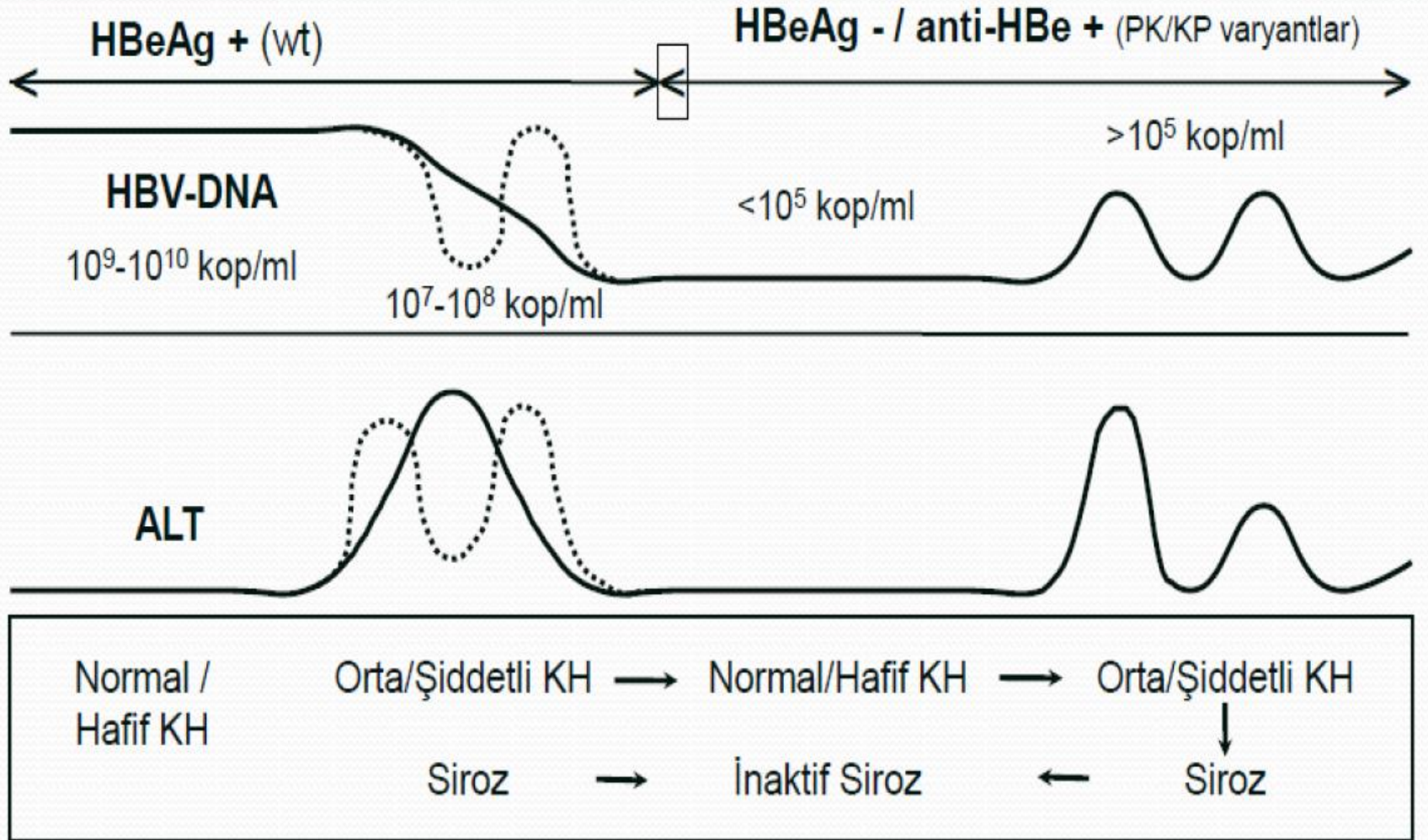
	HBeAg positive		HBeAg negative	
	Chronic infection	Chronic hepatitis	Chronic infection	Chronic hepatitis
HBsAg	High	High/intermediate	Low	Intermediate
HBeAg	Positive	Positive	Negative	Negative
HBV DNA	$>10^7$ IU/ml	10^4 - 10^7 IU/ml	$<2,000$ IU/ml ¹⁰⁰	$>2,000$ IU/ml
ALT	Normal	Elevated	Normal	Elevated*
Liver disease	None/minimal	Moderate/severe	None	Moderate/severe
Old terminology	Immune tolerant	Immune reactive HBeAg positive	Inactive carrier	HBeAg negative chronic hepatitis

