



Kronik Hepatit B Hastalarının Etkin Monitorizasyonu

Prof Dr. Aysel Kocagül Çelikbaş

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Kronik Hepatit B'yi Neden Tedavi Ediyoruz?

Hasta bazlı hedefler

Hastalığın;

- Siroza ilerlemesini,
- Karaciğer yetmezliğini
- Hepatosellüler karsinomu engellemek
- Hepatit B reaktivasyonu ve HBV ilişkili ekstrahepatik manifestasyonların önlenmesi ve tedavi edilmesi
- Sağ kalımı arttırmak ve yaşam kalitesinin iyileştirmek

Toplum bazlı hedefler

Hastalığın;

- Anneden yeni doğana bulaşı önlemek
- Hastalığın toplumda yayılmasını engellemek

■ *Genellikle Kronik HBV'nin kısmi bir bağışıklık kontrolünü temsil eder;
■ †HBV replikasyonunun uzun süreli baskılanması olan hastaların çoğunda elde edilmiştir;
■ ‡HBV replikasyonunun ve viral protein ekspresyonunun derin baskılanmasını gösterir
EASL CPG HBV. J Hepatol 2017;67:370-98

Rehberlere Göre Kronik Hepatit B'yi Neden Tedavi Ediyoruz?

Öneriler	Kanıtın düzeyi	Öneri düzeyi
Ana Hedef • HBV DNA'nın uzun dönem baskılanması	I	1
Değerli sonlanım noktası • HBeAg-pozitif hastalarda HBeAg kaybının sağlanması(± anti-HBe serokoversiyon)	II-1	1
Ek sonlanım • ALT normalizasyonu (biyokimyasal yanıt) †	II-1	1
İdeal sonlanım • HBsAg kaybı (± anti-HBs serokonversiyon)‡	II-1	1

- *Genellikle Kronik HBV'nin kısmi bir bağışıklık kontrolünü temsil eder;
- †HBV replikasyonunun uzun süreli baskılanması olan hastaların çoğunda elde edilmiştir;
- ‡HBV replikasyonunun ve viral protein ekspresyonunun derin baskılanmasını gösterir
EASL CPG HBV. J Hepatol 2017;67:370-98

Tedavide Tarihsel Süreç

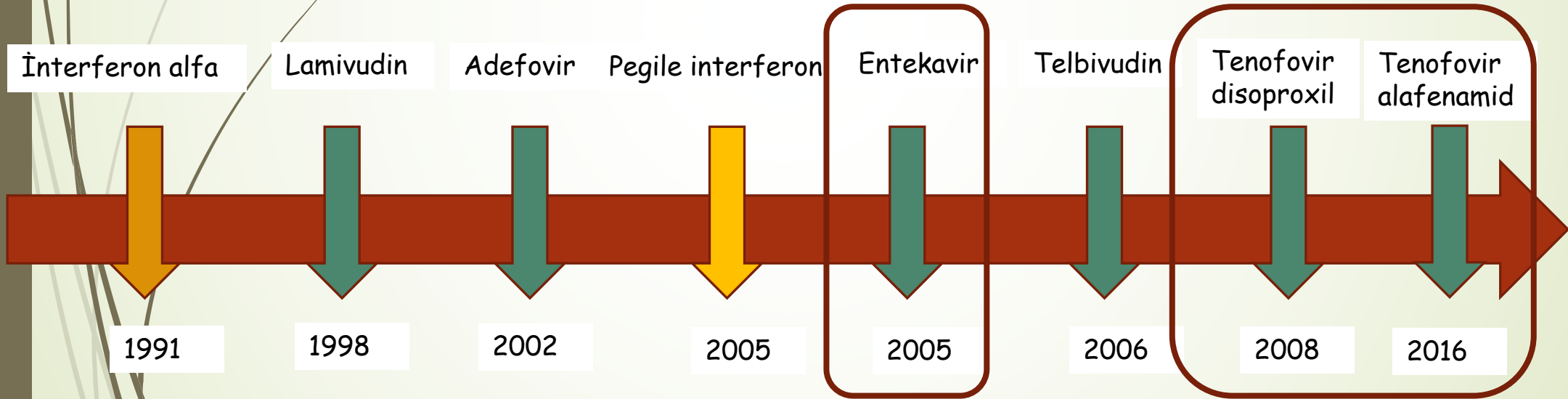
Hepatit B Tedavisinde Tarihsel Süreç

İmmünmodulator

Nucleos(t)ide
analogları

Sınırlı süre ☺
Enjeksiyon ☹
Ciddi Yan etki ☹

Oral ☺
Süre belirsiz ☹
Direnç ☹
Bazı ajanlarda yan etki ☹



Entekavir	Tenofovir disoproksil
Baş ağrısı	Baş ağrısı,
Yorgunluk	Yorgunluk, güçsüzlük
Sersemlik	Baş dönmesi
Bulantı	Bulantı, kusma, ishal
	Laktik asidoz
	Kanda fosfat düşüklüğü
	Böbrek fonksiyon bozukluğu
	Osteoporoz
GFR <50 ise doz ayarı öneriliyor Doz ayarını netleştiren ayrıntılı çalışma yok	GFR<50 doz ayarı GFR<30 önerilmez

Tedavi Seçerken Hastaları Nasıl Değerlendirdik?

ETV mi? TDF mi?

- Yaş
 - Tam kan sayımı
 - Serum HBV DNA düzeyi
 - Karaciğer ve böbrek fonksiyonları (eGFR ve serum fosfat düzeyi)
 - Tam idrar tetkiki, (albuminüri, proteinüri, hematüri)
 - >50 yaş kadın, > 60 yaş erkek hasta Kemik mineral danstometrisi
 - Renal riski arttıran bir veya daha fazla risk faktörü olup olmadığı kontrol ettik
- Dekompenze siroz, kreatinin klerensi (eGFR) <60 ml/d, Kontrolsüz hipertansiyon, kontrolsüz diyabet, aktif glomerulonefrit, nefrotoksik ilaç kullanımı, steroid kullanımı, solid organ transplantasyonu varlığını sorguladık



The Journal of Infectious Diseases

SUPPLEMENT ARTICLE

IDSA
Infectious Diseases Society of America

hivma
hiv medicine association

OXFORD

Tenofovir Alafenamide Fumarate: A New Tenofovir Prodrug for the Treatment of Chronic Hepatitis B Infection

Maria Buti,^{1,2} Mar Riveiro-Barciela,^{1,2} and Rafael Esteban^{1,2}

¹Liver Unit, Department of Internal Medicine, Hospital Universitari Vall d'Hebron and Universitat Autònoma de Barcelona; and ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

Tenofovir alafenamide fumarate (TAF), a new prodrug of tenofovir and a potential successor of tenofovir disoproxil fumarate (TDF), has been approved in the United States and Europe for treating adolescents and adults with chronic hepatitis B infection. TAF is formulated to deliver the active metabolite to target cells more efficiently than TDF at lower doses, thereby reducing systemic exposure to tenofovir. In patients with chronic hepatitis B, TAF appears to be as effective as TDF, with lower bone and renal toxicity. TAF has the potential advantages that dose adjustment is not required in patients with renal impairment, and monitoring can be less intense because of the better safety profile. Results from 2 large, randomized, phase 3 studies after 48 weeks of therapy have shown that TAF may be a good alternative to TDF for treating chronic hepatitis B. Whether the short-term benefits observed in these 48-week trials will translate into improvements in bone and renal health in patients receiving long-term treatment remains to be seen.

Keywords. chronic hepatitis B; treatment; tenofovir alafenamide fumarate; tenofovir disoproxil fumarate.

Table 1. Efficacy and Safety Results of Hepatitis B e Antigen–Positive and –Negative Patients With Chronic Hepatitis B at 48 Weeks of Treatment With Tenofovir Alafenamide Fumarate or Tenofovir Disoproxil Fumarate

Characteristic	HBeAg Positive [20]			HBeAg Negative [19]		
	TDF (n = 292)	TAF (n = 581)	P Value	TDF (n = 140)	TAF (n = 285)	P Value
Dose, mg	300 mg	25 mg	...	300 mg	25 mg	...
Efficacy						
HBeAg loss ^a	34/285 (12%)	78/565 (14%)	.47	...	...	...
Anti-HBe seroconversion ^b	23/285 (8%)	58/565 (10%)	.32	...	...	...
HBV DNA <29 IU/mL	195/292 (67%)	371/581 (64%)	.25	130/140 (93%)	268/285 (94%)	.47
ALT normalization ^c						
Central laboratory	179/268 (67%)	384/537 (72%)	.18	91/121 (75%)	196/236 (83%)	.076
AASLD criteria	105/290 (36%)	257/572 (45%)	.014	44/138 (32%)	137/276 (50%)	.0005
HBsAg loss ^b	1/288 (0.3%)	4/576 (1%)	.52	0/138 (0%)	0/281 (0%)	...
Safety						
Bone mineral density						
Hip	–1.72%	–0.10%	<.001	–2.16%	–0.29%	<.001
Spine	–2.29%	–0.42%	<.001	–2.51%	–0.88%	.0004
Renal safety						
Serum creatinine changes, mg/dL	+0.03	+0.01	.02	+0.02	+0.01	.32
Decreases in eGFR, mL/min	–5.4	–0.6	<.001	–4.8	–1.8	.004

Abbreviations: AASLD, American Association for the Study of Liver Diseases; ALT, alanine aminotransferase; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HBeAg, hepatitis B e antigen; HBV, hepatitis B virus; TAF, tenofovir alafenamide fumarate; TDF, tenofovir disoproxil fumarate.

^aAmong patients who were seropositive for HBeAg and negative for, or missing, antibodies hepatitis B e antigen (anti-HBe) at baseline.

^bAmong patients who were seropositive for HBsAg and negative for, or missing, antibodies hepatitis B s antigen (anti-HBs) at baseline.

