

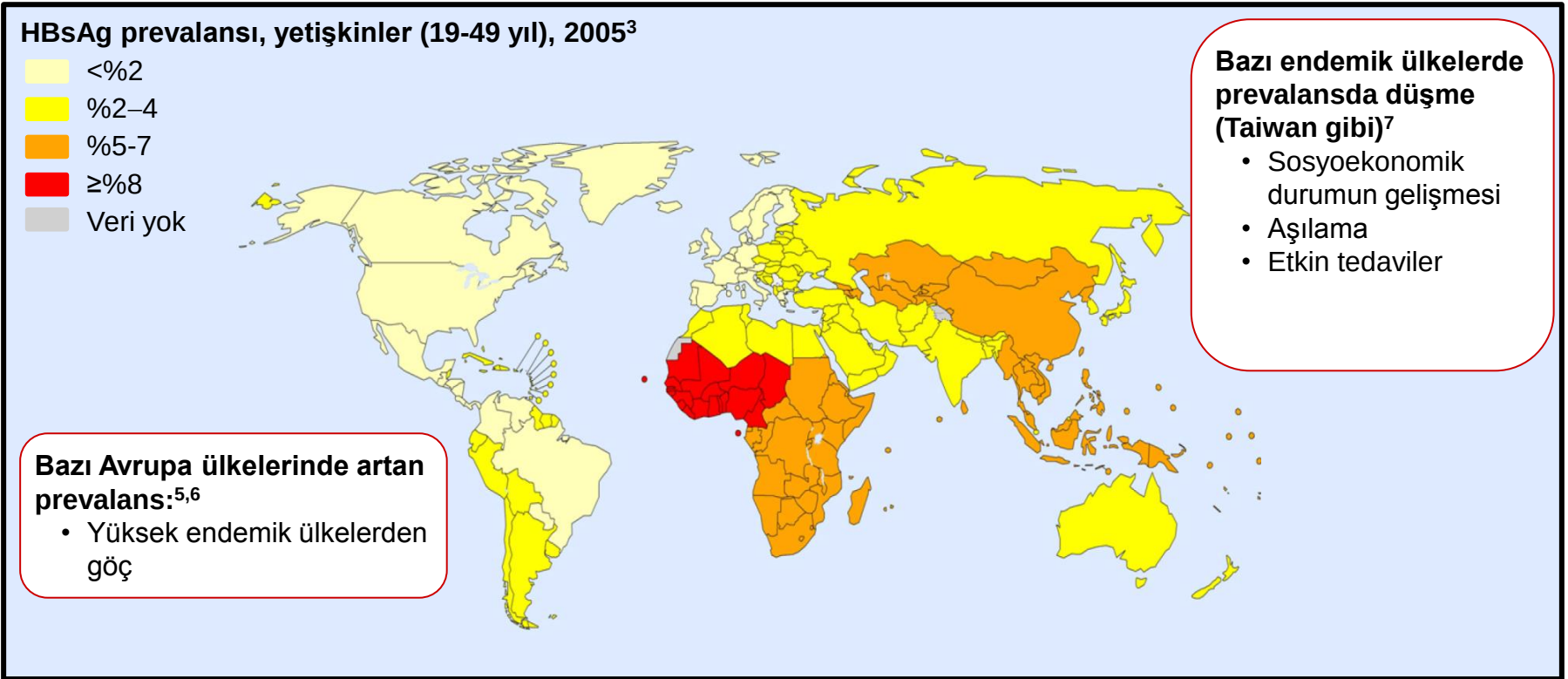
KHB hastalarının demografisi ve komorbiditeler açısından ülkemizde durum

Dr.Bilgehan Aygen

**Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı
KAYSERİ**

Hepatit B epidemiyolojisi ve dünya çapında hastalık yükü

- Dünya genelinde 250 milyon insan HBsAg taşıyıcısı¹⁻³
- Yalnız 2013 yılında 686.000 HBV ile ilişkili karaciğer hastalıklarına bağlı ölüm gerçekleşmiştir⁴

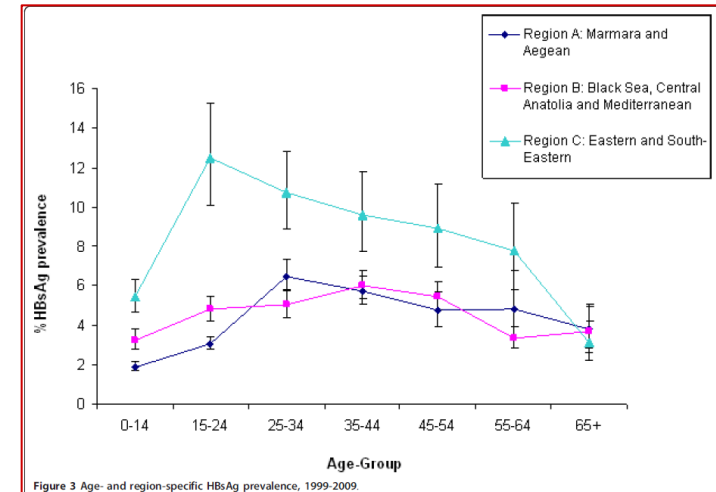
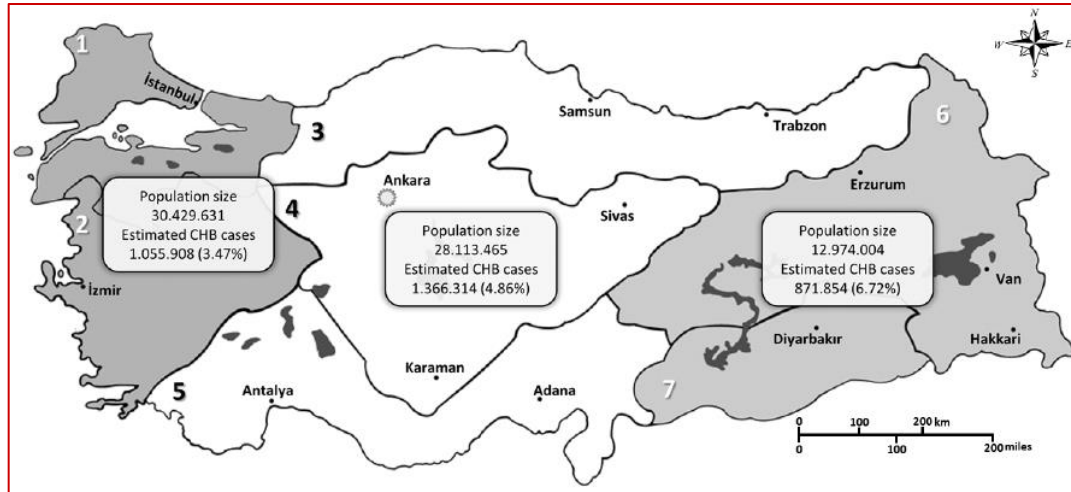


1. EASL Clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection J Hepatol 2017;67:370-98. 2. Schweitzer A, et al. Lancet 2015;386:1546-55. 3. Ott JJ, et al. Vaccine 2012;30:2212-9. 4. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Lancet 2015;385:117-71. 5. Coppola N, et al. Euro Surveill 2015;20:30009. 6. Hampel A, et al. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2016;59:578-83. 7. Chen CL, et al. J Hepatol 2015;63:354-63.

Türkiye’de hepatit B epidemiyolojisi

- 2008-2010 arası 5400 hastanın tarandığı epidemiyoloji çalışması sonuçları¹:
 - HBsAg pozitifliği: %4
 - Ortalama yaş: 42.8 yıl
- 2011’de yapılan bir diğer analizde²:
 - HBV ile infekte hastaların %10’unda
 - ~330.000 KHB hastasında

tedavi gereksinimi olduğu tahmin edilmekte!