**İmmünotoleran
Faz**

**İmmün
Klirens Fazı**

İnaktif Taşıyıcı

**Reaktivasyon
Fazı**



**HBeAg +
Kronik Hepatit**

İnaktif Taşıyıcı

**HBeAg -
Kronik Hepatit**

Hastalığın nasıl seyredeceği, bu fazların ne kadar süre devam edeceği ve şiddeti:

- Kişinin infekte olduğu yaşa
- Hepatit B virüsünün genotipine
- İmmunklirens dönemindeki serum ALT seviyesi

İmmunotoleran Dönem (HBeAg pozitif Kronik Enfeksiyonu)

- Hastalar sıklıkla asemptomatiktirler, genellikle tesadüfen tespit edilir
- İmmun cevabın yeterince güçlü değil → virus tam baskılanamaz
- Temelde altta yatan neden → Anneden kordon kanıyla bebeğe geçen HBeAg ve HBcAg'ye karşı immuntolerans gelişmesidir


T lenfositleri duyarlı olmadıkları için infekte hepatositleri uzun süre tanıyamaz ve yok edemez
- Belirgin hepatosit hasarı olmadığı için serum ALT seviyeleri normaldir
- Karaciğerde histopatolojik hasar minimal veya hiç yoktur
- Bu dönemde klinik seyir benign gidişlidir

İmmunotoleran Dönem (HBeAg pozitif Kronik Enfeksiyonu)

- İmmun sistem virus ile mücadele edemediği
- Karaciğer hasarı az olduğu
- Klinik gidişin iyi seyirli olması



Tedavi önerilmez

İmmunotoleran Dönem (HBeAg pozitif Kronik İnfeksiyonu)

- HBeAg (+),
- < NÜS KCFT
- HBV DNA yüksek
- Ailesinde HSK veya siroz öyküsü bulunmayan ve karaciğer hastalığı bulgusu yok Bu hastalarda hemen karaciğer biyopsisi ve tedavi endikasyonu yoktur, 3-6 ay arayla takibi zorunludur
- Otuz yaşın üzerinde ve/veya ailesinde HSK veya siroz öyküsü olan kişilerde karaciğer biyopsisi ve tedavi düşünülmelidir

İmmunklirens Dönemi

(HBeAg pozitif Kronik Hepatit)

- İmmün sistemin aktifleşmeye başladığı dönemdir
- İmmün aracılıklı hepatoselüler hasar oluşmaya başlar
- Transaminaz değerleri yükselir, infekte hepatosit kitlesi azaldığı için HBVDNA düşmeye başlar
- HBeAg halen pozitif, HBVDNA ve ALT dalgalanmalar gösterir
- Karaciğerde aktif inflamasyon ve kronik hepatit bulguları mevcuttur

İmmunklirens Dönemi (HBeAg pozitif Kronik Hepatit) Sonunda



İNAKTİF TAŞIYICILIK DÖNEMİ (HBeAg NEGATİF KRONİK İNF)

- Hastaların %67 -80'inde HBVDNA düşüklüğü veya kaybolması
- Nekroinflamatuvar aktivitenin azlığı yada yokluğu
- HBeAg kaybı ve AntiHBe pozitifliği



HBeAg POZİTİF KRONİK HEPATİT:

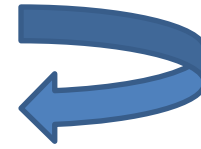
- HBVDNA yüksekliği devam eder
- HBeAg kaybı gelişmez
- Tekrarlayan ataklar devam eder
- Karaciğer sirozu ve HCC ilerleme riski mevcut

İnaktif Taşıyıcılık Dönemi (HBeAg negatif Kronik Enfeksiyonu)

- Bu dönemde olgular HBeAg(-) ve anti-HBe(+) tirler
- Serum HBVDNA negatif yada çok düşük düzeydedir(<2000IU/ml)
- Serum ALT seviyeleri normaldir
- KC histolojisi iyidir ve minimal fibrozis ve hafif şiddette hepatit
- Hastalık bu dönemde kalırsa uzun dönem seyri genel olarak iyidir

İnaktif Taşıyıcılık Dönemi (HBeAg negatif Kronik Enfeksiyonu)

- İnaktif taşıyıcı iken HbeAg- KHB'e dönüş sıklığı



1-3/100 hasta yılı olarak tahmin edilmekte

- Bu dönemde immunosupresif tedavilerle veya kemoterapi ile HBV replikasyonu yeniden aktive olabilmektedir
- Spontan HBsAg seroklirinsi ;

Batı toplumlarında  % 0.5-2/yıl

Asya ülkelerinde  % 0.05-0.8/yıl

HBeAg Negatif Kronik Hepatit Dönemi

- Bu dönem %10-30 hastada görülmektedir
- Serum HBVDNA ve ALT düzeyleri yüksektir
- Karaciğerde kronik inflamasyon ve fibrozis mevcuttur
- Bu dönemdeki hastalarda wild tip, prekor ve kor mutasyonlu varyantlar mevcuttur
- Bu hastalar bu nedenle HBeAg üretememekte veya minimal üretmekte ancak replike olabilmektedirler
- KC biyopsilerinde minimal kronik hepatitten ileri evre siroza kadar değişiklik olabilir

