



Hangi hastalar nasıl takip ve tedavi edilmeli?

Dr. Pinar Korkmaz

Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD.



HBsAg pozitif bireylerin ilk deęerlendirmesi

- Detaylı bir anamnez ve FM
- Kronik karaciğer hastalığı ve HCC açısından aile öyküsü
- Biyokimyasal testler (ALT, AST, ALP, GGT, T ve D bil, albumin, AFP)
- Tam kan sayımı, INR
- Anti-HBc Ig M-G, HBeAg, Anti-Hbe (akut-kronik ayrımı)
- HDV, HCV, HIV
- Anti-HAV Ig G
- Kantitatif HBV DNA düzeyi



- Abdominal ultrason (Karaciğer parankimindeki değişimi, dalak boyutunu ve portal HT)
- Komorbid medikal durumlar (diabet, non-alkolik yağlı karaciğer hast, alkol kullanımı, otoimmün karaciğer hastalıkları)
- Non-invaziv testler (transient elastography, fibrotest, APRI, FIB-4)
- Karaciğer biyopsisi

Hangi hastada takip

- İmmuntoleran hastalar (HBeAg +, <30 yaş, normal ALT, yüksek HBV DNA, ciddi karaciğer hasarı yok) 3-6 ayda bir takip.
- İnaktif HBsAg taşıyıcıları
- İzole anti-HBc +
- Occult HBV enfeksiyonu



HBeAg (-) Kronik HBV infeksiyonu (İnaktif HBsAg taşıyıcıları)

- >6 aydan uzun HBsAg +'liği
- HBeAg -, anti-HBe +
- HBV DNA <2000 IU/ml
- Devamlı normal serum AST/ALT
- Anti-HDV –
- Noninvaziv teknikle hepatik fibrozisin yokluğu/
biyopside minimal hasar (HAI <4, düşük
fibrozis/fibrozis yokluğu)

HBeAg (-) Kronik HBV infeksiyonunda takip

- ALT ilk yıl 3 ayda bir, sonrasında 6-12 ayda bir
- HBV DNA 6-12 ayda bir
- Yüksek riskli bireylerde (HCC/siroz yönünden aile öyküsü, erkek cinsiyet, >40 yaş) 6 ayda bir, düşük riskte yılda bir abdominal ultrason ve AFP.

Tedavi almayan hastada izlem önerileri-EASL

- HBeAg + , <30 yaş, tedavi endikasyonlarından herhangi birini sağlamıyorsa 3-6 ay arayla izlem. (3 ayda bir ALT, 6-12 ayda bir HBV DNA, yılda bir fibrozisin değ)
- HBeAg -, HBV DNA <2000 IU/ml, tedavi endikasyonlarından herhangi birini sağlamıyorsa 6-12 ay arayla izlem. (6-12 ayda bir HBV DNA, ALT, 2-3 yılda bir fibrozisin değ)
- HBeAg -, HBV DNA >2000 IU/ml, tedavi endikasyonlarından herhangi birini sağlamıyorsa ilk yıl 3 ayda bir, sonrasında 6 ayda bir izlem. (3 ayda bir ALT, ilk 3 yıl boyunca yıllık HBV DNA ve fibrozisin değ)

Hangi hastalar tedavi edilmeli?

- Hemen tedavi edilmeli:
 - » Kronik zemin üzerinde akut alevlenme
 - » Dekompanse siroz
 - » Karaciğer nakil alıcıları
 - » Yüksek riskli immunsupressif tedavi alacak (HBsAg/anti-HBc+)



- Tedavi için bireysel bazda karar
 - » İmmun reaktif fazda ileri fibrozis yok
 - » Persiste eden HBV DNA >20.000 IU/ml, ALT >2 ULN fibrozis derecesinden bağımsız
 - » HBeAg +, > 30 yaş, ALT normal, HBV DNA yüksek
 - » Ailede siroz/HCC öyküsü var veya ekstrahepatik bulgular mevcut

Tedavinin hedefleri

- HBV DNA'nın uzun süreli baskılanması (tüm tedavi şekillerinde temel hedef)
- HBeAg + bireylerde HBeAg kaybı (anti-Hbe serokonversiyonu olsun /olmasın) immun kontrolün bir göstergesi
- ALT normalizasyonu (sıklıkla virolojik yanıtla beraber elde edilir)
- **HBsAg kaybı (anti-HBs serokonversiyonu olsun/olmasın) optimum hedef**