^cThe definition of ALT normalization varied among different trials (ie, decrease of ALT to ≤1.25 times the upper limit of normal).

Hangi Ajan İle Tedavi Edelim?

EASL 2017

Potent
Genetik bariyeri yüksek

Öneriler

Tedavi seçeneği

Karaciğer hastalığı şiddetinden bağımsız

- Dirence karşı genetik bariyeri yüksek ve uzun süre bir potent olan NA

Tercih edilen rejimler

- Entekavir (ETV), Tenofovir disoproksil(TDF) ve Tenofovir alafenamid (TAF) monoterapileri

Önerilmeyen

- Lamivudin (LAM), Adefovir (ADV) ve Telbivudin (TBV)

SUT Tebliğinde değişiklik yapıldı

28.12.2018

TAF geldi
Ama kořullar var

MADDE 16- Aynı Tebliğin 4.2.13.1 numaralı maddesinin üçüncü, dördüncü, beşinci ve yedinci fıkraları aşağıdaki şekilde değiştirilmiştir.

“(3) Erişkin hastalarda oral antiviral tedaviye; günde 100 mg lamivudin, 600 mg telbivudin, 245 mg tenofovir disoproksil fumarat, 0,5 mg entekavir veya 25 mg tenofovir alafenamid fumarat ile başlanır. Tenofovir alafenamid fumaratın yalnızca aşağıda tanımlı hastalarda kullanılması halinde bedelleri Kurumca karşılanır.

1- Kronik steroid veya kemik mineral dansitesini etkileyen ilaç kullanımı olan veya travma ilişkili olmayan kemik kırığı öyküsü veya osteoporozu olan hastalar,

2- GFR<60 ml/dk/1,73m² veya kan fosfat düzeyi<2,5 mg/dl olan veya albüminüri/proteinürisi olan veya diyalize giren veya renal transplantasyon yapılmış hastalar.

- Tedaviye lamivudin, telbivudin, tenofovir disoproksil fumarat, entekavir, veya tenofovir alafenamid fumarat ile başlanır. **Ancakkkk** Tenofovir alafenamid fumaratın yalnızca aşağıda tanımlı hastalarda kullanılması halinde bedelleri kurumca karşılanır.

1) Kronik Steroid veya kemik mineral dansitesini etkileyen ilaç kullanımı olan veya travma ilişkili olmayan kemik kırığı öyküsü veya osteoporozu olan hastalar

2) GFR <60 ml/dk/1.73 m² veya kan fosfat düzeyi <2.5 mg/dl veya albuminüri/proteinürisi olan veya diyalize giren veya renal transplant yapılmış olan hastalar

Nükleos (t)id Analoglarından Hangisini Seçelim?

Komorbidite yok



ETV, TDV, TAF

Kemik veya böbrek hastalığı veya riski varlığı



ETV, TAF

- Yaş Erkek >60
Kadın >50
- Kemik Hastalığı
Kronik steroid kullanımı
Sık kırık öyküsü
Osteoporoz
- Renal anormallikler
eGRF < 60ml/d/1.73 m²
Albuminüri
Fosfat düşüklüğü <2.5 mg/dl
Hemodiyaliz

ETV

Geçmişte LAM kullanmamış

- Maliyet
- eGFR < 15 ve doz ayarı gerekli ise

TAF

Geçmişte LAM kullanmış

- HIV HBV koenfeksiyonu
- eGFR > 15



Tedavi Başladığımız Hastada İzlememiz Gereken Konular



Tedavi Yanıtı

Biyokimyasal Yanıt

Virolojik Yanıt

Histolojik Yanıt

Siroz ? HSK ? Kür ?



Tedavi Uyumu



İlaç Yan Etkisi ve HSK

Kan Testleri

İdrar Testleri

Ultrason ve KMD

Tedavi Başlanan Hastaların Takibini Nasıl Yapalım?

ALT
AST

İlk Yıl

3-4 ayda bir

Sonraki yıllar

6 ayda bir

HBV DNA

İlk Yıl

HBV DNA negatif
olana dek
Her ay

Sonraki yıllar

6-12 ayda bir

HBs Ag

HBV DNA
negatifleşti
ise 12 ayda bir

HSK

6-12 ay USG
AFP

Anti HBs

HBs Ag
negatifleşti
ise

KMD

Yaşa göre
yılda bir

Teenofovir Disoproksil Fumarat Tedavisi Başlanan Hastaların Takibi

İlk yıl 3 ayda bir eGFR ve fosfat

Sonrasında deęerler normale 6 ayda bir

eGFR <60 ml/d ve Fosfat < 2,5 mg/dl ise
Yakın izle
Tedavi deęiřiklięini dūřūn

Yılda bir KMD

24.06.2020/ 4.2.13.1



VİRAL HEPATİT TEDAVİSİ
SAĞLIK UYGULAMA TEBLİĞİ (SUT) DEĞİŞTİ

1) DİREK ETKİLİ AJANLARA CEVAPSIZ HCV ENFEKTE HASTALARA

İKİNCİ TEDAVİ İMKANI GELDİ!

**2) HBV ENFEKTE HASTALARIN TEDAVİSİNDE
TENOFVİR ALAFENAMİD FUMARAT
BAŞLAMA KISITLAMALARI KALDIRILDI!**

- Erişkin hastalarda oral antiviral tedaviye; günde 100 mg lamivudin, 600 mg telbivudin, 245 mg tenofovir disoproksil fumarat, 0,5 mg entekavir veya **25 mg tenofovir alafenamid fumarat** ile başlanır

BİZ BU SIRADA NE HALDEYDİK?



Hayat Eve Sığar



COVID 19 Pandemi Süreci

Tam Kapanma



Poliklinikler kapandı
Sadece acil başvurular





Türk Eczacıları Birliği

KRONİK HASTALIĞI NEDENİYLE SAĞLIK RAPORU OLAN HASTALARIN İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ TEMİNİ HAKKINDA



“Bilindiği üzere Koronavirüs (Covid-19) nedeniyle vatandaşlarımızın sağlık hizmetine erişiminde aksamaya neden olunmaması ve olası bulaş riskinin azaltılması amacıyla Kurumumuz tarafından sağlık raporlarının süresine ve bu raporlara istinaden reçetesiz temin edilecek ilaçlara ilişkin Kurumumuz internet sitesinde yayımlanan 18.03.2020 tarihli ve 28.08.2020 tarihli duyurular ile bilgilendirmeler yapılmış ve bu kapsamda **01.01.2020** tarihi itibarı ile sonlanmış veya bu tarihten sonra sonlanacak olan kronik hastalık raporlarının süresi uzatılarak vatandaşlarımızın doğrudan eczanelerden ilaç temini yapması sağlanmıştır.

Rapor süreleri uzatılacak
Hastalar ilaçlarını reçetesiz
eczaneden alacak

Kronik hastalığı olanlar
Hastaneye gelmeyin !!!!!

- Bu süreçte bizler kronik hepatit hastalarını göremedik
- Takipleri aksadı
- Geldiklerinde bizlere ulaşamadılar



The Impact of COVID-19 Pandemic on Treatment, Follow-up and Behavioral Characteristics of Chronic Viral Hepatitis Patients

COVID-19 Pandemisinin Kronik Viral Hepatit Hastalarının Tedavisi, Takibi ve Davranış Özellikleri Üzerindeki Etkisi

● Elif M. Sarıcaoglu¹, ● Bircan Kayaaslan², ● Rahmet Güner²

Table 2. Discontinuance of follow-up in hepatitis B and C patients (n=213)

Discontinuance of follow-up, n (%)	89 (41.8)
Associated with COVID-19	75 (35.2)
Non-associated with COVID-19	14 (6.6)
Causes of follow-up disruption, n (%)	
"I am afraid of admission to hospital"	45 (21.1)
"I didn't admit to hospital because I couldn't reach my doctor"	19 (8.9)
"I thought that it would not be a problem to disrupt my follow-up"	10 (4.7)
"Because of the curfew"	5 (2.3)
"I kept in touch with my doctor who postponed my appointment"	4 (1.9)

COVID-19: Coronavirus-2019

➤ Poliklinikte

Kronik Hepatit B ve C tanısı ile takip edilen 213 hasta

➤ Telefon ile ulaşılmış

➤ 75 (%35.2) Hastanın takibinin COVID 19 bulaş riski korkusu ile aksamaya uğradığı görülmüş



2022



2019



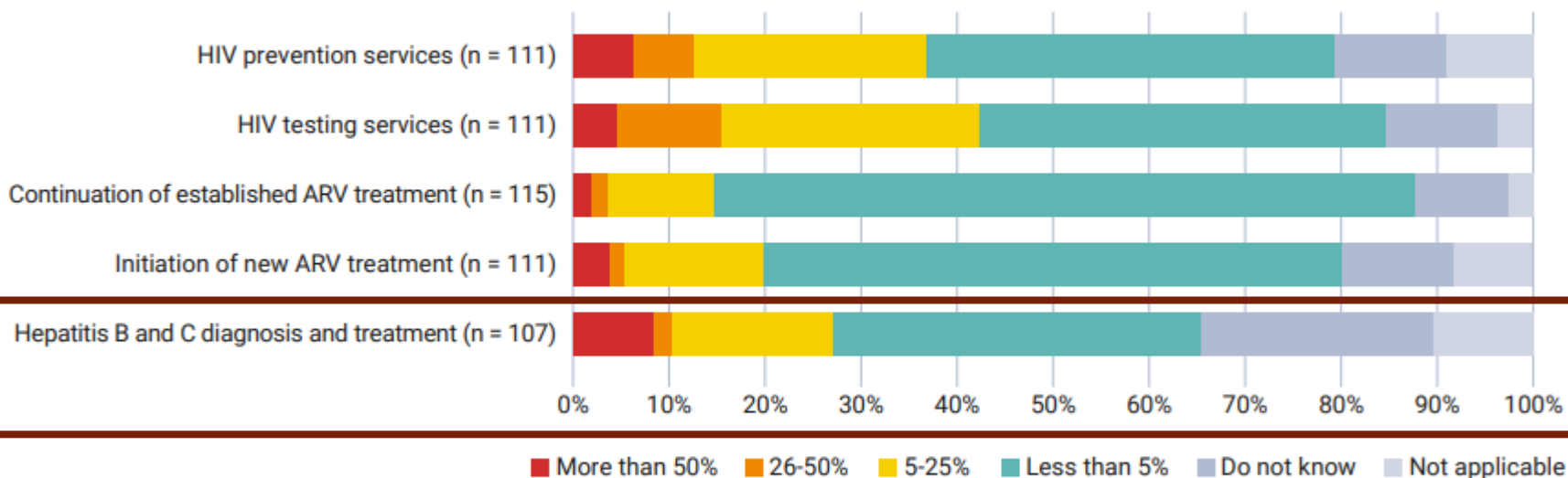
Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021