HBeAg Negatif Kronik Hepatit Dönemi

- Olgular daha ileri yaşlardadır (>40 yaş)
- Kalıcı spontan remisyon nadirdir ve uzun dönem prognozu HBeAg (+) olgulardan daha kötüdür
- Siroz, HSK veya hepatik dekompanzasyon gelişme riski yüksektir
- Bu dönemde KC sirozu ve HSK gelişmesini önlemek için olgulara tedavi başlanmalıdır
- Antiviral tedaviye daha zor yanıt verirler

OLGUMUZ

- 39 yaşında erkek olgu
- İlk kez Şubat 2008 tarihinde HBsAg pozitifliği olması nedeni ile polikliniğimize başvuruyor
- Beş yıldır HBsAg pozitif olduğunu bilmekte
- Ailede karaciğer siroz öyküsü mevcut

Başvuru Dönemi Laboratuvar Testleri

- WBC:7080 K/uL
- HGB:15.2 g/dL
- PLT:267000 K/uL
- **AST:247 U/L**
- **ALT:385U/L**
- T.Biluribin:0.56mg/dL
- D. Biluribin:0.14mg/dL
- BUN:10mg/dL
- Kreatinin:0.9mg/dL
- Glikoz:93mg/dL
- Protein:7.3g/dL
- Albumin:4.2g/dL

Başvuru Dönemi Laboratuvar Testleri

- HBsAg: Pozitif
- AntiHBcIgG: Pozitif
- AntiHBcIgM: Negatif
- AntiHBs:Negatif
- HBeAg: Pozitif
- AntiHBe:Negatif
- HBVDNA:>10⁸ iu/mL
- AntiHIV:Negatif
- AntiHCV:Negatif
- AntiHAVIgG:Pozitif
- Anti Delta: Negatif
- Delta Antijeni:Negatif

Başvuru Dönemi Laboratuvar Testleri

- Anti Mitokondriyal Antikor: Negatif
- Anti Ds DNA: Negatif
- Anti Düzkas Antikoru (ASMA):Negatif
- Liver Kidney Mikrozomal Antikor: Negatif
- Anti Nükleer Antikor (ANA):Negatif

Başvuru Dönemi Laboratuvar Testleri

- Tiroid Fonksiyon Testleri: Normal
- AFP: Normal
- Protrombin zamanı:15.2 saniye
- INR:1.31

Başvuru Dönemi Görüntüleme Testleri

- **Batın USG:** Karaciğer boyut ve konturları normal sınırlarda idi, parankim ekosunda **hafif kabalaşma** mevcut idi.
- **Portal Ven Doppler USG:**
Karaciğer kraniokaudal boyutu 12 cm olup normaldi
Konturları düzgün, **parankim ekojenitesi kaba** idi
Portal ven çapı normaldi
Portal ven patent olup akım yönü hepatopedaldi

Bu bulgularla olgumuza biyopsi yaptık

- Kronik hepatit B ile uyumlu geldi
- Piecemeal Nekroz:3
- Portal Yangı:3
- Fokal Nekroz:1
- HAI:7/12
- Evre:5/6

Şimdi ne yapalım ?

- Tedavi başlayalım mı?
- Bekleyelim mi?