Tedavi endikasyonları-EASL

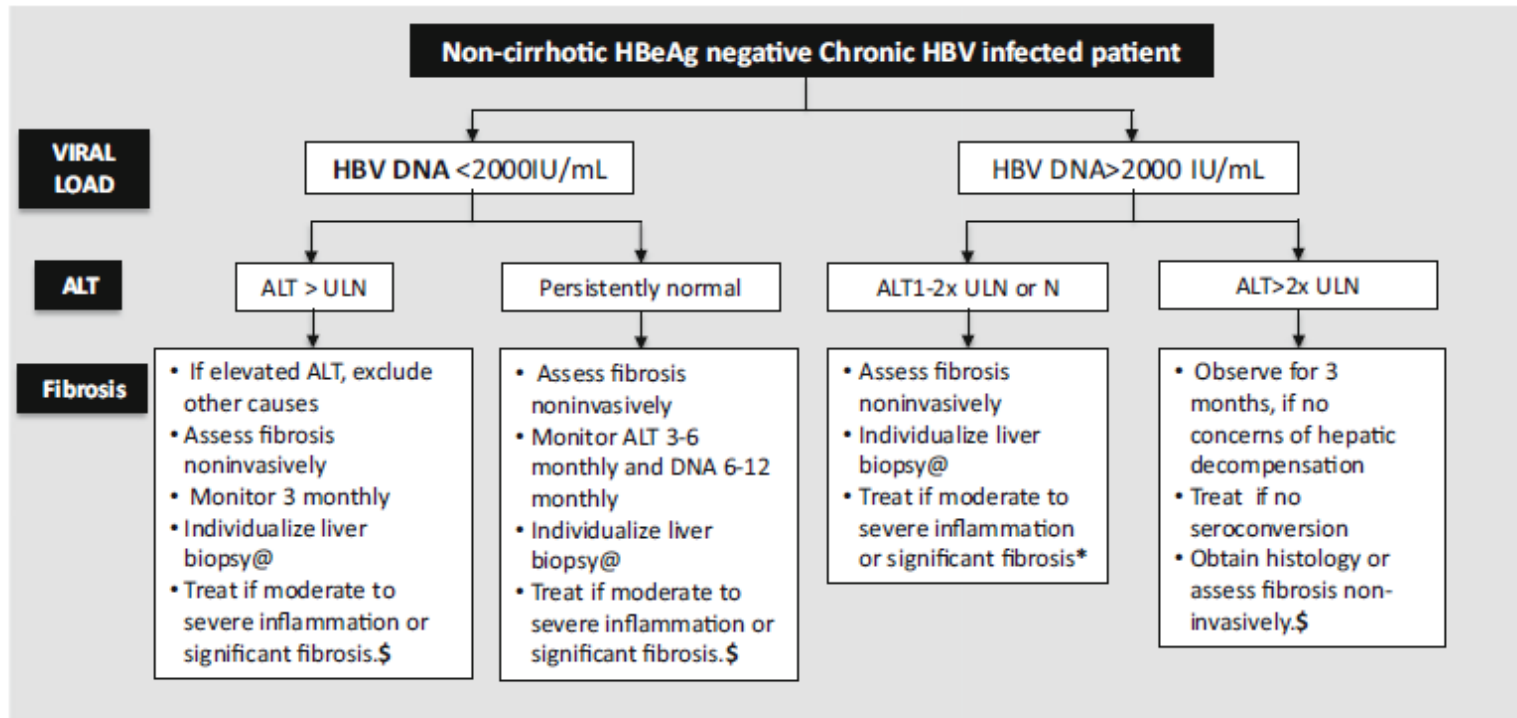
- HBeAg +/-, HBV DNA >2000 IU/ml, ALT >ULN veya en az orta derecede karaciğerde nekroinflamasyon veya fibrozis
- Kompanse /dekompanse hastalarda ALT seviyesinden bağımsız olarak tespit edilebilir herhangi bir HBV DNA değerinde (bazı rehber önerilerinde kompanse sirozda HBV DNA >2000 IU/ml, ALT normal ise tedavi öneriyor)
- HBV DNA >20.000 IU/ml, ve ALT >2xULN fibrozis derecesinden bağımsız tedavi başlanabilir.
- HBeAg +, ALT devamlı normal ise 30 yaş üzerinde tedavi edilebilir.
- HBeAg +/- hastalarda
 - **HCC veya siroz için aile öyküsü**
 - **Ekstrahepatik tablolarda**

Tedavi endikasyonlarının hepsini sağlamasa da

tedavi edilebilir.