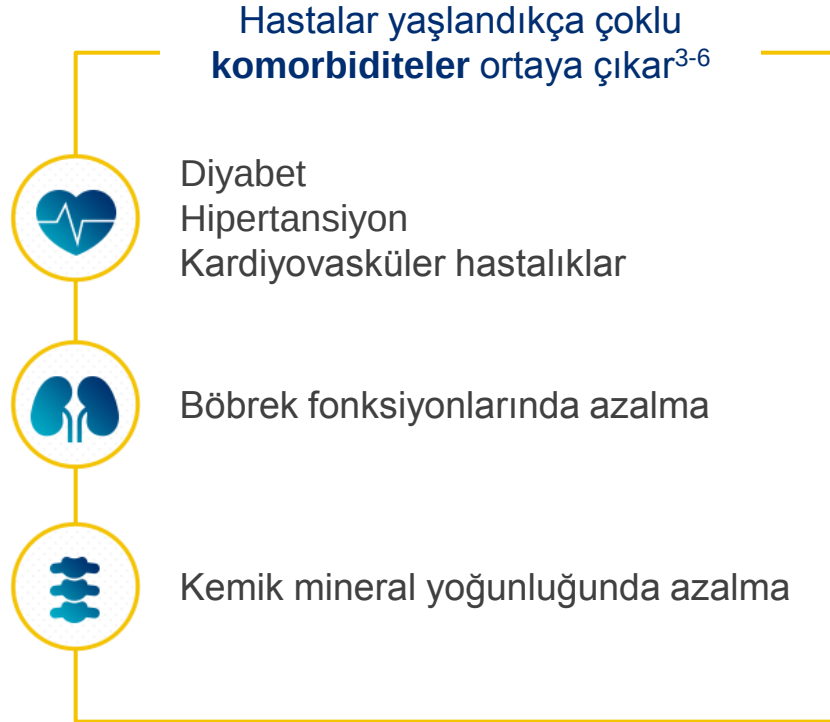


1. Tozun N, et al. *Clin Microbiol Infect* 2015;21:1020-26.
2. Toy M, et al. *BMC Infectious Diseases* 2011;11:337.

Yaşlanma ve komorbiditeler

KHB ve eşlik eden hastalıklar

- KHB ömür boyu sürececek bir hastalık ve günümüzde bu hastaların profili değişiyor, hastalar yaşıyor¹⁻³

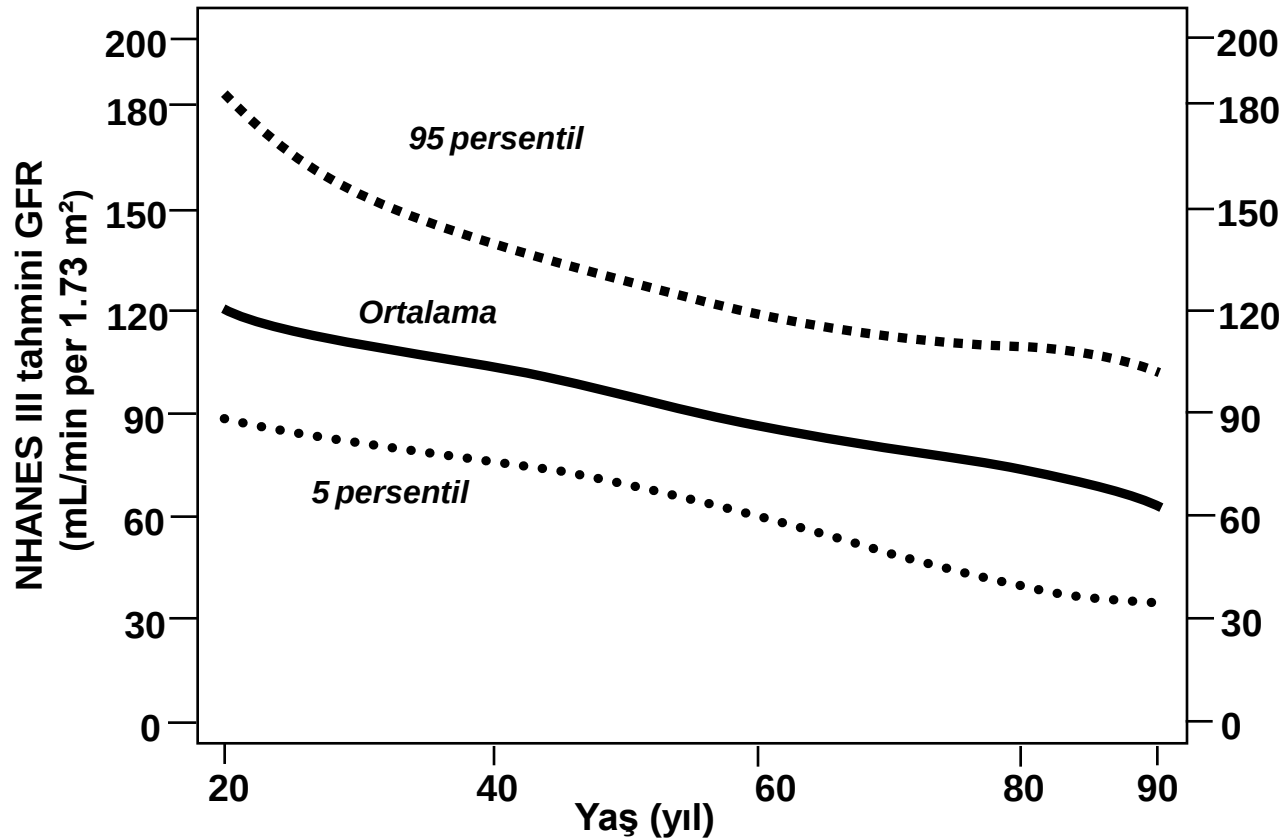


EASL 2017 kılavuzu: "...özellikle yaşılanan KHB hasta grubunda, eşlik eden hastalıkların varlığı düşünüldüğünde, uzun süreli oral antiviral tedavi seçiminde güvenlik profili iyi olan ürünlerin tercih edilmesi gerekmektedir" ⁷

1. Carrion AF, Martin P. Am J Gastroenterol 2012;107:691-7. 2. Wang TJ. J Epidemiol 2009;19:311-8. 3. Marcellin P, et al. Dig Dis Sci 2016;61(10):3072-83. 4. Petersen J, et al. Dig Dis Sci 2015;61(10):3061-71. 5. Ning L, et al. J Viral Hepat 2017;24(11):1043-51. 6. Chen CH, et al. Medicine 2015;94(50):e2276. 7. EASL Clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol 2017;67:370-98.

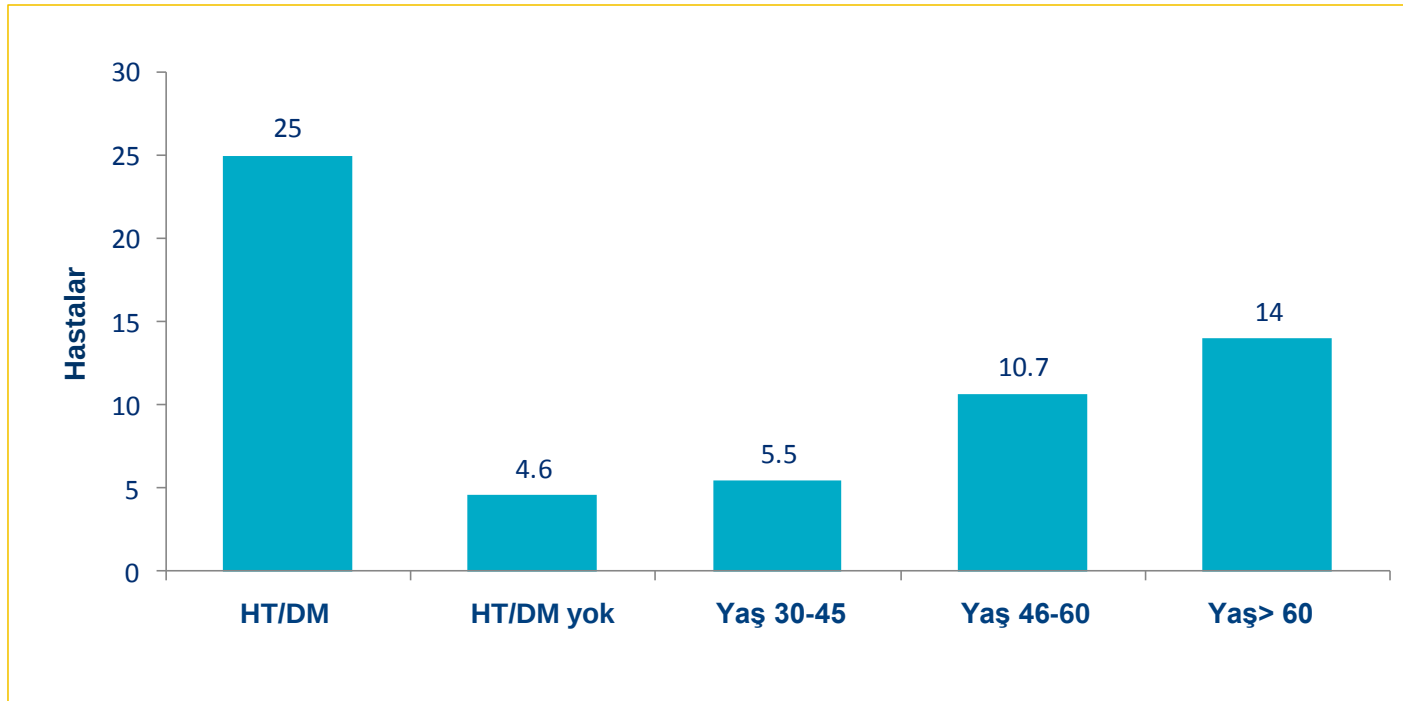
Yaşlanma ile glomerüler filtrasyon hızında azalma

