

3. İstanbul Dahiliye Klinikleri buluşması
15-16 Kasım 2013

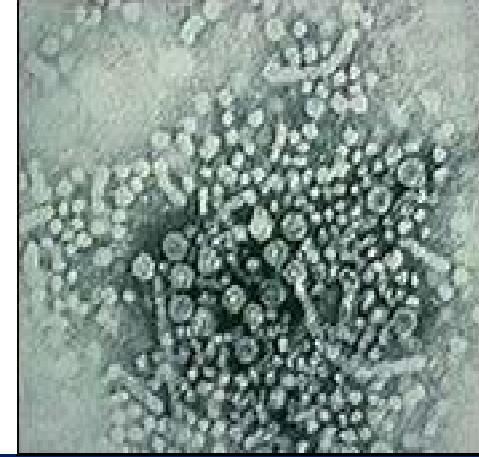
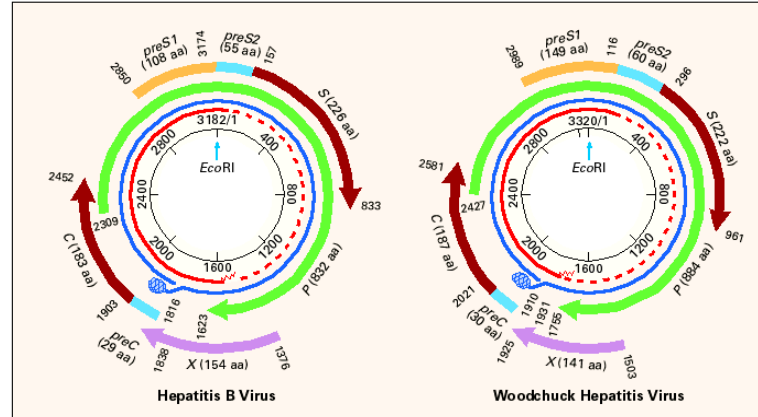
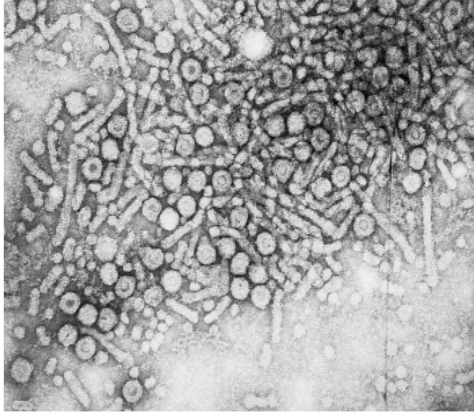
KRONİK B HEPATİTİ

“Elimizdeki Tedaviler ve Beklentiler”

Prof. Dr.Yılmaz Çakaloğlu
Türk Karaciğer Vakfı Başkanı
Memorial Hastanesi, Şişli İstanbul

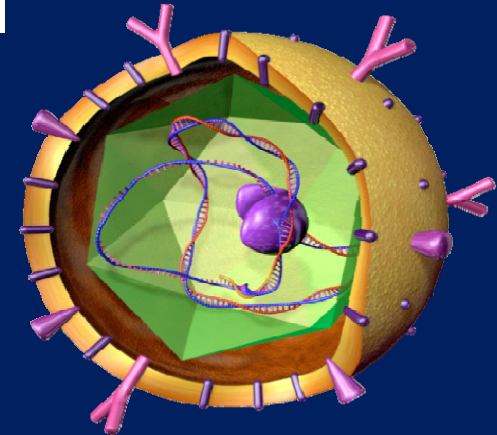
16 Kasım 2013
Cevahir Asia Hotel, İstanbul

Hepatit B Virusu

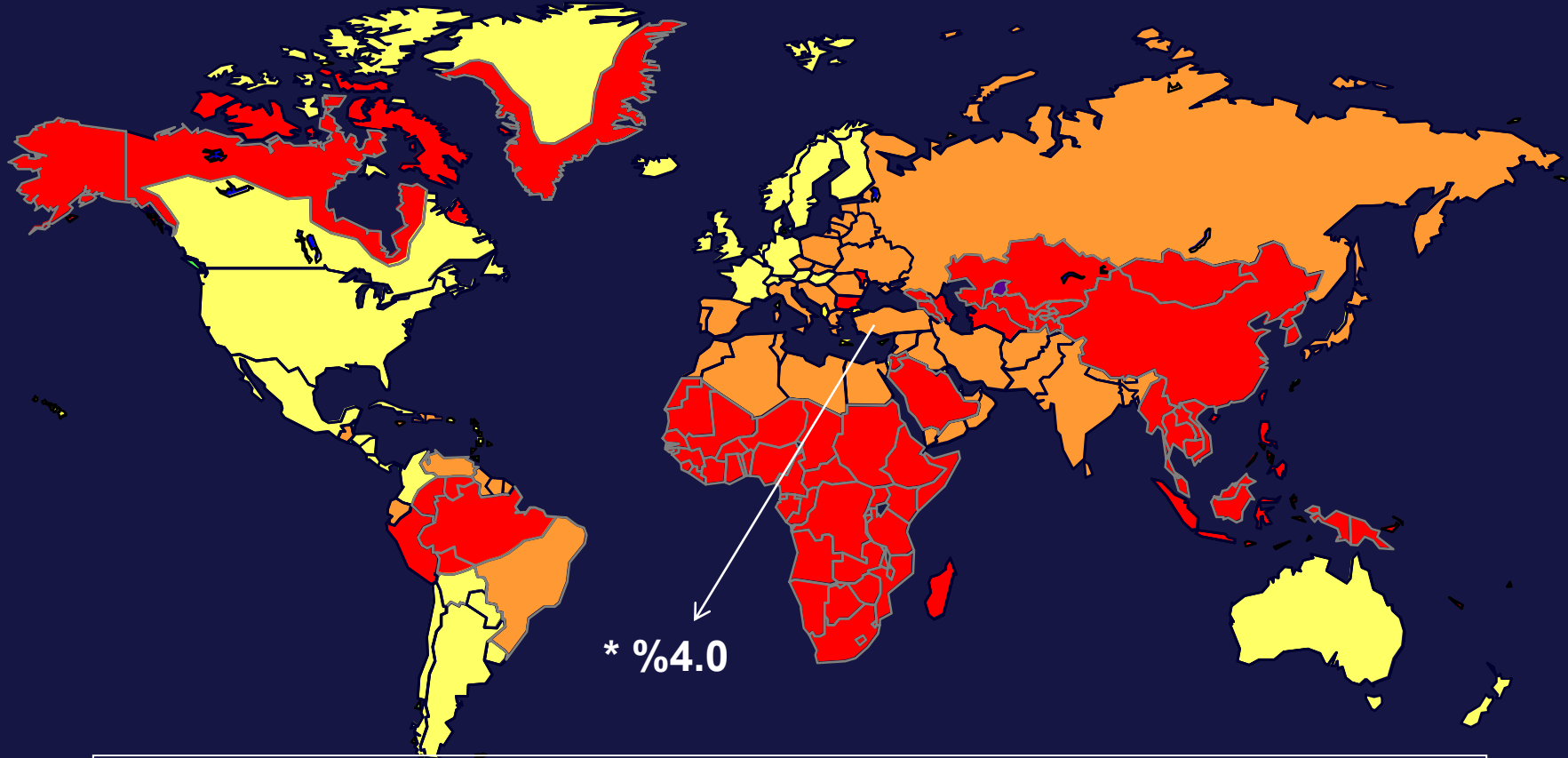





- “*Hepadnaviridae*” virus familyasına ait
- Karaciğer hücrelerini infekte eder (“*hepatotrop*”)
- Bilinen ve önlenabilir en önemli karsinojenlerden birisi
- HCV’den 10, HIV’den 100 kere daha bulaşıcı
- HDV infeksiyonu için yardımcı rolündedir.