1.2 Disruption and opportunities arising from COVID-19

- Evde kal
- Mesafe uygula
- Poliklinikler kapandı
- Ulaşılan 105 ülkenin hemen tamamında COVID 19 nedeniyle temel sağlık hizmetlerinde aksaklık var

Fig. 13. Disruption in other services for HIV and viral hepatitis, March 2021



PULSE survey results only: in case of exclusion of "Not applicable" or "Do not know" responses in the denominator, the percentages of countries reporting disruptions (i.e. $\geq 5\%$) are as follows: HIV testing services (49%), HIV prevention services (46%), Hepatitis B and C diagnosis and treatment (43%), Initiation of new ARV treatment (25%) and Continuation of established ARV treatment (17%).

For more information on the PULSE survey: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-EHS-continuity-survey-2021.1>.

Sources: WHO HIV, hepatitis and sexually transmitted infections survey, 2021 and

KHB Nedeniyle Tedavi Alan Hastaların İlaç Raporları 28 Şubat 2022 Tarihinden İtibaren Uzatılmayacak



T.C.
SOSYAL GÜVENLİK KURUMU BAŞKANLIĞI
Genel Sağlık Sigortası Genel Müdürlüğü

21.01.2022

DUYURU

KRONİK HASTALIĞI NEDENİYLE SAĞLIK RAPORU OLAN HASTALARIN İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ TEMİNİ HAKKINDA

Bilindiği üzere Koronavirüs (Covid-19) nedeniyle vatandaşlarımızın sağlık hizmetine erişiminde aksamaya neden olunmaması ve olası bulaş riskinin azaltılması amacıyla Kurumumuz tarafından sağlık raporlarının süresine ve bu raporlara istinaden reçetesiz temin edilecek ilaçlara ilişkin Kurumumuz internet sitesinde yayımlanan 18.03.2020 tarihli ve 28.08.2020 tarihli duyurular ile bilgilendirmeler yapılmış ve bu kapsamda 01.01.2020 tarihi itibarı ile sonlanmış veya bu tarihten sonra sonlanacak olan kronik hastalık raporlarının süresi uzatılarak vatandaşlarımızın doğrudan eczanelerden ilaç temini yapılması sağlanmıştır.

Kurumumuz internet sitesinde yayımlanan 29.11.2021 tarihli duyuru ile bazı hastalıklar için reçetesiz ilaç temin edilmesine son verilmiş olup 28.02.2022 tarihinde aşağıda yer alan ilaç grupları için de reçetesiz ilaç temin edilmesine son verilecek, bunun dışında kalan ilaçlara ait raporların süreleri ise 30.04.2022 tarihine dek uzatılarak reçetesiz ilaç temini uygulamasına devam edilecektir.



T.C.
SOSYAL GÜVENLİK KURUMU BAŞKANLIĞI
Genel Sağlık Sigortası Genel Müdürlüğü

1) 4.2.12 - İmmünglobulinlerin kullanım ilkeleri

2) 4.2.13 - Hepatit tedavisi

3) 4.2.14 - Kanser tedavisinde ilaç kullanım ilkeleri

4) 4.2.15 - Klopidoğrel, silostazol, ivabradin, prasugrel, dabigatran, rivaroksaban, apiksaban, tikagrelor ve ranolazin kullanım ilkeleri

5) 4.2.18 - Orlistat kullanım ilkeleri

6) 4.2.27 - Faktör ve diğer kan ürünlerinin reçete edilme ilkeleri

7) 4.2.30 - Pulmoner hipertansiyon ile kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonda ilaç kullanım ilkeleri

8) 4.2.33.D - Göz hastalıkları tedavisinde kullanılan diğer ilaçlar

9) 4.2.34 - Multipl Skleroz Hastalığında fampiridin, beta interferon, glatiramer asetat, teriflunomid, dimetil fumarat, fingolimod, okrelizumab, kladribin, natalizumab ve alemtuzumab kullanım ilkeleri

10) Sağlık Bakanlığı Renkli Reçete Sistemi'ne dahil ilaçlar



Turkey

Coronavirus Cases:

15,044,921

Deaths:

98,854

Recovered:

14,942,882

10 Mayıs 2022

Bugünkü Vaka Sayısı	Bugünkü Hasta Sayısı	Bugünkü Test Sayısı	Bugünkü Vefat Sayısı	Bugünkü İyileşen Sayısı
1.858		134.646	7	1.511

Kaldığımız Yerden Devam Edeceğiz.....