- Yaşlanma ile beraber yıllık GFR'de 0.4-1.0 mL/dak/1.73 m² azalma olur
- 40 yaşından sonra her 10 yılda GFR'de 8.0 mL/dak/1.73 m² azalma olur



KHB ve diğ er kronik hastalıklar

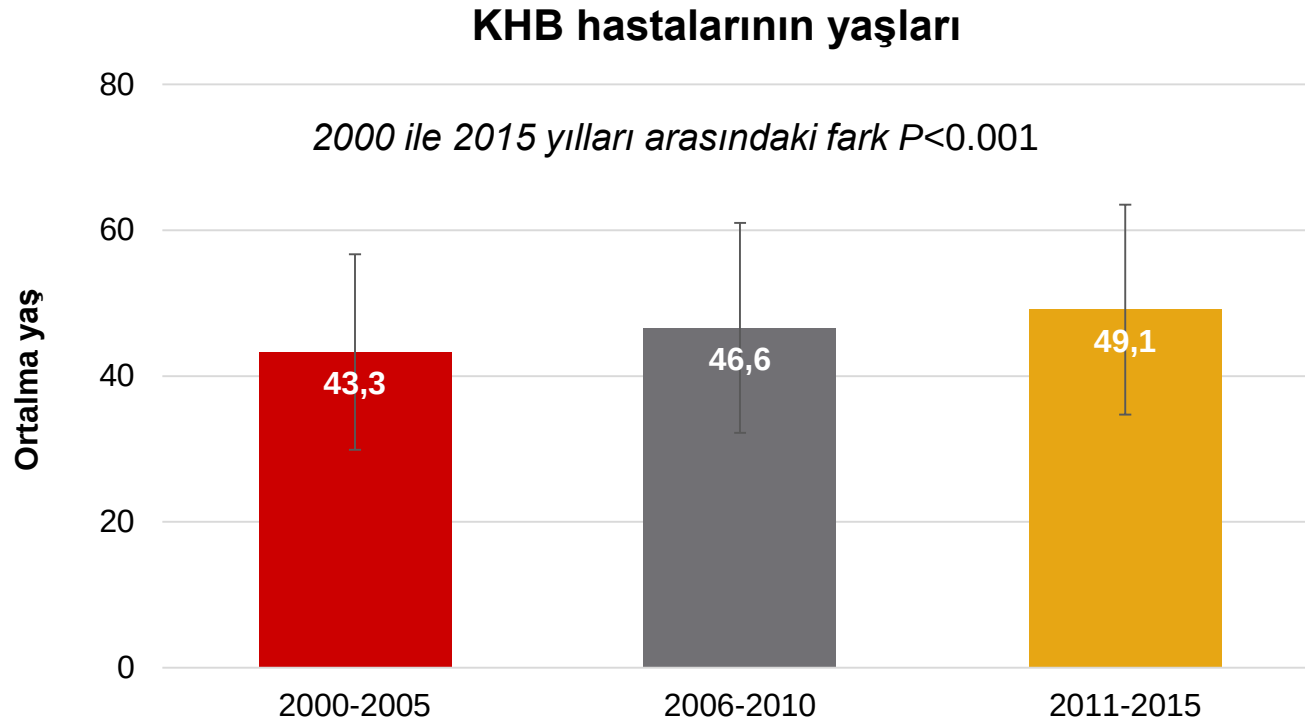
- Gerçek yaşam verisine göre hipertansiyon ve diyabeti olan KHB hastalarında kronik böbrek hastalığı görülme sıklığı artmaktadır!



- 96 kronik böbrek hastasının 90'ında (%93.8) albüminüri vardır!

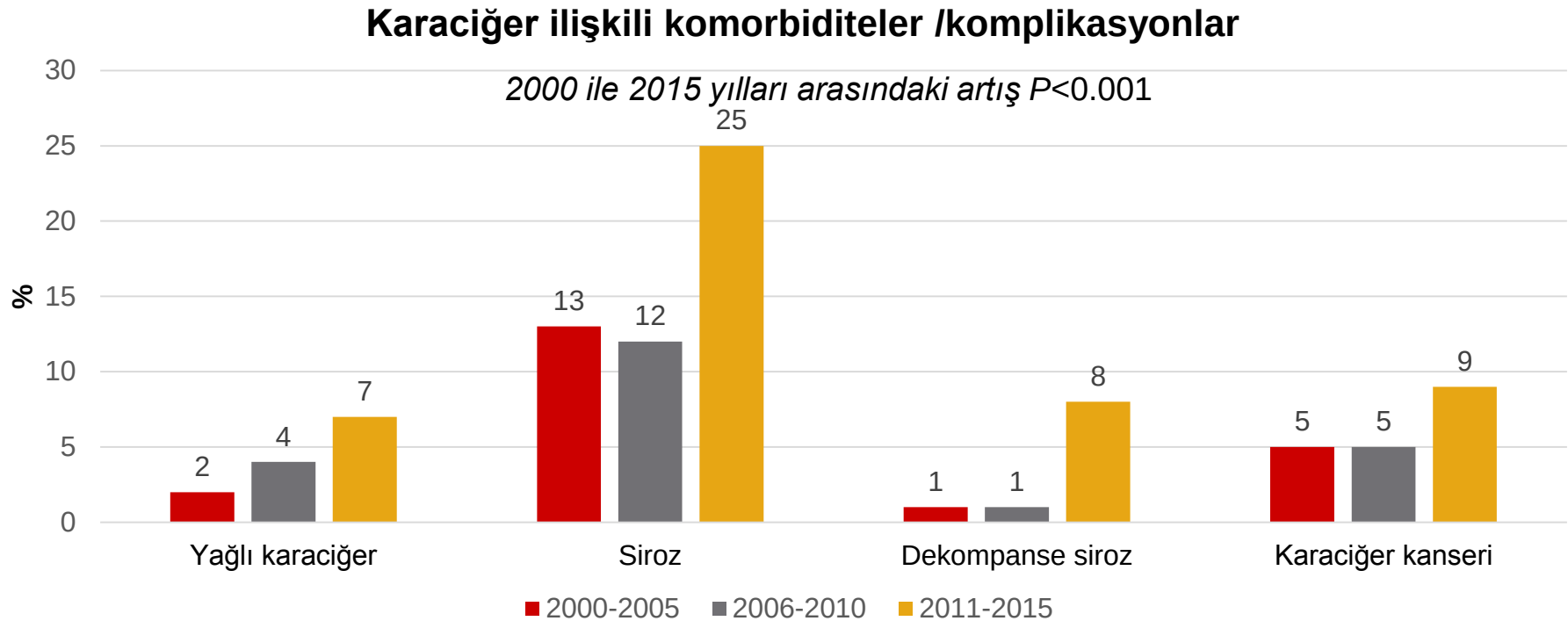
KHB hastalarının yıllara göre yaş dağılımı

- Çok merkezli, retrospektif kohort: 2734 KHB hastasının değerlendirilmesi (ABD: 15 yıllık süreç)



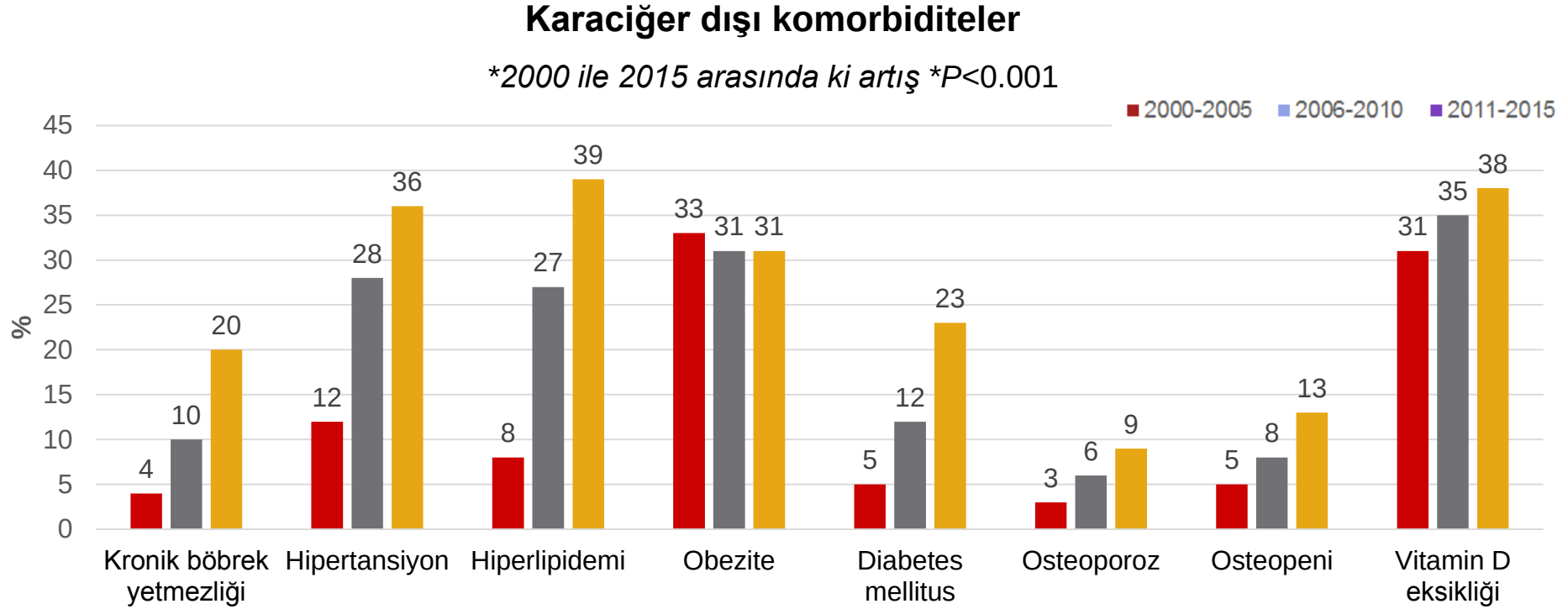
KHB hastaları yaşılanıyor!