HBeAg – hastalarda tedavi önerileri - APASL

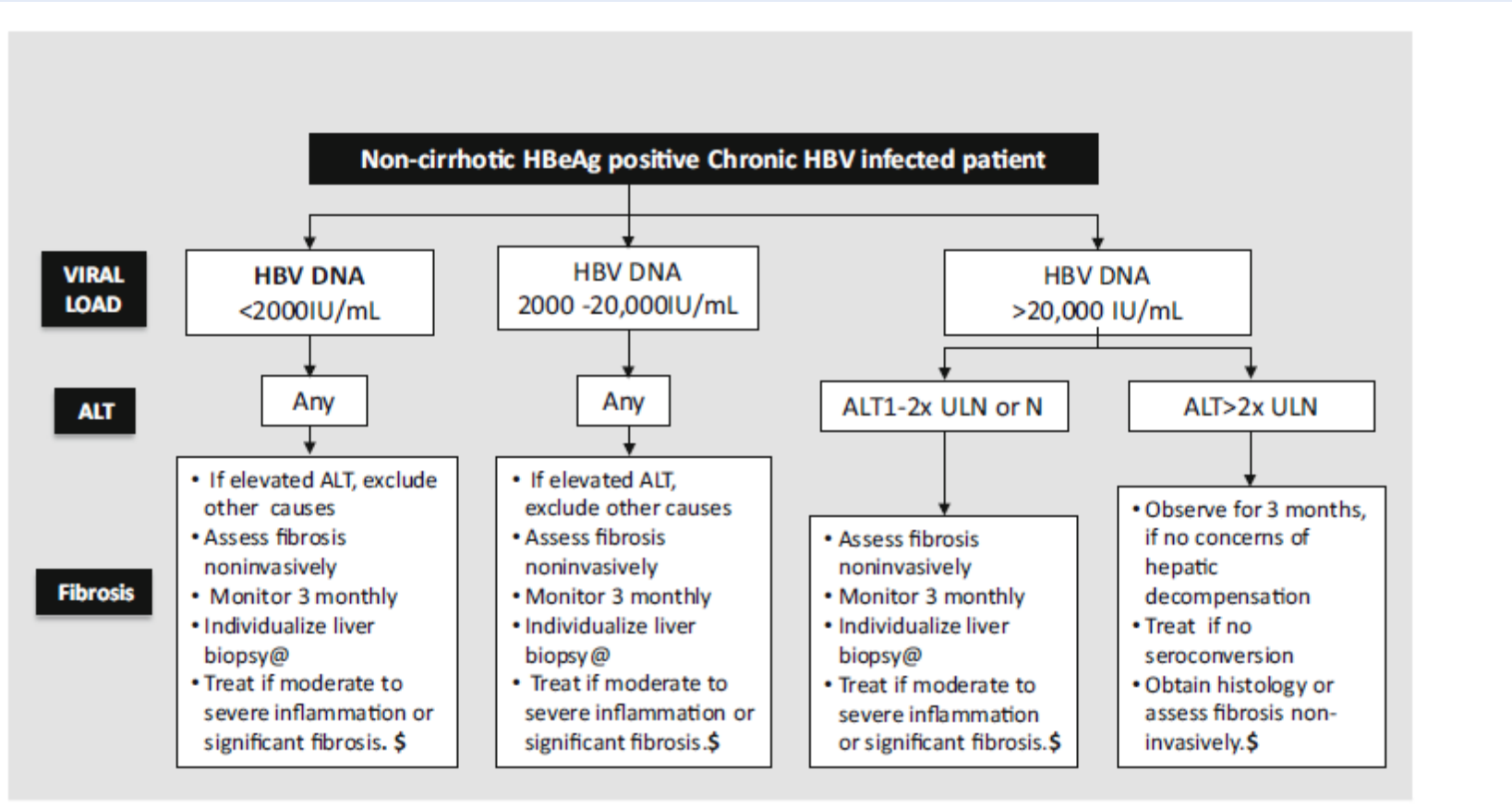


@ Biopsy if non-invasive tests suggest evidence of significant fibrosis, ALT persistently elevated, Age >35 yr. or family h/o HCC or cirrhosis.