Ott, et al. *J Pediatr Health Care*. 1999;13:211-216.
CDC. *MMWR*. 2003;52(RR01):1-33.
Ribeiro, et al. *Microbes Infect*. 2002;4:829-835.
NIH 11th Report on Carcinogens, 2004.



Kronik HBV İnfeksiyonu Prevalansı (HBsAg sıklığı)



Kronik infeksiyon prevalans	Geçirilmiş infeksiyon prevalans	Bulaşma özellikleri
 ≥% 8 – Yüksek	%40–90	Perinatal ve erken çocukluk
 2–7% – Orta derece	%16–55	Erken çocukluk çağı
 < 2% – Düşük	%4–15	Erişkin

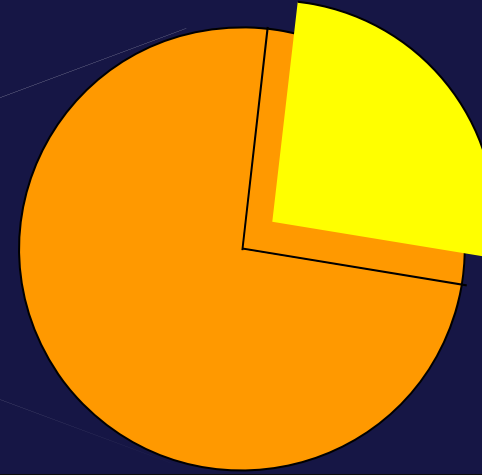
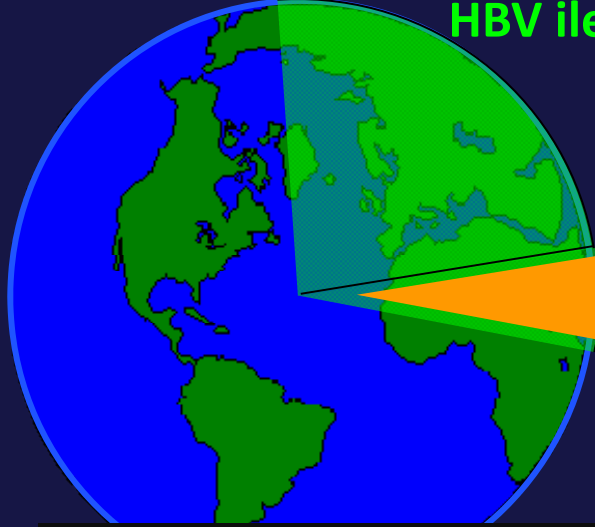
*TKAD adına Tözün, Özdoğan, Çakaloğlu et al 2010 AASLD

HBV İnfeksiyonu dünyanın sorunudur!

Dünya nüfusu
~6 milyar

2 milyar insan
HBV ile infekte

350 milyon kronik
HBV infeksiyonlu kişi



%20–40'ı siroz
veya karaciğer
kanserinden
Ölecek!..

Dünyada HBV inf. sonucu ölüm; 600.000 kişi / yıl

TÜRKİYE 75 milyon
1/3 – 25 milyon kişi
HBV ile infekte olmuş



HBsAg pozitif %4
3 milyon kişi HBsAg pozitif

Anti-HBs pozitif %31

HBsAg pozitif birey...

- Akut hepatit
 - Akut kc yetersizliği %1
- Kronik HBV inf. - akut alevlenme
- **İnaktif HBV infeksiyonu (sağlıklı? taşıyıcı)**
- **Kronik hepatit**
- **Siroz/hepatoselüler karsinoma**
- Hepatoselüler karsinoma
- Ekstrahepatik hastalıklar (vaskülit, nefropati)

HBV infeksiyonu için yüksek riskli gruplar*

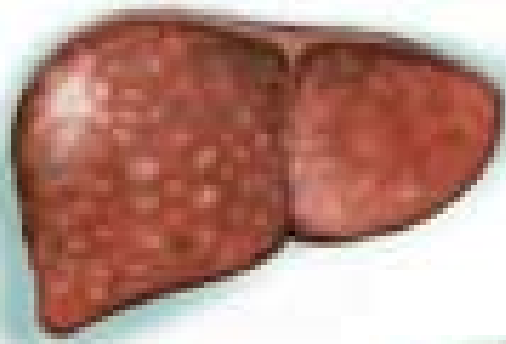
- **HBsAg sıklığı >%2 olan coğrafi bölgede yaşayanlar**
- HBsAg pozitif annelerin yenidoğan bebekleri (“Infants”)
- Hepatit B ile infekte kişinin aile üyeleri
- İnfekte kişilerin eşleri veya seks yaptıkları kişiler
- Birden fazla kişi ile emniyetsiz seks yapanlar
- Erkeklerle seks yapan erkekler
- Damar içi uyuşturucu bağımlıları
- Hemodiyaliz ve organ nakli hastaları
- Kan ve kan ürünleri ile teması olan sağlık çalışanları
- Mental özürlüler okulu veya bakımevleri sakinleri ve çalışanları
- HBV dışı nedenlerle kronik karaciğer hastalığı olanlar
- Orta/yüksek sıklıkta HBV infeksiyonlu ülkelere gidenler

*CDC recommendations.

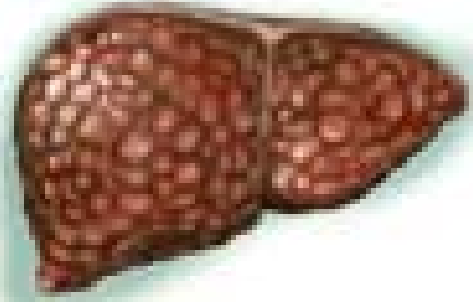
The state of HBV and HCV in Europe. J Viral Hep 2012



Normal karaciğer



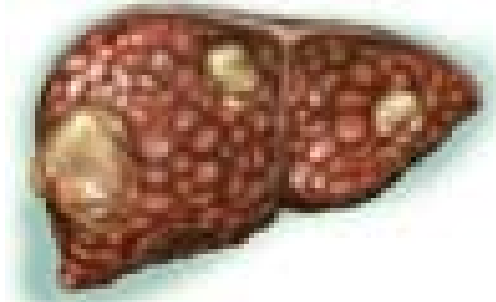
Kronik hepatit

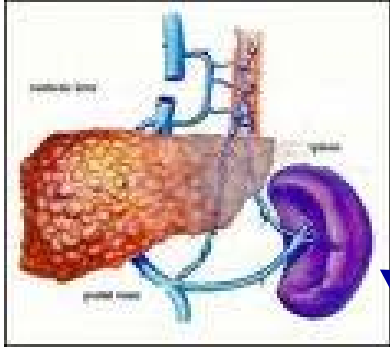


Siroz

Hepatit B, B+D
ve C viruslarının
Sebepe olduğu esas
hastalıklar.....

Karaciğer kanseri





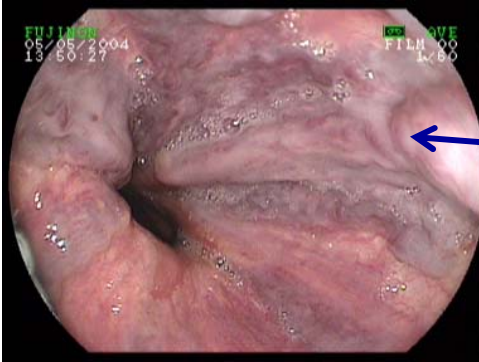
Hepatorenal send.