**Takibi Aksayan hastalar ve Yeni Tedavi
Başlanacak Hastaları Değerlendirirken
Aklımızda Bulunması Gerekenler Neler?**



Türkiye'de Yaşlı Nüfus Giderek Artıyor



BİLGİ TALEBİ

bilgi@tuik.gov.tr



ALO 124



/tuikbilgi



/tuikbilgi

YAYIM TARİHİ : 18 Mart 2021

SAAT : 10:00

SAYI: 37227

2015 yılında %8,2

2020 yılında %9,5

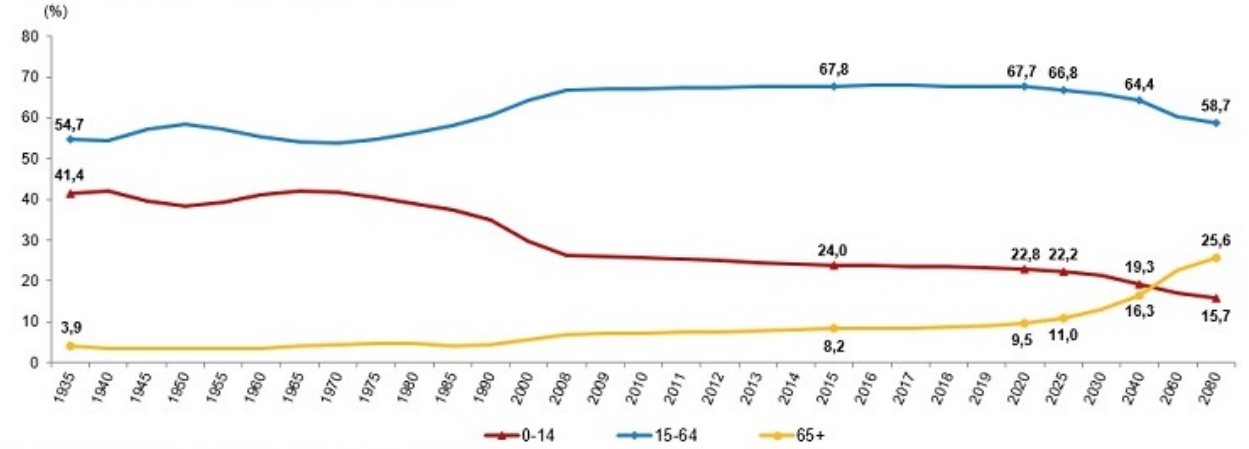
2025 yılında %11

2030 yılında %12,9

2040 yılında % 16,3

2080 yılında %25,6

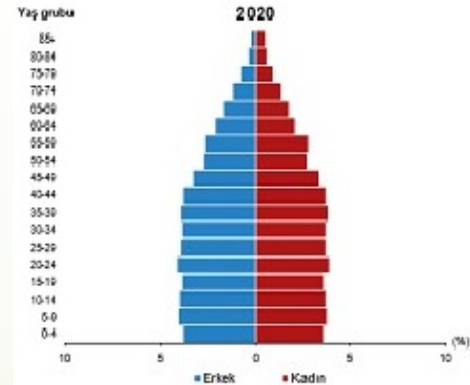
Yaş grubuna göre nüfus oranı, 1935-2080



Kaynak: TÜİK, Genel Nüfus Sayımları, 1935-2000

TÜİK, Adrese Dayalı Nüfus Kayıt Sistemi, 2008-2020

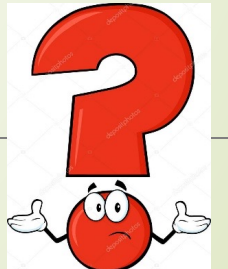
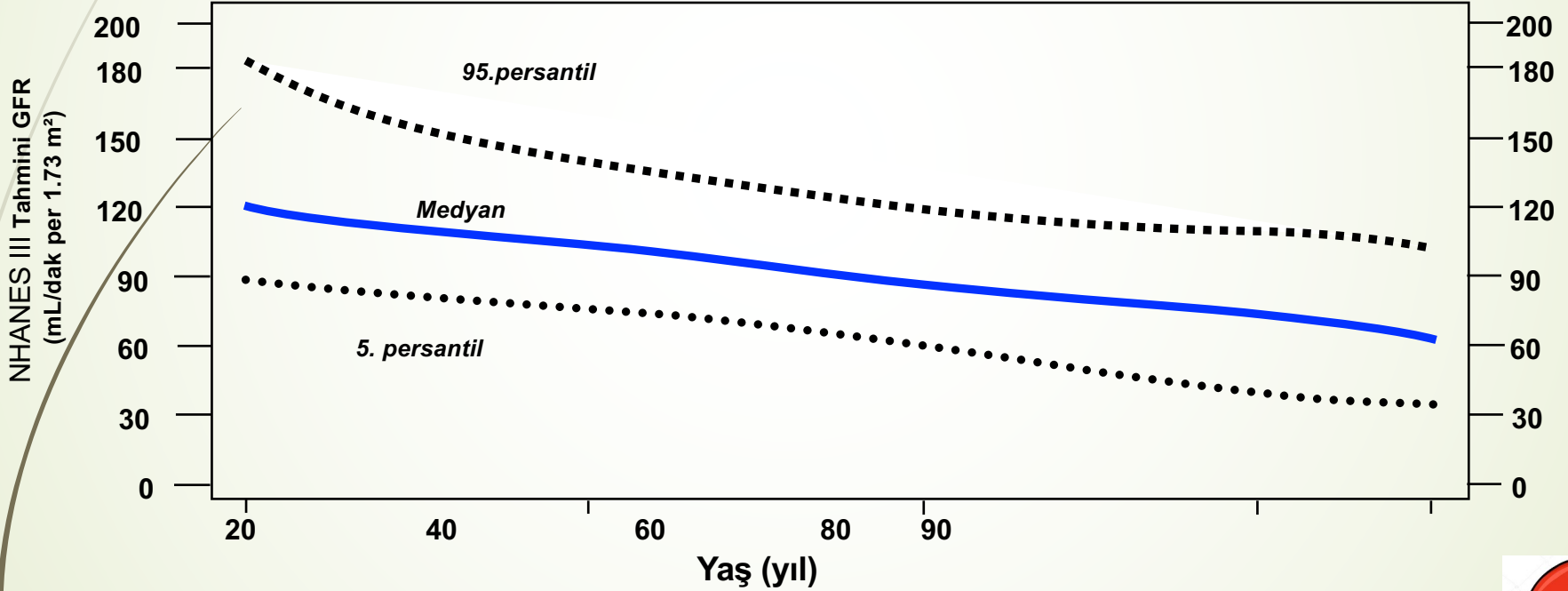
TÜİK, 2018 Nüfus Projeksiyonları, 2025-2080



Toplum Giderek Yaşlanıyor Yaş arttıkça Böbrek Fonksiyonları Bozuluyor

İki yıldan uzun bir sürede insanların değişmemesi fizyolojik olarak bile mümkün değil

- Yaşlanma ile beraber GFR'de **yıllık 0.4 - 1.0 mL/dak/1.73 m² azalma** olur.
- 40 yaşından sonra **her 10 senede GFR'de ortalama 8.0 ml/dak/1.73 m² azalma** olur



A population-based survey of Chronic RENal Disease In Turkey-The CREDIT study:

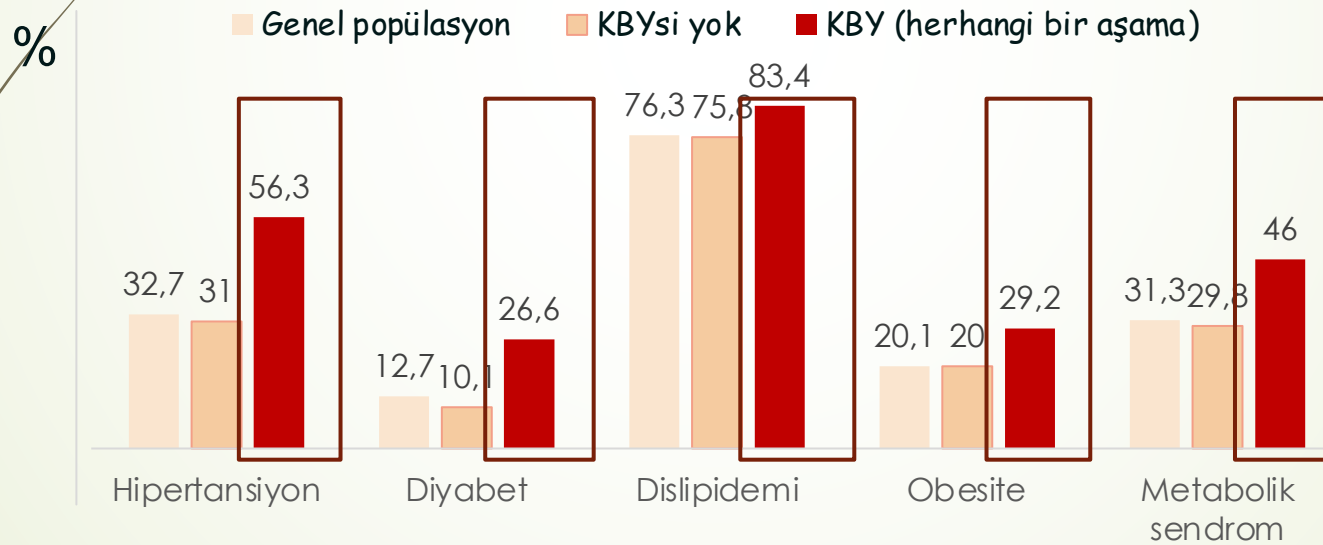
Nephrol Dial Transplant (2011) 26: 1862–1871
doi: 10.1093/ndt/gfq656
Advance Access publication 4 November 2010

A population-based survey of Chronic RENal Disease In Turkey—the CREDIT study

Gültekin Süleymanlar¹, Cengiz Utaş², Turgay Arinsoy³, Kenan Ateş⁴, Bülent Altun⁵,
Mehmet Rıza Altıparmak⁶, Tevfik Ecder⁷, Mehmet Emin Yılmaz⁸, Taner Çamsarı⁹, Ali Başçı¹⁰,
Ali Rıza Odabas¹¹ and Kamil Serdengeçti⁶

Türkiye'de Kronik Böbrek Yetmezliği prevalansı %15.7

Eşlik eden hastalıklar

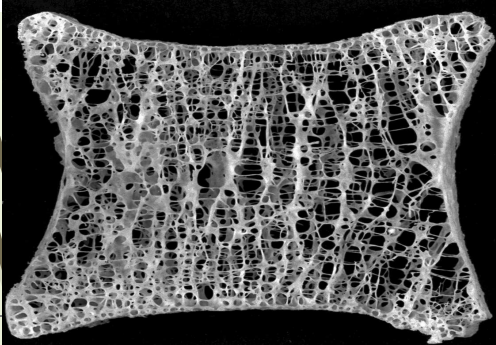




**OSTEOPOROZ ve
METABOLİK KEMİK HASTALIKLARI
TANI ve TEDAVİ KILAVUZU**

Osteoporoz ve Diğer Metabolik Kemik Hastalıkları Çalışma Grubu tarafından hazırlanmıştır.

2020 - ANKARA



Toplum Giderek Yaşlanıyor

Osteoporoz Beraberinde Gelen Bir Sorun

2010 FRAKTÜRK araştırması

50 yaş üstü bireylerin %50sinde osteopeni var
50 yaş üstündeki

Kadınlarda %12,9

Erkeklerde %7,5 Osteoporoz

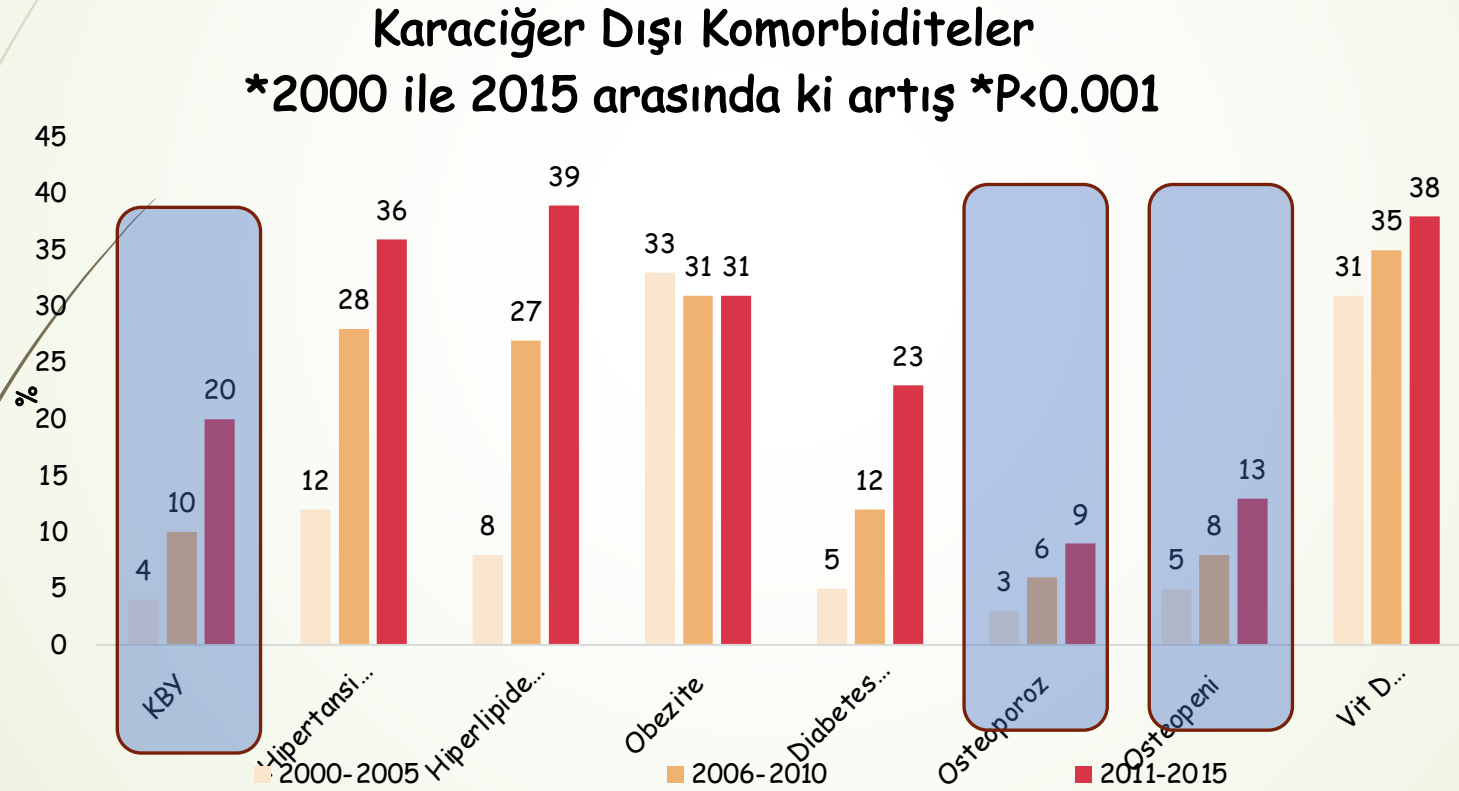
Osteoporotik kadınların %40'ında

Erkeklerin %30'unda geri kalan yaşamlarında
bir veya daha fazla fragilite kırığı olacağı
tahmin edilmekte

Kalça kırığı olanlarda mortalite, kırık sonrası 2
yıl içinde %12-20'dir

Hepatit B Hastalarımız İki Yıldan Fazla Yaş Aldı

Kronik hepatit B hastalarında böbrek yetmezliği,metabolik bozukluklar ve kemik hastalıkları yıllar içinde artıyor



Tedavi Alan Hastalar Nasıl Takip Edilmeli ?

