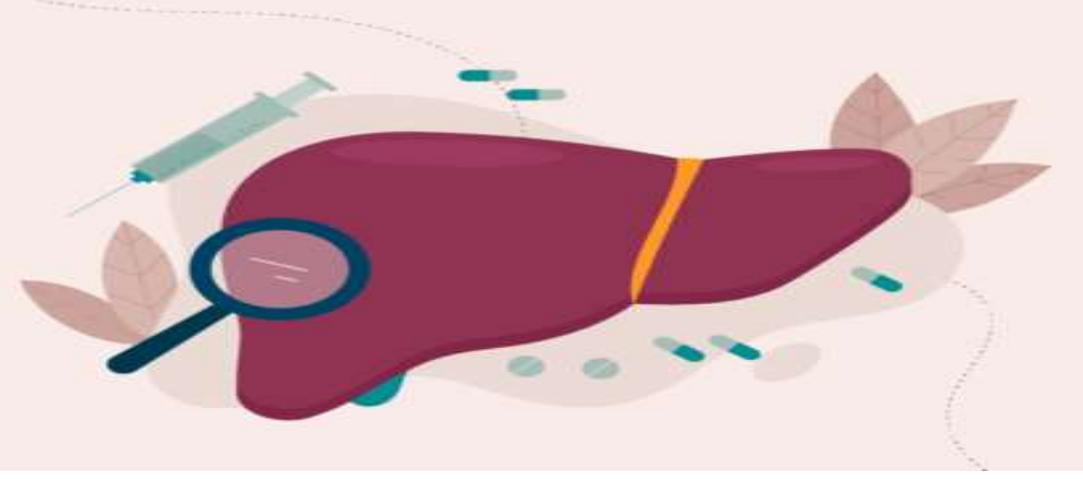


KLİMİK HEPATİT AKADEMİSİ 2026

13-15 ŞUBAT 2026
Adalya Elite Lara / Antalya

 **VHÇG** KLİMİK DERNEĞİ VIRAL
HEPATİT ÇALIŞMA GRUBU



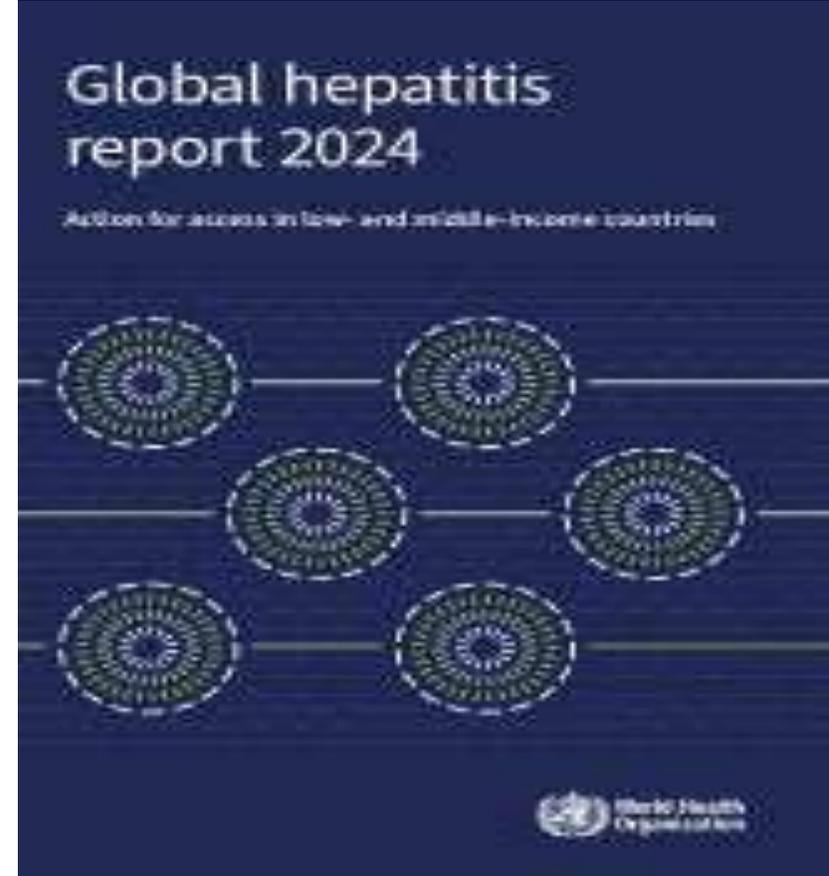
HBV İnfeksiyonunda Uzun Dönem Yan Etkilerin Yönetimi (Hiperlipidemi-Osteoporoz)

Prof.Dr.Onur KAYA

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD



- Kronik Hepatit B
 - 254 milyon
 - 1.08 milyon/yıl ölüm
- Siroz
- Hepatoselluler karsinom
- Bu komplikasyonlarla yaşam süresi kısalmakta
- Tedavi önemli
- Tedavi başladığımız hastaların yaşları ilerledi



OLGU 1

- 41 yaş E hasta Zabıta memuru
- Ekim 2017'de bir dış merkeze uzun süredir olan yorgunluk şikayeti ile başvuruyor
- Yaptırdığı tetkiklerde HBsAg+ saptanıyor
- Ek hastalık yok, Sigara ve alkol kullanmıyor
- Ailede ağabeyinde HBsAg +

OLGU 1

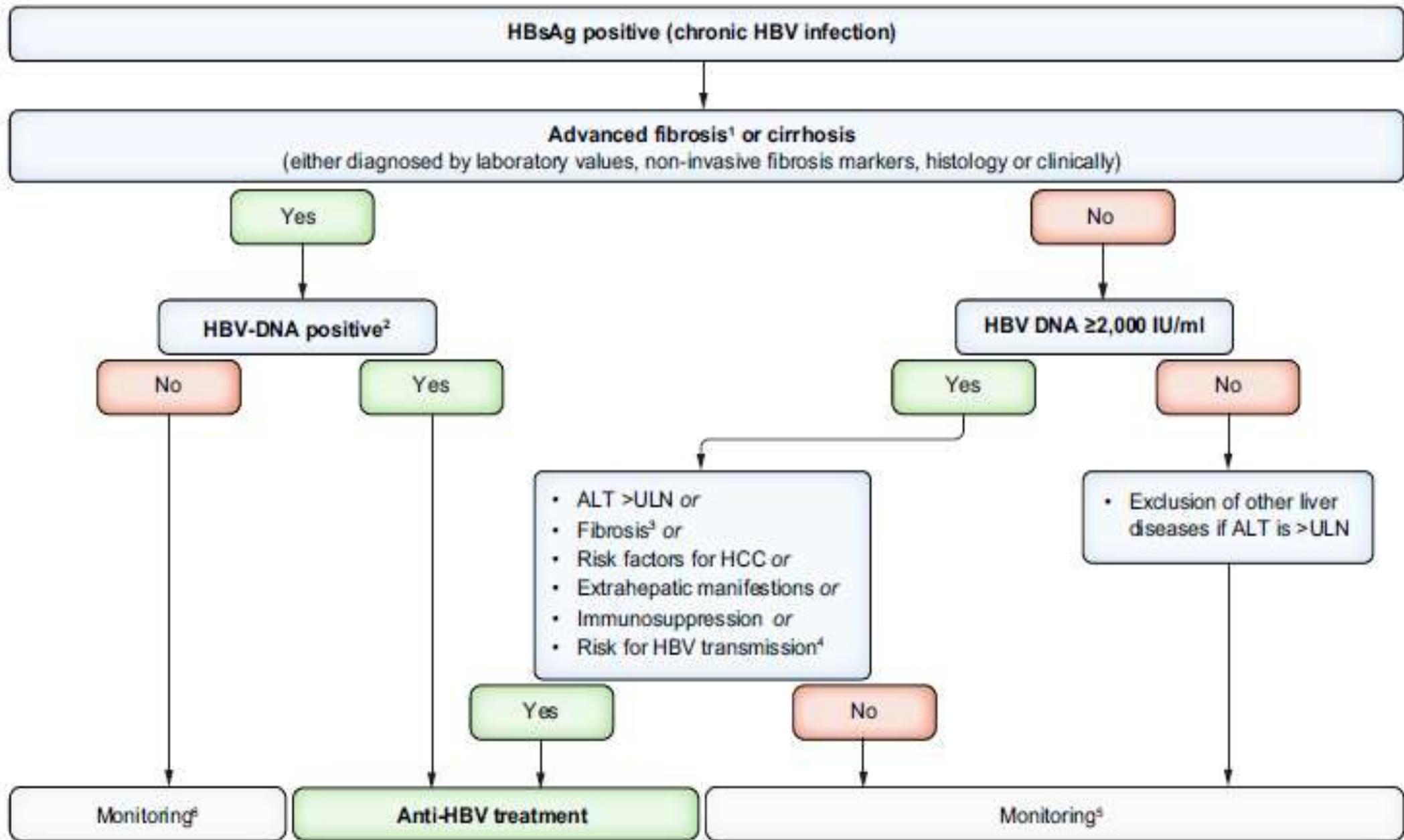
- Ekim 2017 tarihli laboratuvar deęerleri:
 - **ALT: 107** **AST: 44** Krea: 0.8
 - INR: 0.9 AFP: 1.6
 - HBsAg:+ HBeAg:- Anti Hbe: + anti-HBs:- anti-HCV: - anti-HIV:-
 - HBV-DNA: **2.362.544** IU/mL
- Batın USG: Normal
- Kasım 2017'de KC Biyopsisi yapılıyor
 - **Nekroz: 2, Fibrozis: 3, portal inflamasyon: 2**

Table 4. Phase of chronic HBV infection, modified based on.⁵

	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Phase 4
	HBeAg-positive chronic HBV infection	HBeAg-positive chronic hepatitis B	HBeAg-negative chronic HBV infection	HBeAg-negative chronic hepatitis B
HBsAg	High	Intermediate to high	Low, usually <1,000 IU/ml	Intermediate, usually >1,000 IU/ml
HBV DNA	High, usually $\geq 10^7$ IU/ml	Moderate to high, usually 10^4 - 10^7 IU/ml	Usually <2,000 IU/ml	Usually, >2,000 IU/ml
ALT	Normal	Elevated	Normal	Elevated*
Liver disease progression (if untreated)	None/minimal	Moderate to severe	None	Mild to severe

ALT, alanine aminotransferase; HBeAg, hepatitis B e antigen; HBsAg, hepatitis B surface antigen; HBV, hepatitis B virus.

*Either persistently or intermittently.



TEDAVİDE HANGİSİNİ BAŞLAYALIM ?

Pegileinterferon

- Lamivudin (LAM)
- Adefovir dipivoksil (ADV)
- Telbivudin (TBV)

- **Entekavir (ETV)**
- **Tenofovir disoproksil fumarat (TDF)**
- **Tenofovir alafenamid (TAF)**

- **Besifovir dipivoksil (BSV)**

OLGU 1

- 28 Kasım 2017 dış merkezde
 - Tenofovir disoproksil fumarat (TDF) 245 mg. 1x1 başlanmış

- 11 Haziran 2018'de dış merkezde
 - Ek şikayeti yok
 - HBV-DNA: Negatif
 - HBsAg: + HBeAg:- anti-HBs: -
 - ALT: **42** AST: 32 Kalsiyum: 9.7 Fosfor: 3.2 AFP: 2.5 eGFR: 102
 - TDF devam

OLGU 1

- 2019 yılında eşinin görevi hasta nedeniyle Ağrı'ya taşınıyor .
- 11.06.2019'da (Tedavinin 19.ayı)
 - HBV-DNA: -, AST: 30, **ALT: 43**
 - **TDF devam**
- Pandemi
- 2020-2022 sonuna kadar
 - Tetkik yapılmamış
 - TDF devam etmiş

OLGU 1

- 2022'de Isparta'ya dönüyor
- 2022'de tarafımıza (SDÜ) başvuruyor.
- Genel vücut ağrıları, ek şikayeti yok, ilaca uyumlu
- Tapılan tetkiklerde
 - HBV-DNA negatif,
 - HBsAg:+ anti HBs:- HBeAg -
 - AST: 16, ALT: 19, eGFR: 109, Ca: 10.4 TİT: Normal
 - Semptom yok, TDF ile 5 yıl olmuş DEXA isteyelim

OLGU 1

- Mart 2023 (TDF'nin 64.ayı)
 - **DEXA:**
 - T skoru -2.9 OSTEOPOROZ
- Endokrinoloji konsültasyonu
 - Kalsiyum preparatı
 - Alendronik asit, D vitamini
 - Takip
 - Denosumab
- Tenofovir disoproksil fumarat 245 1x1 kesilip
Tenofovir alafenamid TAF 25 mg 1x1 geçildi
- Hasta hala takibimizde, Endokrinolojik açıdan dış merkezde takipte

Osteoporoz

- **Düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikromimarisinin bozulması,** trabekül sayısında azalma,
- Trabeküler incelme kaybı ve bağlantı kaybı,
- Kortikal kalınlıkta azalma ve gözenekliğinde belirginleşme sonrası
- Kemik kırılганlığında ve kırık eğiliminde artışla sonuçlanan
- **progresif metabolik bir kemik hastalığıdır.**

Osteoporoz

- Günümüzde 200 milyondan fazla kişide mevcut
- Primer-Sekonder

Çeşitli Durumlar

- AIDS / HIV
- Amiloidozis
- Kronik metabolik asidoz
- Kronik obstruktif akciğer hastalığı
- Konjestif kalp yetmezliği
- Depresyon
- Böbrek yetmezliği
- Hiperkalsiüri
- İdyopatik skolyoz
- Post transplant kemik hastalığı
- Sarkoidoz
- Kilo kaybı

İlaçlar

- Aromataz inhibitörleri
- Antikonvülzan
- Kemoterapötikler
- GnRH (Gonadotropin saliverici hormon agonistleri)
- Glukokortikoidler (>5 mg/gün prednizon veya eşdeğeri, >3 ay)
- Depo medroksiprogesteron
- Alüminyum
- Barbütiratlar
- Antikoagulanlar
- Lityum
- Siklosporin A ve tacrolimus
- Metotreksat
- Parenteral beslenme
- Proton pompa inhibitörleri
- Selektif serotonin reuptake inhibitörleri
- Tamoksifen (Premenopozal)
- Tiazolidindion
- Tiroid hormonu fazlalığı

Osteoporoz

- Tanı için DEXA (Dual X-ray absorpsiyometri) kullanılır
- DEXA
 - Kırık riskini belirlemede
 - Farmakolojik tedaviye başlama kararında
 - Tedavi monitörizasyonunda kullanılır
- Kırık riski KMY'da her bir SD azalmasında 2 kat artar
- KMT alansal olarak ölçülür ve her cm^2 ye düşen mineral miktarını gram olarak ifade eder (g/cm^2)
- DSÖ osteoporoz tanısında DEXA yöntemini referans olarak seçmektedir

Osteoporoz

- T skoru hastanın KMY ölçümlerinin aynı cinsiyetteki genç erişkinlerin KMY ölçümlerinin ortalamasının kaç standart sapma altında ya da üstünde olduğunun ifadesidir.
- T skoru postmenopozal kadınlar ve 50 yaş üzeri erkeklerde osteoporoz tanısı için kullanılmalıdır.
- Z skoru hastanın KMY ölçümlerinin aynı cinsiyetteki ve aynı yaştaki KMY ölçümlerinin ortalama kaç standart sapma altında ya da üstünde olduğunun ifadesidir.
- Z skoru premenopozal kadın, 50 yaş altı erkeklerde osteoporoz tanısı için kullanılır.