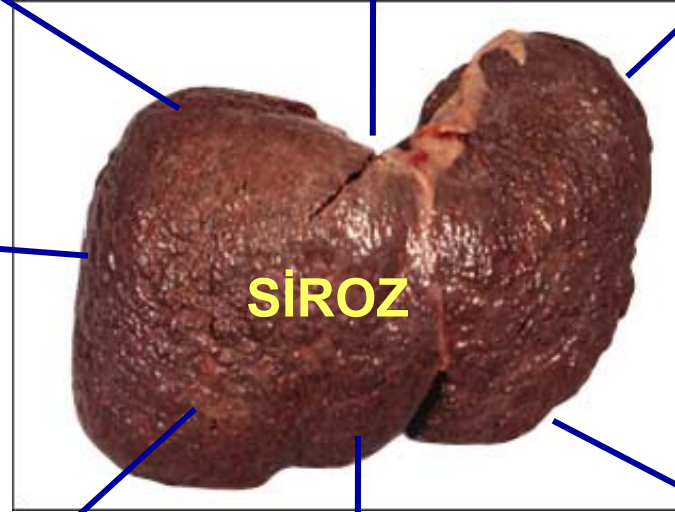
Tedaviye dirençli assit



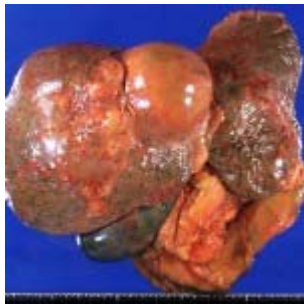
Hepatik ensefalopati



Özofagus varis kanaması



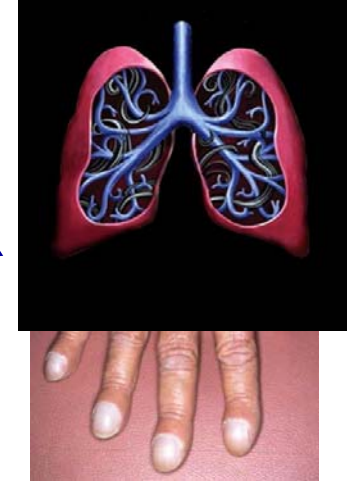
KARACİĞER SİROZUNUN KOMPLİKASYONLARI



Hepatoselüler karsinoma



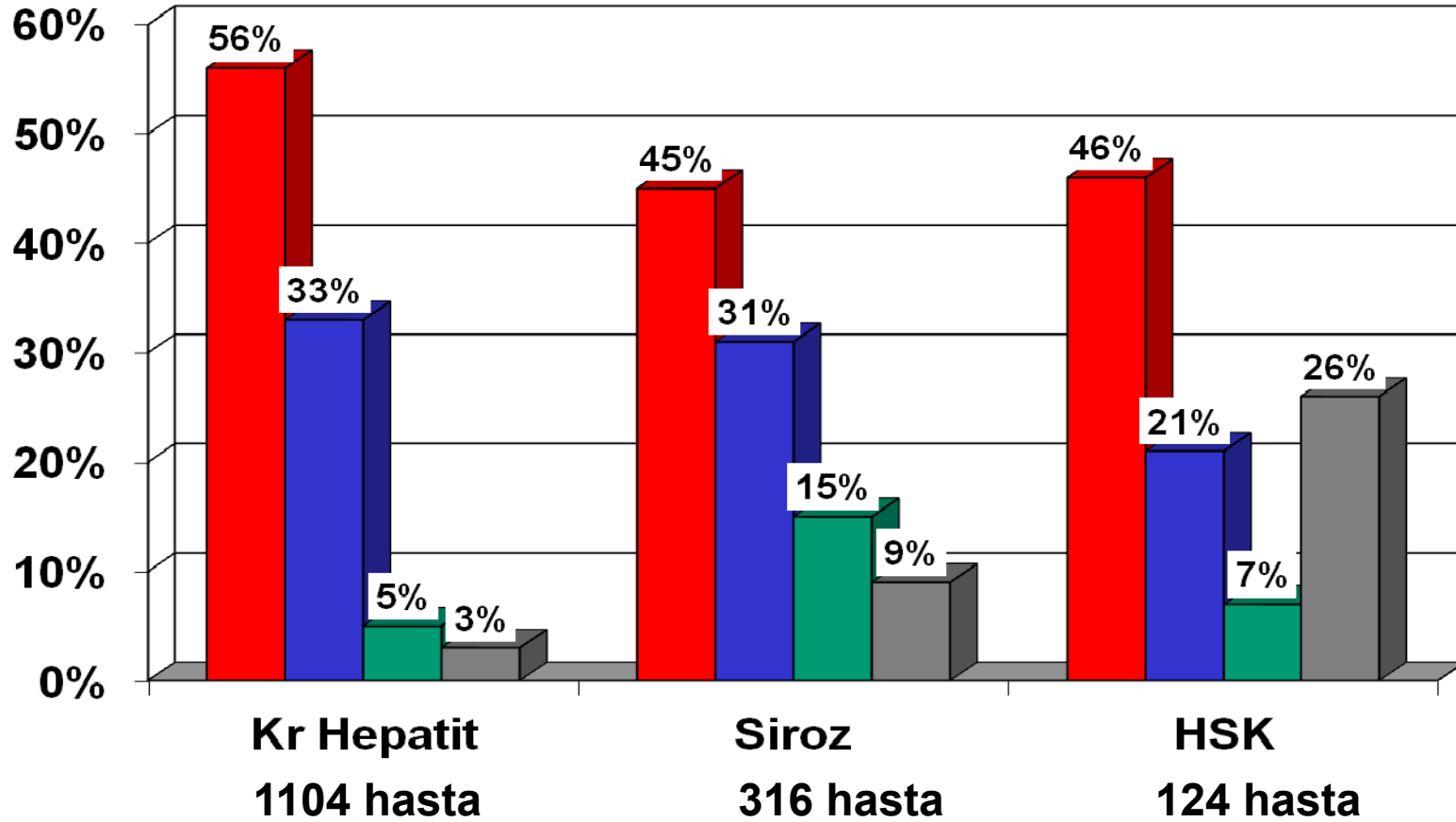
Hepatik hidrotoraks



Hepatopulmoner send.

Kronik Hepatit, Siroz ve HSK Etiyolojisinde HBV ve HCV İnfeksiyonu – İTF Verileri