\$

- Moderate to severe inflammation on liver biopsy means either Hepatic activity index by Ishak activity score >3/18 or METAVIR activity score A2 or A3
- Significant fibrosis on liver biopsy means F≥2 by METAVIR fibrosis score or Ishak fibrosis stage ≥ 3
- Liver stiffness ≥ 8 kPa (by Fibroscan) or APRI ≥1.5 indicates significant fibrosis; Liver stiffness ≥ 11 kPa (by Fibroscan) or APRI ≥2.0 indicates cirrhosis

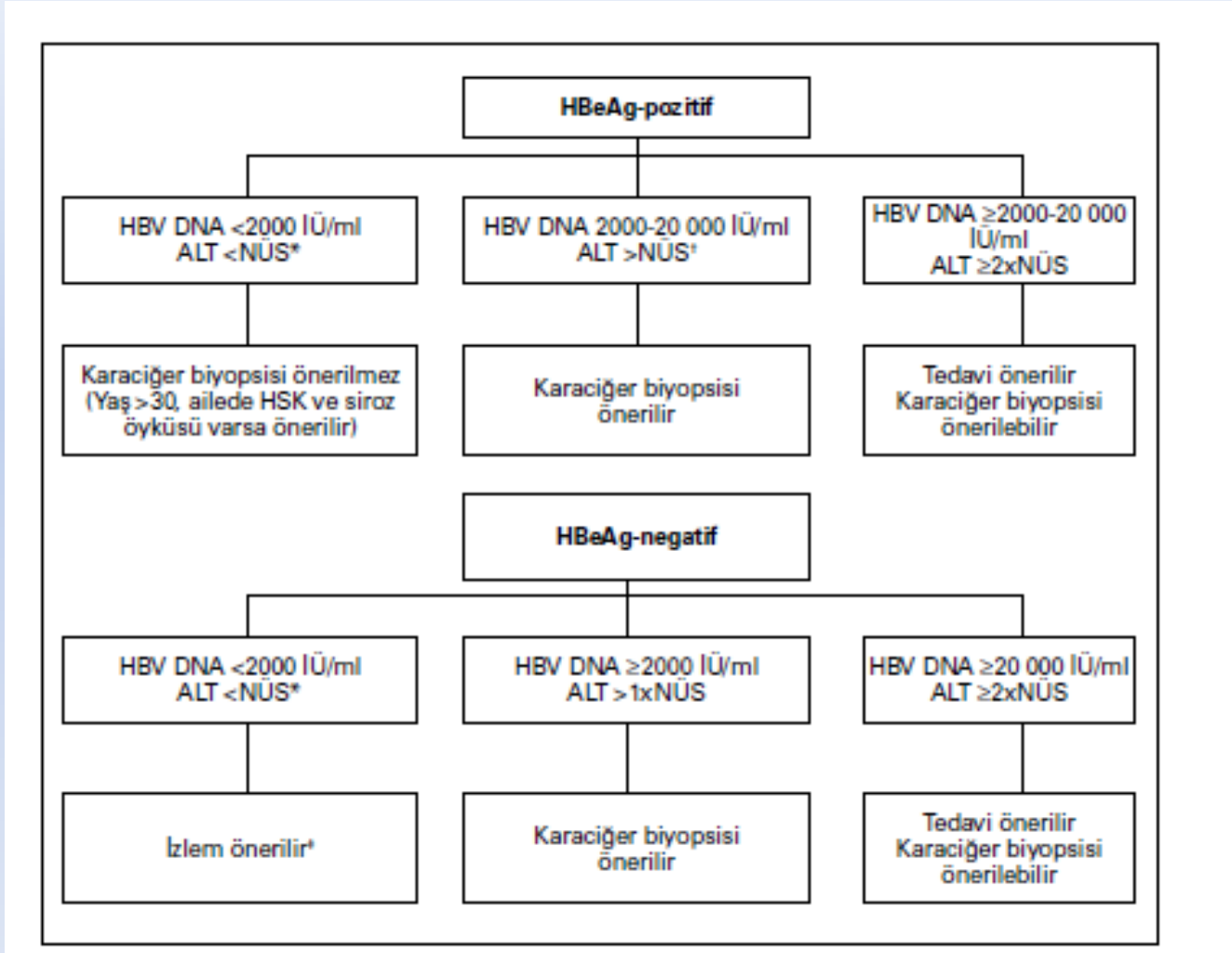
HBeAg+ hastalarda tedavi önerileri-APASL