Tablo 2. Dünya Sağlık Örgütü'nün kemik mineral yoğunluğuna göre osteoporoz tanımı¹

Sınıflama	KMY	T skoru
Normal	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 1 SD altında ya da üzerinde olmak	-1 ve üzeri
Düşük kemik kütlesi (Osteopeni)	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 1.0 ve 2.5 SD altında olmak	-1 ile -2.5 arası
Osteoporoz	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 2.5 SD ya da daha fazla altında olmak	-2.5 ya da daha düşük
Ciddi ya da yerleşmiş osteoporoz	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 2.5 SD ya da daha fazla altında olmak ve eşlik eden fragilite kırığı	-2.5 ya da daha düşük ve bir ya da daha çok kırık

KMY: Kemik mineral yoğunluğu

Stages of Osteoporosis



Osteoporoz ve Metabolik Hastalıklar Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2025
Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

Hepatit B İnfeksiyonu ve Osteoporoz

- HBV infeksiyonu olan ve olmayan >180bin yetişkinin karşılaştırıldığı çalışmada yıllar içerisinde osteoporoz riski artmıştır
- Osteoporoz ile ilişkili diğer risk faktörleri eşleştirmesi sonrasında da risk artmaktadır

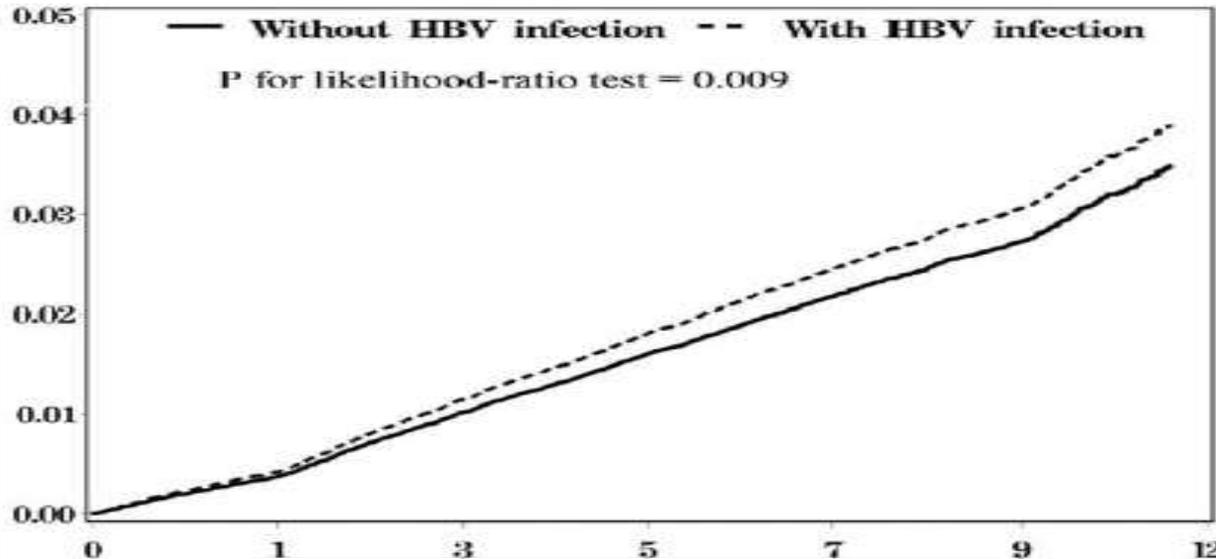
HBV infeksiyonu 36146

1:4

HBV infeksiyonu olmayan 144584

Chen CH. Medicine 2015;94(50):2276

Osteoporoz
kümülatif insidansı



Osteoporoz gelişme zamanı (yıl)

HBV infeksiyonu

Yaşla birlikte osteoporoz riskini arttırıyor
HBV infeksiyonunun osteoporoz katkısı 49 yaş altında daha fazla
Siroz varlığında risk daha fazla
Bu çalışmada HBV infeksiyonu osteoporotik kırık riskini arttırmamakta
Ancak HBV infeksiyonunun kırık riskini artırdığı çalışmalar var

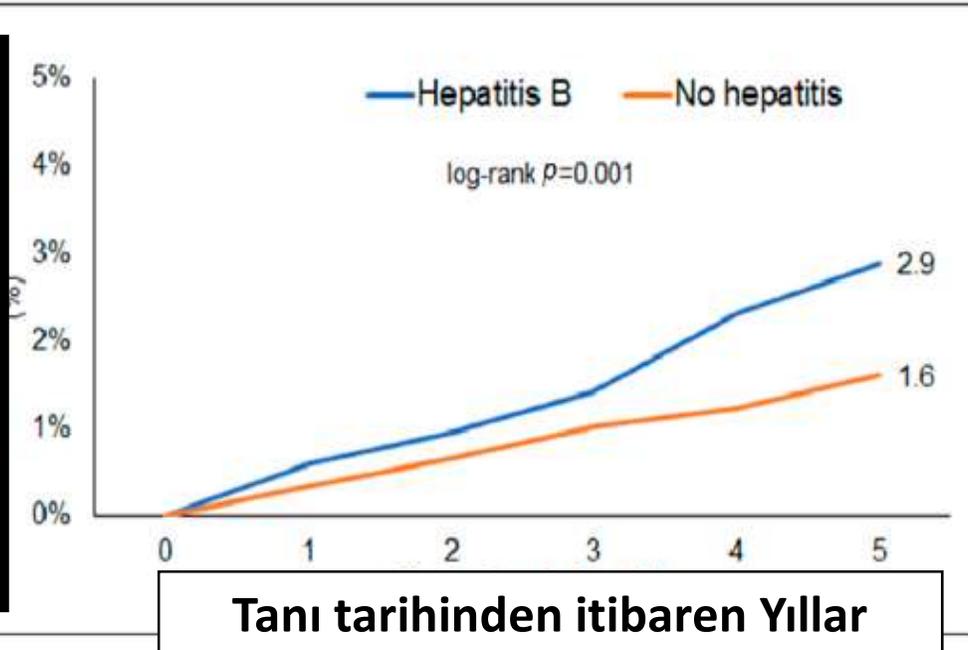
Article

Association between Chronic Hepatitis B/C and Incidence of Osteoporosis and Bone Fractures: Results from a Retrospective Cohort Study

Sven H. Loosen ^{1,*,†}, Alexander Killer ^{1,*,†}, Hans Henrich Bock ¹, Tom Luedde ¹, Christoph Roderburg ^{1,†} and Karel Kostev ^{2,†}

- KHB 3136 hasta kohort 15608 hepatit olmayan
- KHC 2867 hasta kohort 14335 eşleştirilmiş hasta
- **5 yıl içerisinde KHB olgularının %2.9'unda osteoporoz, %1'inde kırık**

Osteoporoz tanısı konan
Hastaların yüzdesi



Çalışmanın temel sonucu, kronik hepatit B veya C'ye bağlı olarak osteoporoz ve kemik kırıklarının 5 yıllık kümülatif görülme sıklığıydı.

