

HBV DNA < 2000 olan kronik infeksiyonlu hepatit B hastasında tedavi yaklaşımı: Düşük viral yüklü zor olgum

Dr. Emine TÜRKOĞLU-YILMAZ

KLİMİK 2023



HBV epidemiyolojisi

- DSÖ verilerine göre, 2019 yılında;
- - 296 milyon kişinin HBV ile kronik infekte olduğu
- - 1,5 milyon yeni infekte vakanın eklendiđi
- - HBV' ye bađlı siroz ve HCC nedeniyle ~ 820.000 ölüm meydana geldiđi tahmin edilmektedir.



HBV tedavi hedefleri

- Kronik HBV' de tedavinin temel amacı, hastalığın ilerlemesini ve dolayısıyla HCC gelişimini önleyerek sağkalımı ve yaşam kalitesini iyileştirmektir.
- Antiviral tedavinin ek hedefleri, anneden çocuğa bulaşmayı, hepatit B reaktivasyonunu ve HBV ile ilişkili ekstrahepatik belirtileri önlemek ve tedavi etmektir.



HBV tedavi endikasyonları

- HBeAg pozitif/ negatif, HBV DNA >2000 IU/mL, ALT >NÜS olan ve/veya en az orta derecede karaciğer nekroinflamasyon veya fibroz varlığı
- ALT seviyesine bakılmaksızın saptanabilir HBV-DNA seviyesi olan kompanse /dekompanse sirotik hastalar
- Fibroz skoruna bakılmaksızın HBV DNA >20,000 IU/mL ve ALT >2xNÜS ise HBeAg pozitif olan hastalar,
- Sürekli normal ALT ve yüksek HBV DNA seviyeleri olan 30 yaş üzeri HBeAg pozitif hastalara KC histolojisine bakılmaksızın tedavi başlanabilir
- Ailede HCC/siroz olan veya ekstrahepatik belirtileri bulunan hastalar standart tedavi endikasyonları olmasa da tedavi edilebilirler



OLGU-1

- MD, 63, erkek hasta
- **Yakınma:** karın ağrısı, ağrı sağ kadranlara lokalize
- 1 haftadır ağrıya eşlik eden ateş yüksekliği, titreme, terleme, iştahsızlık +
- **Özgeçmiş;** ek hastalık ø operasyon öyküsü ø yakın zamanda ÜSYE nedeniyle amk klv kullanımı +
- **FM:** Hipotansif, Ateş:39,3 °C
- Bilinci açık oryante , genel durum orta
- Batın rahat, sağda minimal hassasiyet, defans rebound yok



OLGU-1

- **LAB:**

- WBC:5,3 HB:12,2 **PLT:83 BİN**

- **CRP:182 PROC:5,73** NA:130 K:4,65 KRE:0,83

- **ALT:161 AST:421** T.BİL:1,06 D.BİL:0,77 ALP:227 GGT:158 AMİLAZ:105 LİPAZ:85
INR:1,3

- **Radyolojik inceleme: Safra kesesi** lümeni içerisinde milimetrik boyutlu **taş**

- Karaciğer 18 cm

- Batın içi **serbest sıvı** ø

- Pelvik girim düzeyinde mezenter vasküler yapılarda girdap görünümü+ (**Internal herniasyon?**)



OLGU-1

- Hasta **internal herniasyon?** öntanısı ile genel cerrahi kliniğine yatırılıyor.
- Kolesistit ön tanısı ile levofloksasin + metronidazol başlanıyor.
- Yapılan ek tetkiklerde;
- **HBsAg+, anti HBs-,** anti-HCV negatif saptanıyor.
- Hasta **10 yıl önce** HBsAg pozitifliği saptandığını ancak düzenli takip olmadığını belirtiyor.
- Anti-Hbe+ anti HBc IgG+ saptanıyor.
- 2015 HBV DNA: 83 IU/ml, **2019** dış merkez **HBV DNA-**