KHB hastalarında yıllara göre karaciğer ile ilişkili ko-morbiditeler



KHB hastalarında zamanla karaciğer ile ilişkili komorbidite veya komplikasyonlarda anlamlı artış var!

KHB hastalarında yıllara göre karaciğer dışı ko-morbiditeler



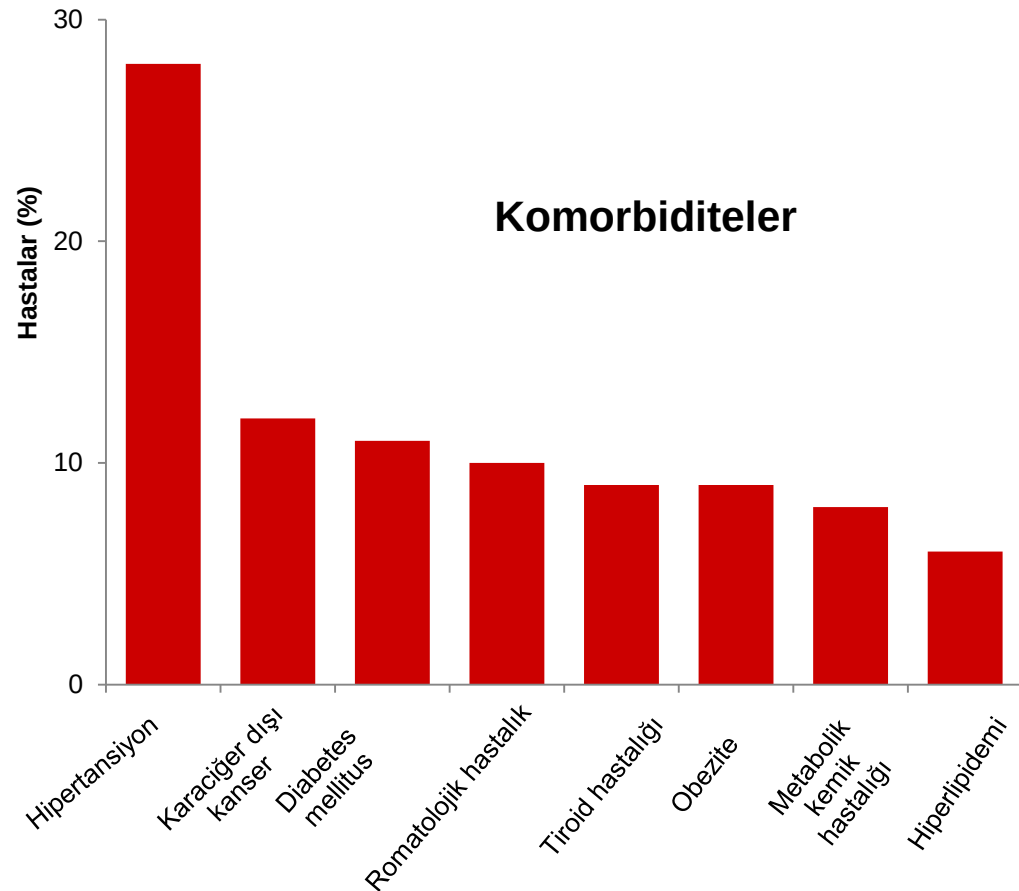
KHB hastalarında zamanla karaciğer dışı komorbidite veya komplikasyonlarda anlamlı artış var!

Oral antiviral tedavi alan KHB hastalarında komorbiditeler

- 2016 yılında beş Yunan hepatoloji merkezinde tedavi alan 500 hastanın analizi

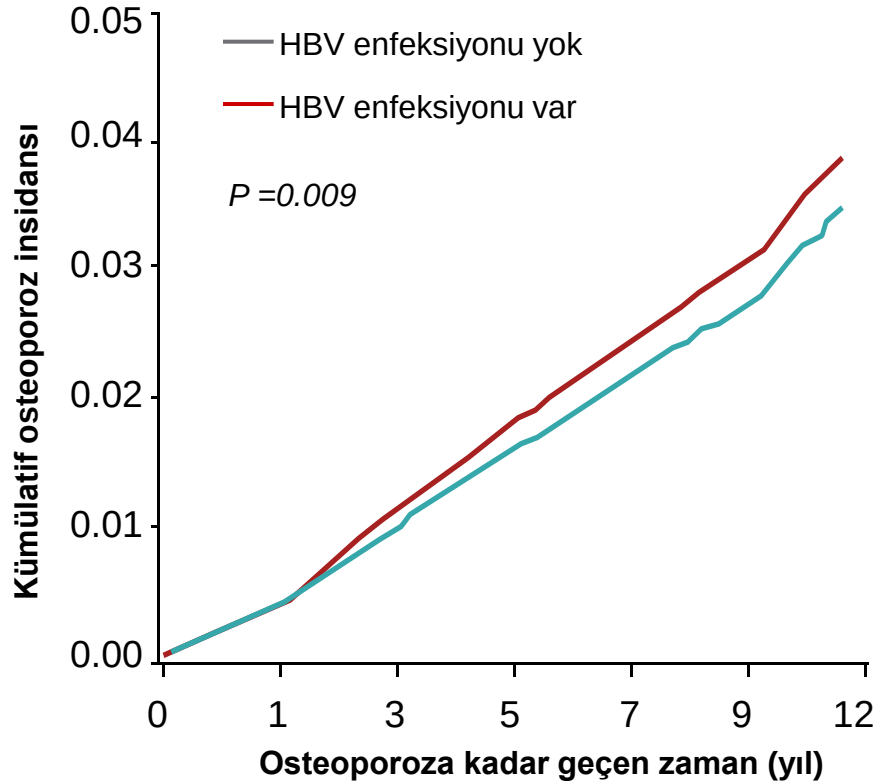
Hasta karakteristikleri

N=500	
Yaş	57.7±14.9
Erkek, n (%)	329 (66)
Kullanılan OAV, n (%)	
TDF	301 (60)
ETV	185 (37)
Kombinasyon	14 (3)
Kanser gelişmesi, n (%)	21 (4)
Dekompanse siroz, n (%)	48 (10)
Tedavi deneyimli	213 (43)
Toplam tedavi süresi, ay	72 ± 58 (1-212)
LAM-deneyimli, n (%)	156 (31.1)
LAM-dirençli, n (%)	104 (21)

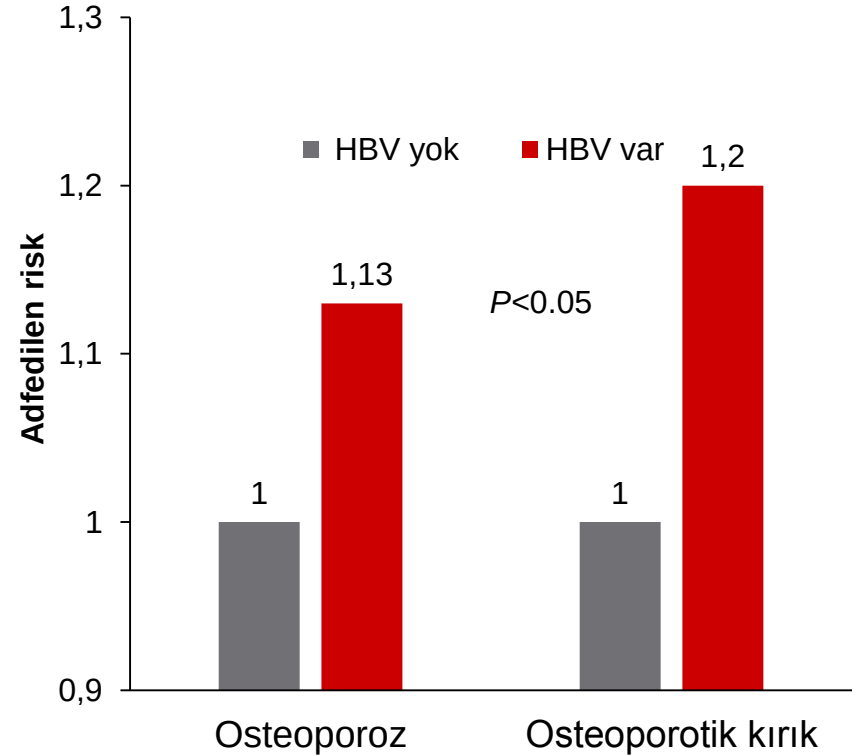


OAV tedavi alan KHB hastaları yaşlı, LAM deneyimli ve bir çok komorbiditesi olan hastalardır!