Hepatit B İnfeksiyonu ve Osteoporoz

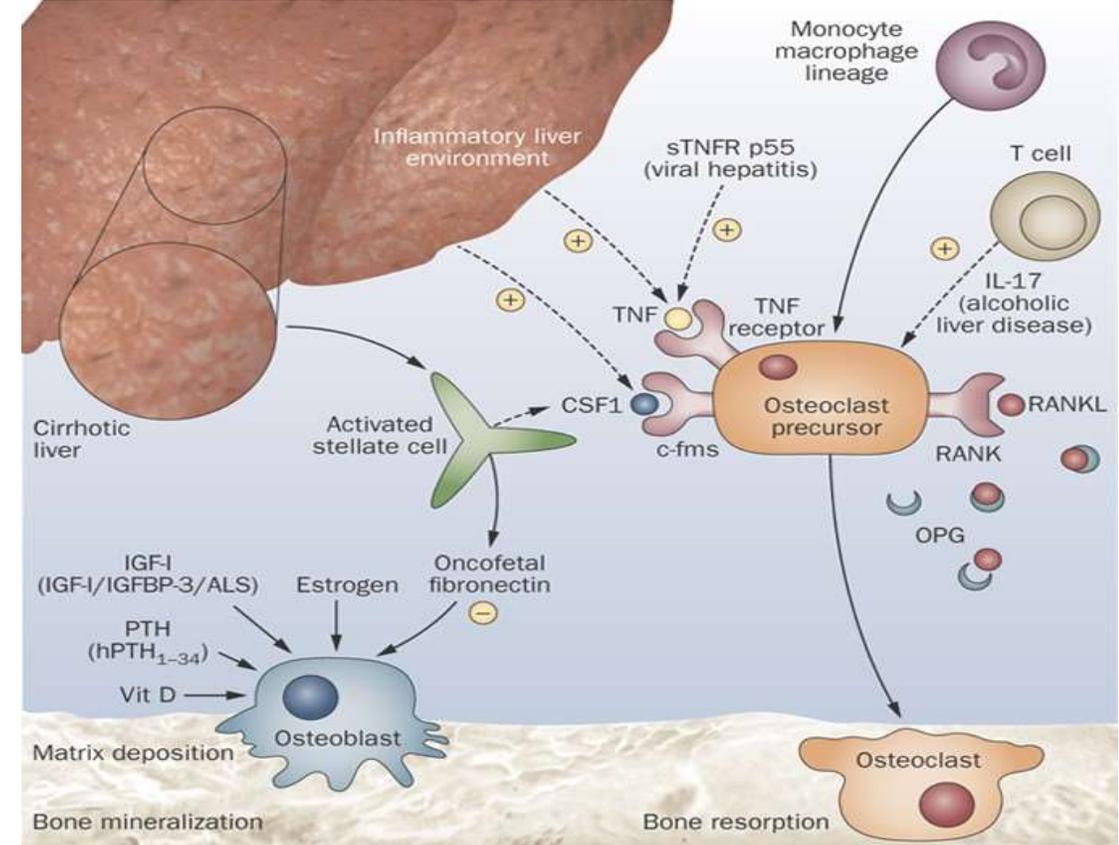
HBV İnfeksiyonu

İnflamatuvar sitokinler osteoklastları uyarır

Osteoblast apoptozunu indükler

D vitamini sentezi düşer

Siroz varlığında ilave sorunlar

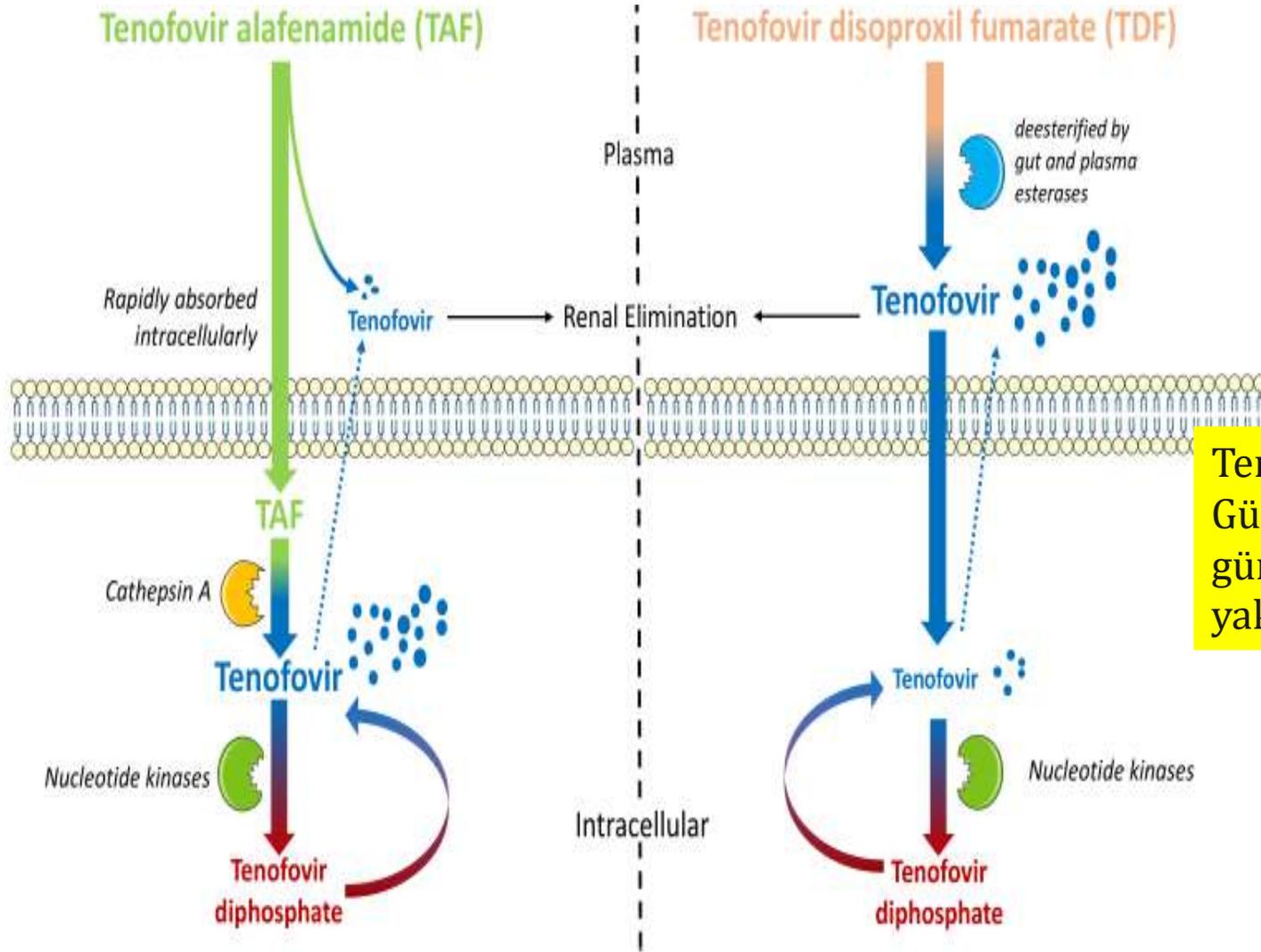


TENOFOVİR DİSOPROKSİL FUMARAT

ENTEKAVİR

TENOFOVİR ALAFENAMİD





Tenofovir alafenamid (TAF), bir TFV ön ilacıdır .
 Günde bir kez 300 mg TDF'ye kıyasla,
 günde bir kez 25 mg TAF'ın dolaşımdaki TFV seviyeleri
 yaklaşık %90 daha düşüktür,

FIGURE 1 Schematic of the conversion of TDF and TAF to tenofovir. TAF is rapidly absorbed intracellularly where it is sequentially converted to TFV-DP. The TFV-DP then degrades to tenofovir intracellularly, which seeps back into the plasma. TDF is mostly converted to tenofovir in the plasma and then tenofovir is absorbed intracellularly where it undergoes sequential conversion to TFV-DP. Overall, when given as TDF, tenofovir in the plasma is more than 10-fold higher than when TAF is administered. TAF, tenofovir alafenamide; TDF, tenofovir disoproxil fumarate; TFV-DP, tenofovir-diphosphate.

TDF ve Osteopeni

- TDF kullanan KHB hastaların **%15'inde** 6.7 ± 3.3 yıl süresi içinde **osteopeni**

Dessordi R. Nature 2021; 11:10162.

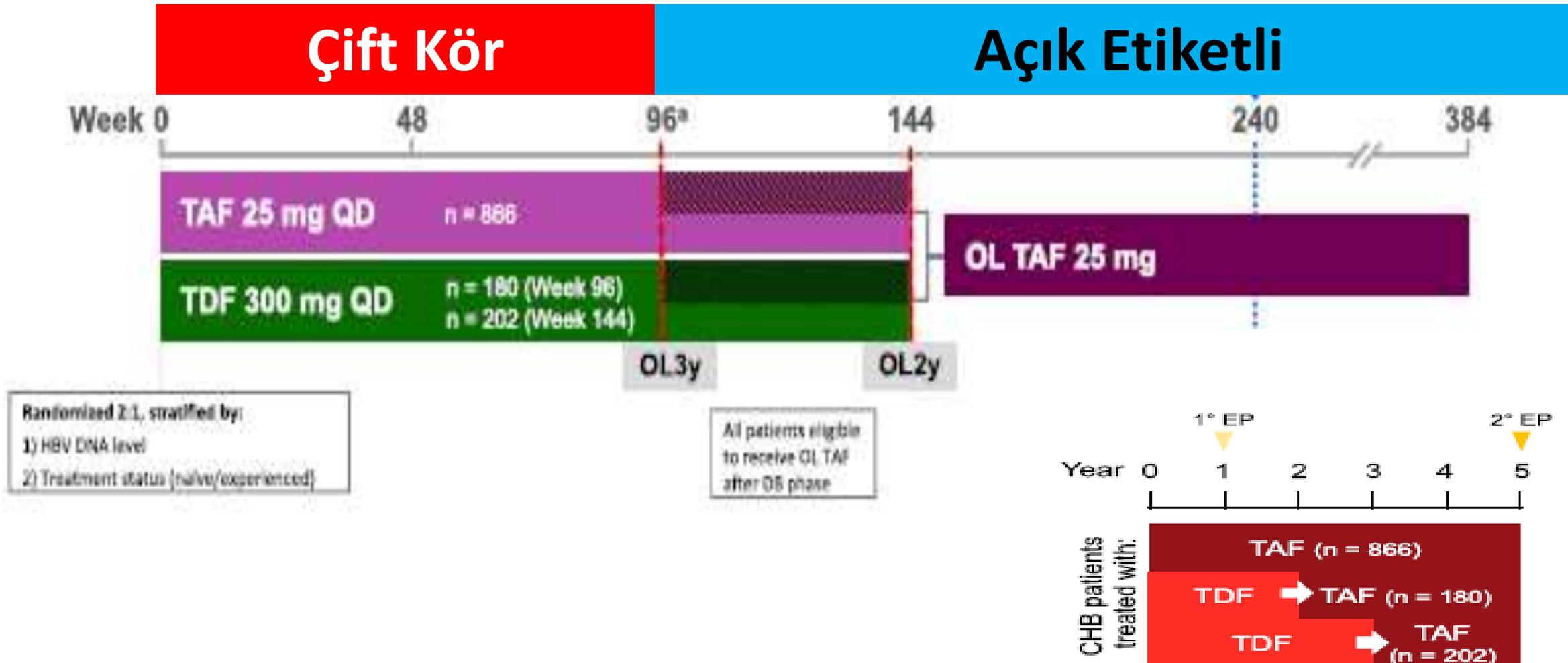
- TDF kullanan KHB hastalarının **%45'inde osteopeni, %15'inde osteoporoz**
 - Kadınlarda 14.89 ± 1.87 ay, Erkeklerde 18.32 ± 1.03 ay

Hajiani E. Clin Epidemiol Glob Health 2020; 8:428-31.

- TDF **60 yaş ve üzeri** bireylerde **24.aydan sonra kırık** riskini arttırmakta
 - 24.ay %2.3 60.ay %6.4 96.ay %10.2

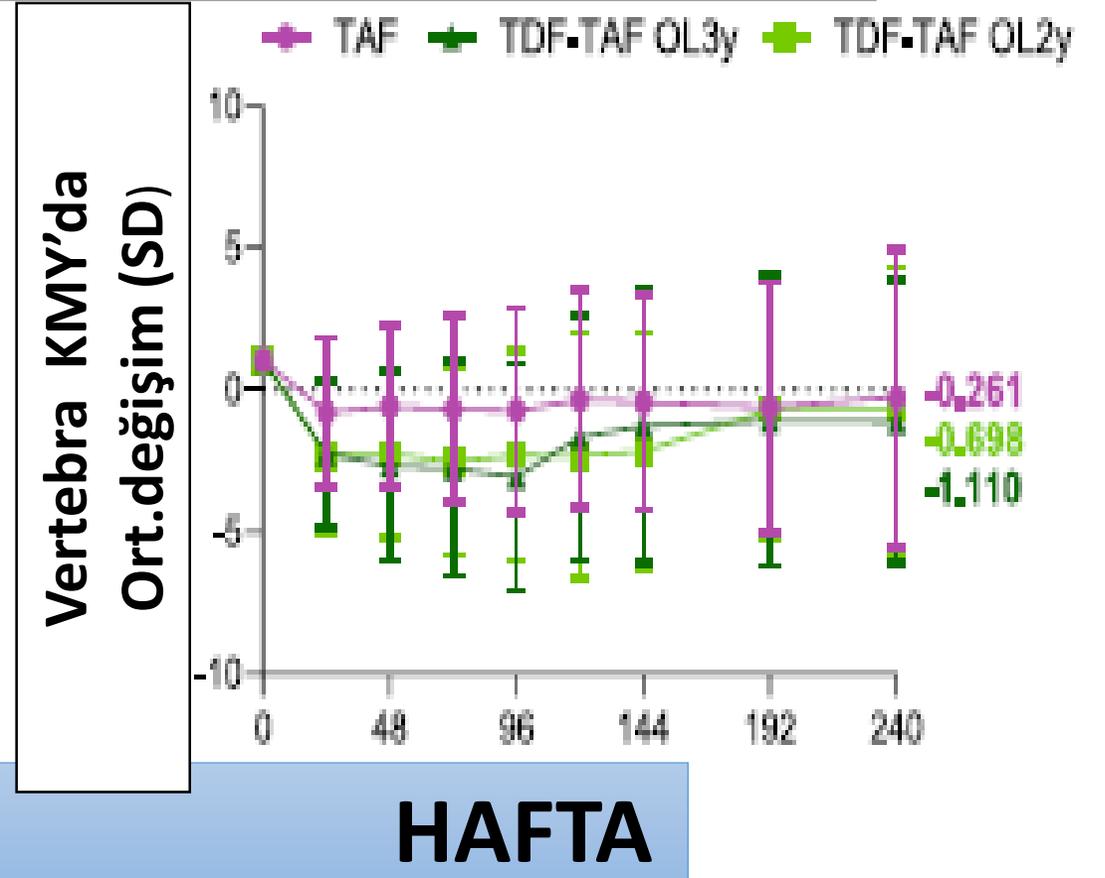
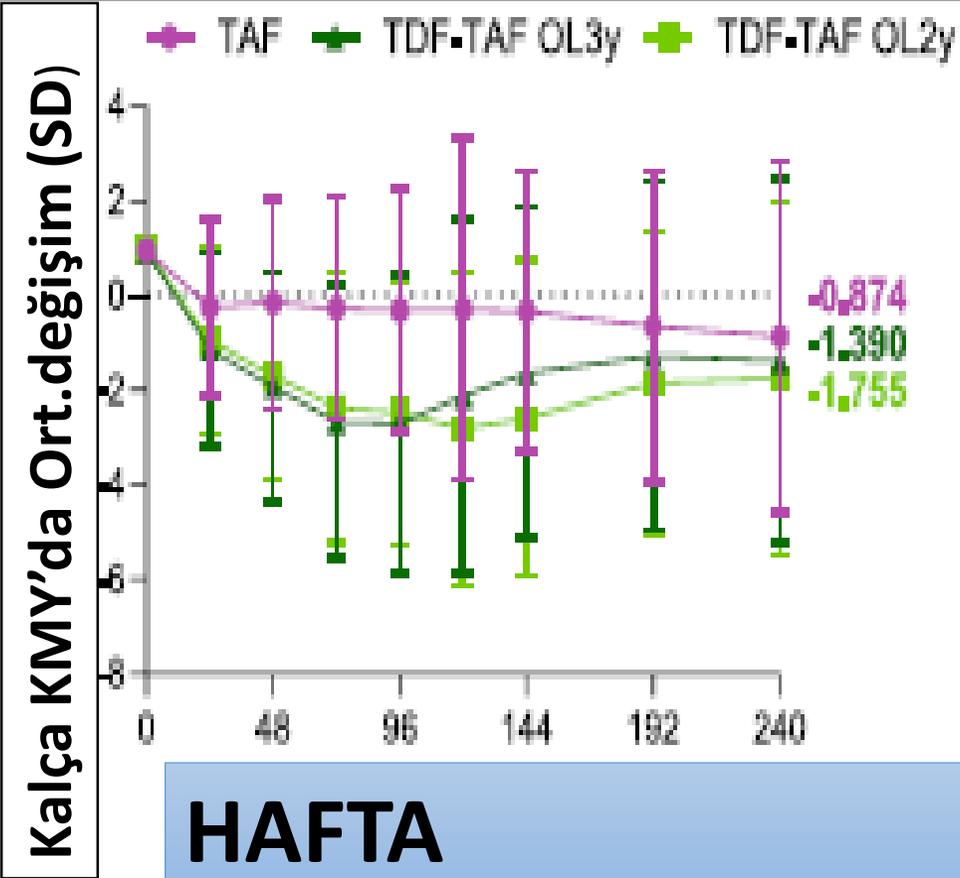
Yip TC. J Hepatol 2024; 80:553-563.