Tedavinin Amacı

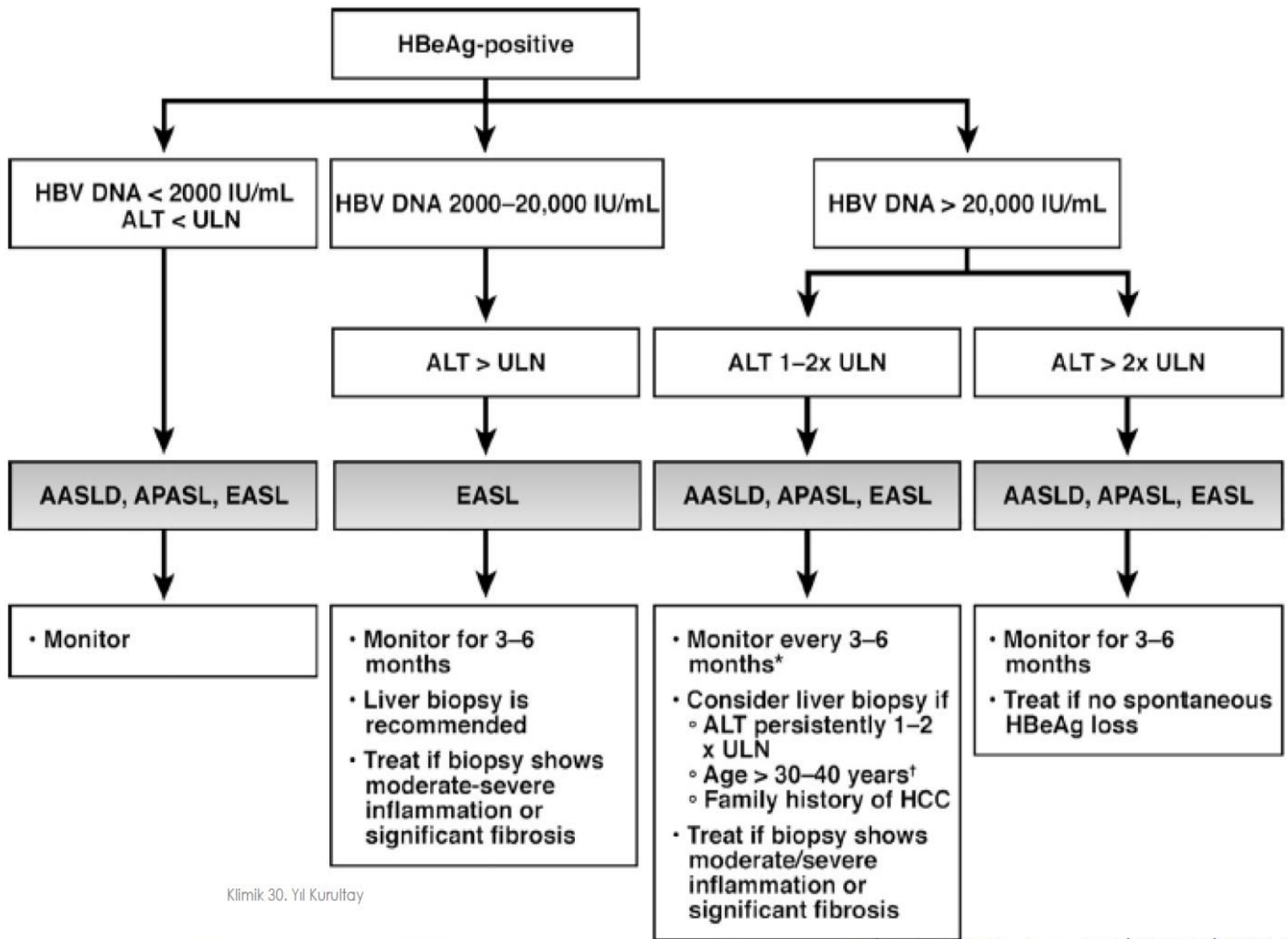
- Siroz, HSK, KC transplantasyonu ve ölüm gibi uzun dönem komplikasyonları önlemek, yaşam kalitesini artırmak
- Primer hedef
 - Kalıcı HBV DNA negatifliği
- Sekonder hedef
 - Serum ALT düzeyi normalizasyonu
 - KC histolojisinin düzelmesi
 - HBeAg kaybı veya serokonversiyonu
 - HBsAg kaybı veya serokonversiyonu