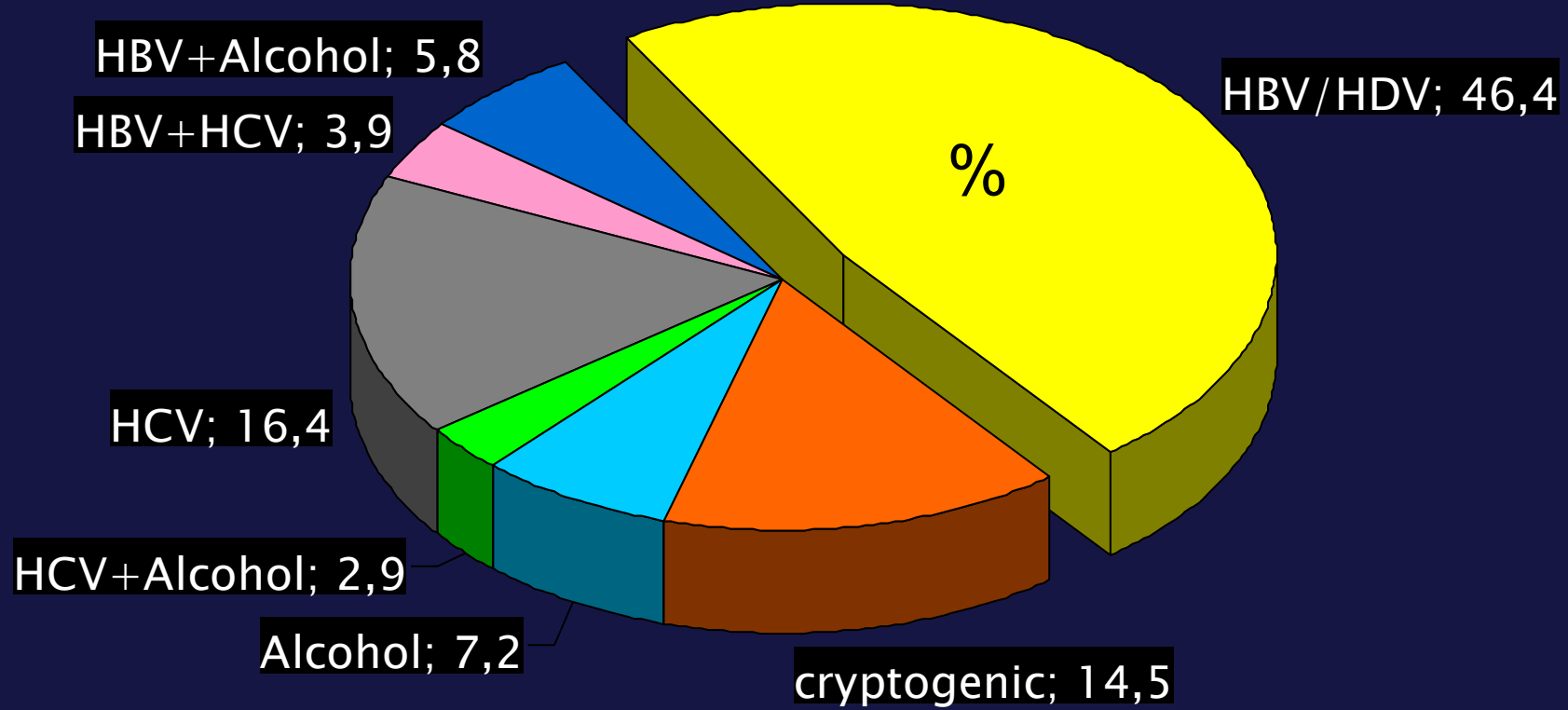
■ HBV ■ HCV ■ HDV ■ Diğer



%70 HBeAg negatif kronik hepatit B

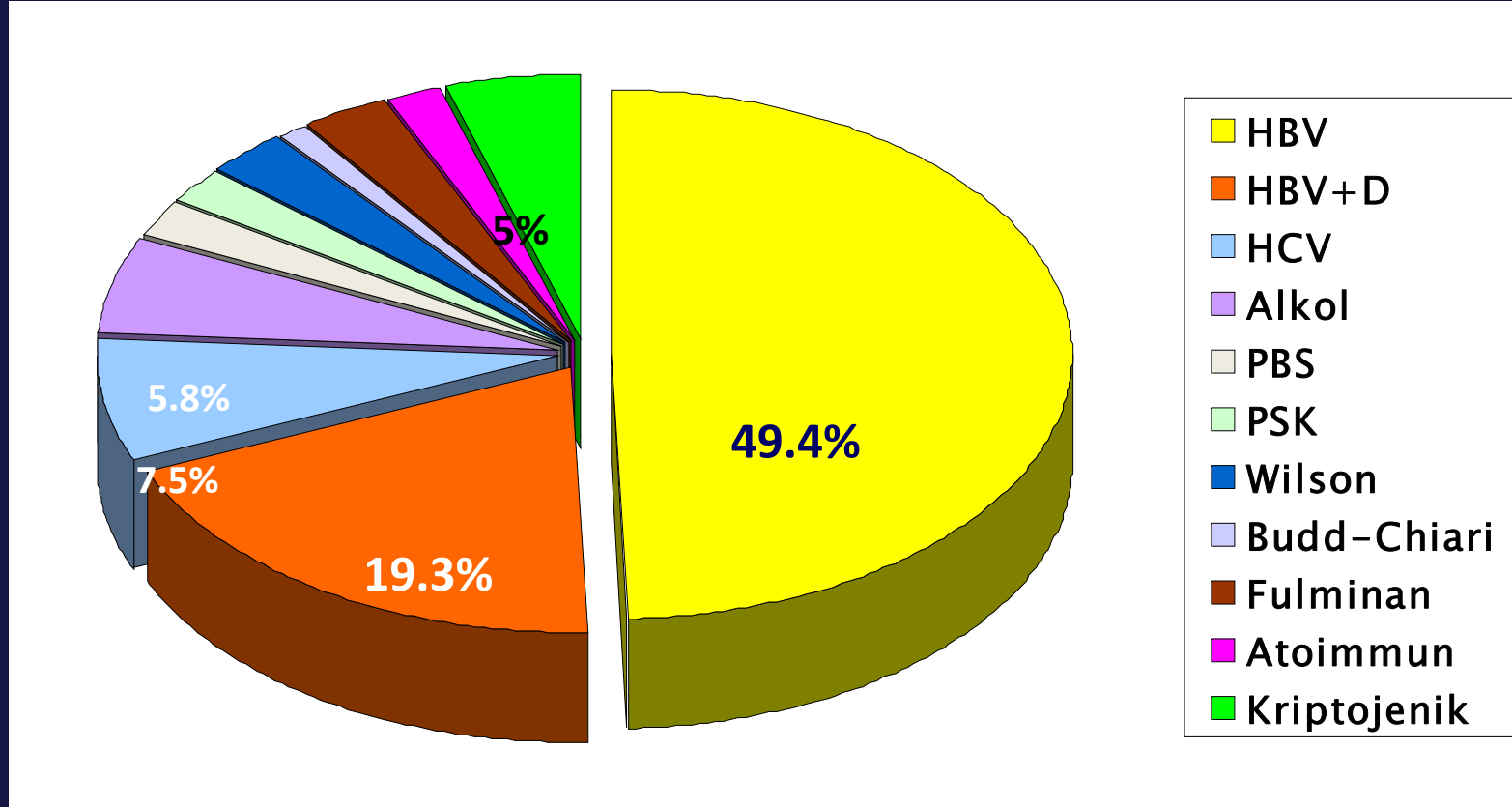
Ökten ve ark 2006

Türkiye'de Karaciğer Kanseri Sebepleri



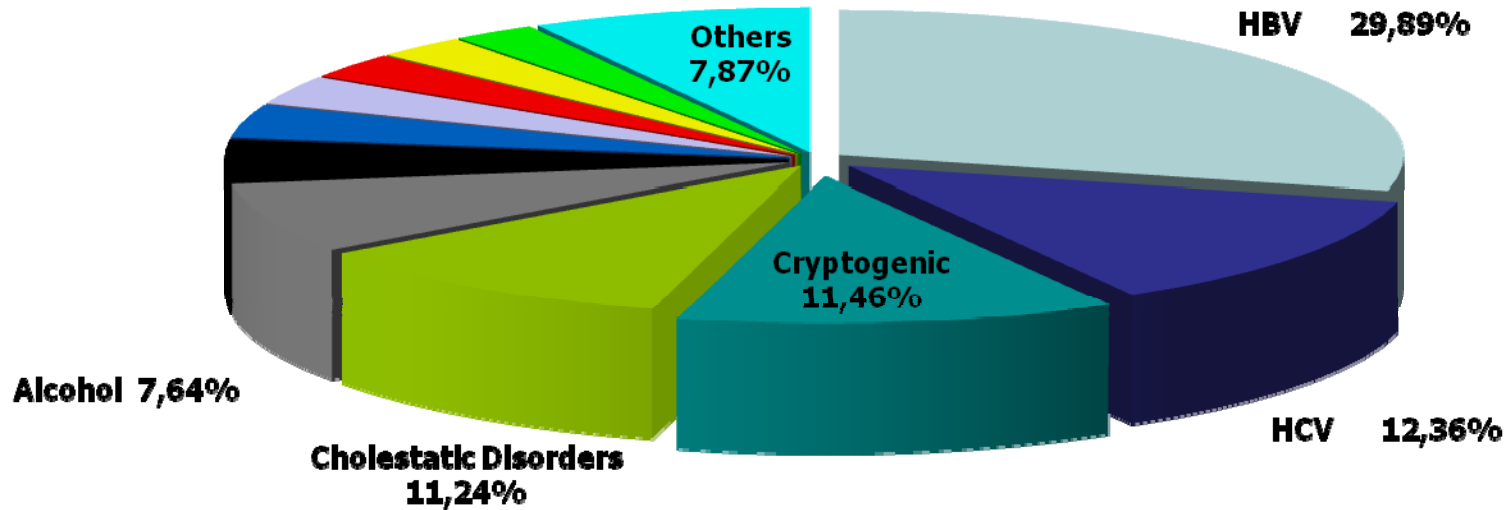
Uzunlimoğlu O, Yurdaydin C, Cetinkaya H, Bozkaya H, Sahin T, Colakoğlu S, Tankurt E, Sarioğlu M, Ozenirler S, Akkiz H, Tözün N, Değertekin H, Okten A. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Turkey. *Dig Dis Sci* 2001 May;46:1022-1028.