Long-Term Treatment With Tenofovir Alafenamide for Chronic Hepatitis B Results in High Rates of Viral Suppression and Favorable Renal and Bone Safety



Kalça KMY

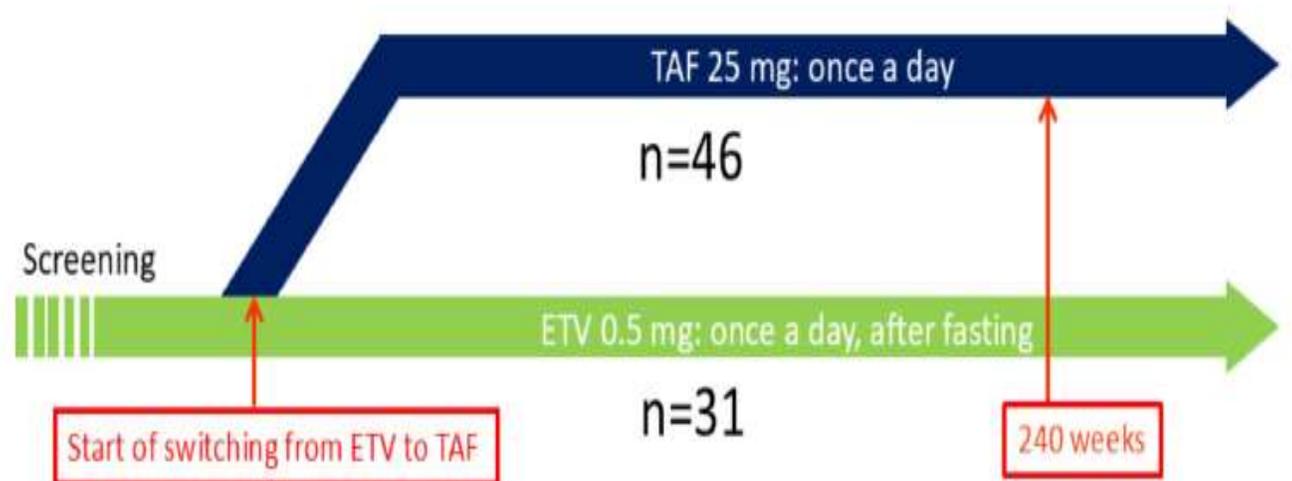
Vertebra KMY



Observational pilot study of switching from entecavir to tenofovir alafenamide in patients with chronic hepatitis B

- ETV den TAF a geçiş
- Uzun vadeli etkinlik, gvenlik
- Prospektif gzlemsel alıřma
- Her iki ilacın gvenirlik ve HCC nleme
- ETV kullanan 80 hasta
 - ETV devam eden 32 hasta
 - TAF a geçen 48 hasta

Matsubara T. Scientific Reports 2025;15:869



Observational pilot study of switching from entecavir to tenofovir alafenamide in patients with chronic hepatitis B

240. haftada KMY'de fark yok

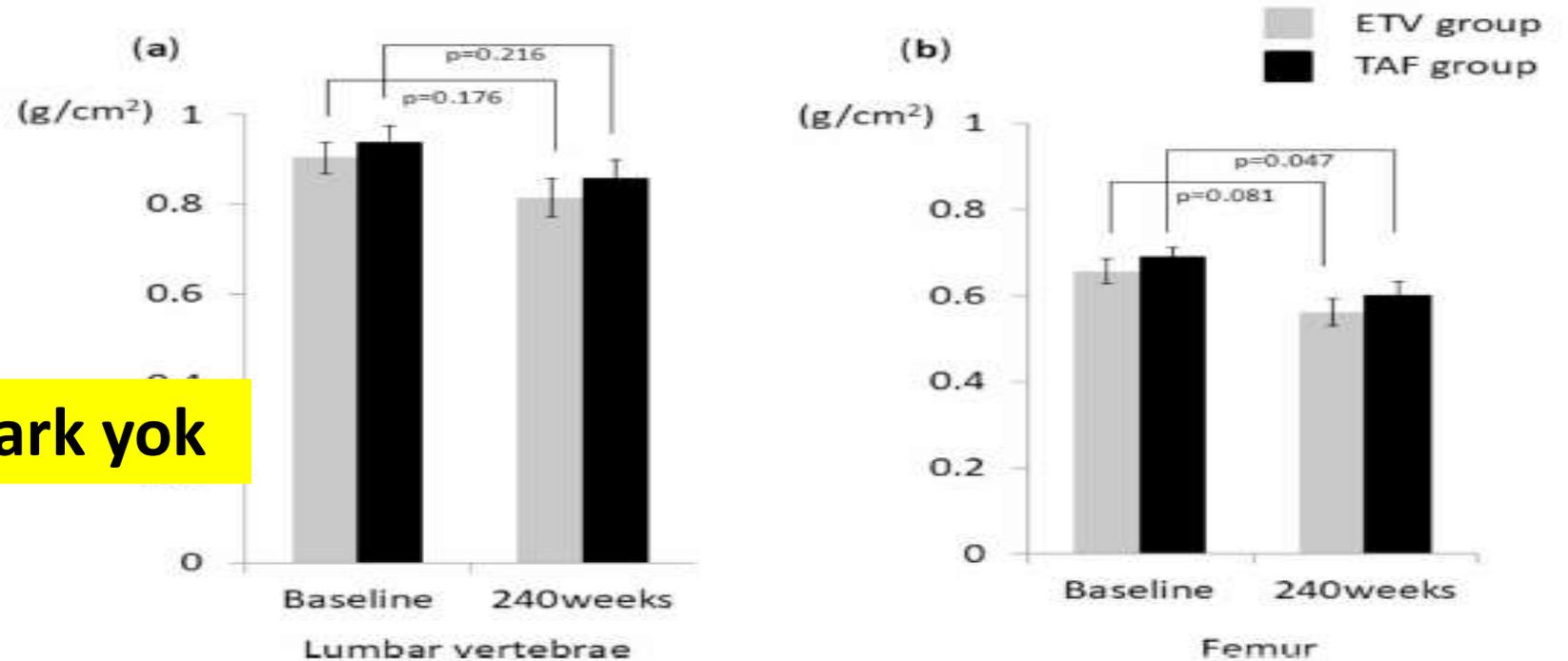
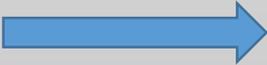
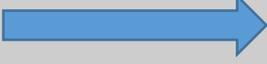
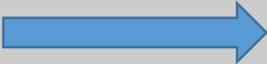


Fig. 7. Comparison of mean bone mineral density at 240 weeks. (a) Comparison of the lumbar spine: following lumbar spine examination, the baseline values were 0.903 ± 0.035 g/cm² vs. 0.814 ± 0.042 g/cm² at 240 weeks in the ETV continuation group and 0.939 ± 0.035 g/cm² vs. 0.859 ± 0.041 g/cm² at 240 weeks in the TAF continuation group, with no significant differences ($p = 0.176$ and 0.216 , respectively). (b) Comparison of femur: following the femoral examination, the baseline values in the ETV continuation group were 0.656 ± 0.028 g/cm² vs. 0.561 ± 0.032 g/cm² at 240 weeks and 0.690 ± 0.023 g/cm² vs. 0.600 ± 0.033 g/cm² at 240 weeks in the TAF continuation group, both showing decreased symptoms ($p = 0.081$ and 0.047 , respectively). ETV entecavir, TAF tenofovir alafenamide.

Review article: switching patients with chronic hepatitis B to tenofovir alafenamide—a review of current data

- 2019-2021 yılları arası 36 çalışmanın literatür değerlendirmesi
 - TDF  TAF 17 çalışma
 - ETV  TAF 10 çalışma
 - NA  TAF 12 çalışma
- Virolojik, biyokimyasal yan etkiler vb.
- Lipid-kemik metabolizması, renal etkiler

Review article: switching patients with chronic hepatitis B to tenofovir alafenamide—a review of current data

Lim YS. Aliment Pharmacol Ther 2022; 55:921-943.

TDF-TDF devam

TDF  **TAF**

ETV-ETV devam
ETV-TAF deęiřtiren

Verileri az
KMY 48. haftada fark yok

Faz çalışmalarında 48. ve 96.haftalarda TK, VLDL, LDL, HDL düzeyleri artmıştır.
Bazı alışmalarda VKİ'de artmıştır

Faz 3 RKÇ

KMY deę. ort. 48. hf (1.yıl)

Vertebra

Kalça

Lampertico ve ark.

TAF=243

+1.74

+0.66

TDF=245

-0.11

-0.51

Buti ve ark.

TAF=180

+1.81

+0.67

TDF=178

-0.33

-0.53

Ahn ve ark.

TAF=143

+1.92

+2.61

TDF=145

-0.52

-2.67

p<0.001

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

European Association for the Study of the Liver[†]

Based on current evidence, EASL recommends that TAF should be preferred over TDF in patients with hypophosphatemia, osteopenia/osteoporosis, renal insufficiency or risk factors for TDF-related nephrotoxicity. Risk factors include decompensated cirrhosis, eGFR <60 ml/min/1.73m², poorly controlled hypertension, proteinuria, diabetes mellitus, glomerulonephritis, nephrotoxic drugs and organ transplantation. Because TAF may not be available in some countries or may not be fully reimbursed, ETV is an alternative. Cohort studies suggest that ETV is generally not associated with the development of kidney or bone damage.³⁰³

dir. Bu durum besifovir için de geçerlidir (41,83). Tenofovir disporoksil fumarat böbrek fonksiyonu veya KMD'yi etkilediği için, steroid kullanımı gibi herhangi bir ek risk faktörünün varlığında besifovir, TAF ya da entekavirden biri tercih edilmelidir; TDF alanlar, tedavi sürecinde KMD yönünden izlenmelidir. Renal disfonksiyon yönünden herhangi bir risk faktörü taşıyan hastalar (50 yaş üstü, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, diyabet veya hiperlipidemi) arasında TDF alanlarda TAF alanlara göre glomerüler filtrasyon hızında (GFR) daha belirgin düşüş olduğu bildirilmektedir (112-114). Benzer şekilde KMD'de düşüş riski olanlarda olmayanlara göre KMD'deki azalma TDF alanlarda, TAF alanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Renal disfonksiyon için risk faktörü taşıyan hastalarda [bazal GFR <60 ml/dk, proteinüri veya albuminüri (idrarda protein pozitifliği veya idrar albümin/kreatinin oranı >30 mg/g olması), serum fosfat düzeyi <2.5 mg/dl, kontrolsüz diyabet ve hipertansiyon] TDF kullanımından kaçınılması önerilir (41). Kronik steroid alımı, KMD'yi azaltan ilaç kullanımı ve osteoporoz veya osteopenisi olanlarda TDF'den ziyade TAF ve diğer ilaçlar tercih edilmelidir.

Tedavi Takibi

**Virolojik yanıt elde edilene kadar
3-6 ayda bir**

**(yanıt elde edilince 6-12 aya çıkarılabilir)
HBV-DNA
ALT**

12 ayda bir HBsAg durumu

12 ayda bir HBeAg, anti-Hbe (HBeAg+'lerde)

Renal fxn. Tedavi başında ve gerektiğinde

eGFR

Serum fosfat

TiT

10.1.3 Tanı Yaklaşımı/Yöntemleri

Kronik karaciğer hastalıklarında hepatik osteodistrofinin görülme sıklığı dikkate alınarak, özellikle postmenopozal hastalar, 3 aydan daha uzun süre glukokortikoid kullanmış olanlar ve frajilite kırığı olanlarda kemik mineral yoğunluğu DXA ile değerlendirilmelidir. Aşağıdaki olgularda DXA ile KMY değerlendirilmesi önerilmelidir:

- Frajilite fraktürü yaşayan hastalar
- Postmenopozal kadınlar
- Uzun süre glukokortikoid tedavisi ihtiyacı olan hastalar
- Primer biliyer siroz tanısı konduğunda
- Siroz hastalarında
- Karaciğer transplantasyonu öncesinde.

Risk faktörleri olan ama KMY ölçümleri normal bulunan olgularda, bir sonraki KMY ölçümü için 2-3 yıl geçmesi beklenir. Eğer yüksek doz glukokortikoid tedavisi yapılırsa, bir sonraki ölçüm 1 yıl sonra tekrarlanabilir.⁶ Asit varlığı, lomber vertebra KMY ölçümlerinde sıvı artefaktına neden olur ve kemik yoğunluğu olduğundan daha düşük gözükür.⁷ Bu nedenle asitli olgularda DXA öncesinde parasentez yapılması önerilir.