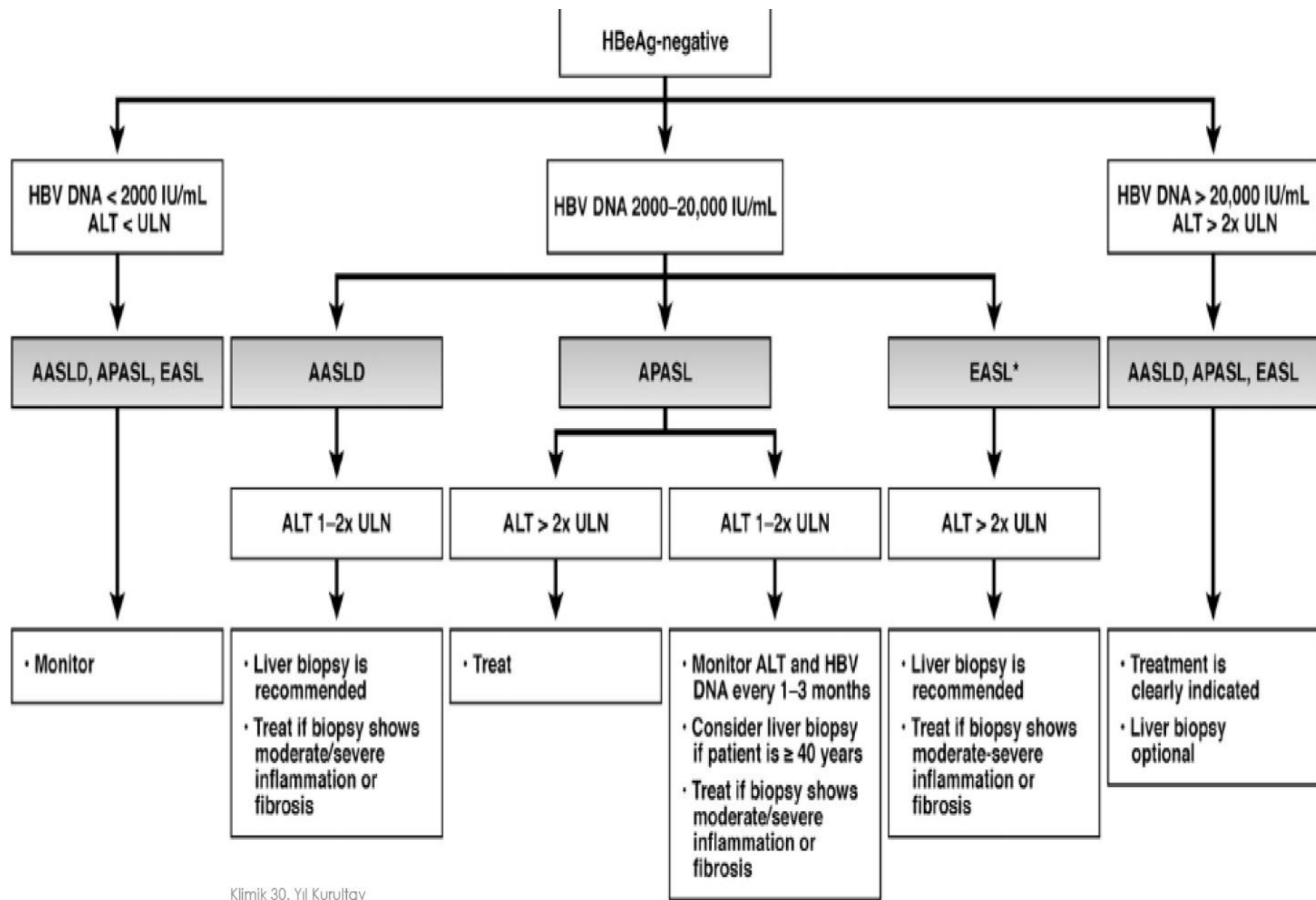
Hangi hastalara tedavi uygulanmalı

- HBV DNA > 2000 IU/ml
- ALT > NUS
- Karaciğer biyopsisi veya noninvazif yöntemlerle karaciğerde orta veya şiddetli nekroinflamasyon olan veya en azından orta derecede fibrozis olan hastalarda tedavi düşünülmelidir