OLGU-1

- Öyküsü derinleştirildiğinde;
- Köyde yaşama+ küçükbaş hayvancılık+
- Hayvanlarda yavru atma hast +, hayvanlara korunmasız doğum yaptırma öyküsü+
- **RB(+), Wright 1/320(+), Kan kx→ *Brucella spp.***
- Karın ağrısında azalma+ kontrol BT si herniasyon olarak değerlendirilmiyor.
- İnfeksiyon hast kliniğine devir+
- Siprofloksasin + doksisiklin
- **HBV DNA 38** IU/ml
- Child pugh:6
- FIB4: 574.52-→ISHAK 4-6
- **TAF** başlandı.



OLGU-2

- 33, kadın hasta
- 2013 yılında preop HBsAg pozitifliği saptanıyor.
- Mide bulantısı ve halsizlik yakınması var.
- Anne baba akraba evliliği
- 17 yaşındaki **bir akrabası HCC** nedeni ile ex
- Babasının dayısı **kc transplantasyonu** +
- Dayısı erişkin dönemde sarılık geçirmiş.
- **HBsAg+** anti-Hbe+ anti HDV- anti HCV- anti HIV-
- İzlemede **ALT dalgalı** → 26-54 **HBV DNA 23-75 IU/ml**



OLGU-2

- ANA + gastroya yönlendirildi... diğer otoantikörleri negatif... otoimmün hepatit düşünülmedi.
- Hasta obez....USG: Grade 1 hepatosteatoz... Yağlı kc?...Diyetisyene yönlendirildi. Kilo vermesine rağmen ALT dalgalı...
- Okült HCV açısından HCV RNA çalışıldı → negatif
- Kc bx planlandı → **F:2/6** HAI:5/18
- Endikasyon dışı ilaç kullanım başvurusu
- İzlemin 2. yılında **TDF** başlandı
- 1. ay ALT 41 HBV DNA-
- 6. ay **ALT 30** HBV DNA-
- 12. ay **ALT 28** HBV DNA-



Düşük viral yük-kc hasarı ilişkisi

- Düşük HBV-DNA düzeyleri kc hasarının olmadığı göstergesi değildir
- İnaktif HBV taşıyıcılarının karaciğer dokularındaki patolojik süreçlerin ilerleme gösterebileceği ve hatta bazılarının ileri fibroz veya HCC' ye ilerleyebileceği öne sürülmüştür
- Serum HBV DNA sı negatif sirotik olguların hepatositlerinde HBV DNA varlığı gösterilmiştir
- Dekompanse sirotik hastalarda normal ALT ve düşük HBV DNA düzeylerine rağmen portal inflamasyonun önemli düzeyde devam ettiği gösterilmiştir



Düşük viral yüklü non-sirotik hasta

- Siroz bulgusu olmayan 2688 Tayvanlı HBsAg-pozitif hasta ortalama 14.7 yıl boyunca takip edilmiş.
- **HCC Prevalans %7.1 (n=191)**
- **HBV DNA<2000 olup HCC gelişen; %2,6 (n=29/1087)**
- HCC tahmininde; cinsiyet, yaş, ALT, HbeAg, genotip ve HBV DNA düzeyleri anlamlı...
- Ancak HBV DNA<2000 IU/l olgularda ise DNA dan bağımsız şekilde;
- -HCC riskini belirleyen faktörler; cinsiyet, yaş, ALT ve **HBsAg (>1000 IU/mL)**



Düşük viral yüklü kompanse sirotik hasta

- HBV ile ilişkili kompanse sirozu olan 385 retrospektif bir kohort, HCC açısından medyan 5.6 yıl takip edilmiş
- HBV-DNA <2.000 IU/mL, tedavi naiv, kompanse siroz hastası
- HBV DNA <12 IU/mL → n=117, %30
- HBV DNA <12-1,999 IU/mL → n=286, %70