Tedavi önerileri -AASLD

- ALT > 2 ULN, HBV DNA > 20000 IU/ml (HBeAg +), > 2000 IU/ml (HBeAg -) tedavi öneriyor.
- ALT normal ile < 2 ULN arasında olanlarda biyopsi/noninvaziv testler ile karaciğerde hasarını ciddiyeti gösterilmişse tedavi öneriyor.
- 40 yaş üzeri, HCC için aile öyküsü, önceki tedavi öyküsü, ekstrahepatik tabloların varlığında ALT < 2 ULN ve HBV DNA istenen değerin altında olsa da tedaviyi düşün.
- Sirotik hastada HBV DNA > 2000 IU/ML ise ALT'den bağımsız tedavi öneriyor.

Tedavi önerileri KLİMİK-VHÇG Uzlaşma raporu



Ülkemizde tedavi geri ödeme şartları (SUT)

- HBV DNA >2000 IU/ml, kc biyopsisi sonucunda HAI ≥ 5 , fibrozis ≥ 2 olan hastalarda tedaviye başlanır.
- Erişkin hastalarda peg-IFN ALT >2 ULN, HBeAg – ‘lerde HBV DNA $\leq 10^7$ kopya/ml HBeAg +’lerde HBV DNA $\leq 10^9$ olan hastalarda kullanılabilir. Süre 48 haftayı geçemez.
- Oral antiviral tedaviye; günde 100 mg lamivudin/600 mg telbivudin/245 mg tenofovir/0,5 mg entekavir ile başlanır.
- Tenofovir veya entekavir ile tedavi alan hastalarda birinci yılın sonunda halen “HBV DNA pozitif” olması durumunda bu iki antiviral arasında geçiş yapılabilir veya bu iki antiviral birlikte kullanılabilir.



SUT devam

- Oral antiviral tedavisi alan hastalarda gebelik durumunda oral antiviral değişiminde bu koşullar aranmaz.
- Kullanılan antivirale karşı yan etki gelişmesi halinde koşul aranmaksızın başka bir antivirale geçilebilir.
- Oral antiviral tedavi, HBsAg negatif hastalarda Anti-HBs pozitifleştikten sonra en fazla 12 ay daha sürdürülür.
- Karaciğer sirozunda HBV DNA (+) olan hastalarda tedaviye başlanılabilir ve bu durum raporda belirtilir.
- İmmüsupresif ilaç tedavisi alan HBsAg (+) hastalarda, ALT yüksekliği, HBV DNA pozitifliği ve karaciğer biyopsisi koşulu aranmaksızın tedavisi süresince ve bu tedavisinden sonraki en fazla 12 ay (HBsAg negatif, HBV DNA pozitifliği ve/veya anti HBc pozitifliği durumlarında da aynı madde kuralı geçerli)

Tedavi stratejileri

- Peg-IFN, LAM, ADV, TBV, ETV, TDF, TAF.
- ETV, TDF, TAF (dirence karşı yüksek genetik bariyer)
- Tedaviye potent bir ajanla başlamak tüm rehberlerin ortak önerisi.



Güncel tedavi stratejileri

Özellikler	Peg-IFN	ETV, TDF,TAF
Uygulama yolu	Sc enjeksiyon	oral
Tedavi süresi	48 hafta	HBsAg kaybı sağlanana kadar (seçilmiş vakalarda belli bir tedavi süresi sonrası)
Tolerabilite	Düşük	Yüksek
Uzun-dönem güvenilirlik	Nadir olarak tedavide gelişen yan etkilerin devamı	Olasılıkla yok (bazı NA ile böbrek fonksiyonu ve kemik hastalıkları üzerine bazı belirsizlikler)
Kontraendikasyonlar	Çok	Yok (e GFR 'ye göre doz ayarı)
Strateji	Belli bir tedavi süresi ile uzun dönem immun kontrolün indüklenmesi	Viral replikasyonun baskılanması ile hepatitin ve hastalığın ilerlemesinin önlenmesi.
Viral baskılanmanın düzeyi	Orta(değişken cevap paterni)	Yüksek
HBeAg kaybı üzerine etkisi	Orta, bazal karakteristiklere göre değişken	1. Yılda düşük, uzun tedavi süresi ile artış
HBsAg kaybı üzerine etkisi	Değişken, (NA göre yüksek)	Yavaş, HbeAg + lerde tedavi süresiyle artar, HBeAg- lerde oldukça düşük.
Tedavi kesilmesi sonrası relaps	Kalıcı viral yanıt elde edilenlerde düşük.	Orta (HBeAg serokonversiyonu sonrası konsolidasyon tedavisi ile)
Erken kesilme kuralı	Evet	Hayır
Direnç gelişme riski	Hayır	Minimalden –yok'a değişen.