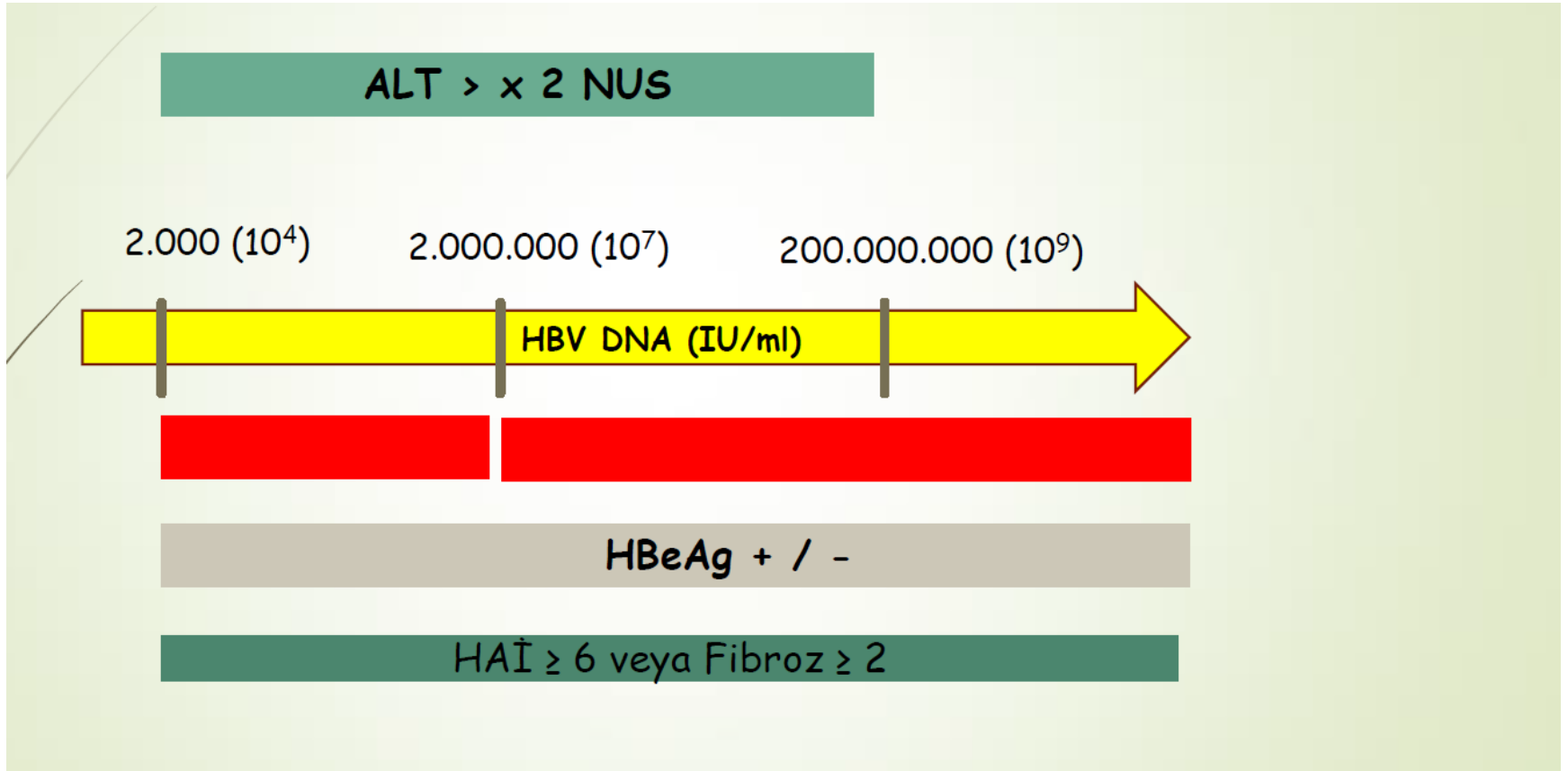
Hangi hastalara tedavi uygulanmalı

- ALT düzeyleri normal olsa bile diğer iki kriteri karşılayan hastalarda tedavi başlanabilir
- Tedavi kararı alırken yaş, sağlık durumu, ailede HSK veya siroz hikayesi ve ekstra hepatik bulgular dikkate alınmalıdır





Sağlık Uygulama Tebliği



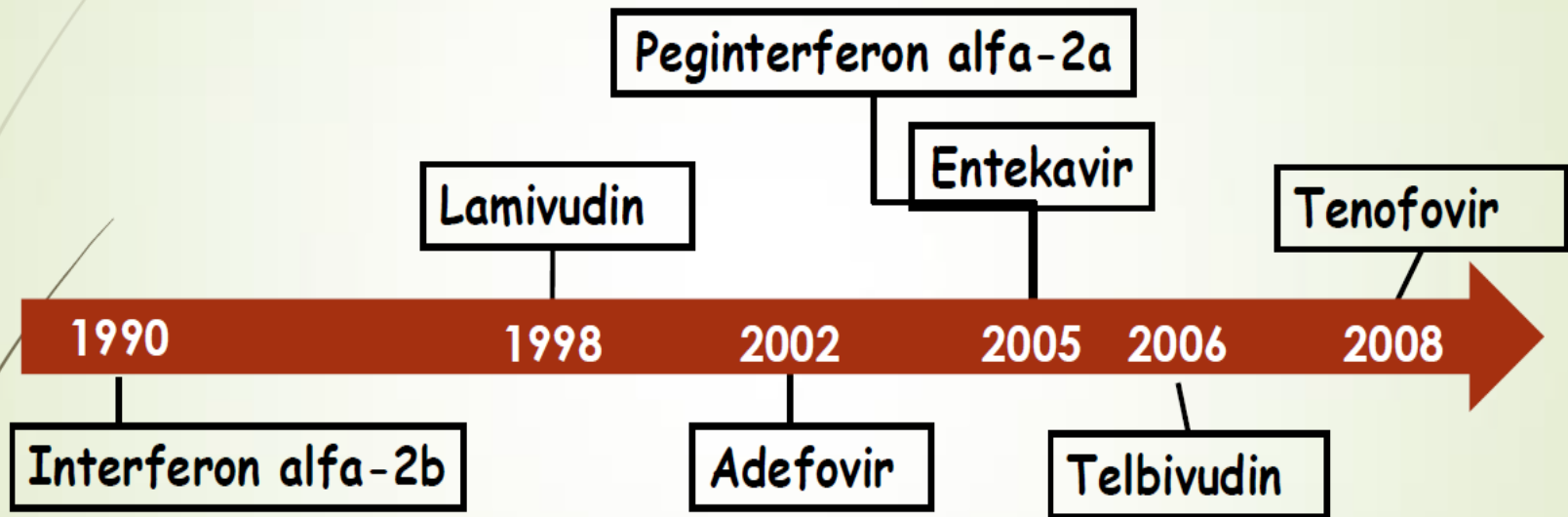
KHB Tedavisi Başlamadan Önce....