Türkiye'de karaciğer nakli yapılan hastalarda etiyoloji-500 vaka



Türkiye'de 2012 yılında 1001 karaciğer nakli yapıldı.
İstanbul, İzmir, Malatya, Ankara ve diğerleri...

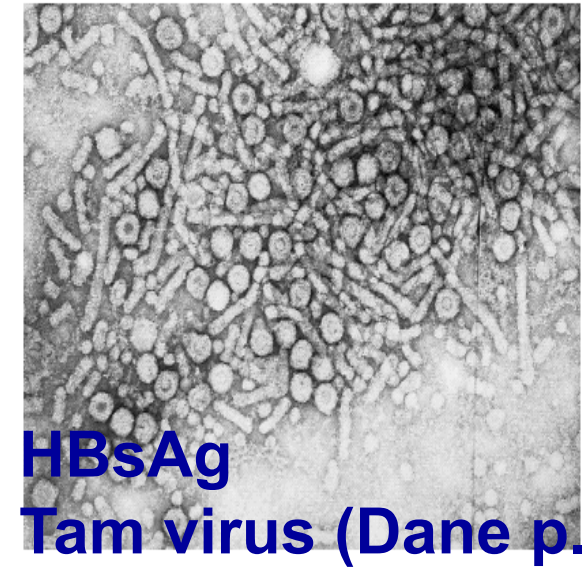
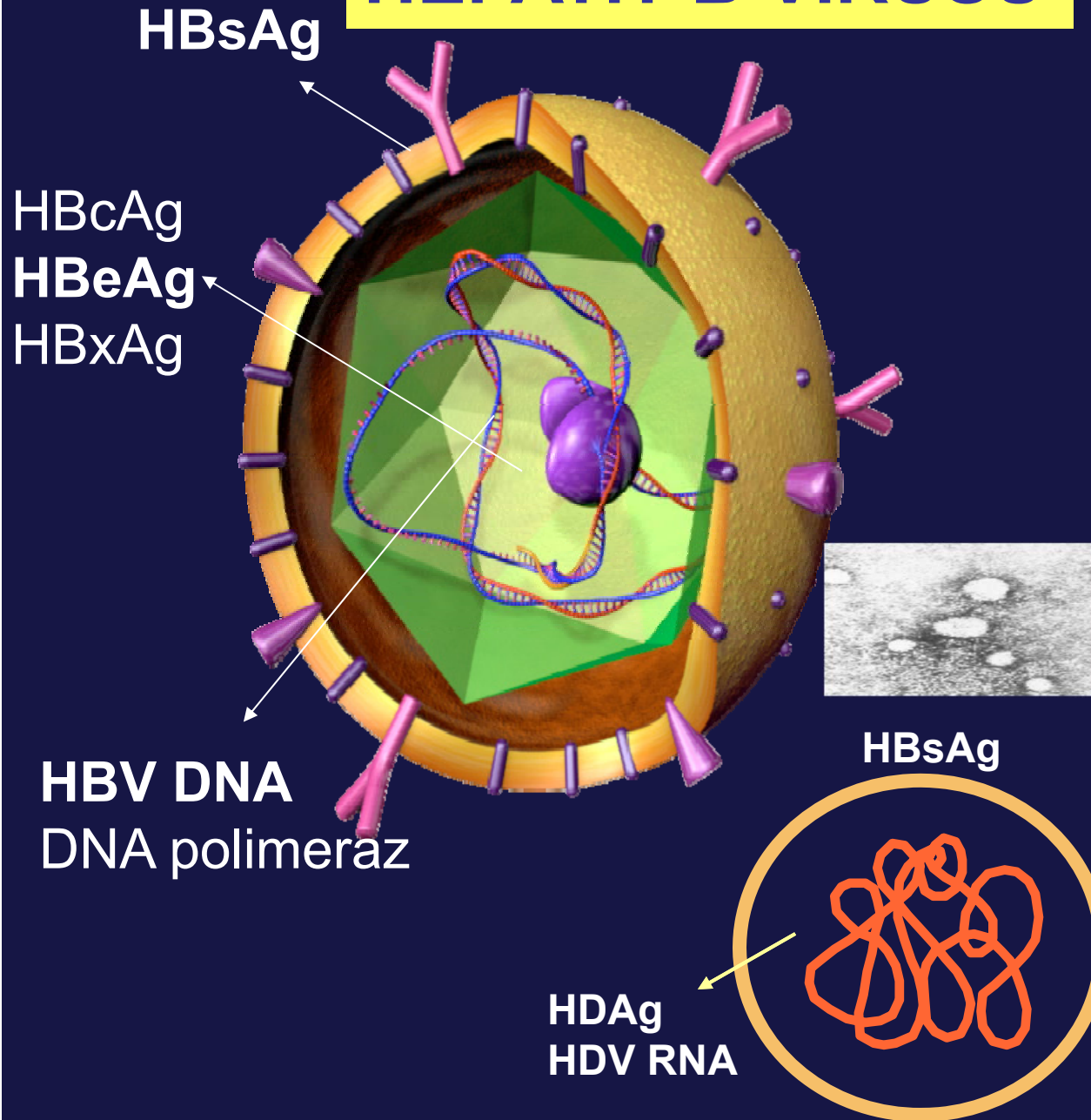
Indications



HBV	133	HCV	59	Cryptogenic	58
Cholestatic Disorders	50	Alcohol	35	Neoplasm	21
Biliary cirrhosis	17	Primary Scl.Chl.	15	Autoimmune	13
Budd-Chiari	12	Wilson	11	Others	37