Tenofovir Alafenamid akılda
bulunmalı

● Yılda bir hastalık
ilerlemesi/tedavi yanıtına
bakılmalı

Tedaviye uyum

ALT, HBV DNA, HBeAg

Non-invazif testler

● Yılda bir hastalık tedavi ile
ilgili toksisiteler izlenmeli

Renal fonksiyon testleri

Renal disfonksiyon için risk
faktörleri

KMD

● 6 ayda bir karaciğer kanseri
için tarama yapılmalı (siroz/
ailede HCC öyküsü varsa)

Ultrason

Alfa-fetoprotein

Başlangıç

6 ay

12 ay

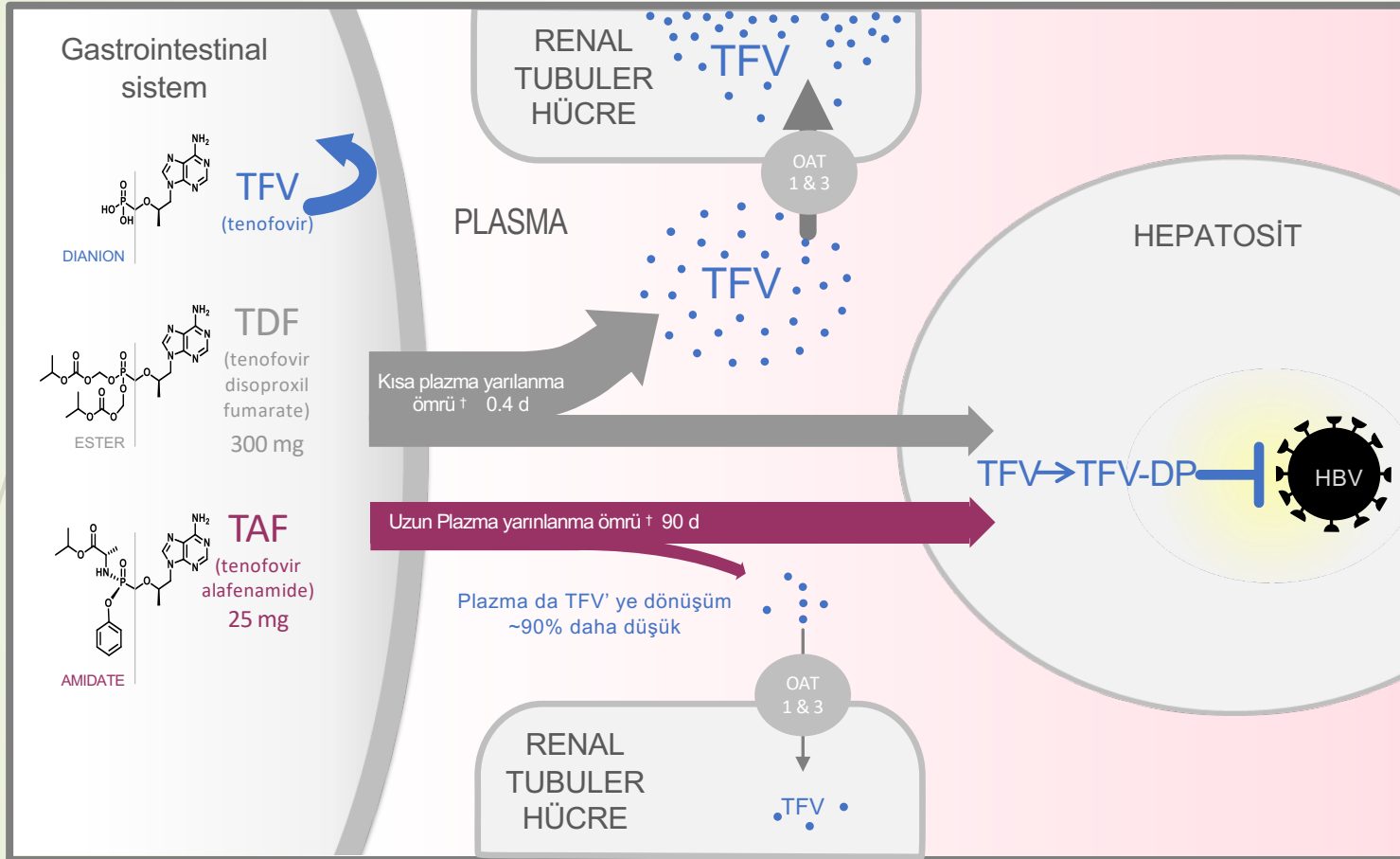
18 ay

24 ay

TAF (VEMLIDY®) Uzun dönem deneyimleri

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Herhangi bir şüpheli advers reaksiyon olması halinde Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne (www.titck.gov.tr; E-posta: tufam@titck.gov.tr; Tel: 0800 314 00 08; Faks: 0312 218 35 99) ve/veya firmamıza (turkey.safety@gilead.com) bildirilmesi gerekmektedir.

TDF İle TAF Arasında Ne Fark Var?



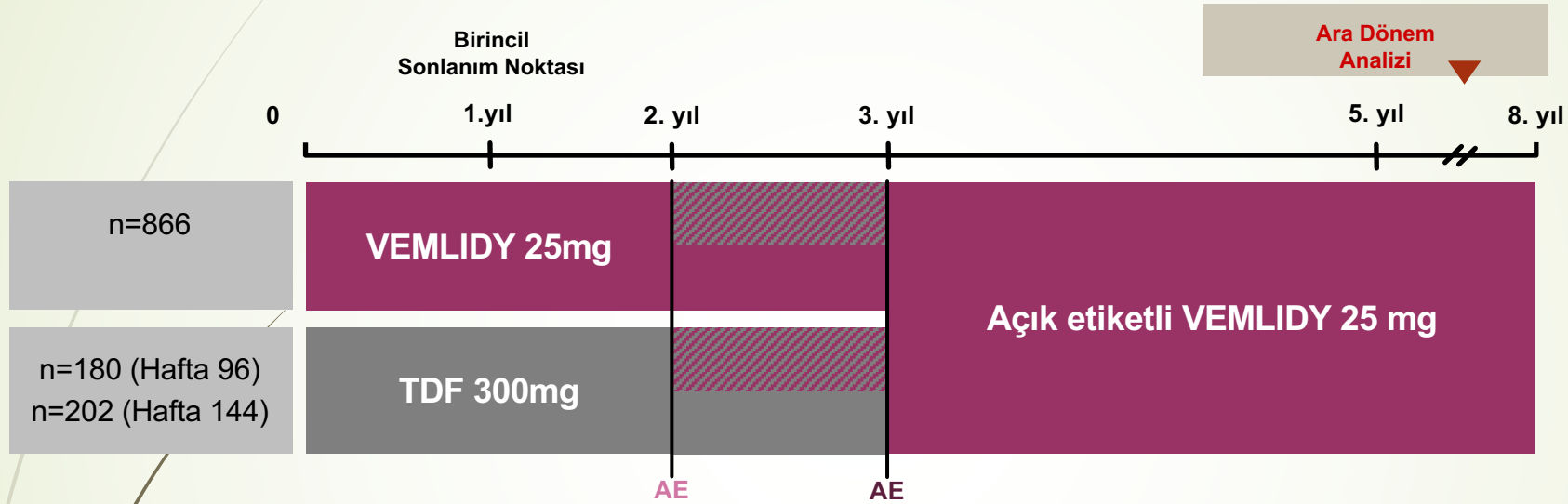
[†] T_{1/2} *in vitro* plazma verisine dayanır - TDF = 0.4 dak, TAF = 30-90 dakika.

Lee W et al. *Antimicrob Agents Chemo* 2005;49(5):1898-1906. Birkus G et al. *Antimicrob Agents Chemo* 2007;51(2):543-550. Babusis D, et al. *Mol Pharm* 2013;10(2):459-66.

Ruane P, et al. *Hepatitis 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.