- 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 ?

Tedavide Seçilecek İdeal Ajan Nasıl Olmalı?

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

KHB Tedavisinde Onaylanmış İlaçlar



Rehberler Hangi Ajan ile Başlamalıyı Öneriyor ?

19

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-Hong 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

Klimik 30. Yıl Kurultayı
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.



Uzlaşı Raporu

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

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

Nisan 2008

- Olgunun KC biyopsi sonucu presirotik olması ve hastanın Siirt'te ikamet etmesi nedeni ile yakın takibi yapılamayacağı için
- Pegile IFN tedavisi tercih edilmedi
- Entekavir 0.5 mg/gün tedavisi başlandı



Tedavinin 3.Ayında Laboratuvar Testleri

- WBC:5480 K/uL
- HGB:16.1 g/dL
- PLT:244000 K/uL
- AST:44 U/L
- ALT:60 U/L
- HBeAg: Pozitif
- AntiHBe: Negatif
- HBVDNA: 599 000 iu/mL

Tedavinin 6.Ayında Laboratuvar Testleri

- WBC:6680 K/uL
- HGB:15.7 g/dL
- PLT:283000 K/uL
- AST:42 U/L
- ALT:41 U/L
- HBeAg: Pozitif
- AntiHBe: Negatif
- HBVDNA: 2700 iu/mL
- Batın USG: Karaciğer boyut ve konturları normal sınırlarda idi, parankim ekosunda hafif kabalaşma devam etmekte idi.

Tedavinin 12.Ayında Laboratuvar Testleri

- WBC:6980 K/uL
- HGB:15.9 g/dL
- PLT:263000 K/uL
- AST:34 U/L
- ALT:61 U/L
- HBeAg: Pozitif
- AntiHBe: Negatif
- HBVDNA: 438 iu/mL
- Protein:7.4g/dL
- Albumin:4.4g/dL
- AFP: Normal sınırdadır

Naif Hastalarda Başlanan İlaç Karşı Direnç Gelişme Oranları

26



Tedavi Yetersizliđi

Primer
Cevapsızlık

Ted 3.ayında
HBV DNA
azalması
 $<1\log_{10}\text{IU/ml}$

Klinik 30. yıl Kurultay

Kısmi
Virolojik
Cevap

Ted 6.ayında
HBV DNA azalması
 $>1\log_{10}\text{IU/ml}$,
ama saptanabilir
düzeyde

Virolojik
Kırılma

Ted altında HBV DNA'nın
saptanmış olan
en alt değeri
en az $1\log_{10}\text{IU/ml}$ artması

Primer Cevapsızlık

- Uyum ?
- Genotiplemeyle direnç mutasyonlarının saptanmaya çalışılması
- Direnç saptanırsa, tedavinin çapraz direnç profiline göre etkin olan daha potent bir ilaçla devamı
- ETV ve TDF tedavisinde nadir
- ADV'de sık (~%10-20); bu durumda TDF veya ETV'ye geçiş (B1)

Kısmi Virolojik Cevap

- Uyum kontrolü !
- LAM ve LdT alan hastalarda 24. hf
- ADV alan hastalarda 48.hf ✓ değerlendirilmeli

Çapraz direncin olmadığı bir başka güçlü ilaca geçilmeli (A1)

- ETV / TDF alan hastalarda ?
 - Tedavinin devamı
 - Diğer ilacın eklenmesi

► Virolojik Kırılma

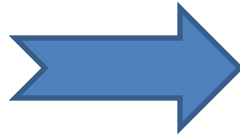
- Uyumlu hastalarda **DİRENÇ** düşünülmeli !
- Direnç analizi yapılabilir
- LAM ve LdT tedavisi alan naif hastalarda direnç analizi
- ETV ve TDF alan hastalarda genellikle UYUM PROBLEMİ nedeniyle..

Tedavinin 1. yılında HBVDNA halen
pozitif ne yapalım?