- Kore'deki geri ödeme politikasına uygun şekilde izlemde DNA>2000 IU/ml olan ve ALT yüksekliği saptananlara antiviral tedavi başlanmış



Düşük viral yüklü kompanse sirotik hasta

- 37 (%9.6) hastada HCC gelişmiş
- HCC gelişenlerde; AST, AFP ve saptanabilir HBV DNA düzeyi daha fazla
- Takipte 126 hastada HBV DNA'da (>2000 IU/ml) yükselme
- 77 hastada + ALT yüksekliği → antiviral tedavi
- Antiviral başlanmayan hastalarda 5 yıllık kümülatif HCC insidans oranları;
- HBV DNA'sı saptanamayanlarda(<12 IU/mL); %1.4
- **HBV DNA düşük olanlarda; %8.8**
- HBV DNA yüksekliği olanlarda; %13.3
- **Antiviral alan hastalarda 5 yıllık kümülatif HCC insidans oranı %5,9**
- Antiviral tedavi süresinin uzaması ve virolojik yanıt alınması daha düşük HCC riski ile ilişkili



SIROZLU HASTADA REHBER ÖNERİLERİ

▪ EASL

- ALT seviyesine bakılmaksızın saptanabilir HBV DNA seviyesi olan tüm kompanse /dekompanse sirotik hastalar tedavi edilmeli

▪ AASLD

- ALT seviyesine bakılmaksızın saptanabilir HBV DNA seviyesi olan tüm kompanse sirotik hastalar tedavi edilmeli
- ALT, HBeAg ve HBV DNA seviyelerine bakılmaksızın tüm dekompanse sirotik hastalar tedavi edilmeli

▪ APASL

- ALT seviyesine bakılmaksızın saptanabilir HBV DNA seviyesi olan tüm dekompanse sirotik hastalar tedavi edilmeli
- ALT seviyesine bakılmaksızın HBV DNA >2000 IU/ ml olan tüm kompanse sirotik hastalar tedavi edilmeli



AILEDE HCC/SIROZLU OLAN HASTADA REHBER ÖNERİLERİ

▪ EASL

- Standart tedavi endikasyonları olmasa da tedavi edilebilirler

▪ AASLD

- Standart tedavi endikasyonları olmasa da tedavi edilebilirler

▪ APASL

- Standart tedavi endikasyonları yoksa biyopsi yapılmalı, anlamlı fibroz ya da orta-ciddi inflamasyon varsa tedavi edilmeli



OLGU-3

- 37 yaş kadın hasta,
- **Yakınma:** purpura ve artralji
- Serum kriyoglobulin düzeyi %78
- C4↓, RF+
- Renal fonk normal,
- Nörolojik bulgu ø
- **Tanı:** tip 2 miks kriyoglobulinemi
- Anti HCV (-) HCV RNA (-)
- Anti HIV (-)
- **ALT normal**
- **HBsAg (+),**
- Anti-HBsAg (-),
- Anti-HBcAg IgG (+),
- Anti-HBcAg IgM (-),
- HBeAg (-),
- **anti-HBe (+);**
- **HBV-DNA 527 IU/ml**



OLGU-3

- **Akış sitometrisinde**, κ -zinciri ile ilişkili VH1-69 geni tarafından kodlanan bir monoklonal B hücresi popülasyonu ortaya çıkmış.
- Bu VH1-69pos B hücreleri, normal bireylerde dolaşımdaki B hücrelerinin %6'dan daha azını (< 18 hücre/ μ L) oluştururken;
- Bu hastada B hücrelerinin %88'ini (537 hücre/ μ L) oluşturuyordu
- **Hastaya entekavir tedavisi başlandı.**
- 6 ay kontrolünde HBV-DNA (-),
- Purpura düzelmiş
- Kriyokrit %16'ya düşmüş
- C4 seviyeleri ve RF sabit
- Dolaşımdaki VH1-69pos B hücrelerinin mutlak sayısı 44/ μ l'ye düşmüş



HBV İLİSKİLİ EKSTRAHEPATİK BULGULAR

- HBV primer hepatotropik bir virus olmakla birlikte, meydana getirdiği kronik infeksiyonun bazı ekstrahepatik bulgular ile arasındaki ilişki giderek artan kanıtlarla desteklenmektedir.
- HBV ile infekte hastaların %20'sinde ekstrahepatik bulgular geliřebilir.