Tedaviye yanıtın tanımlanması

- **Virolojik yanıt:**

NA Tedavisi: HBV DNA saptanamaz (alt limit 10 IU/ml)

primer cevapsız: HBV DNA 3. ay sonu <1 log azalma

parsiyel yanıt: 12 ay sonu >1 log azalma (bazı rehberlerde bu süre 2 yıl)

virolojik breakthrough: tespit edilen en düşük seviyeye göre >1 log artma

Peg-IFN Tedavisi: tedavinin 6. ayında ve sonunda HBV DNA <2000 IU/ml (tedaviden sonraki 12 ay boyunca bu düzeyde kalması devamlı yanıt)

- **Serolojik yanıt:** HBeAg ve HBsAg serokonversiyonu

- **Biyokimyasal yanıt:** ALT normalizasyonu (≈ 40 IU/ml)

- **Histolojik yanıt:** HAI indeksinde ≥ 2 puan azalma (fibrozis skorunda kötüye gidiş olmaksızın)



ETV

- NA-naive hastalarda düşük ilaç direnci- güçlü antiviral aktivite
- 5 yıl sonu direnç %1.
- LAM direnci olanlarda kullanımı önerilmiyor (5. yılda %50)
- NA-naive hastalarda 0.5 mg/gün oral, dekompanse sirozda 1 mg /gün.
- eGFR <50 ml/dk doz ayarı

TDF

- Güçlü antiviral etki.
- 8. yıl sonu TDF direnci yok.
- eGFR <50 ml/dk doz ayarı
- Çalışmalar TDF tedavisi alan hastalarda kronik tübüler hasarı, eGFR ve kemik mineral dansitesindeki azalmayı göstermiş.
- Böbrek hasarı ve osteoporoz riski yönünden takip.



TAF

- Antiviral etkinlik TDF ile benzer.
- Renal (hem glomerüler hem tübüler) fonksiyon ve kemik turnover' ı üzerine yan etki yönünden TDF'ye üstün, çalışmalarda fark istatikselsel olarak anlamlı.
- Uzun dönem verileri yok (96 hafta).
- Renal parametrelerde (GFR, kreatinin) stabilizasyon, proteinüri, albuminüri ve tübüler proteinüride düzelme, aynı zamanda kalça ve spinal kemik dansitometresinde bazale göre düzelme.
- eGFR >15 ml/dk doz ayarına gerek yok.

TDF, ETV, TAF alırken izlem

- Başlangıçta CBC, karaciğer-böbrek fonk testleri (eGFR, serum fosfat), HBV DNA.
- ALT ve HBV DNA'yı içerecek şekilde takip
- Böbrek hastalığından bağımsız olarak tüm hastalarda (eGFR, serum fosfat)
- Cr Cl <60 ml/dk veya serum fosfat <2 mg/dl olan hastalarda yakın takip.

NA ile tedavi ne zaman sonlandırılabilir ?

- HBsAg kaybı (anti-HBs serokonversiyonu olsun/olmasın) durumunda kesilmesi önerilmektedir.
- Sirotik olmayan HBeAg + hastada HBeAg serokonversiyonu sonrası (HBV DNA negatif) en az 12 ay süreyle tedavi devamı sonrası kesilebilir. (HBsAg – sağlandıktan sonra kesilmesi daha güvenilir)
- Sirotik olmayan HBeAg – hastalarda ≥ 3 yıl süreyle tedavi almış grupta virolojik baskılanma sağlanmışsa tedavi kesilmesi düşünülebilir. (yakın takip önemli!).