MEMORIAL HASTANESİ 2006-2012; 514 karaciğer nakli

HEPATİT B VİRUSU



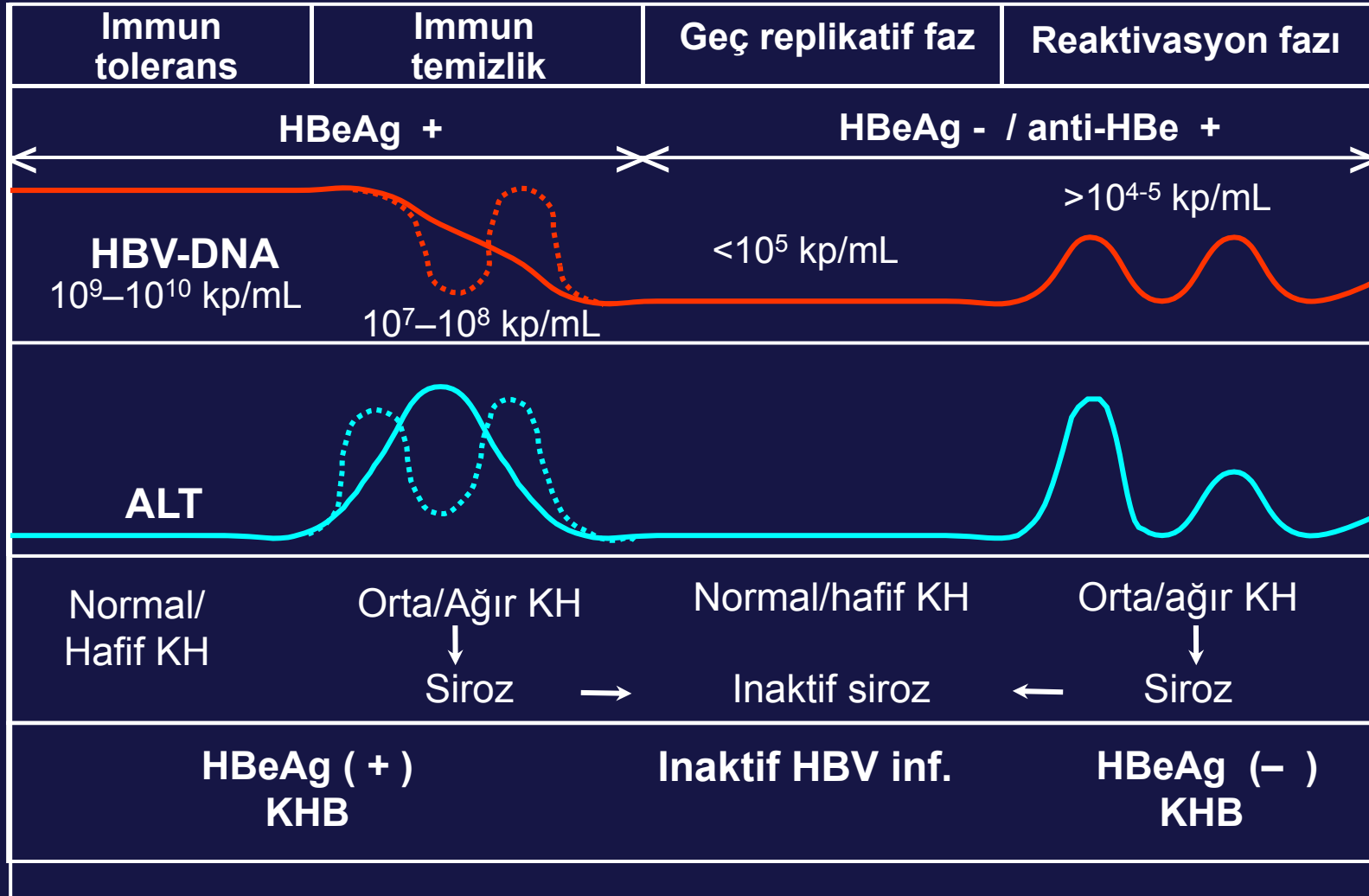
ANTİKORLAR

Anti-HBs
Anti-HBc
Anti-Hbe

Anti-HDV – Delta

Kronik HBV İnfeksiyonu Evreleri-Doğal seyir

10-50 yıl

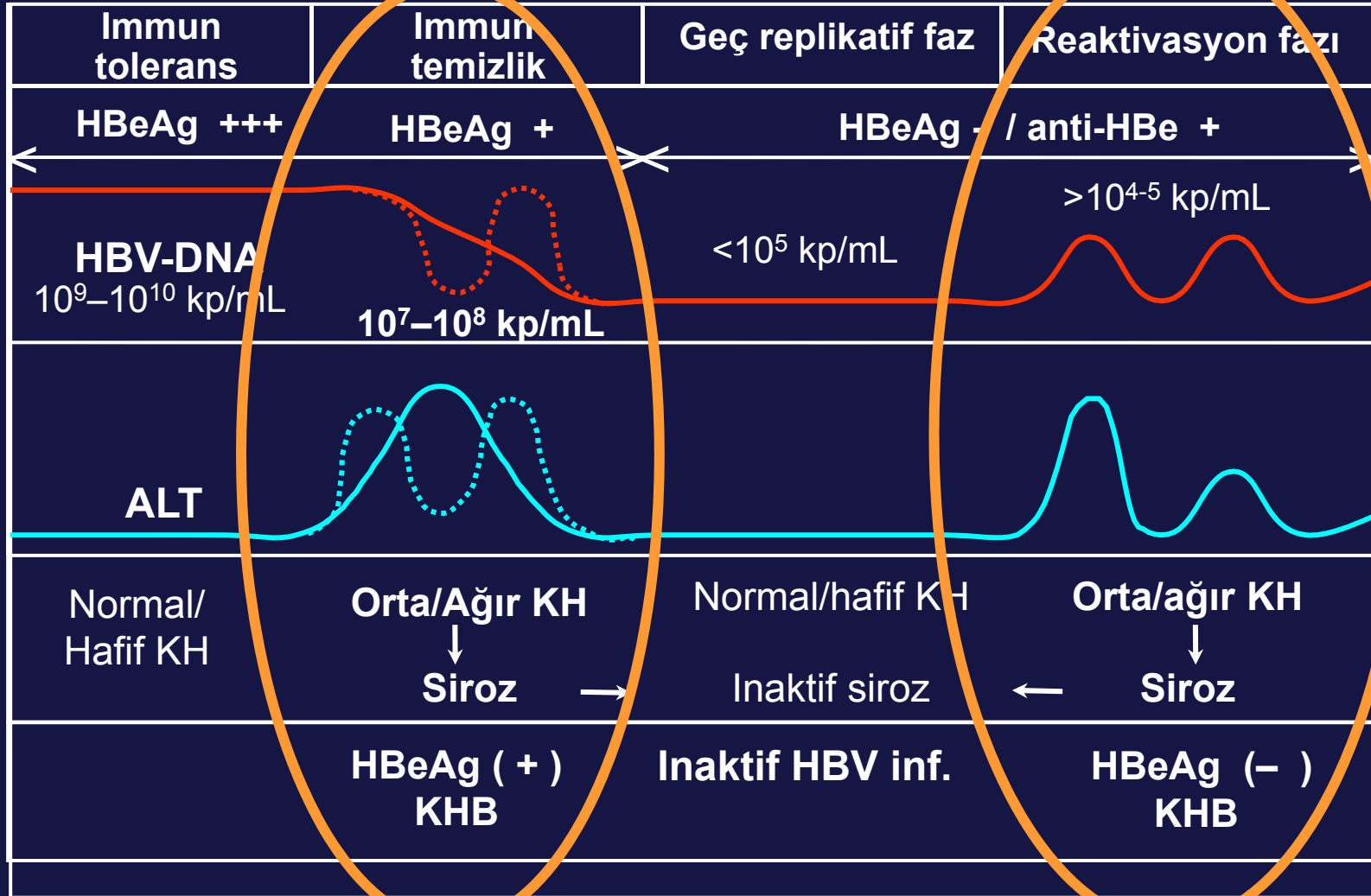


Mutant HBV virusu en sık genotip D ile birlikte

Fattovich. *Sem Liver Dis* 2003

Kronik HBV İnfeksiyonu Evreleri-Doğal seyir

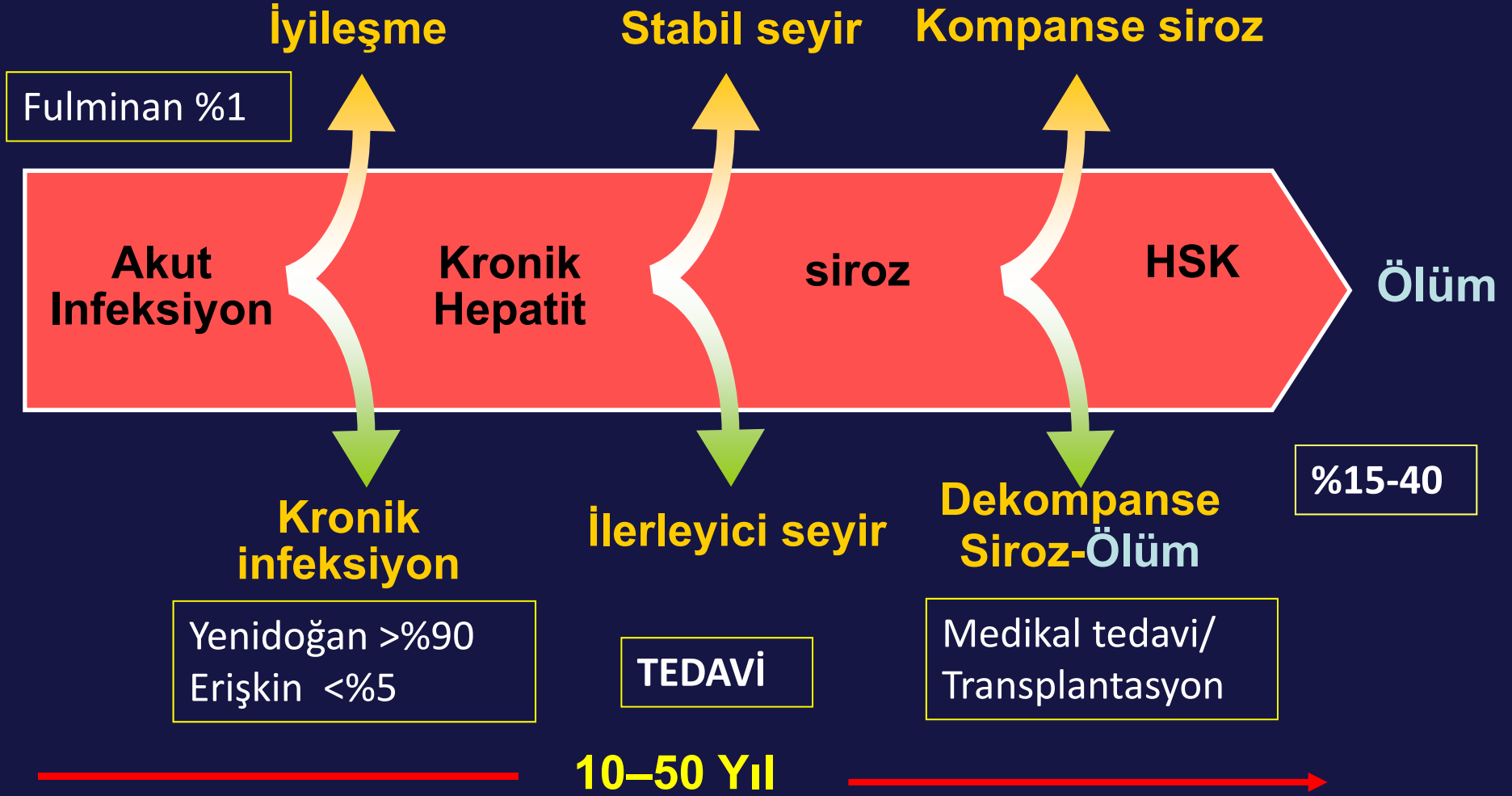
10-50 yıl



Mutant HBV virusu en sık genotip D ile birlikte