HBV ve osteoporoz arasındaki ilişki



HBV enfeksiyonu olan hastalarda kümülatif osteoporoz insidansı yüksektir!



HBV enfeksiyonu olan hastalarda osteoporoz riski yüksektir!

KLİNİK 2017-HBV kohortu (sözel sunum-002)

XVIII. TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE İNFEKSİYON HASTALIKLARI KONGRESİ

Tenofovir Kullanan Kronik Hepatit B Hastalarında Böbrek Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Fatma Yılmaz Karadağ¹, Süda Tekin², Zehra Karacaer³, Ayşe Batirel⁴, Güle Çınar Aydın⁵, Pinar Ergen¹, Bilgehan Aygen⁶, Fatma Sırmate⁷, İsmail Necati Hakyemez⁸, Sıla Akhan⁹, Murat Sayan¹⁰, Ayten Kadanalı¹¹, Nilsun Lütüye Altunal¹¹, Eyüp Arslan¹², Pinar Korkmaz¹³, Özgür Günel¹⁴, Elif Sargın Altunok¹⁵

Çalışma detayları:

- Hasta sayısı: 461(159 tedavi deneyimli)
- Ortalama yaş:40
- Ort. TDF kull. Süresi: 112 ay

Sonuçlar:

- 51/454 (11.1%) hastada median 82.1 hafta sonunda hipofosfatemide gözlenmiştir.
- Zaman içinde eGFR düşüşü ve Kr artışı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Tablo 1: Hastaların Genel Özellikleri

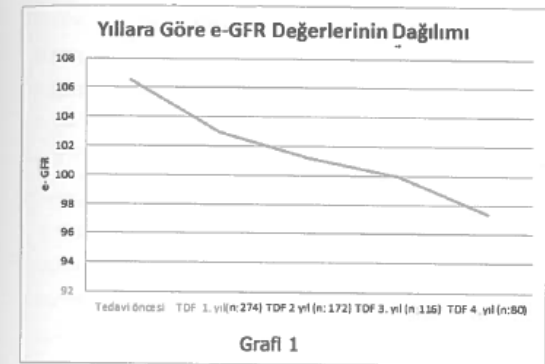
Özellikler	Sayı (n: 461)	%
Cinsiyet		
Kadın	188	40,8
Erkek	273	59,2
Altta Yatan Hastalıklar		
Diabetes Mellitus	28	6,1
Kronik Böbrek Yetmezliği	5	1,1
Ek Karaciğer Hastalık	11	2,4
Nefrotoksik ilaç Kullanımı	1	0,2
Hasta Grubu		
Naive	302	65,5
Tedavi Deneyimli	159	34,5
Tenofovir Öncesi Antiviral Ajan Kullanımı (n:159)		
Lamivudin	101	63,52
Adefovir	23	14,47
Entekavir	29	18,24
Telbivudin	6	3,77
Hipofosfatemide (n: 454) (P < 2,5 mg/dl)		
Evet	51	11,23
Hayır	402	88,55
Takipsiz	1	0,22

Tablo 3: Tenofovir kullanan naive ve naive-olmayan hastalarda serum kreatinin ve eGFR değerlerinin karşılaştırılması

	Naive Hastalar	Naive Olmayan Hastalar	p değeri
Tedavi öncesi kreatinin düzeyi	0,75	0,80	0,008*
Son kontrol kreatinin düzeyi	0,80	0,86	0,034*
Tedavi Öncesi e- GFR değeri	109,6	104,9	0,003*
Son kontrol e- GFR değeri	106	100,91	< 0,001**

*Student T test, ** Mann Whitney U testi, p< 0,05

Yıllara Göre e-GFR Değerlerinin Dağılımı



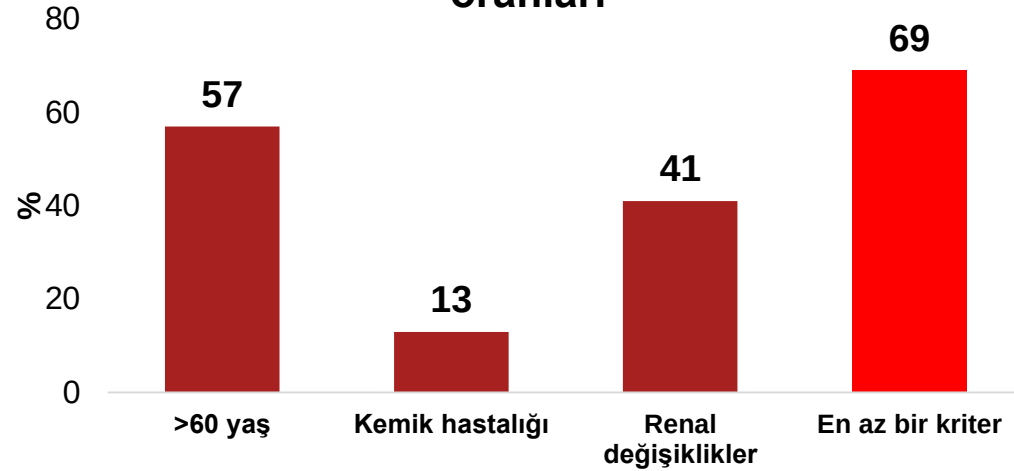
Uzun süreli tenofovir tedavisi alan hastalarda tenofovir alafenamid (TAF)'e geçme

- Milano'dan 414 KHB hastasının değerlendirilmesi

Hastaların özellikleri	N=414
Yaş ortalaması	63 (22-88)
Erkek, n (%)	314 (76)
Kafkas kökenli, n (%)	391 (94)
HBeAg-negatif, n (%)	388 (94)
Siroz, n (%)	182 (44)
TDF tedavi süresi*	93 (9-133)
Saptanamaz HBV DNA, n (%)	395 (95)
Önceden LAM/ADV kullanımı n(%)	229 (55)
Düşürülmüş TDF dozuna devam eden, n (%)	141 (34)
Arteriyal hipertansiyon, n (%)	159 (38)
Diabetes, n (%)	43 (10)
VKİ, kg/m ² *	25 (16-42)
Osteopeni, n (%)§	223 (54)
Osteoporoz, n (%)§	47 (11)
GFR, mL/min*	78 (24-202)
GFR <60 ml/dak, n (%)	94 (23)

§ Hastaların %86'sına deksta yapılmış

EASL kılavuzu kriterlerine göre hasta oranları²



%55'i daha önce LAM/ADV deneyimli

%8'i yaş ve kemik ile ilgili kriterlere, %6'sı tüm kriterlere sahipti

- EASL 2017 kılavuzuna göre uzun dönem TDF alan alan hastaların yaklaşık %70'i TAF'a geçmek için adaydır¹
- TAF özellikle LAM deneyimli hastalarda ETV'ye tercih edilmelidir²

Kimi tedavi edelim?

Tedavi endikasyonları

- Üç kriterin kombinasyonu ile karar verilir
 - HBV DNA, ALT düzeyleri ve karaciğer hastalığının şiddeti

Öneriler	Kanıt düzeyi	Öneri düzeyi
Tedavi edilmeli - HBeAg pozitif veya negatif KHB (<i>HBV DNA > 2.000 İÜ/ml, ALT > NÜL ve/veya en az orta düzeyde karaciğer nekroenflamasyonu veya fibrozu</i>) - HBV DNA tespit edilebilir düzeyde olan (<i>ALT düzeyi ne olursa olsun</i>) sirotik hastalar - HBV DNA > 20.000 İÜ/ml ve ALT > 2xNÜL, histoloji ne olursa olsun	I I II-2	1 1 1
Tedavi edilebilir HBeAg pozitif KHB (<i>normal ALT ve yüksek HBV DNA</i>), > 30 yaş, histolojiden bağımsız olarak	III	2
Tedavi edilir Ailesinde HSK veya siroz hikayesi olan KHB hastaları	III	2

Tedavi almayan hastaların izlemi

- Düzenli olarak serum ALT, HBV DNA and invazif olmayan yöntemlerle karaciğer fibrozunun değerlendirilmesi

İzlem sıklığı	Kanıt düzeyi	Öneri düzeyi
3-6 ay aralıklarla • HBeAg pozitif KHB, < 30 yaş	II-2	1
6-12 ay aralıklarla • HBeAg negatif KHB ve serum HBV DNA < 2.000 İÜ/ml	II-2	1
İlk yıl 3 ay, daha sonra 6 ay aralıklarla • HBeAg negatif KHB ve serum HBV DNA ≥ 2.000 İÜ/ml	III	1

EASL Clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol 2017;67:370-98.