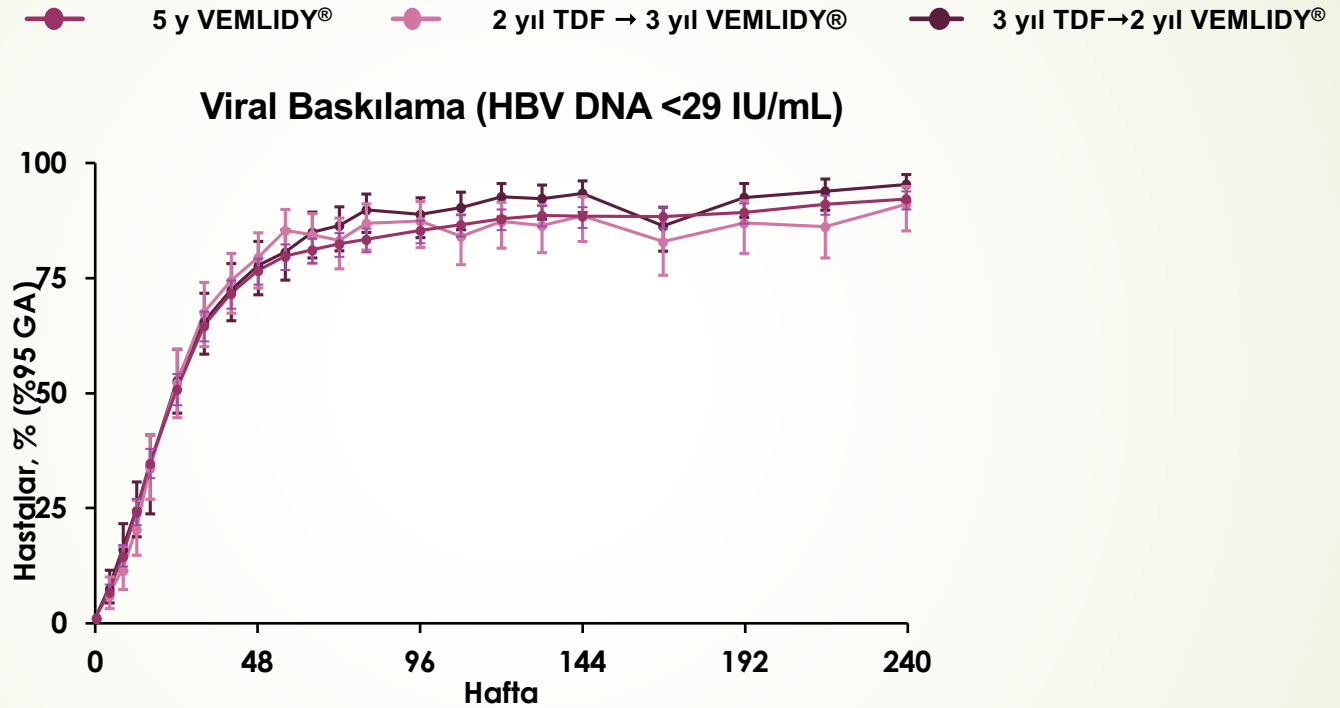
Agerwal K et al. *Hepatology* 2015; 62: 533-540; Buti M et al. *Lancet G&H* 2016; doi: 10.1016/S2468-1253(16)30107-8; Chan HLY et al. *Lancet G&H* 2016; doi: 10.1016/S2468-1253(16)30024-3

5 Yıl Kronik Hepatit B Tedavisi Alan Hastalarında TDF ile TAF (VEMLIDY®)'nin Güvenlilik ve Etkililik Profili



- Etkililik sonlanım noktaları:
 - Viral etkililik: 5. yılda HBV DNA <29 IU/mL olması (Hafta 240; eksik veri= dışarıda bırakılan analizi)
 - Diğer sonlanım noktaları: ALT normalizasyonu, seroloji, fibrozda değişim, genotipik direnç
- Güvenlilik sonlanım noktaları:
 - AO'lar, laboratuvar anomalileri, kemik ve böbrek belirteçleri

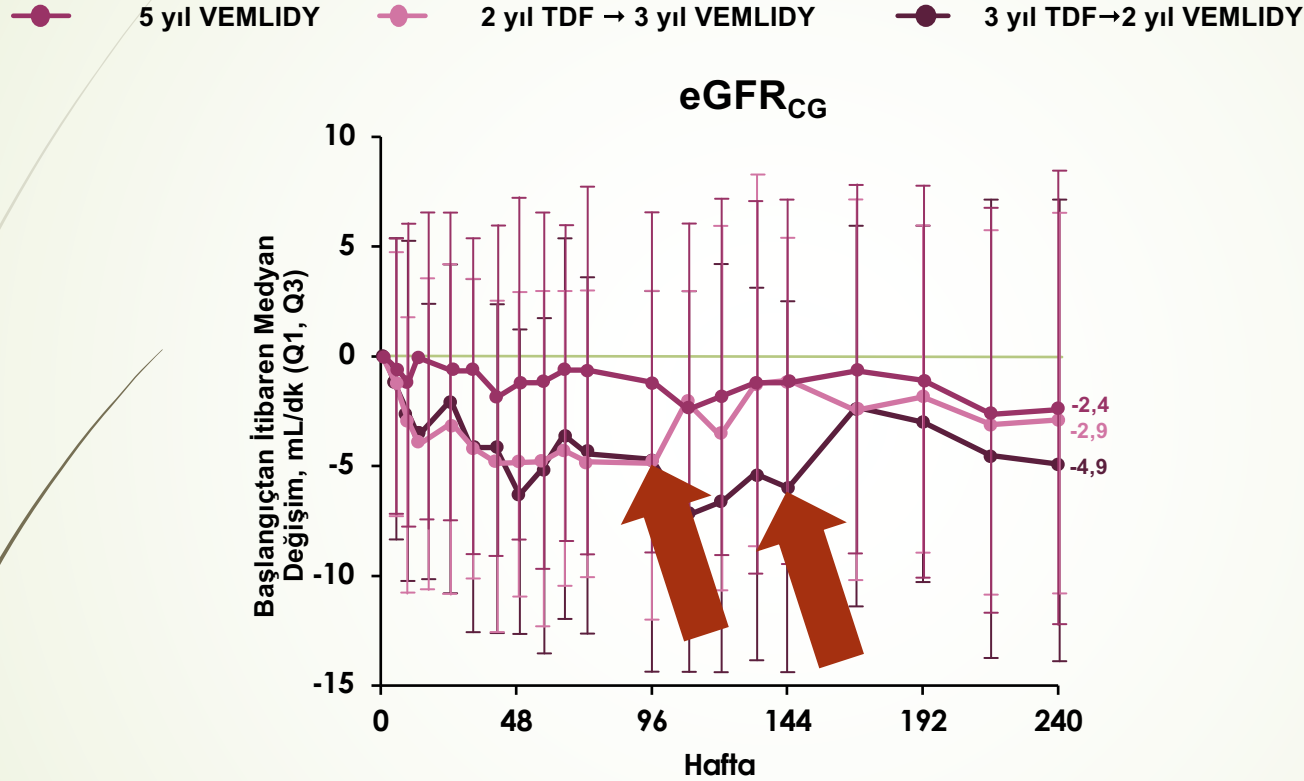
Viral Baskılama Oranları Aynı



TDF ve TAF alan hastalarda benzer viral baskılama oranlarına ulaşılmıştır

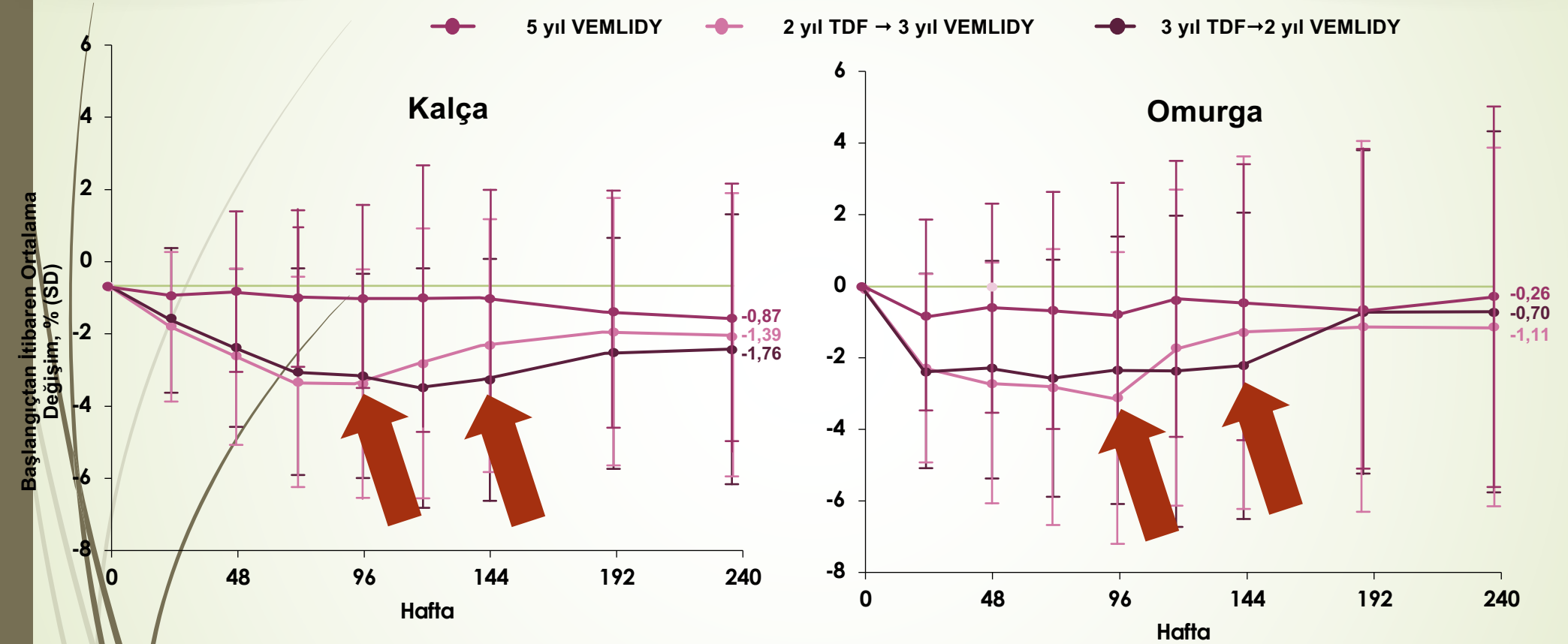
* ≤ 35 U/L erkeklerde ve ≤ 25 U/L kadınlarda
AE, açık etiketli
Tüm sonuçlar eksik=dışarıda bırakılmış
Chan HLY, et al. AASLD 2020: 803