Table 1. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis B.

Reported Condition
Mixed cryoglobulinemia vasculitis
Serum sickness-like syndrome
Non-rheumatoid arthritis
Rheumatoid arthritis
Panarteritis nodosa
Glomerulopathies
Non-Hodgkin Lymphoma



HBV İLİSKİLİ EKSTRAHEPATİK BULGULAR

- Ekstrahepatik organ tutulumunda patogenezi tartışmalı olmakla birlikte temelde üç mekanizma üzerinde durulmaktadır
 - i. Deri, kas, eklem, böbrek gibi organlarda viral antijen kaynaklı immün komplekslerin birikmesi
 - ii. HBV' nin indüklediği otoantikörlerin doku antijenleri ile reaksiyonu
 - iii. Direkt viral reaksiyon



HBV İLİSKİLİ EKSTRAHEPATİK BULGULAR

- **Kriyoglobulinemi**
- Kronik HBV infeksiyonu olan hastalarda tip II ve tip III miks kriyoglobulinemi görülebilir.
- HBV ile ilişkili kriyoglobulinemi prevalansı %0 - %15
- Klinik olarak, ülseratif deri lezyonları, artralji ve halsizlik ile birlikte veya bunlar olmadan uzun süreli purpura ile kendini gösterebilir.
- Sicca sendromu, Raynaud fenomeni, böbrek ve nörolojik komplikasyonlarla da ilişkili olabilir.
- Nefrit mevcut olduğunda, klinik seyir hızla ölümcül olabilir.
- Kronik HBV infeksiyonunun oral antiviraller ile etkili tedavisi genellikle kriyoglobulineminin klinik ve serolojik olarak çözülmesini sağlar
- PegIFNa bazı immün aracılı ekstrahepatik bulguları kötüleştirebileceğinden önerilmemekte



OLGU-4

- 73 yaş erkek hasta,
- 24 şubat 2009
- IV ilaç bağımlılığı tedavisi için yatırılıyor.
- Özg: 2002' de özefagus Ca nedeniyle endoskopik mukozal rezeksiyon
- KT ø
- 2004' te kolelitiiazis nedeniyle kolesis tektomi
- Yeni tanı DM
- HBsAg (-) (anti-HBs ve anti HBc IgG bilinmiyor)
- 3 eylül 2012
- özefagus Ca nedeniyle yeni bir op planlanıyor
- **HBsAg (+) [düşük titre: 1.5 COI]**
- **HBV DNA: 158 kopya/ml**
- Kr kc hast bulgusu ø
- Hasta opere ediliyor. **KT planlanmıyor**



OLGU-4

- 6 aralık 2012
- AST: 14 IU/L), ALT:11 IU/L
- HBsAg (+) [titre: 9.9 COI]
- **HBV DNA:125.000 kopya/ml**
- Genotip B
- Anti-HBc IgM (-)
- Anti-HBc total (+)
- Anti HDV (+)
- HDV DNA (-)
- **Okult HBV reaktivasyonu???**
- Entekavir 0,5 mg tb PO
- 6 Ocak 2013
- HBV DNA: 398 kopya/ml
- Sisplatin ve flourourasil KT başlanıyor
- 17 Şubat 2013
- Genel durum bzk nedeniyle ex...





EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection[☆]

European Association for the Study of the Liver*

Phase 5: HBsAg-negative phase is characterised by serum negative HBsAg and positive antibodies to HBcAg (anti-HBc), with or without detectable antibodies to HBsAg (anti-HBs). This phase is also known as "occult HBV infection".

of HBsAg can be detected for detection and usually HBV DNA. HBsAg loss is minimal risk of reactivation on treatment. HBsAg loss, relapse should be monitored. reactivation

Serumda HBsAg negatifliği ve anti Hbc pozitifliği ile karakterize faz:
okult HBV olarak tanımlanmakta
İmmünsüpresyon halinde HBV reaktivasyon riski!!!
İmmünsüpresif ilaçlar dışında; yaş, malignite, DM, ateroskleroz, malnutrisyon da immünsüpresyon yaratabilir!!!

Case and Review

Hepatic Failure by Spontaneous Reactivation of Hepatitis B Virus without a Trigger Factor in a Patient with Anti-HBs

Doh Hyung Kim Seok Bae Kim

Department of Internal Medicine, Dankook University College of Medicine, Cheonan, South Korea

If the patient is HBsAg negative/anti-HBs positive, the possibility of HBV reactivation without trigger factors such as immunosuppressive therapy, disease with immunocompro-

orted in the world after 9 months of treatment. HBsAg was detected at 10⁵ copies/mL. The patient was treated with entecavir.

tumor), arterio-venous malformation, factors causing liver failure. The patient was 5 years previously diagnosed because it was evidence of diabetes old age (82



OLGU-5

- 32 yaş kadın hasta
- 7 yıl önce HBsAg poz saptanmış. Dış merkezde lamivudin başlanmış.
- 1,5 yıl kullandıktan sonra TDF' e geçilmiş.
- 4,5 yıldır TDF kullanıyor.
- Takiplerine polikliniğimizde devam etmek istiyor.
- Özg: Anne ve diğer kardeşler HBsAg+
- Lab: tedavi öncesi F:2 HAİ:6
- 4 yıldır HBV DNA negatif
- Bizdeki tetkiklerde HBsAg+ Anti-Hbe + ALT: 16 HBV DNA-



OLGU-5

- 3 ayda bir düzenli takibe gelen bir hasta
- TDF tedavisi 6. yılında kesildi.
- Araya pandemi girmesi nedeniyle tedaviyi kestikten 20 ay sonra kontrole geliyor
- HBsAg+ Anti-Hbe + ALT: 16 HBV DNA: 1200 IU/ml
- KCFT normal olduğu için 6 ay sonra kontrol önerildi
- 6 ay sonra:
- ALT: 15 HBV DNA: negatif



KRONİK HBV TEDAVİ SONLANIM KRİTERLERİ

Non sirotik HBeAg pozitif hastalarda HBeAg serokonversiyonu sağlandıktan sonra 1 yıl daha tedaviye devam edilip tedavi kesilebilir

Non sirotik HBeAg negatif hastalarda, yakın takip şartıyla, HBsAg kaybı sağlanmış ve HBV DNA 2-3 yıldır saptanamaz düzeyde ise tedavi kesilebilir

Tedavi kesimi için ideal olan hem HBeAg pozitif hem de negatif hastalarda HBsAg kaybı ve anti-HBs gelişmesi

Sirotik hastalarda tedavinin kesilmesi önerilmemekte

EASL 2017 [5]

AASLD 2018 [4]

APASL 2015 [7]

HEPATOLOGY

SPECIAL ARTICLE | HEPATOLOGY, VOL. 71, NO. 3, 2020

AASLD

Guidance for Design and Endpoints of Clinical Trials in Chronic Hepatitis B—Report From the 2019 EASL-AASLD HBV Treatment Endpoints Conference

Markus Cornberg^{1,2}, Anna Suk-Fong Lok,³ Norah A. Terrault^{4,5}, and Fabien Zoulim^{6,7}, the 2019 EASL-AASLD HBV Treatment Endpoints Conference Faculty



TEŞEKKÜRLER...