FRAX SKORU

Country: US (Caucasian)

Name / ID:

About the risk factors



Questionnaire:

1. Age (between 40-90 years) or Date of birth

Age:

Date of birth:

Y: M: D

2. Sex

Male Female

3. Weight (kg)

4. Height (cm)

5. Previous fracture

No Yes

6. Parent fractured hip

No Yes

7. Current smoking

No Yes

8. Glucocorticoids

No Yes

9. Rheumatoid arthritis

No Yes

10. Secondary osteoporosis No Yes

11. Alcohol 3 or more units per day No Yes

12. Femoral neck BMD (g/cm²)

Select DXA



Clear

Calculate

FRAX Skorlaması

7 parametre (E/H)

*Kırık öyküsü

*Ebeveynlerde kırık öyküsü

*Sigara

*Alkol (3 ünite/gün)

*Sistemik glukokortikoid kullanımı

*RA

*Sekonder osteoporoz

*Yaş

*Cinsiyet

*VKİ

±KMY

OLGU 2

- 47 y, E hasta
- İlk olarak 2000 yılında HBsAg (+) liği saptanmış
- Özgeçmiř: Peptik ülser, proton pompa inhibitörü
- Sigara ve Alkol kullanmıyor
- 2001 yılında karaciğer biyopsisi yapılıyor
 - IFN+LAM başlanıyor
 - Ardından12 ay LAM
- Takibi bırakıyor

OLGU 2

- 2011 yılında yeniden başvuru
 - HBV-DNA: 3.7×10^7
 - AST: 80 ALT:116 Kre:0.8
 - Biyopsi Knodell:8
- **TDF** başlanıyor
- Tedaviye uyumlu, ek semptom yok
- 2019 KMY Normal
- 2020 KMY Normal
- 2021 KMY Normal
- 2022 KMY Normal
- 2023 KMY Normal

OLGU 2

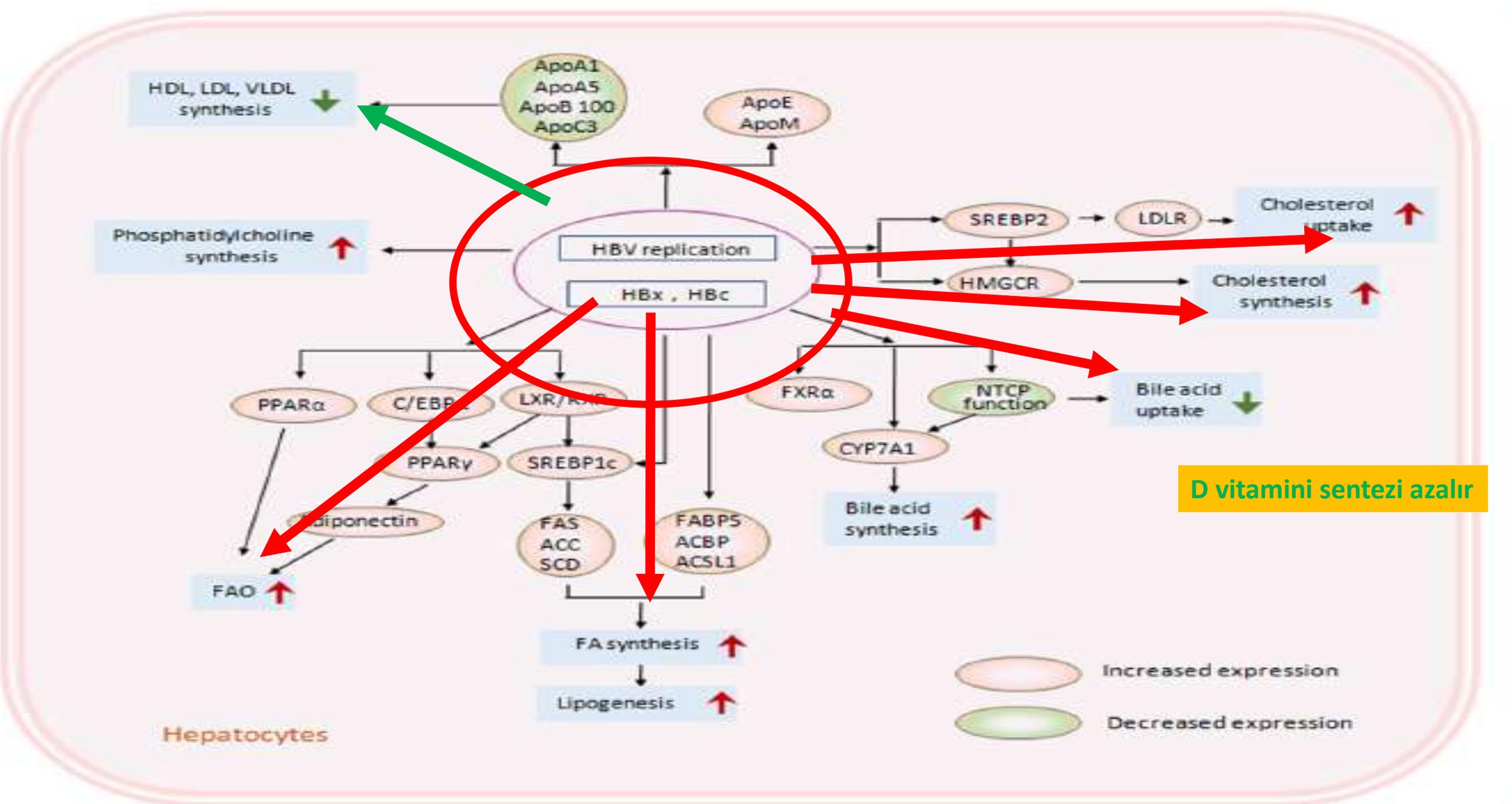
- Ağustos 2024 TAF a geçildi

• HBV-DNA: - AST: 16 ALT: 17 eGFR: **74 (90)** Ca: 9.8
P:3.2 AFP:1.3 HBeAg:- Anti-HBe:+ Anti-HBs:-

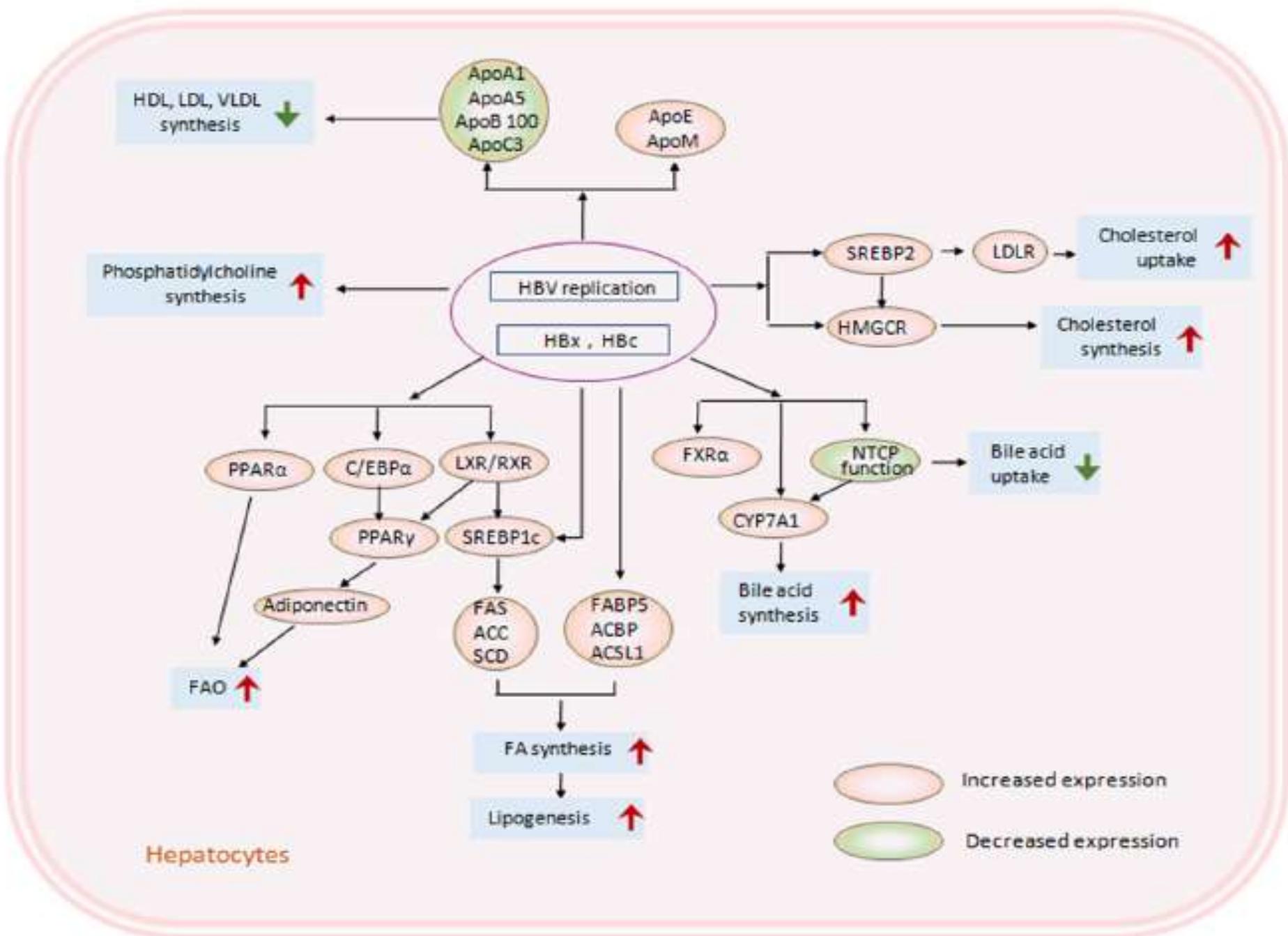
	TG	T.Kolesterol	LDL	HDL	eGFR
Ağustos 2024	115	170	110	38	74
Ağustos 2025	140	177	117	32	77
Ocak 2026	141	219	159	32	80

OLGU 2

- Ne yapalım?
- ETV geçelim ?
- TDF geri dönelim?
- Hepsini keselim?
- TAF devam?
- TAF devam
- Diyet
- Yaşam tarzı değişikliği
- Statin başlanması?



D vitamini sentezi azalır



Periferik kanda

TG ve total kolesterol \downarrow

Serbest yağ asitleri \uparrow

ApoA1, ApoA5, ApoB, ApoC3 \downarrow

ApoE, ApoM \uparrow

The Evaluation of Serum Lipid Profile in Chronic Hepatitis B Patients at a Tertiary Care Centre in Western India: A Cross-Sectional Study

- 50 KHB hastası
- 43 Seronegatif kontrol

Table 2: Serum lipid profile of the study population compared with healthy control

Lipid profile	HBV positive patients (n=50)	Control (HBV negative, n=43)	CI of mean difference (95%)	P
TC (mg/dL)	133.06±42.35	162.39±28.51	-44.17-15.03	0.0002
TG (mg/dL)	122.22±53.37	128.42±28.19	-24.43-11.33	NS
HDL-C (mg/dL)	35.56±11.42	43.65±8.20	-11.87-4.38	0.0002
LDL-C (mg/dL)	76.62±29.04	99.95±24.55	-33.60-12.85	0.0001
VLDL-C (mg/dL)	24.57±10.85	25.43±5.7	-4.59-2.73	NS

Values are mean±SD. P<0.05 is considered statistically significant, NS: P>0.05 (NS). TC=Total cholesterol, TG=Triglyceride, HDL-C=High-density lipoprotein cholesterol, LDL-C=Low-density lipoprotein cholesterol, VLDL-C=Very LDL-C, HBV=Hepatitis B virus, NS=Not significant, CI=Confidence

Table 3: Serum lipid profile of inactive hepatitis B (alanine transaminase ≤36 U/L) compared with active infection (alanine transaminase >36 U/L) and healthy control

Lipid profile	Control (HBV negative, n=43)	HBV positive patients with normal ALT (<36 U/L) (n=22)	HBV positive patients with raised ALT (≥36 U/L) (n=28)
TC (mg/dL)	162.39±28.51	128.95±40.61**	136.36±44.26***
TG (mg/dL)	128.42±28.19	117.45±44.99 [#]	126.04±59.88**
HDL-C (mg/dL)	43.65±8.20	35.9±12.08*	35.28±11.1**
LDL-C (mg/dL)	99.95±24.55	74±28.20**	78.72±30.10***
VLDL-C (mg/dL)	25.43±5.7	23.99±9.58	25.04±11.93

T. Kolesterol

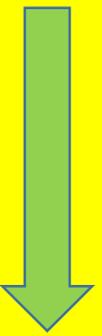
*Trigliserit

HDL

LDL

*VLDL

*Anlamli değil

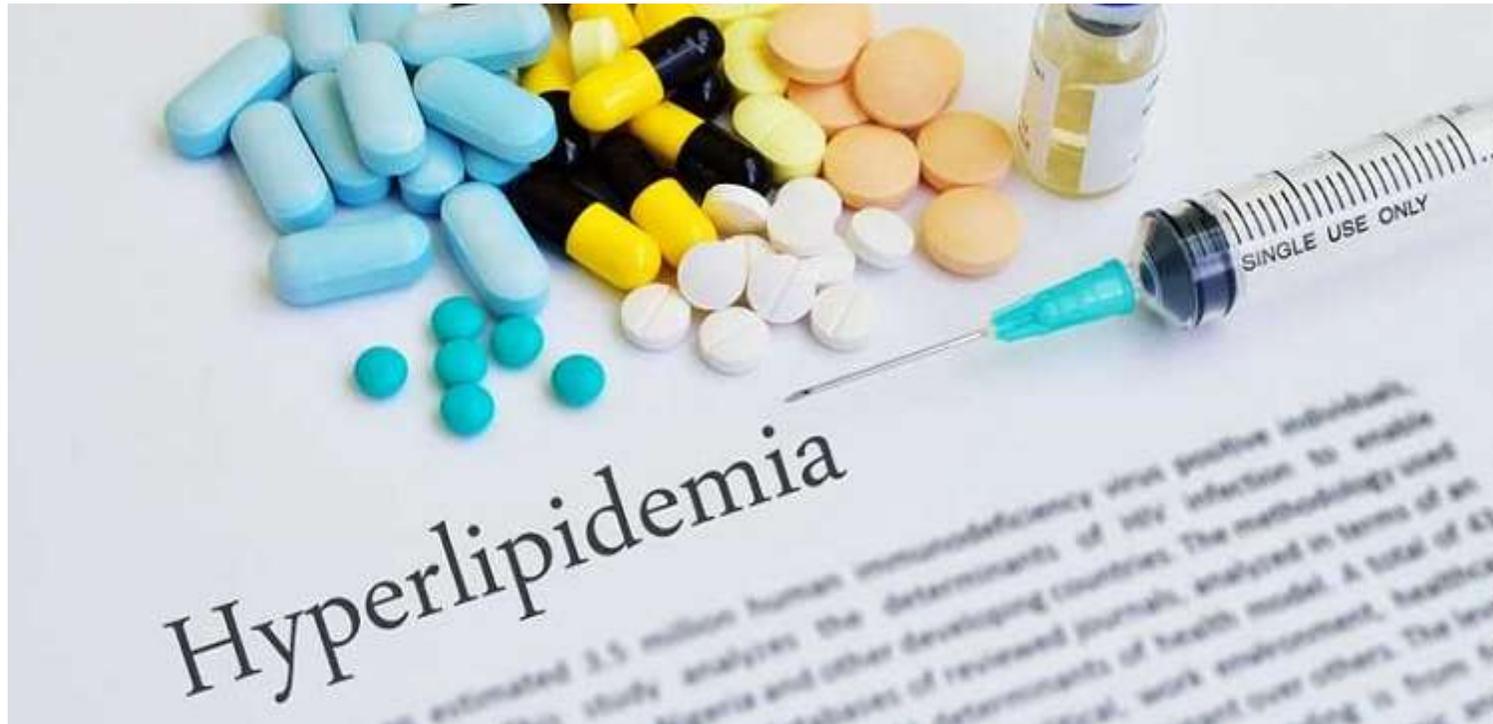


KHB'de serum kolesterol ve lipid düzeyleri azalmıştır

TENOFOVİR DİSOPROKSİL FUMARAT

ENTEKAVİR

TENOFOVİR ALAFENAMİD



- 2020-2021Çin
- 18 yaş ve üzeri KHB
- **TAF veya ETV tedavi başlanıp 1 yıl takip**
- 336 hasta **48 hafta takip**
 - **214 TAF**
 - **122 ETV**
- Dışlama
 - 18 yaş altı, lipid düşürücü ilaç kullanımı, diğer NA kullanımı, diğer kc hst veya gebelik, 20-40 g/gün ve üzeri Alkol tüketimi