Naif hastalarda oral antiviral tedavi

Öneriler	Kanıt düzeyi	Öneri düzeyi
Tedavi seçimi Karaciğer hasarından bağımsız olarak yüksek genetik bariyeri olan potent bir antiviral tercih edilmelidir	I	1
Tercih edilmesi gereken tedaviler ETV, TDF veya TAF tek başına kullanılmalıdır	I	1
Önerilmeyen antiviraller LAM, ADV ve TBV	I	1

ETV, TDF veya TAF

Öneriler

ALT ve serum HBV DNA

- Oral antiviral tedavi alan tüm hastalar

Böbrek fonksiyonlarının izlenmesi

- Böbrek hastalık riski olan tüm hastalar
- Böbrek riskinden bağımsız olarak

TAF veya ETV'ye geçiş

- TDF alan hastalarda kemik ya da böbrek hastalığı varsa TAF veya ETV'ye geçiş değerlendirilmelidir

Uzun dönem izlem

HSK izlemi önerilir

- Oral antiviral tedavi alan tüm hastalar

HSK izlemi yapılmalıdır

- Oral antiviral tedavi başlandığında sirotik olan veya orta/yüksek HSK risk skoru olan hastalar

EASL kılavuz - TDF'in yerine TAF ve ETV'nin tercih edilebileceği durumlar*

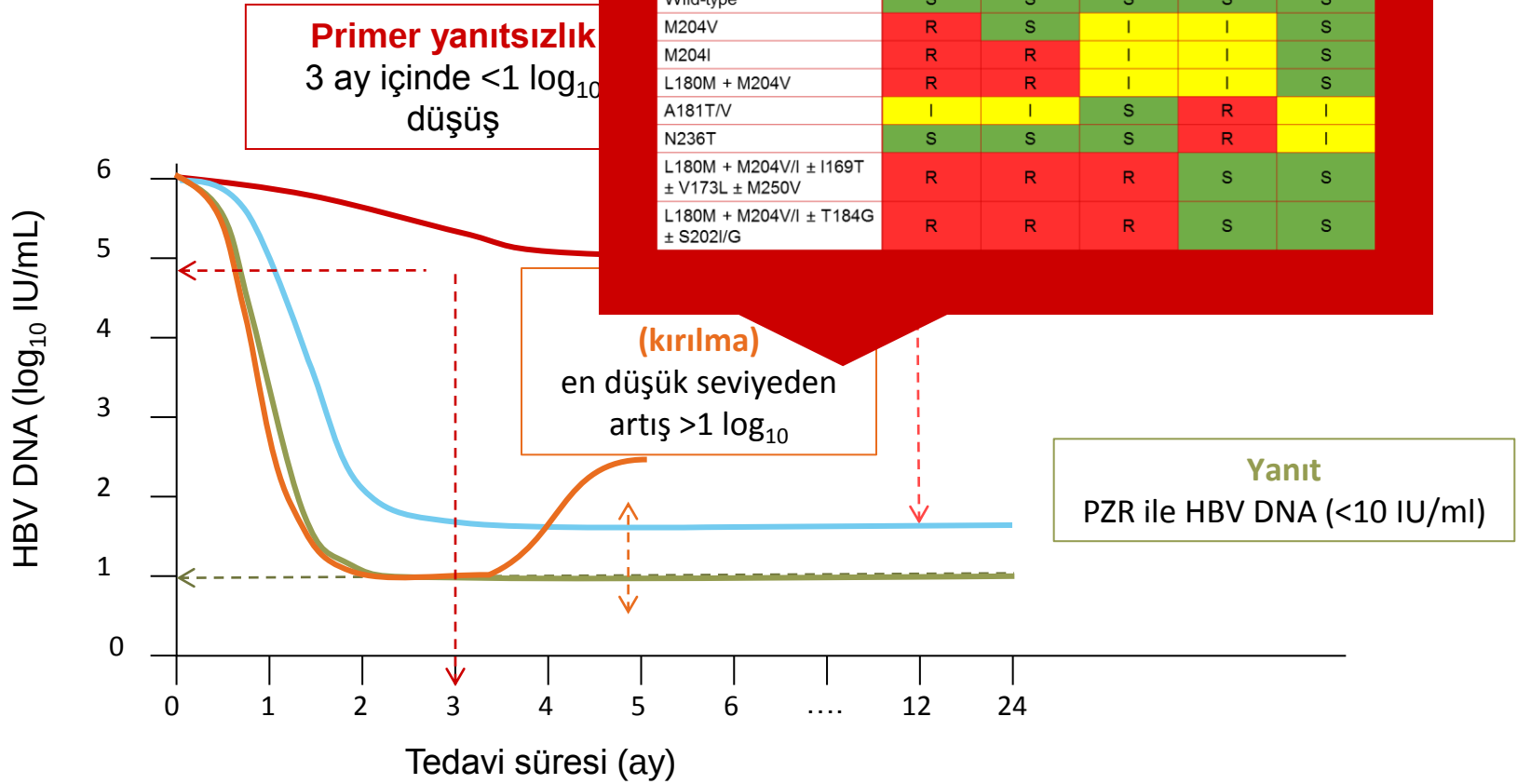
- Bazı durumlarda TAF veya ETV TDF'e göre daha uygun seçenekler olabilir

YAŞ	>60 yaş
KEMİK	- Kronik steroid kullanımı yada kemik sağlığını etkileyen bir başka ilaç kullanımı - Frajliteye bağlı kırıklar - Osteoporoz
BÖBREK	- eGFR <60 ml/dk/1.73 m² - Albuminüri >30 mg/24 saat veya hafif/orta proteinüri - Düşük fosfat(<2.5 mg/dl) - Hemodiyaliz

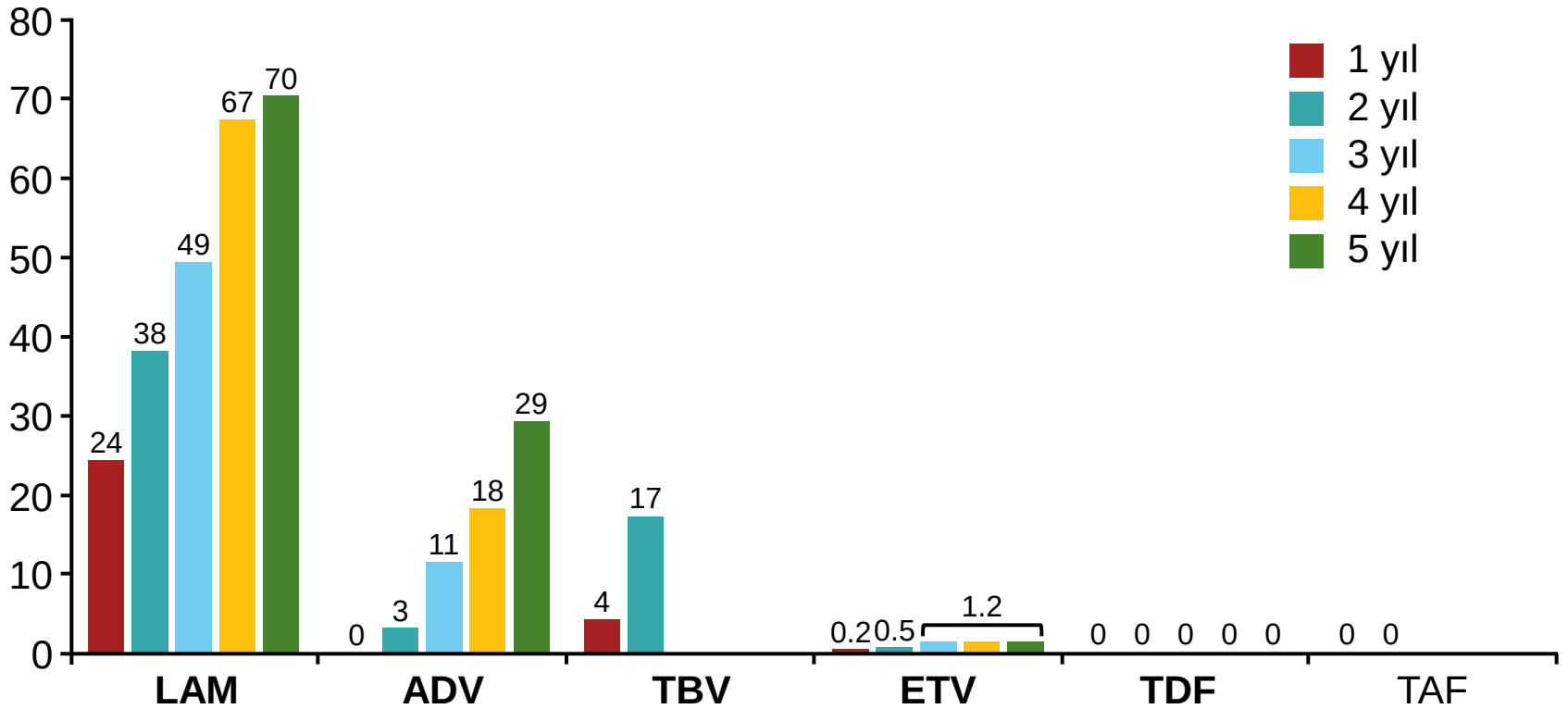
*TAF should be preferred to ETV in patients with previous exposure to NAs. †ETV dose needs to be adjusted if eGFR <60 ml/min; no dose adjustment of TAF is required in adults or adolescents (aged ≥12 years and ≥35 kg body weight) with estimated GCr <15 ml/min or in patients with GCr <15 ml/min who are receiving hemodialysis. EASL CPG HBV, J Hepatol 2017;67:370-98. Confidential - For Internal Guideline Use Only.