5 Yıllık Sürede Renal Parametrelerdeki Değişimler



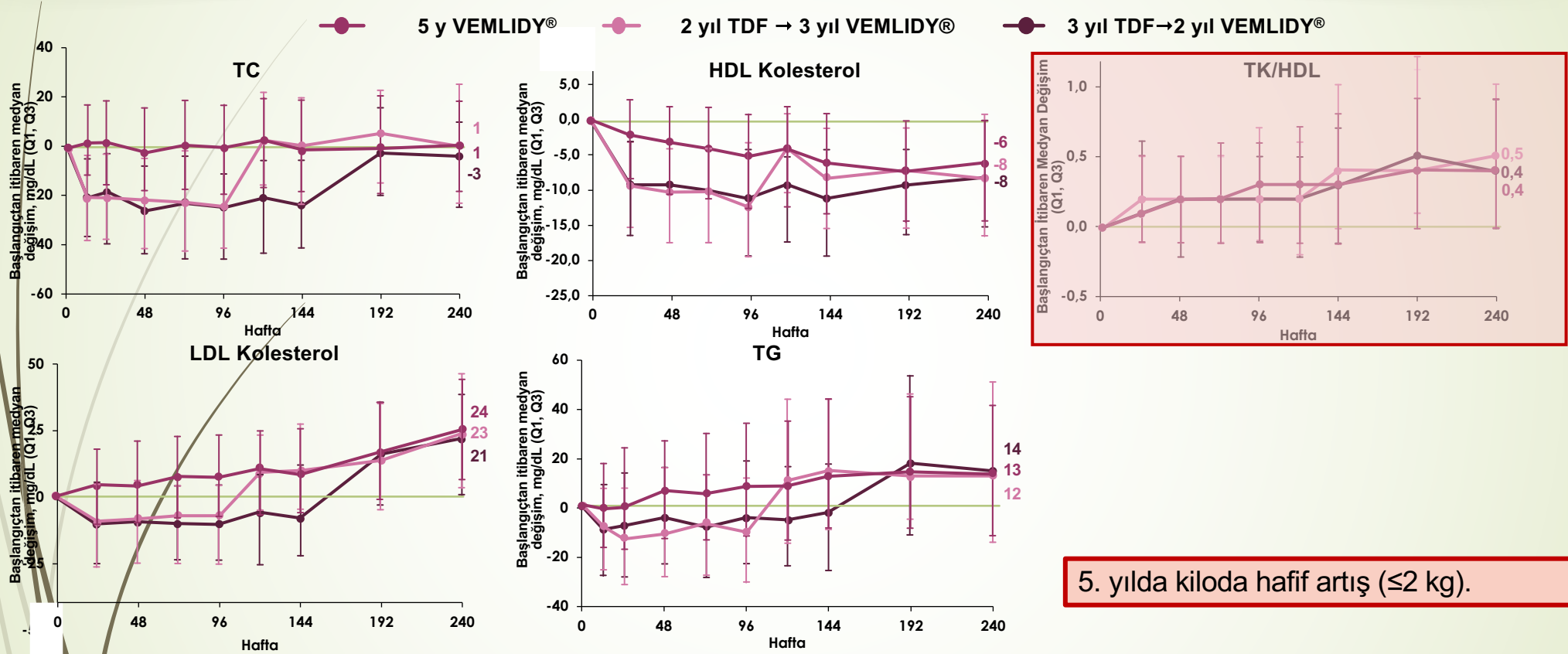
eGFR_{CG}'da en az etkilenme 5 yıldır aralıksız Vemlidy kullanan hastalarda görülmüştür;
TDF'ten VEMLIDY'ye geçiş sonrası böbrek fonksiyonlarında düzelme olmuştur

5 Yıllık Sürede Kalça ve Omurga KMY'sindeki Değişimler



VEMLIDY ile tedavi edilen hastalarda kalça ve omurga Kemik mineral yoğunluğu stabil kalmış
TDF tedavisi sırasında görülen azalmalar, VEMLIDY'ye geçiş sonrası düzelme gözleniyor

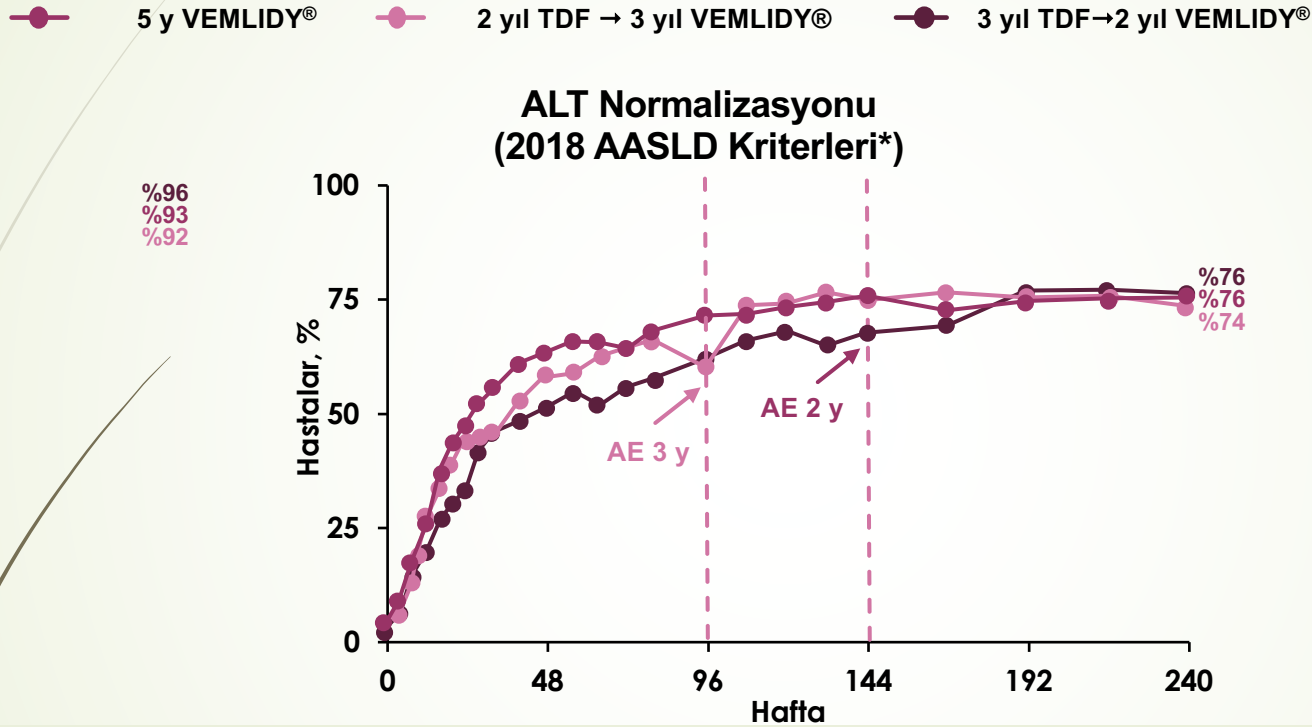
Uzun Dönemde Lipid Değişikleri 5 Yıllık Veriler



5. yılda kiloda hafif artış (≤ 2 kg).

Ateroskleroz açısından önemli takip parametresi olan TK/HDL oranında değişiklik yok.

5 Yıllık Sürede ALT Normalizasyonu

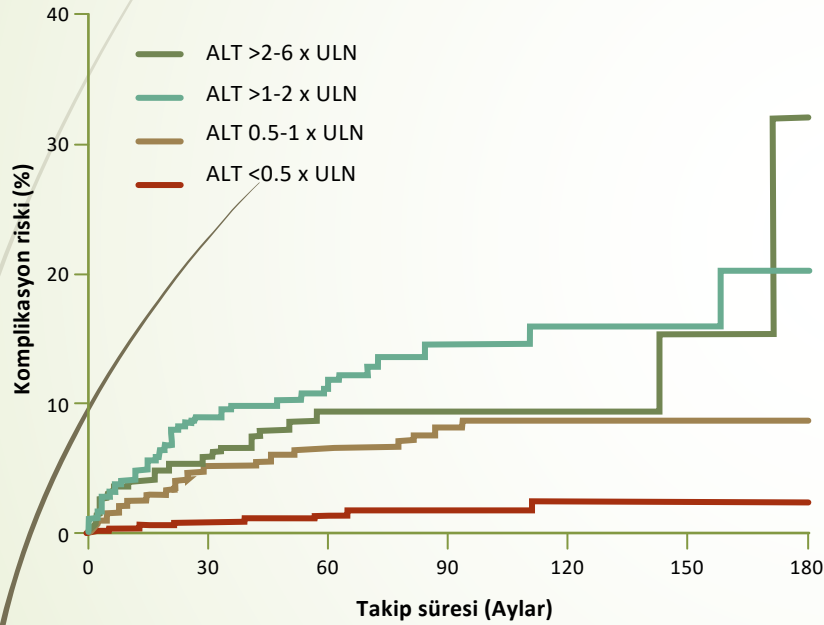


Tüm gruplarda yüksek viral baskılama oranlarına ulaşılmış ve bu oranlar korunmuştur
VEMLIDY®'yle ALT normalizasyon oranları yüksektir ve TDF'ten VEMLIDY®'ye geçiş sonrası oranlar artmıştır

Mekanizması bilinmese de
TAF ile daha fazla gerçekleşen ALT
normalizasyonu hastalara ne kazandırır?