Retrospective Cohort Study

Tenofovir alafenamide significantly increased serum lipid levels compared with entecavir therapy in chronic hepatitis B virus patients

Table 2 Comparison of serum lipid profile before and after 1 year of anti-viral therapy either tenofovir alafenamide or entecavir

Characteristic	TAF, n = 214, statistic	P value ¹	ETV, n = 122, statistic	P value ¹	P value ²
Pre-Tx TCHO in mmol/L	4.51 ± 0.93	0.001	4.41 ± 1.03	0.275	0.376
Post-Tx TCHO in mmol/L	4.67 ± 0.90		4.36 ± 1.05		0.006
Pre-Tx TG in mmol/L	1.25 ± 0.67	0.014	1.33 ± 0.75	0.052	0.35
Post-Tx TG in mmol/L	1.37 ± 0.81		1.24 ± 0.61		0.126
Pre-Tx HDL in mmol/L	1.32 ± 0.40	0.794	1.26 ± 0.40	0.879	0.246
Post-Tx HDL in mmol/L	1.32 ± 0.36		1.27 ± 0.41		0.285
Pre-Tx LDL in mmol/L	3.12 ± 0.90	0.785	3.06 ± 1.01	0.078	0.543
Post-Tx LDL in mmol/L	3.14 ± 0.92		3.15 ± 1.00		0.906
Pre-Tx NAFLD	75 (35.05)	0.125	32 (26.23)	1	0.122
Post-Tx NAFLD	70 (32.71)		31 (25.41)		0.16

Hepatik steatozda farklılık yok

OPEN

Comparison of lipid profile alterations in chronic hepatitis b patients receiving tenofovir alafenamide or tenofovir disoproxil fumarate

Shenglong Liu^{1,2}, Wanfeng Huang^{1,2,3}, Ziyuan Liao¹, Huasi Ma¹, Wenjun Wu¹, Minghua Lin¹, Defu Huang¹ & Halbing Gao¹

- 2017-2022 yılları arası tedavi deneyimsiz KHB
- **TAF-TDF** Lipid profilleri değişikliklerinin karşılaştırması
- Lipid profilleri
 - **Başlangıçta-48.hafta ve 96.hafta değerlendirildi**
- 1:1 ve 1:2 eşleştirme yapıldı (gruplar arası başlangıç öz. dengelemek için)

1:1 48 hafta

TDF n=265

TAF n=153

TDF n=129

TAF n=129

1:2 96 hafta

TDF n=238

TAF n=54

TDF n=101

TDF n=52



OPEN

Comparison of lipid profile alterations in chronic hepatitis b patients receiving tenofovir alafenamide or tenofovir disoproxil fumarate

Shenglong Lin^{1,2}, Wanling Huang^{1,2,3}, Ziyuan Liao¹, Huasi Ma¹, Wenjun Wu¹, Minghua Lin¹, Defu Huang^{1,2} & Halbing Gao^{1,2}

	TDF (n = 265)			TAF (n = 153)		
	Baseline	48 weeks	P value*	Baseline	48 weeks	P value*
TG (mg/ml)	105.29 ± 63.81	100.53 ± 63.11	0.226	114.13 ± 61.47	129.97 ± 71.16	0.004
TC (mg/ml)	168.07 ± 35.72	161.18 ± 31.72	<0.001	183.03 ± 40.89	189.36 ± 38.64	0.01
HDL (mg/ml)	47.39 ± 14.07	46.24 ± 11.74	0.104	49.51 ± 10.91	47.02 ± 11.84	0.001
LDL (mg/ml)	89.91 ± 24.85	88.82 ± 23.73	0.337	107.13 ± 32.04	121.88 ± 34.33	<0.001
TC/HDL	3.81 ± 1.32	3.66 ± 1.06	0.022	3.84 ± 1.13	4.32 ± 2.04	0.001
LDL/HDL	2.07 ± 0.89	2.04 ± 0.77	0.516	2.27 ± 0.84	2.78 ± 1.17	<0.001
	TDF (n = 238)			TAF (n = 54)		
	Baseline	96 weeks	P value*	Baseline	96 weeks	P value*
TG (mg/ml)	103.85 ± 60.85	104.29 ± 62.85	0.916	118.16 ± 80.02	126.57 ± 72	0.436
TC (mg/ml)	168.86 ± 35.1	162.53 ± 31.77	0.002	179.06 ± 43.96	183.7 ± 32.98	0.306
HDL (mg/ml)	47.11 ± 12.89	46.52 ± 12.12	0.434	47.03 ± 12.88	45.73 ± 11.09	0.35
LDL (mg/ml)	89.54 ± 25.02	92.98 ± 24	0.008	98.26 ± 31.03	115.75 ± 27.8	<0.001
TC/HDL	3.83 ± 1.31	3.67 ± 1.06	0.016	4.11 ± 1.71	4.23 ± 1.15	0.585
LDL/HDL	2.07 ± 0.91	2.13 ± 0.81	0.135	2.28 ± 1.09	2.69 ± 0.9	0.002

OPEN

Comparison of lipid profile alterations in chronic hepatitis b patients receiving tenofovir alafenamide or tenofovir disoproxil fumarate

Shenglong Lin^{1,2}, Wanling Huang^{1,2,4}, Ziyuan Liao³, Huasi Ma³, Wenjun Wu³, Minghua Lin¹, Dafu Huang² & Hailong Cao³

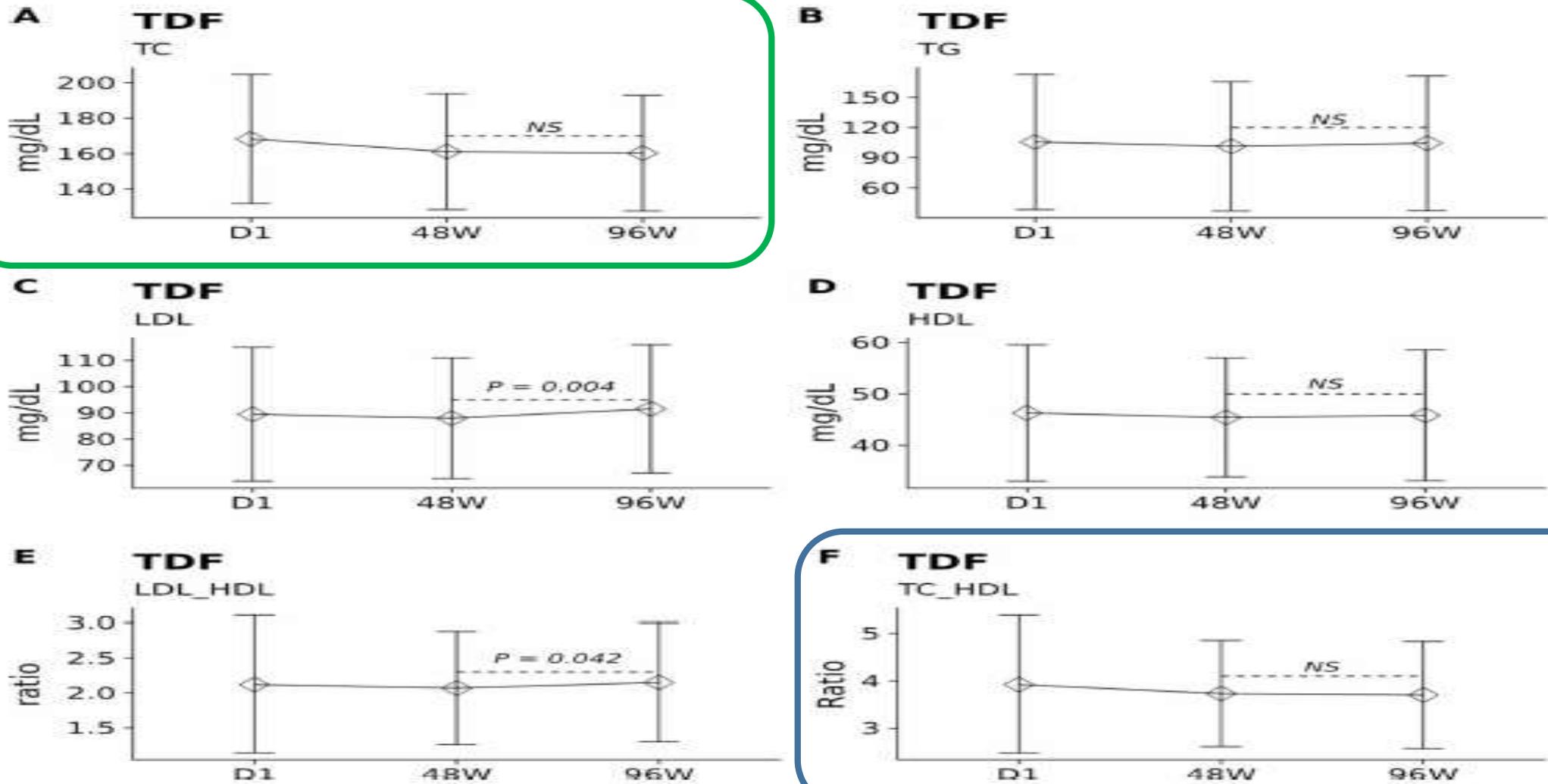


Fig. 2. Continuous changes in serum lipids after 96 weeks of TDF treatment. Changes in serum lipids after 96 weeks shows no significant changes in TC, TG, HDL, and TC/HDL, except for a significant increase in LDL and LDL/HDL ($P < 0.05$). TC and TC/HDL exhibited a downward trend from baseline to 96 weeks.

Check for updates

OPEN

Comparison of lipid profile alterations in chronic hepatitis b patients receiving tenofovir alafenamide or tenofovir disoproxil fumarate

Shengfeng Lin^{1,2*}, Wanfang Huang^{1,2,4*}, Zhenyu Li¹, Huiyi Ma¹, Wentan Wu¹, Minghua Lin¹, Defu Huang¹ & Haiyan Wang¹

Lin S. Sci Rep 2024; 14(1):27369.

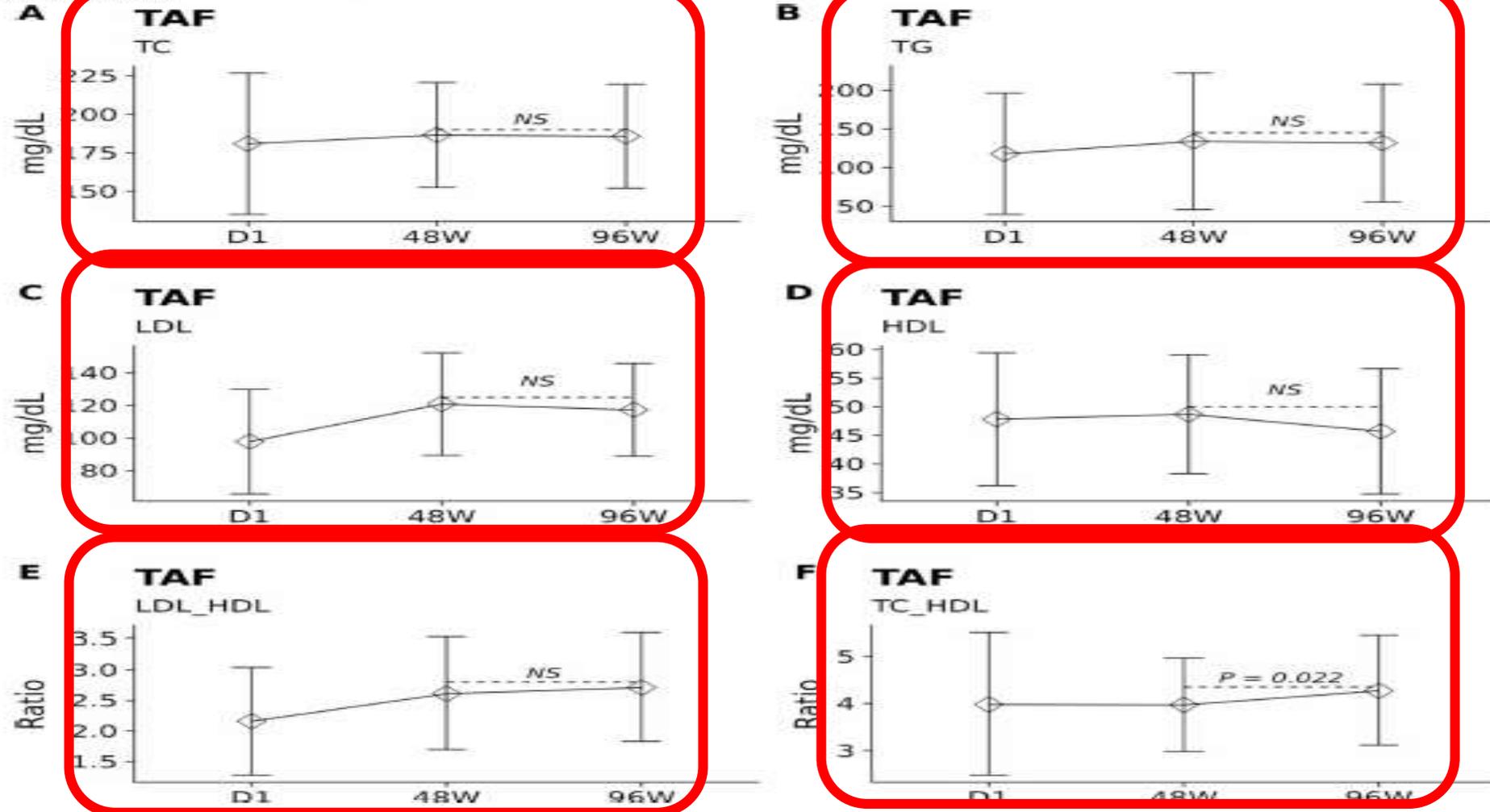


Fig. 3. The continuous changes of serum lipid after TAF treatment. Comparison of serum lipid levels from 48 to 96 weeks shows no significant changes in TC, TG, LDL, HDL, and LDL/HDL ratio, except for a significant increase in the TC/HDL ($P < 0.05$). The increasing trend of LDL showed a slight reversal after 48 weeks.