Entekavir genetik
bariyeri yüksek ve
güçlü etkili antiviral
olması nedeni ile
tedaviye devam ettik

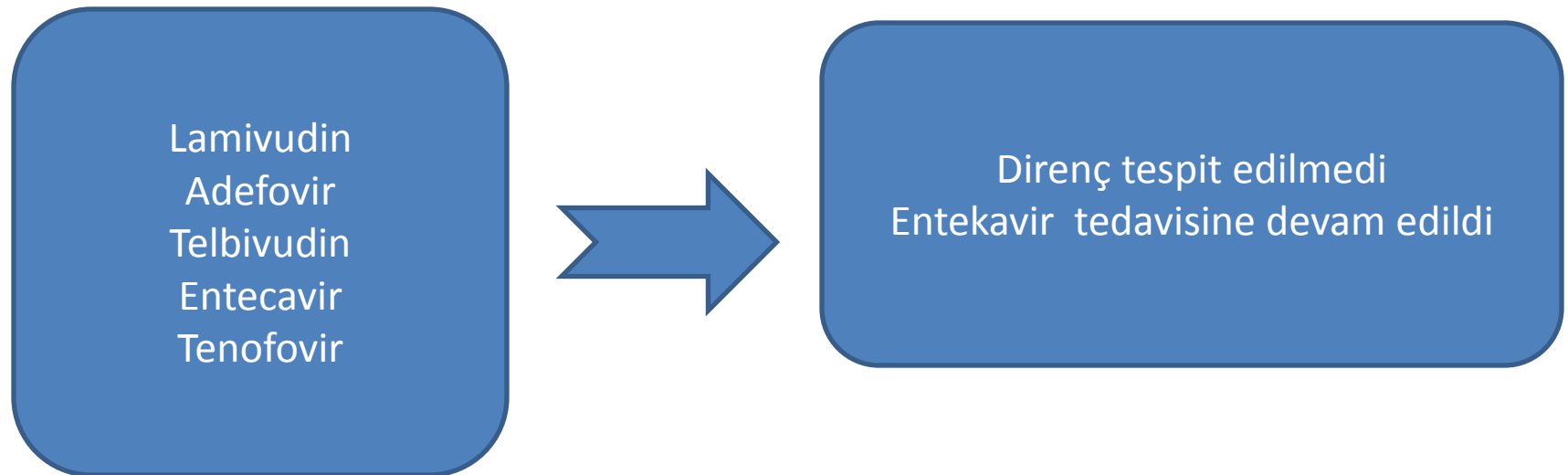
Tedavinin 15. ayında
HBVDNA:425iü/mL
Ne yapalım?



Direnç testi gönderdik

- Dizi Analiz yöntemi ile yapılan direnç testi

(RT geni:134-221 aminoasitleri /S geni:126-212 aminoasitleri arası çalışılmıştır)



Tedavinin 24.ayında Laboratuvar Testleri

- **HBVDNA:** 120 iu/mL
- **AST:** 36 U/L
- **ALT:** 60 U/L
- **HBeAg:** Pozitif
- **AntiHBe:** Negatif
- **Delta Ab:** Negatif
- **Delta Aj:** Negatif
- **Protein:**7.4g/dL
- **Albumin:**4.4g/dL
- **AFP:** Normal sınırdadır
- **Batın USG:** Karaciğer normal boyutta parankim yağlanmaya seconder artmıştır (hepatosteatoz grade II)
- **Portal Ven Doppler USG:**
KC konturları düzgün parankim ekojenitesi kaba
Portal ven çapı normaldi
Portal ven patent olup akım yönü hepatopedaldi

Tedavinin 2. yılında HBVDNA halen
pozitif ne yapalım?



Entekavir tedavisini
sonlandırıp tenofovir
tedavisine geçildi.

Tenofovir tedavisinin 3. ayında

- **HBVDNA:** Negatifleşti
- **AST:**33 U/L
- **ALT:**31 U/L
- **HBeAg:** Pozitif
- **AntiHBe:** Negatif
- **AFP:**Negatif

Tenofovir tedavisinin 6. ayında

- **HBVDNA:** Negatif
- **AST:**27 U/L
- **ALT:**41 U/L
- **HBeAg:** Pozitif
- **AntiHBe:** Negatif
- **AFP:**Negatif
- **Üre:**15 mg/dL
- **Kreatinin:** 0.86 mg/dL
- **Fosfor:**3.1 mg/dL

Olgu Tenofovir Tedavisinin 7. Yılında

- **HBVDNA:** Negatif
- **AST:** 19 U/L
- **ALT:** 13 U/L
- **Üre:** 14 mg/dL
- **Kreatinin:** 0.91 mg/dL
- **Fosfor:** 3.3 mg/dL
- **HBeAg:** Pozitif
- **AntiHBe:** Negatif
- **Delta Ab:** Negatif
- **Delta Aj:** Negatif
- **Protein:** 8 g/dL
- **Albumin:** 4.7g/dL
- **AFP:** Normal sınırdan
- **Batın USG:** Karaciğer normal boyutta, parankim ekosu normal, konturlar düzenli, kitle nodül yok
- **TiT:** Normal

Tedavi süresi ne olmalıdır?

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

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)