» HBeAg – hastada ≥ 2 yıl virolojik baskılanma sağlanmış

» ≥ 3 yıl tedavi almış



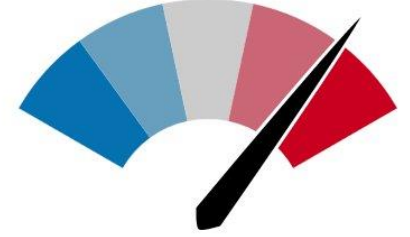
NA ile tedavi başarısızlığında

- Yüksek genetik bariyeri olan tedavileri kullanmak direncin önlenmesinde en önemli adım.
- Tedavi başarısızlığında ilaca uyum mutlaka değerlendirilmeli
- Çapraz-direnç ilaç değişimlerinde dikkate alınmalı
- Virolojik breakthrough'da tedavi mümkün olan en kısa sürede düzenlenmeli



Direnç

RESISTANCE
d a s h b o a r d



Direnç	Önerilen kurtarma tedavisi
LAM	TDF/TAF
TBV	TDF/TAF
ETV	TDF/TAF
ADV	LAM naive:ETV/TDF/TAF LAM dirençli:TDF/TAF HBV DNA plato: ETV/ + ETV
TDF/TAF	LAM naive: ETV LAM dirençli: + ETV
Çoklu ilaç direnci	ETV+(TDF/TAF)

Peg-IFN

- HBeAg -/+ hastalarda başlangıç tedavide
- HBeAg + hastalarda: 2-5 kat ULN yüksek ALT, düşük viral yük (2000-20.000 IU/ml)HBV DNA , HBV genotip A, B, biyopside yüksek aktivite skoru
- HBeAg – hastalarda:yüksek ALT, düşük HBV DNA, genç hasta, kadın cinsiyet, genotip B,C.
- Standart tedavi süresi 48 hafta
- Seçilmiş bazı HBeAg – hastalarda tedavinin uzatılması fayda sağlayabilir
- Dekompanse sirozda kontrendike.
- HBeAg – genotip D ve E’de daha az etkin.

PEG-IFN alırken takip

- Tüm hastalarda
 - aylık (CBC, ALT),
 - 3 ayda bir TSH,
 - 3, 6,12 aylarda (HBsAg düzeyi HBV DNA, HBeAg +’lerde anti-Hbe ve HBeAg)
- Tedavi sonu virolojik yanıt alınan hastalar relaps riski nedeniyle yakın takip edilmeli.

Peg-IFN tedavisine ne zaman devam edilmemeli ?

- HBeAg + hastalarda 12. haftada genotip B,C HBsAg düzeyi >20.000 IU/ml, genotip A,D HBsAg düzeyinde düşme yok ise tedavi kesilmesi önerilir.
- HBeAg + hastalarda 24. haftada genotip A-D HBsAg düzeyi >20.000 IU/ml, tedavi kesilmesi önerilir.
- HBeAg – hastalarda 12. haftada HBsAg düzeyinde düşme olmaması veya HBV DNA'da <2 log IU/ml azalma, tedavi kesilmesi önerilir.



Monoterapi-kombine tedavi? NA&NA

- Yüksek direnç bariyeri olan iki NA başlangıç kombinasyonu önerilmemekte.
- Tedavi uyumu olan bir hastada *uzun dönem* ETV, TDF/TAF alan bir hastada HBV replikasyonunu yetersiz baskılanması, HBV DNA'nın bir platoda seyretmesi durumunda diğer tedaviye değiştirme veya kombine kullanım düşünülebilir.



Monoterapi-kombine tedavi? NA & peg-IFN

- Başlangıçta peg-IFN-NA kombinasyonu
- Tedavi naiv bir hastada NA tedavisi öncesi kısa süreli peg-IFN tedavisi
- Uzun dönem viral baskılanma sağlanmış bir hastada NA tedavisine peg-IFN eklenmesi veya değiştirilmesi önerilmemekte.

Akut hepatit B tedavisi

- Hastaların %95'inden fazlasında spesifik bir tedaviye gerek olmadan iyileşme sağlanır.
- Semptomatik bireylere destek tedavi
- Diyet kısıtlaması yok. Alkol ve hepatotoksik ilaçlar iyileşme sağlanana kadar kısıtlanır.
- Koagulopati (INR>1.5) veya uzamış seyirle (uzamış semptomlar veya sarılığın >4 hafta) karakterize veya akut karaciğer yetmezliği bulguları olan ciddi akut tabloda NA tedavisi önerilmekte.