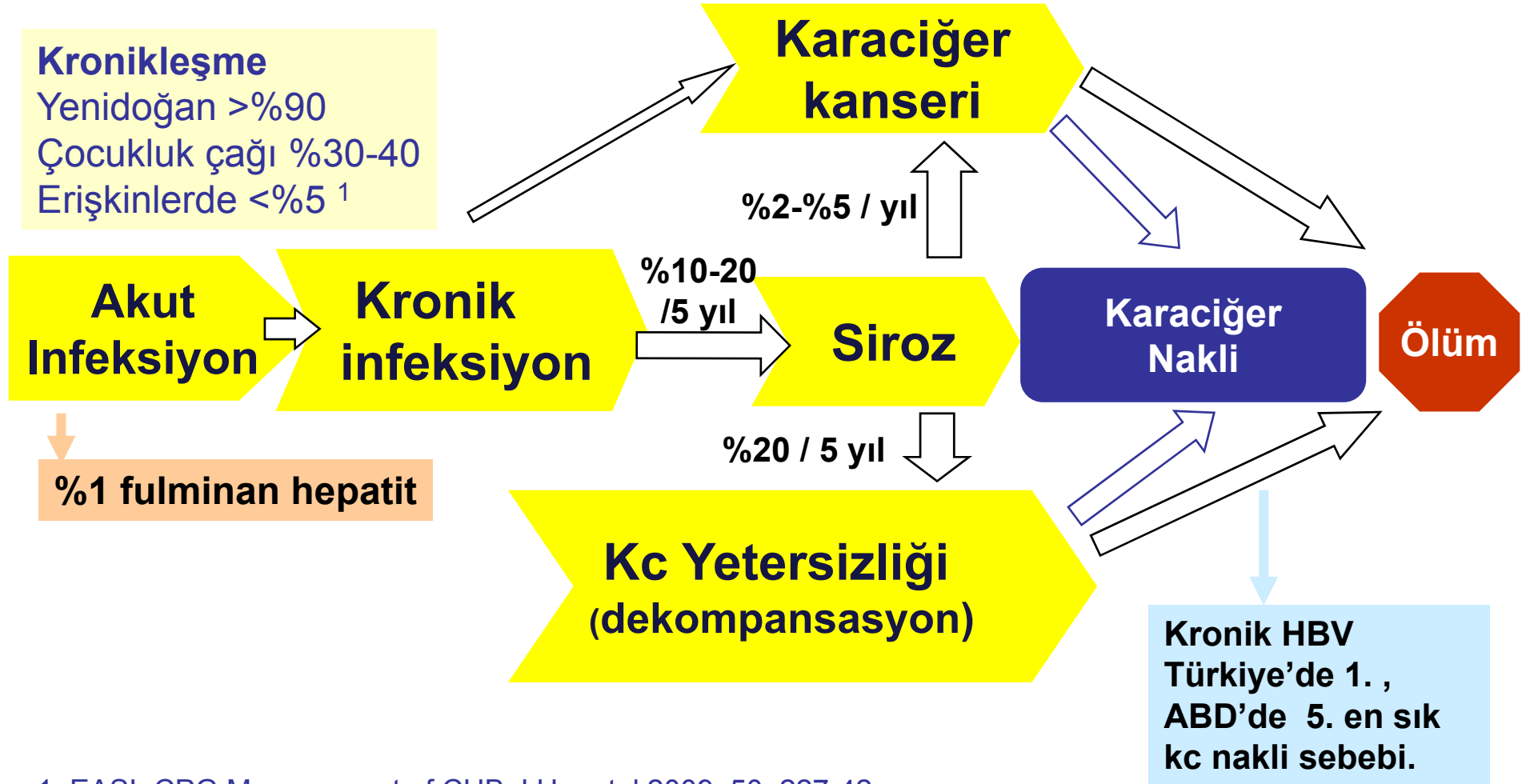
Fattovich. *Sem Liver Dis* 2003

HBV infeksiyonu-Doğal seyir



ERKEN TANI, DÜZENLİ TAKİP ve "DOĞRU ZAMANDA DOĞRU TEDAVİ"

HBV - Hastalığın Doğal Seyri



1. EASL CPG:Management of CHB J Hepatol 2009; 50: 227-42,
2. Fattovich G. J Hepatol 2008; 48: 335-52.
3. McMAhon BJ. Hepatology 2009; 49: S45-S55

Doğal seyri etkileyen faktörler



Fattovich. Semin Liver Dis. 2003;23:47-58.

Chen, et al. JAMA. 2006;295:65-73.