90

Oral antiviral tedavide yanıt tanımları



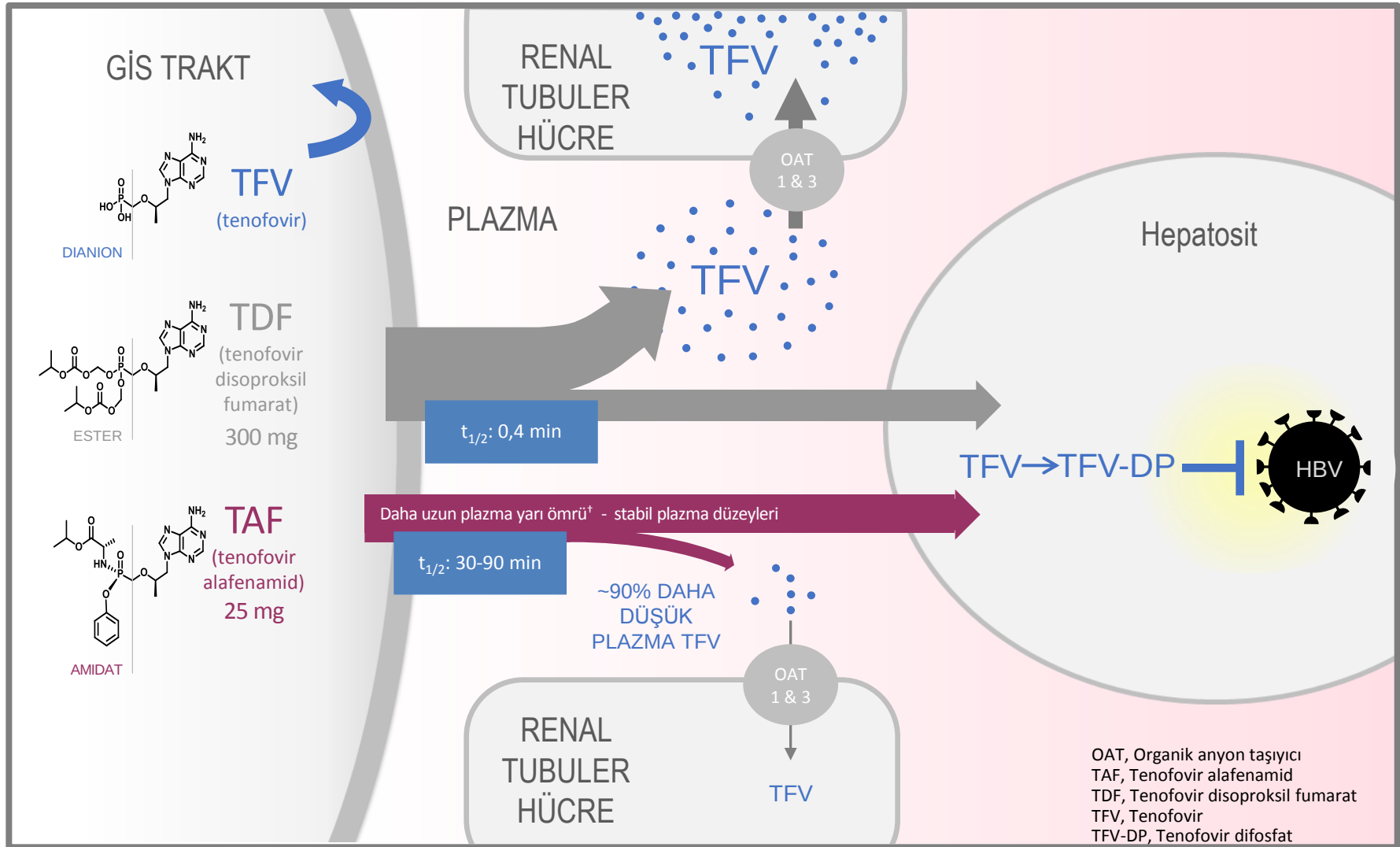
Oral antiviral tedaviler ve direnç



Direnç gelişmesinin engellenmesi için birinci basamak tedavide yüksek genetik direnç bariyeri olan oral antiviraller kullanılmalıdır!

Tenofovir alafenamid

Tenofovir alafenamid (TAF) – Yeni bir antiviral

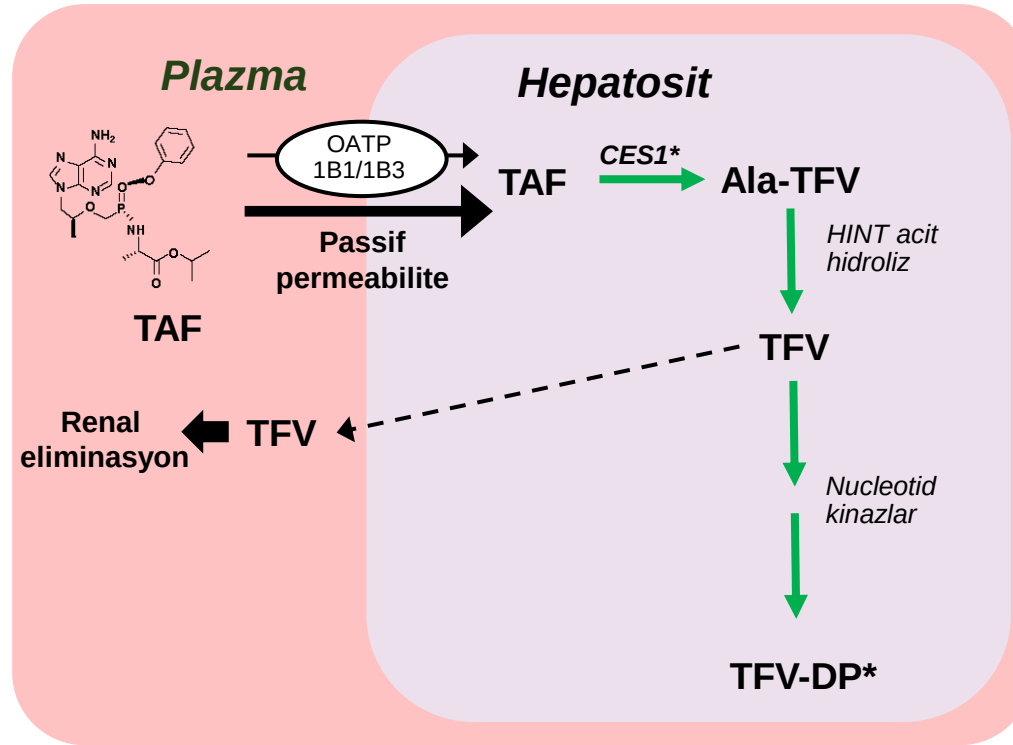


[†] $T_{1/2}$ based on *in vitro* plasma data - TDF = 0.4 minutes, TAF = 30-90 minutes.

Lee W, et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49(5):1898-1906. Birkus G, et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51(2):543-50. Babusis D, et al. *Mol Pharm* 2013;10(2):459-66. Ruane P, et al. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013; 63:449-5. Sax P, et al. *JAIDS* 2014. 2014 Sep 1;67(1):52-8. Sax P, et al. *Lancet* 2015 Jun 27;385(9987):2606-15. Agarwal K, et al. *J Hepatology* 2015; 62: 533-40. Buti M, et al. *Lancet G&H* 2016; doi: 10.1016/S2468-1253(16)30107-8. Chan HLY, et al. *Lancet G&H* 2016; doi: /10.1016/S2468-1253(16)30024-3.