HIV & HBV

- Tüm HIV-HBV koinfekte hastalarda CD4 sayısından bağımsız olarak ART başlanması öneriliyor.
- Tedavide TDF veya TAF bazlı ART



HCV & HBV

- DAA kullanımını ile HBV reaktivasyon riski, HBV tedavisi için kriterleri sağlayan hastalara tedavi başlanmalı,
- DAA alırken ve tedavi kesildikten 12 hafta sonrasına kadar NA profilaksisi için hasta yakın takip edilmeli,
- HBsAg-, anti-HBc + olup DAA alan hastalarda ALT yüksekliğinde HBV reaktivasyonu yönünden deđerlendirilmelidir.

Gebelik & HBV

- Tüm gebeleri HBsAg pozitifliği yönünden ilk trimester taraması
- İleri fibrozun eşlik etmediği doğurganlık çağında olan ve gebelik planlayan bir hastada tedavi doğum sonuna ertelenebilir.
- Ciddi fibrozu veya sirozu olan bir gebe hastada TDF
- NA tedavisi alırken gebe kalan bir hastada TDF alıyorsa devam edilebilir, ETV alıyorsa TDF'ye değişim
- Tüm gebe hastalarda HBV DNA >200.000 IU/ml ise 24-28. haftada TDF tedavisi başlanması, doğum sonu 12. haftaya kadar devam
- TDF alırken emzirme KE değil (uzun dönem sonuçlara ihtiyaç var)



İmmünsupresyon & HBV

- Tüm immünosupressif tedavi alacak hastalarda tedavi öncesi tarama (HBsAg, anti-HBc, anti-HBs)
- Tüm HBsAg + hastalarda ETV, TDF ile profilaksi
- HBsAg -, anti-HBc + hastalarda yüksek HBV reaktivasyon riski (>%10) olan durumlarda HBV profilaksisi.
- HBsAg -, anti-HBc + hastalarda düşük ve orta HBV reaktivasyon riski (%1-10) olan durumlarda HBV profilaksisi/preemptif tedavi.

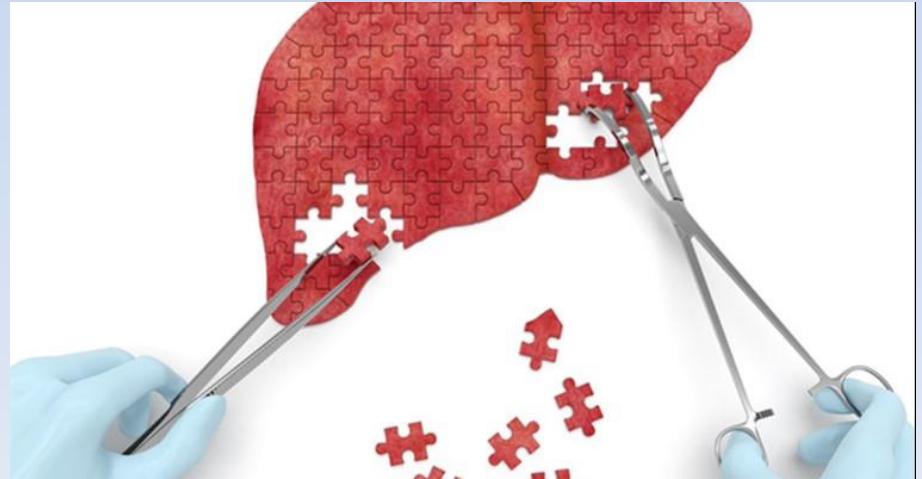
Dializ ve renal transplant hastaları

- Tüm dializ ve renal tx alıcılarında HBV taraması
- Tedavi gerektiren hastalarda ETV, TAF
- HBsAg+ bb alıcılarında ETV, TAF ile profilaksi/tedavi
- HBsAg-, anti-HBc + bb alıcılarında HBV infeksiyonu yönünden izlem.



Karaciğer transplantasyonu sonrası

- HBV ilişkili karaciğer hastalığı nedeniyle Kc tx bekleme listesindeki tüm hastalara NA tedavisi.
- Kc tx sonrası rekürrensi önlemede potent bir NA ve HBİg kombinasyonu
- Düşük rekürrens riskinde NA monoterapisi ile devam edilebilir.
- Anti-HBc + bireyden kc alan HBsAg – hastalara NA ile profilaksi.



Teşekkür ederim