Risk of dyslipidemia in chronic hepatitis B patients taking tenofovir alafenamide: a systematic review and meta-analysis

TAF'ın dislipidemi riski ile ilgili meta-analiz

- 6127 hastayı içeren 12 çalışma (2 RKÇ, 7 retrospektif-2 prospektif gözlemsel)

Table 2 Change in lipid profile during TAF treatment (vs. baseline)

Outcome		No. of studies	Mean difference	95% CI	I^2	p for heterogeneity
HDL-cholesterol	6 months	5	2.61	0.38 to 4.84	45	0.12
	12 months	4	2.49	-4.55 to 9.53	100	<0.01
	24 months	3	-0.57	-7.98 to 6.84	95	<0.01
LDL-cholesterol	6 months	6	5.69	1.82 to 9.55	83	<0.01
	12 months	4	7.10	0.65 to 13.55	99	<0.01
	24 months	3	5.52	-1.46 to 12.50	82	<0.01
Total cholesterol	6 months	7	7.89	4.92 to 10.86	59	0.02
	12 months	6	7.97	-2.70 to 18.64	100	<0.01
	24 months	3	2.60	-3.55 to 8.74	82	<0.01
Triglyceride	6 months	6	9.25	1.52 to 16.98	99	<0.01
	12 months	4	13.80	2.91 to 24.69	100	<0.01
	24 months	4	14.94	5.87 to 24.00	100	<0.01

TAF Tenofovir Alafenamide Fumarate; HDL-cholesterol High-Density Lipoprotein cholesterol; LDL-cholesterol Low-Density Lipoprotein cholesterol

6 aylık TAF tedavisi sonrasında tedavi başlangıcına göre

LDL +5.69 mg/dL
TC +7.89 mg/dL
TG +9.25 mg/dL

Risk of dyslipidemia in chronic hepatitis B patients taking tenofovir alafenamide: a systematic review and meta-analysis

TAF-TDF

Outcome	No. of studies	Mean difference	95% CI	I^2	p for heterogeneity
HDL-cholesterol	4	7.93	7.44 to 8.42	99	<0.01
LDL-cholesterol	4	14.52	10.95 to 18.10	100	<0.01
Total cholesterol	5	23.72	19.12 to 28.33	100	<0.01
Triglyceride	2	14.25	12.64 to 15.86	91	<0.01

TAF Tenofovir Alafenamide Fumarate; TDF Tenofovir Disoproxil Fumarate; HDL-cholesterol High-Density Lipoprotein cholesterol; LDL-cholesterol Low-Density Lipoprotein cholesterol

TAF-NA

NA(s)

Outcome	Time	No. of studies	Mean difference	95% CI	I^2	p for heterogeneity
HDL-cholesterol	6 months	3	10.28	5.40 to 15.15	100	<0.01
	12 months	3	6.50	6.22 to 6.77	99	<0.01
	24 months	2	8.54	3.54 to 13.54	100	<0.01
LDL-cholesterol	6 months	4	8.71	5.77 to 11.66	99	<0.01
	12 months	3	9.21	7.24 to 11.18	100	<0.01
	24 months	2	8.81	-5.29 to 22.91	100	<0.01
Total cholesterol	6 months	5	18.34	14.70 to 21.98	100	<0.01
	12 months	5	16.28	11.82 to 20.75	100	<0.01
	24 months	2	16.04	2.38 to 29.69	100	<0.01
Triglyceride	6 months	3	13.68	7.63 to 19.73	99	<0.01
	12 months	2	13.23	12.67 to 13.79	80	0.03
	24 months	2	14.25	12.64 to 15.86	91	<0.01

TAF Tenofovir Alafenamide Fumarate; NA nucleoside analog; HDL-cholesterol High-Density Lipoprotein cholesterol; LDL-cholesterol Low-Density Lipoprotein cholesterol

Risk of dyslipidemia in chronic hepatitis B patients taking tenofovir alafenamide: a systematic review and meta-analysis

Table 5 Meta-regression analysis of risk factors for cholesterol deterioration in the TAF use group

Variable	Δ Total cholesterol		Δ LDL-cholesterol	
	Coefficient (95% CI)	<i>p</i> value	Coefficient (95% CI)	<i>p</i> value
Proportion of treatment-naïve (%)	-0.145 (-0.183 to -0.107)	<0.001	-0.084 (-0.132 to -0.036)	<0.001
Age	0.173 (-0.219 to 0.565)	0.386	0.449 (0.122 to 0.775)	0.007
Male (%)	0.348 (0.199 to 0.497)	<0.001	0.045 (-0.205 to 0.297)	0.722
BMI (kg/m ²)	-3.236 (-6.371 to -0.101)	0.043	-1.464 (-4.193 to 1.264)	0.293
Diabetes (%)	0.918 (0.343 to 1.493)	0.001	1.338 (0.752 to 1.924)	<0.001
Hypertension (%)	0.353 (0.067 to 0.639)	0.015	0.365 (0.111 to 0.618)	0.004
Prior dyslipidemia (%)	0.661 (0.364 to 0.958)	<0.001	0.031 (-0.298 to 0.361)	0.852
Proportion of liver cirrhosis (%)	0.094 (-0.0391 to 0.227)	0.165	-0.279 (-0.476 to -0.082)	0.005
Treatment duration (months)	-0.204 (-0.630 to 0.222)	0.348	-0.007 (-0.289 to 0.274)	0.958

BMI, Body Mass Index; *LDL-cholesterol*, Low-Density Lipoprotein cholesterol

Safety of tenofovir alafenamide in the context of hyperlipidemia and cardiovascular diseases: a nationwide analysis

- G.Kore’de yapılan Retrospektif çalışma
- **TAF-TDF** (Yaş, Cinsiyet, DM, HT, 1:1 eşleşme)
 - ≥ 18 yaş, KHB, 3 aydan uzun süredir tdv alanlar
 - Dışlama: 18 yaş altı, çalışma öncesi hiperlipidemikler, statin ve diğer na kullananlar
 - Eşleşme sonucunda her grupta 20258 kişi vardı
- Hiperlipidemi ve MACE* insidansı araştırıldı

**MACE: Major advers kardiyovaskuler olay (MI, perkutan koroner girişimi, iskemik kalp hastalığı, İskemik inme, hemorajik inme)*

Safety of tenofovir alafenamide in the context of hyperlipidemia and cardiovascular diseases: a nationwide analysis

Eşleşme sonrasında TAF kolunda hiperlipidemi insidansı 2.13 kat fazla

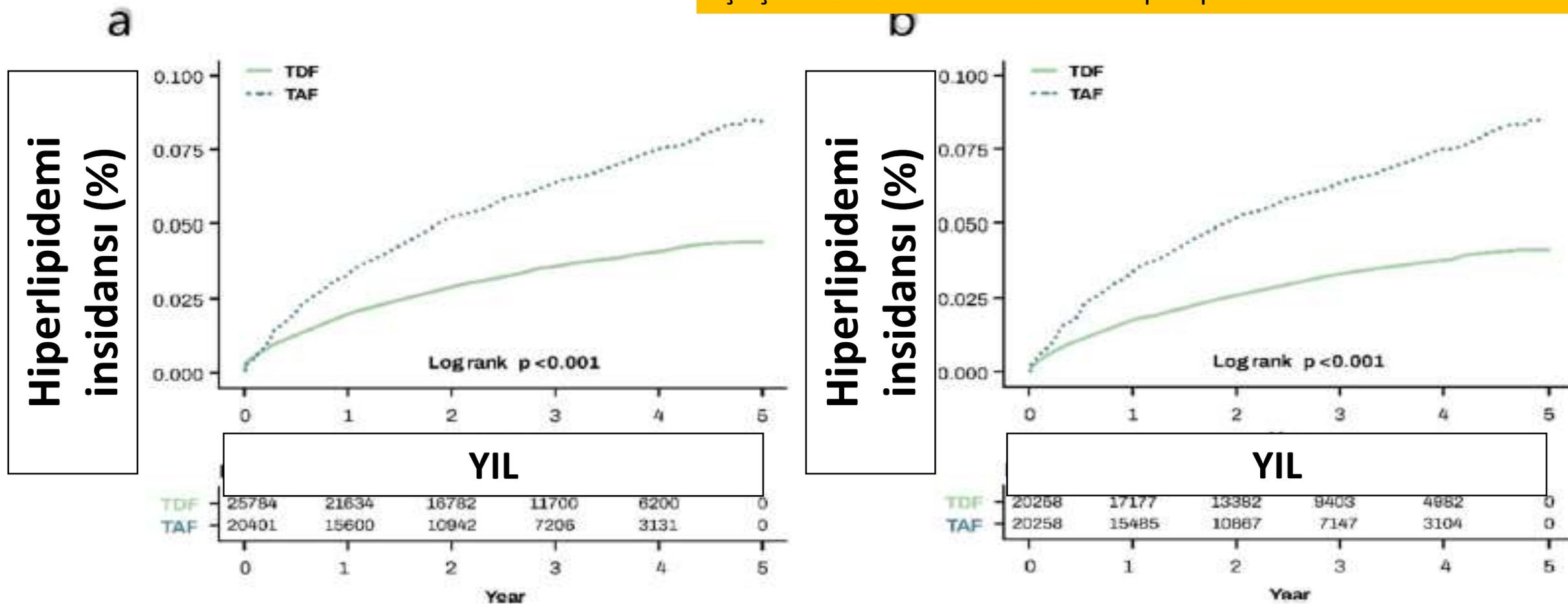


Fig. 1 Comparison in the incidence of hyperlipidemia between TAF and TDF groups. **a** Before propensity score matching. Levels of significance: * $p < 0.001$. **b** After propensity score matching. Levels of significance: * $p < 0.001$

Table 3 Cox regression analysis for hyperlipidemia

	Univariate		Multivariate	
	HR (95% CI)	<i>p</i>	HR (95% CI)	<i>p</i>
Antiviral medication				
TDF	1 (reference)		1 (reference)	
TAF	1.98 (1.79–2.19)	<0.001	1.99 (1.79–2.20)	<0.001
Age (years)	1.02 (1.02–1.03)	<0.001	1.02 (1.02–1.03)	<0.001
Male	1.18 (1.07–1.30)	0.001	1.14 (1.05–1.26)	0.012
Duration of antiviral medication (days)	1.00 (1.00–1.00)	<0.001	1.00 (1.00–1.00)	0.001
CCI score	1.04 (0.99–1.08)	0.098		
CCI variable				
Hypertension	1.46 (1.20–1.77)	<0.001	1.15 (0.94–1.40)	0.172
Myocardial infarction	0.43 (0.06–3.02)	0.393		
Congestive heart failure	1.10 (0.68–1.78)	0.693		
Peripheral vascular disease	1.14 (0.85–1.52)	0.378		
Cerebrovascular disease	1.81 (1.29–2.55)	0.001	1.39 (0.98–1.96)	0.064
Dementia	1.12 (0.42–2.97)	0.826		
Chronic pulmonary disease	1.37 (1.18–1.58)	<0.001	1.31 (1.13–1.52)	<0.001
Rheumatic disease	0.77 (0.51–1.15)	0.196		
Peptic ulcer disease	0.99 (0.86–1.15)	0.889		
Mild liver disease	1.63 (1.47–1.81)	<0.001	1.66 (1.49–1.84)	<0.001
Diabetes without chronic complication	1.40 (1.19–1.65)	<0.001	1.30 (1.10–1.54)	0.002
Diabetes with chronic complication	1.62 (1.08–2.43)	0.019	1.36 (0.91–2.05)	0.136
Hemiplegia or paraplegia	2.05 (0.98–4.31)	0.058		
Renal disease	1.41 (0.83–2.38)	0.201		
Any malignancy	0.84 (0.71–1.00)	0.050	0.89 (0.74–1.06)	0.184
Moderate or severe liver disease	0.74 (0.50–1.11)	0.144		
Metastatic solid tumor	0.83 (0.47–1.46)	0.506		
Thyroid dysfunction	0.67 (0.56–0.80)	<0.001	0.61 (0.51–0.73)	<0.001
Renal failure	1.13 (0.69–1.85)	0.629		

Çok değişkenli analiz

- *TAF
- *Yaş
- *Erkek
- *Tdv.süresi
- *HT
- *DM
- *KOAHA

Safety of tenofovir alafenamide in the context of hyperlipidemia and cardiovascular diseases: a nationwide analysis

Ancak MACE'nin sonuçlarının yaklaşık 10 yıl sürdüğü göz önüne alındığında, TAF'ın MACE üzerindeki tam etkisini değerlendirmek için henüz erken olabilir. Kaplan-Meier analizinin sonuçlarına bakıldığında, TAF grubunda iskemik kalp hastalığı ve iskemik inme vakalarının yaklaşık 4 yıl sonra arttığı görülmektedir.