TAF metabolizması

Seçici hücre içi aktivasyon

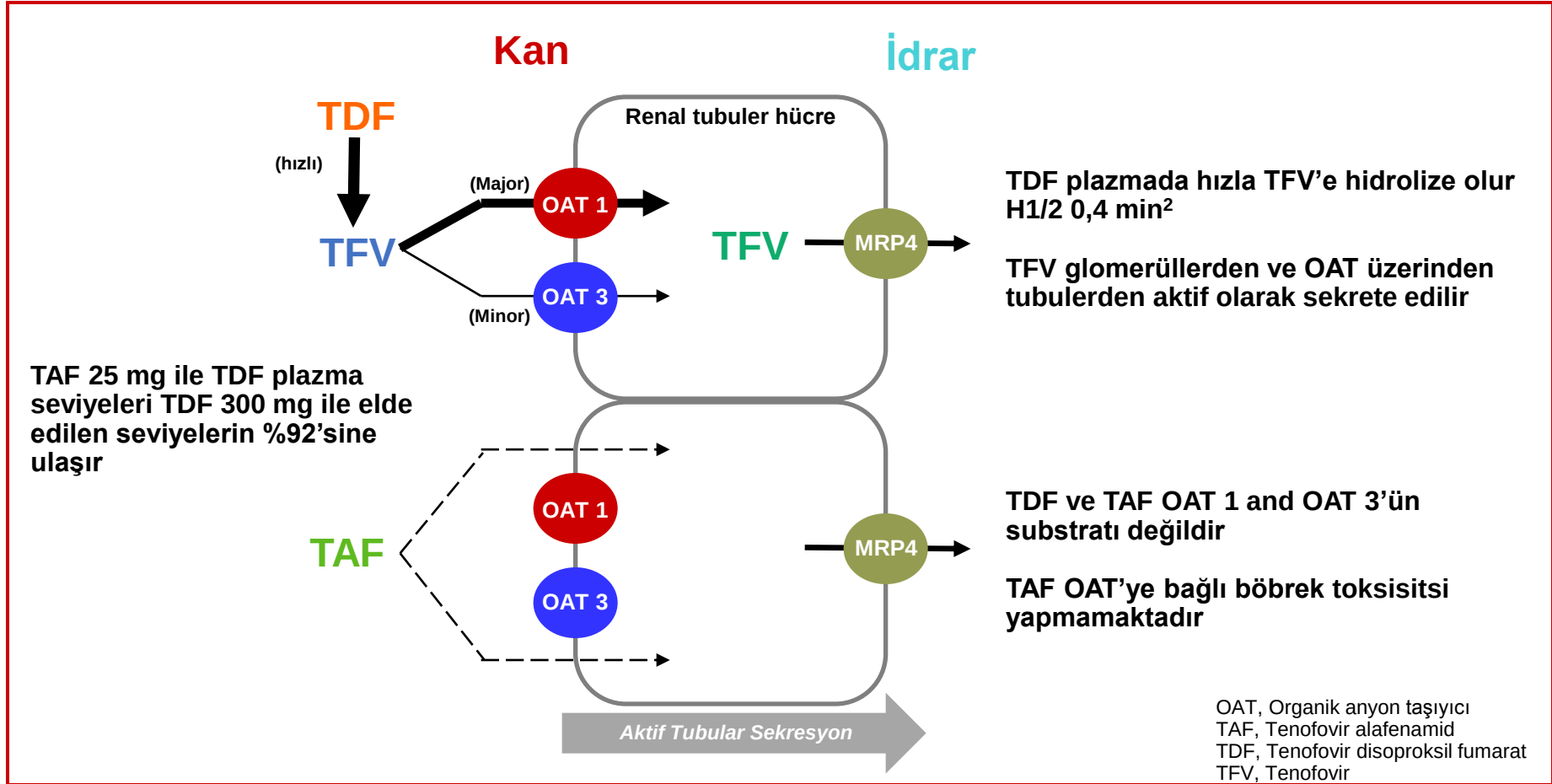


* TFV-DP viral DNA'nın yapısına girerek HBV revers transkriptaz aracılığı ile DNA zincir oluşumunu sonlandırır

- CES1 TAF'ın hücre içi aktivasyonunda kilit bir enzimdir
- CES1 HBV tarafından enfekte edilmiş hepatositlerde aktiftir²

OAT, Organik anyon taşıyıcı
CES1, Karboksilesteraz 1
DP, Difosfat
HINT 1, Histidin triad nukleotid-bağlayan protein 1
DP, Nukleosid difosfat
Ala-TFV, Alanin içeren ön ilaç
TAF, Tenofovir alafenamid
TDF, Tenofovir disoproksil fumarat
TFV, Tenofovir
TFV-DP, Tenofovir difosfat

TAF ve böbrek



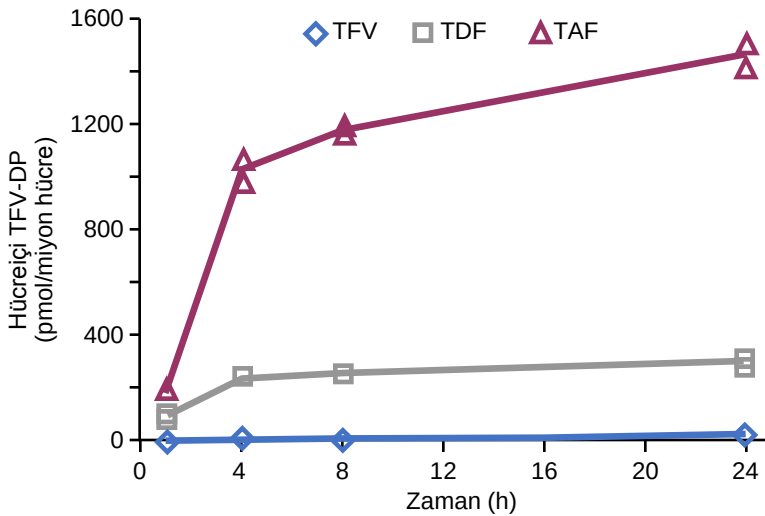
TAF renal tubuler hücrelerde birikmez, OAT için substrat olmadığı için sitotoksisite gözlenmez!

Agarwal K, et al. J Hepatology 2015;62:533-40.
Kearney BP, et al. Clin Pharmacokinet 2004;43:595-612.
Bam R, et al. Antiviral Ther 2014;19:669-77.

TAF'ın karaciğere geçişi

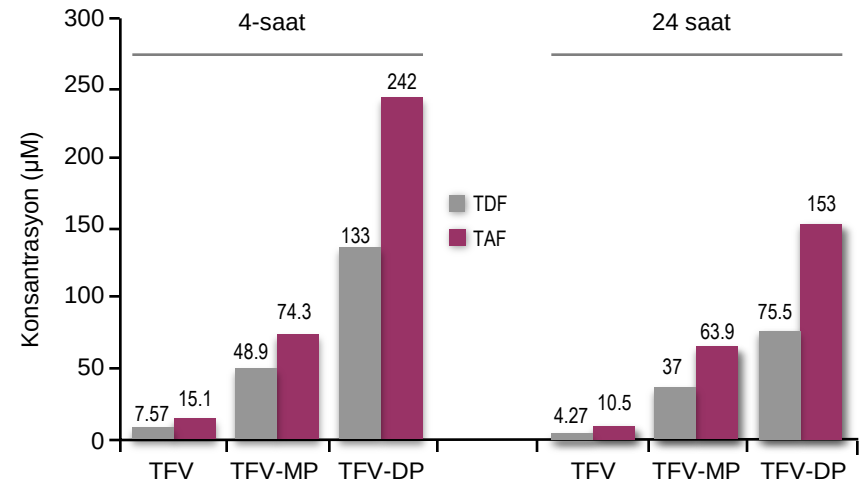
- TFV'nin yeni bir ön ilacı olan TAF'ın KC'e geçişi ve hücre içi farmakolojik aktif metaboliti olan TFV-DP'nin hepatik metabolizması

TFV-TDF ve TAF insan hepatositlerinde in vitro metolizması ve TFV-DP'ye dönüşümü



TAF hızlı bir şekilde emilir ve 24 saat süresince hücre içi TFV-DP miktarı düzenli olarak artar

Köpeklerde TFV, TFV-MP, ve TFV-DP'nin hepatik seviyesi



In vitro veriler ile karaciğerde de TDF-DP oranların düzenli olarak yükseldiği göstermiştir

TAF TDF'e göre hücre içinde beş kat daha TFV-DP oluşmasını sağlamıştır!

TAF, Tenofovir alafenamid
TDF, Tenofovir disoproksil fumarat
TFV, Tenofovir
TFV-MP, Tenofovir monofosfat
TFV-DP, Tenofovir difosfat