Farklı ALT seviyelerine göre komplikasyon gelişiminin kümülatif riski

3,233 HBV hastasının ortalama 47 ay takip sonuçlarının değerlendirilmesi
(komplikasyonlar: asit, özefagus varisleri, ensefalopati ve HCC)



Hasta sayısı>							
ALT <0.5xULN	714	413	283	204	110	55	13
ALT 0.5-1xULN	1006	472	281	176	85	44	12
ALT >1-2xULN	737	284	147	75	40	21	4
ALT >2-6xULN	479	230	113	63	35	17	3

ALT seviyeleri normalin üst limitinden 1-2 kat fazla olan hastalarda, komplikasyon gelişme riski yüksektir

Tedavi Başladınız/Tedavimi Değiştirdiniz Kilo Aldım?



Mallon PWG et al. *Journal of the International AIDS Society* 2021, 24:e25702
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jia2.25702/full> | <https://doi.org/10.1002/jia2.25702>



RESEARCH ARTICLE

Weight gain before and after switch from TDF to TAF in a U.S. cohort study

Patrick WG Mallon^{1,2} , Laurence Brunet^{3,8} , Ricky K Hsu^{4,5}, Jennifer S Fusco³ , Karam C Mounzer⁶, Girish Prajapati⁷, Andrew P Beyer⁷, Michael B Wohlfeiler⁸ and Gregory P Fusco³

[†]Corresponding author: Laurence Brunet, 4819 Emperor Blvd, Suite 400, Durham, North Carolina 27703, USA. Tel: +919-827-0010. (laurence.brunet@epivdian.com)

Abstract

Introduction: Although weight gain has been reported with the use of integrase strand transfer inhibitors (INSTI), concurrent use of tenofovir alafenamide (TAF) has been implicated in recent studies. This study examined weight changes in people living with HIV (PLWH) who switched from tenofovir disoproxil fumarate (TDF) to TAF, to clarify the relative contribution to weight gain of core agents versus TDF to TAF switch.

Methods: Antiretroviral-experienced, virologically suppressed PLWH in the U.S. OPERA cohort were included if they switched from TDF to TAF (5NOV2015-28FEB2019) and either maintained all other antiretrovirals or switched from a non-INSTI to an INSTI. Linear mixed models were used to assess weight changes before/after the switch to TAF (restricted cubic splines on time) and rates of change over time (linear splines on time, based on the shape of the weight change curves). Changes in weight on TDF or TAF were assessed among those who maintained other antiretrovirals (overall, by core class), and those who maintained an INSTI or switched to an INSTI (by core agent). All models were adjusted for age, sex, race, (age-sex, race-sex interactions), BMI, CD4 cell count, endocrine disorders and concurrent medications that could affect weight.

Results: A total of 6908 PLWH were included, with 5479 maintaining all other antiretrovirals (boosted protease inhibitor: 746, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor: 1452, INSTI: 3281) and 1429 switching from a non-INSTI to an INSTI (elvitegravir/cobicistat: 1120, dolutegravir: 174, bictegravir: 129). In adjusted models, modest weight gain was observed over time on TDF for most (0.24 to 0.71 kg/year); raltegravir was the exception with weight loss. Switching to TAF was associated with early, pronounced weight gain for all (1.80 to 4.47 kg/year). This effect with TAF switch was observed both in PLWH maintaining other antiretrovirals and those switching to an INSTI, regardless of which INSTI agent was used. Weight gain tended to slow down or plateau approximately nine months after switch to TAF.

Conclusions: In this large, diverse U.S. cohort of PLWH, switching from TDF to TAF was associated with pronounced weight gain immediately after switch, regardless of the core class or core agent, suggesting an independent effect of TAF on weight gain.

Keywords: antiretroviral therapy; Cohort; integrase strand transfer inhibitor; tenofovir disoproxil fumarate; tenofovir alafenamide; weight gain

2021 yılında HIV (+) 6908 hastada TDF'ten

TAF'a geçiş öncesi ve sonrası kilo değişikliği araştırılmış

Hastalarda HAART rejimindeki diğer

ajanlardan bağımsız TAF'a geçiş ile

ilişkilendirilen kilo artışı olduğu, yaklaşık 9 ay

sonra artışın plato çizmeye başladığı bildirilmiş

Bu kilo artışının uzun vadedeki etkileri

araştırılmalı

Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık Riski Karşılaştırılması TAF / TDF

AASLD 2021

Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Profile of Tenofovir Alafenamide vs Tenofovir Disoproxil Fumarate in Chronic HBV Patients Treated for 2 Years

Scott K. Fung,¹ Sang Hoon Ahn,² Chi-Yi Chen,³ Magdy Elkhatab,⁴ Hie-Won L. Hann,⁵ Maciej S. Jablowski,⁶ Yoon Jun Kim,⁷ Cihan Yurdaydin,⁸ Cheng-Yuan Peng,⁹ Tuan Nguyen,¹⁰ Hiroshi Yatsuhashi,¹¹ Tetsuro Inokuma,¹² Susanna K. Tan,¹³ John F. Flaherty,¹⁴ Hongyuan Wang,¹⁵ Anu O. Osinusi,¹⁶ Lauren Temme,¹⁷ Ernie Lum,¹⁸ Kelly Lam,¹⁹ Dzhamal Abdurakhmanov,²⁰ Young-Suk Lim,²¹ Maria Buti²²

¹University of Toronto, Toronto, Canada; ²Seoul National University, Seoul, Republic of Korea; ³Sichuan Medical Foundation, China; ⁴Chonnam National University, Gwangju, South Korea; ⁵Chonnam National University, Gwangju, South Korea; ⁶Chonnam National University, Gwangju, South Korea; ⁷Chonnam National University, Gwangju, South Korea; ⁸Chonnam National University, Gwangju, South Korea; ⁹Chonnam National University, Gwangju, South Korea; ¹⁰Chonnam National University, Gwangju, South Korea; ¹¹Chonnam National University, Gwangju, South Korea; ¹²Chonnam National University, Gwangju, South Korea; ¹³Chonnam National University, Gwangju, South Korea; ¹⁴Chonnam National University, Gwangju, South Korea; ¹⁵Chonnam National University, Gwangju, South Korea; ¹⁶Chonnam National University, Gwangju, South Korea; ¹⁷Chonnam National University, Gwangju, South Korea; ¹⁸Chonnam National University, Gwangju, South Korea; ¹⁹Chonnam National University, Gwangju, South Korea; ²⁰Chonnam National University, Gwangju, South Korea; ²¹Chonnam National University, Gwangju, South Korea; ²²Chonnam National University, Gwangju, South Korea

<https://www.acc.org/ASCVDApp>

KV ölüm, nonfatal MI,
Fatal ve nonfatal inme

Tahmini 10 yıllık ASCVD Risk:

- Düşük < % 5
- Borderline % 5-7.5
- Orta % 7.5-20
- Yüksek ≥ % 20

Parametreler:

Yaş
Cins
İrk
T Kol
HDL Kol
Sistolik TA
AntiHT if ilaç
DM
Aktif sigara

TAF/TDF: Lipidler ve kardiyovasküler risk etkisi (ASCVD)

Faz 3 Çalışmalar: 108 ve 110

10 yıllık ASCVD Risk (%)- Bazal ve 96. hafta

Median	TAF n=412	TDF n=228	TAF vs TDF <i>p</i>
Bazal	2.1 (1.0, 4.4)	2.6 (1.1, 5.4)	0.07
Değişiklik bazale göre (%):			
24. Hafta	0.2 (-0.1, 0.8)	0.1 (-0.1, 0.8)	0.29
48. Hafta	0.3 (0, 0.9)	0.1 (-0.2, 0.8)	0.003
96. Hafta	0.5 (0.2, 1.5)	0.5 (0.1, 1.4)	0.13

Kardiyovasküler risk bazal, 24. ve 96. haftada TAF vs TDF benzer
Risk kategorilerindeki (orta → Yüksek) değişiklikler TAF vs TDF benzer

SONUÇ

Kronik Hepatit B de Tedavi ajanı seçerken hastalar tek tek ve ayrıntılı olarak değerlendirmelidir

Belirlenmiş takip kriterlerine göre hastalar tedavi yanıtı ve yan etkiler açısından yakından izlenmelidir.

TDF ile yan etki gelişen hastaların tedavisi hızla ve tercihen TAF a değiştirilmeli

Yeni tedavi başlanacak hastalarda TDF yerine TAF'ı tercih edilmek işimizi kolaylaştıracaktır



Vemlidy®
25 mg
Film Kaplı Tablet
Tenofovir alafenamid
30 film kaplı tablet

GILEAD

YERLİ ÜRETİMLE

ŞİMDİ VEMLIDY® ZAMANI!^{1,2}

Değerli Hekimimiz,
VEMLIDY® artık Türkiye’de üretilmeye başladı!^{1,2}
Yerli üretime geçmemizin yarattığı mutluluğu ve heyecanı sizinle paylaşmaktan sevinç duyuyoruz.

Referanslar: 1. VEMLIDY®, Kullanma Talimatı, 19 Nisan 2021. 2. VEMLIDY®, Kısa Ürün Bilgisi, 19 Nisan 2021.

GILEAD

*Bu ilaç ek ilaveye tabidir. Bu ilağın yeni güvenlik ve bilgilendirme hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM’a bildirmeleri beklenmektedir. Herhangi bir şüpheli advers reaksiyon olursa Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)’ne (www.titck.gov.tr; E-posta: tufam@titck.gov.tr; Tel: 0800 314 00 08; Faks: 0312 218 35 99) ve/veya firmamıza (turkey.safety@gilead.com) bildirilmesi gerekmektedir.

Vemlidy®
tenofovir alafenamide

▼ Bu ilaç ek ilaveye tabidir. Bu ilağın yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM’a bildirmeleri beklenmektedir. Herhangi bir şüpheli advers reaksiyon olması halinde Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)’ne (www.titck.gov.tr; E-posta: tufam@titck.gov.tr; Tel: 0800 314 00 08; Faks: 0312 218 35 99) ve/veya firmamıza (turkey.safety@gilead.com) bildirilmesi gerekmektedir.