Hiperlipidemi farkı klinikte fark yaratmadı

Table 4 Incidence of major adverse cardiovascular events by antiviral agents

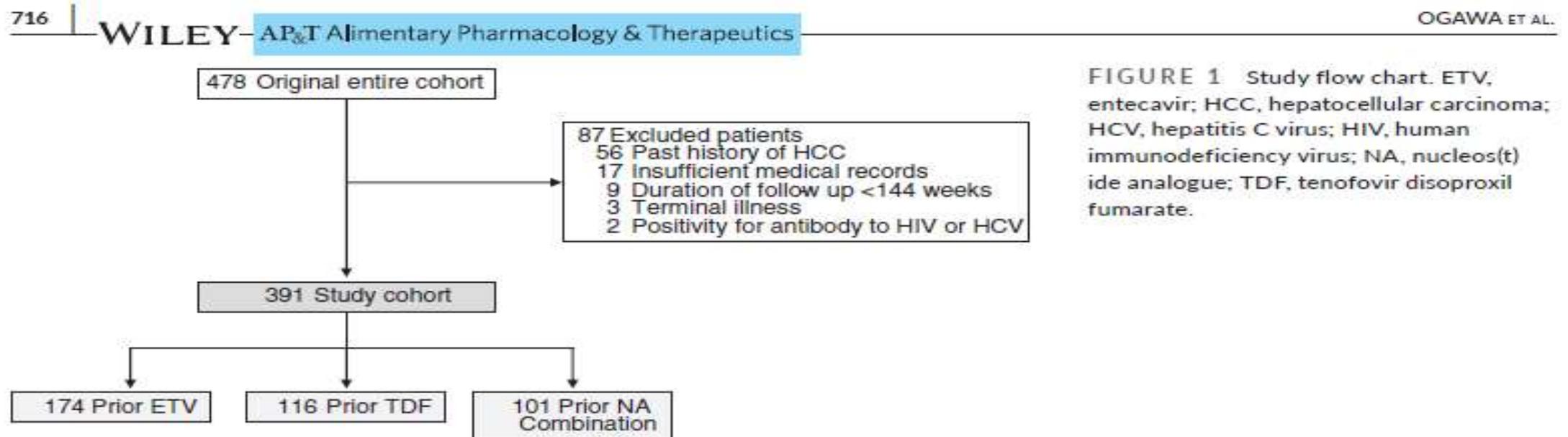
	Group	Total	Person-year	Outcome (-)	Outcome (+)	Incidence rate (95% CI)	Incidence rate ratio (95% CI)	p
MACE	TDF	20,258	55,946	20,020 (98.83)	237 (1.17)	2.19 (1.84–2.61)	1 (reference)	0.853
	TAF	20,258	47,911	20,019 (98.83)	237 (1.17)	2.25 (1.86–2.71)	1.02 (0.79–1.33)	
Ischemic heart disease	TDF	20,258	56,383	20,171 (99.58)	86 (0.42)	0.96 (0.73–1.25)	1 (reference)	0.367
	TAF	20,258	48,307	20,161 (99.53)	95 (0.47)	1.14 (0.87–1.48)	1.19 (0.82–1.73)	
Myocardial infarction	TDF	20,258	56,593	20,246 (99.94)	12 (0.06)	0.16 (0.08–0.31)	1 (reference)	0.633
	TAF	20,258	48,528	20,250 (99.97)	7 (0.03)	0.12 (0.06–0.28)	0.78 (0.28–2.18)	
Percutaneous coronary intervention	TDF	20,258	56,599	20,248 (99.95)	10 (0.05)	0.18 (0.10–0.33)	1 (reference)	0.884
	TAF	20,258	48,525	20,248 (99.96)	9 (0.04)	0.16 (0.08–0.33)	0.93 (0.37–2.36)	
Ischemic stroke	TDF	20,258	56,411	20,186 (99.64)	72 (0.36)	0.64 (0.46–0.88)	1 (ref)	0.514
	TAF	20,258	48,360	20,184 (99.64)	73 (0.36)	0.74 (0.54–1.03)	1.17 (0.73–1.85)	

MACE major adverse cardiovascular events, CI confidence interval, TDF tenofovir disoproxil fumarate, TAF tenofovir alafenamide

Switching to tenofovir alafenamide for nucleos(t)ide analogue-experienced patients with chronic hepatitis B: week 144 results from a real-world, multi-centre cohort study

- En az 2 yıl süresince ETV, TDF, NA kullananlar
- ETV → TAF 174 hasta
- TDF → TAF 116 hasta
- NA → TAF 101 hasta
- Virolojik-biyokimyasal yanıt, advers olaylar

**144 hafta (36 ay) takip
12 haftada bir değerlendirme**



Switching to tenofovir alafenamide for nucleos(t)ide analogue-experienced patients with chronic hepatitis B: week 144 results from a real-world, multi-centre cohort study

24. Haftadan itibaren TDF'den TAF'ye geçiş yapan hastalarda, TDF dışındaki rejimlerden TAF'ye geçiş yapanlara kıyasla, TK, LDL, HDL TG anlamlı derecede arttı

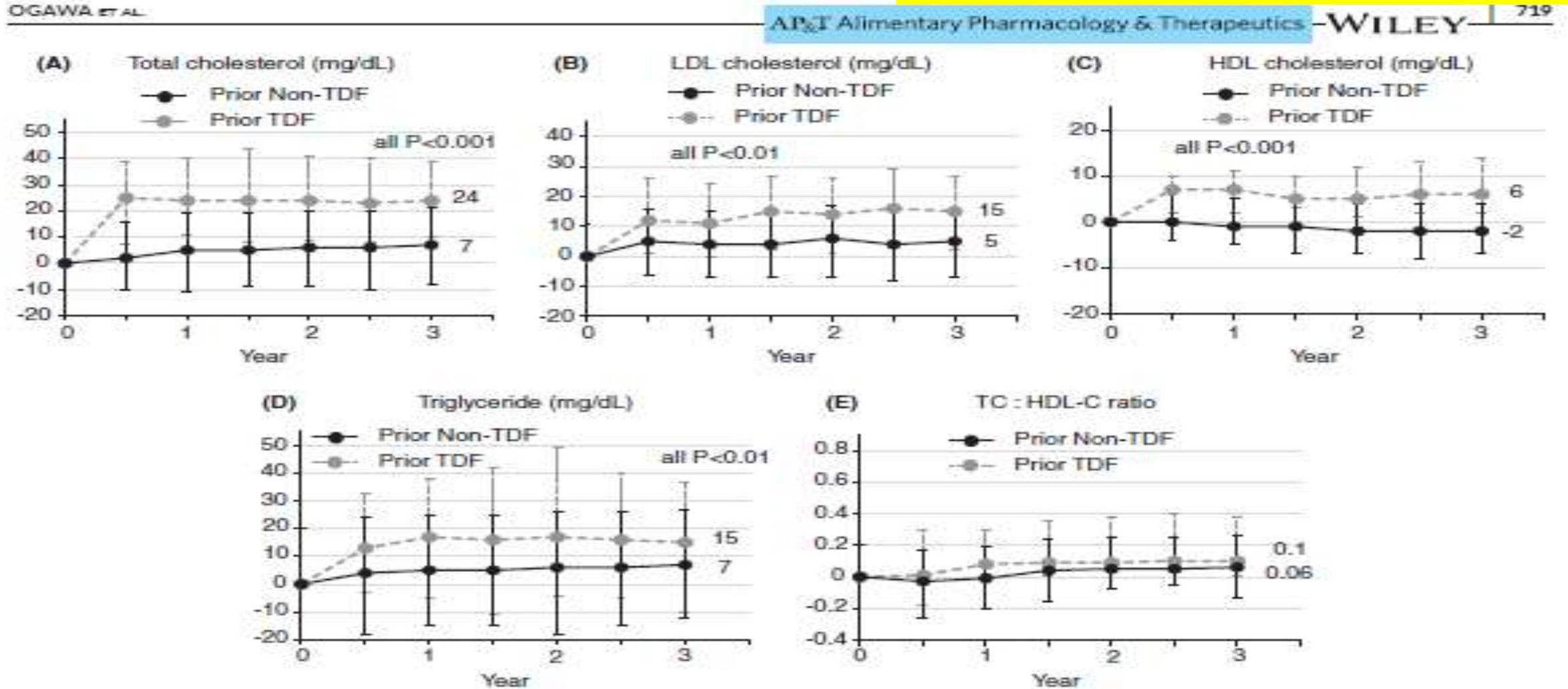


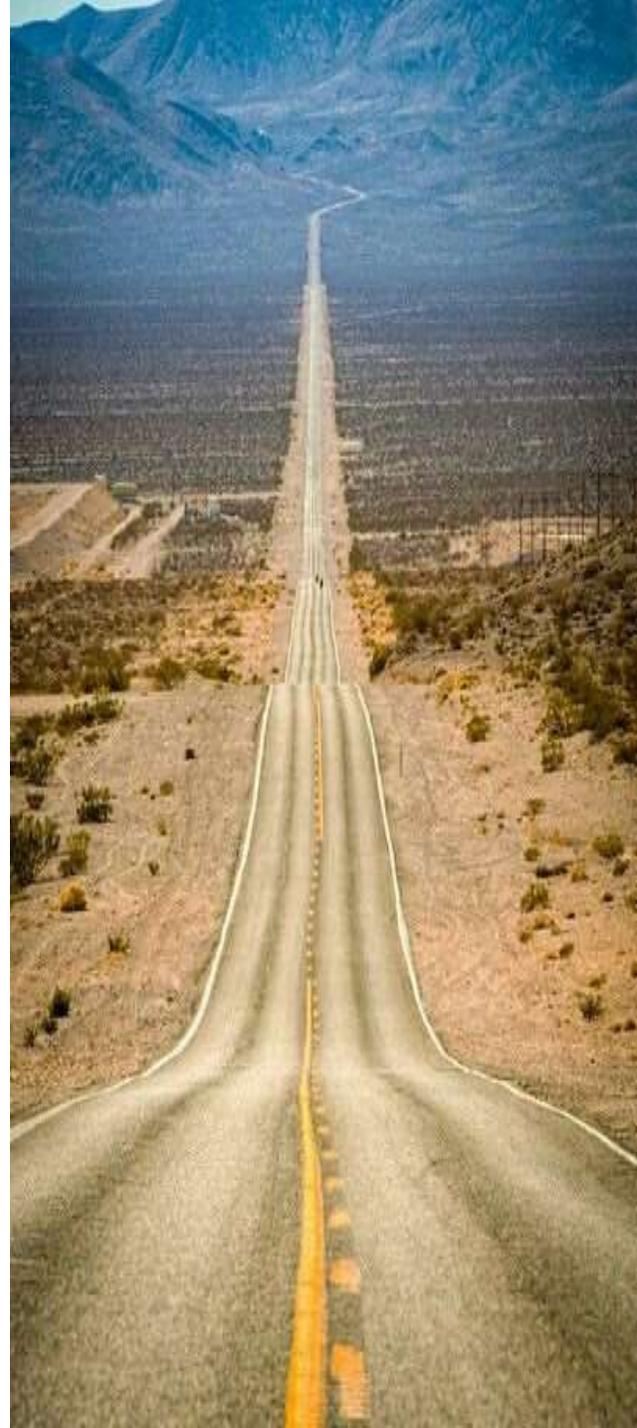
FIGURE 3 Longitudinal change in (A) total cholesterol, (B) LDL cholesterol, (C) HDL-cholesterol, (D) triglyceride and (E) total cholesterol/HDL cholesterol ratio over the 144 weeks after switching to TAF. Bars are expressed as median change from baseline (5th–95th percentile). HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; TAF, tenofovir alafenamide.

TAF ve TDF

- TAF karaciğerde karboksilatesteraz 1 (CES1) tarafından tenofovire hidrolize edilir
- CES1 kolesterol ve trigliseritlerin hidrolizinde görev alır
- Deneysel modellerde
 - CES 1 aşırı ekspresyonu TG düzeylerini düşürür
 - CES 1 baskılanması TG ve LDL düzeylerini yükseltir
- TAF kilo alımı
- TDF'nin HBV enfeksiyonu olan hastalarda PPAR- α aktivasyonu yoluyla hepatik CD36'yı yukarı düzenleyerek lipid metabolizmasını modüle eder

Eve götürülecek mesajlar

- Tedaviden bağımsız
 - HBV enfeksiyonunda osteopeni /osteoporoz riski artabilmekte
 - HBV enfeksiyonu dislipidemisinin yer aldığı metabolik sendroma yol açabilmekte
- KHB tedavisinde yolumuz uzun
 - Tedavi seçenekleri ETV, TDF, TAF. BSV?
 - >60 yaş üzeri, osteoporoz riski olanlarda TDF yerine TAF veya ETV
 - Diğer NA tedavi deneyimlilerde TAF veya TDF
 - Hiperlipidemi açısından risk faktörü varsa ETV, TDF, TAF. Ancak TAF lipid takibi
 - Özellikle TDF kullanan bireylerde yılda 1 veya 2 yılda bir DEXA
 - 6 ayda bir serum eGFR, fosfat, kalsiyum, D vitamini, tam idrar tetkiki
 - Özellikle TAF kullanan bireylerde 6 ayda bir lipid profili
- Daha çok çalışmaya ihtiyaç var



SABRINIZ İÇİN TEŞEKKÜR EDERİM