Kronik HBV hastasında siroz ve HSK için olumsuz etmenler

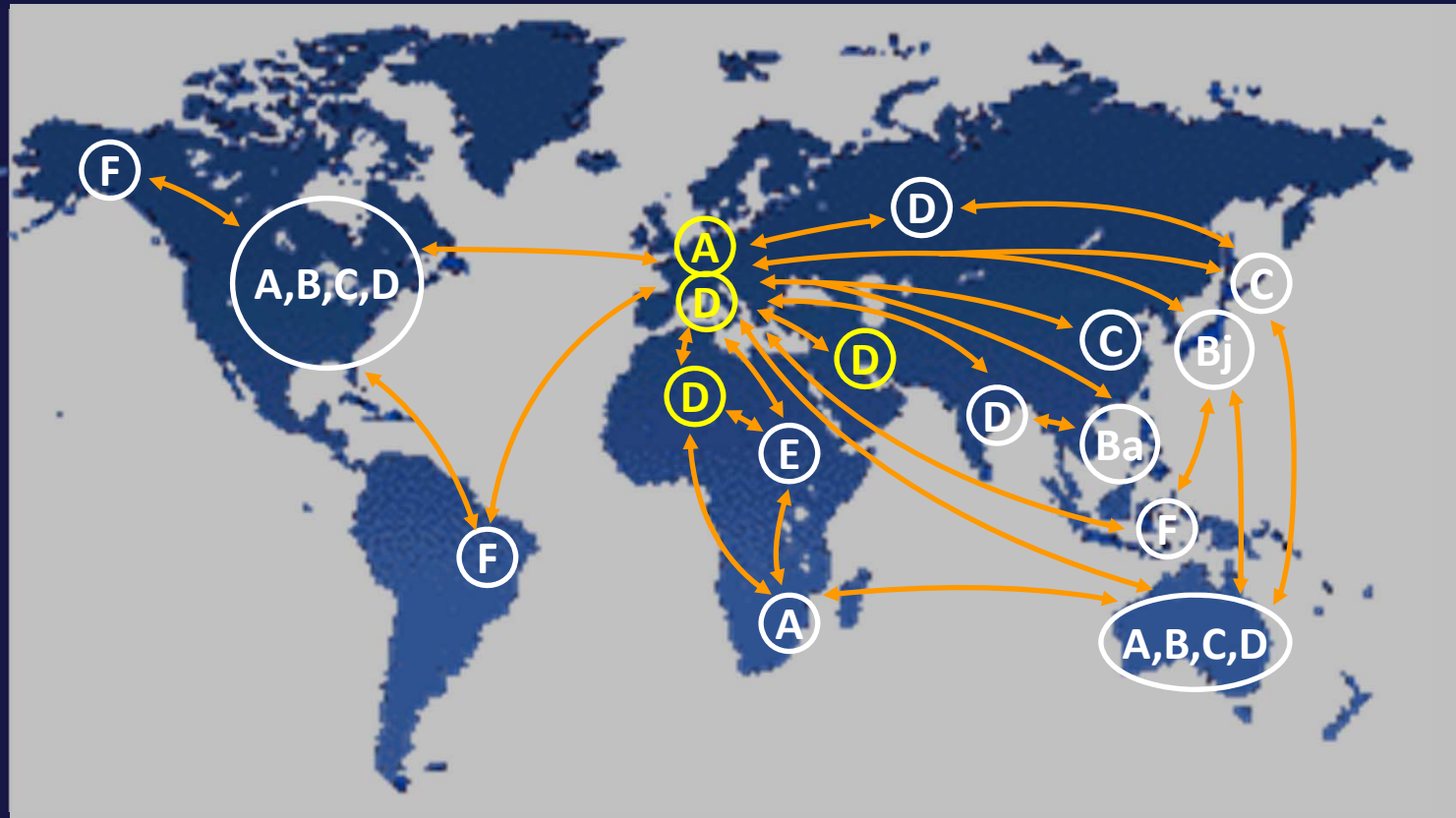
- Erkek cinsiyet, ileri yaş (>40 yıl)
- Ailede HSK hikayesi
- Aşırı alkol alınması, sigara
- Aflatoksine maruz kalma
- Şişmanlık, diabetes mellitus (NAFLD-NASH)
- HBV genotipi (genotip C, F)
- Yüksek HBV DNA düzeyi
- Mutasyonlar (*BCP olması ve PC olmaması)
- Viral koinfeksiyonlar (HDV, HCV, HIV)

**BCP: Basal core promoter mutasyonları "A1762T ve G1764A"*

HBV genotiplerinin dağılımı ve göçlerin etkisi

... göçler hasta profilini değiştirmektedir

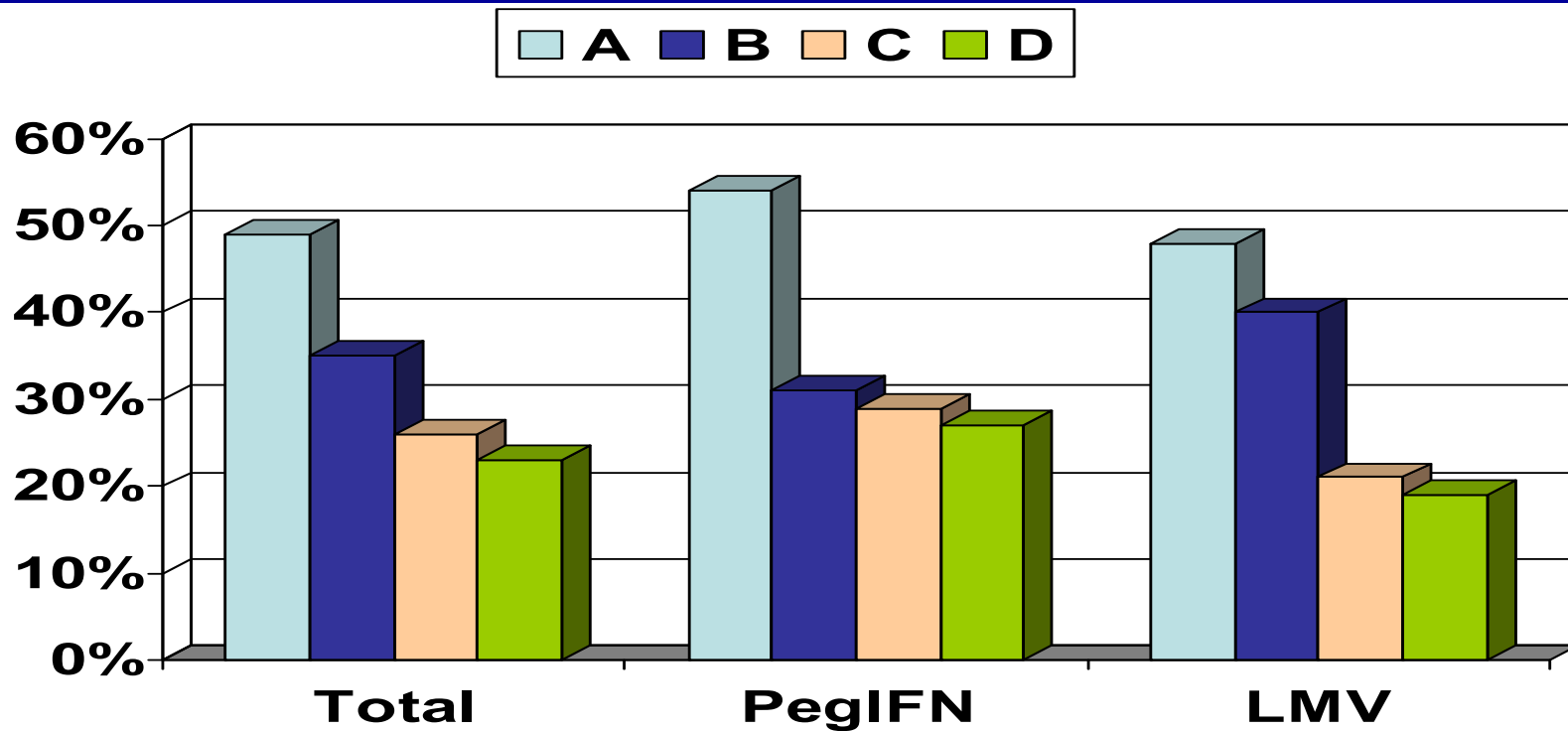
Türkiye'de hakim genotip D'dir (%100)*



*Bozdayı et al. Arch Virol 2004

HBV genotipi – Tedaviye etkisi

9 RCT (3407 hasta) ve 5 retrospektif (439 hasta)



HBeAg/anti-HBe serokonversiyonu / HBV DNA negatifliği (“undetectable”)

Kronik Hepatit B Virusu Enfeksiyonu (HBsAg pozitif >6 ay)

A) İnaktif HBV enfeksiyonu*

HBV DNA (-) veya $\leq 10^4$ k/ml (<2000 IU/ml)

HBeAg (-), ALT normal, FM normal, (bx: normal)

B) Kronik B Hepatiti (\pm siroz)

HBV DNA $> 10^4$ kopya/ml (> 2000 IU/ml) , ALT yüksek,

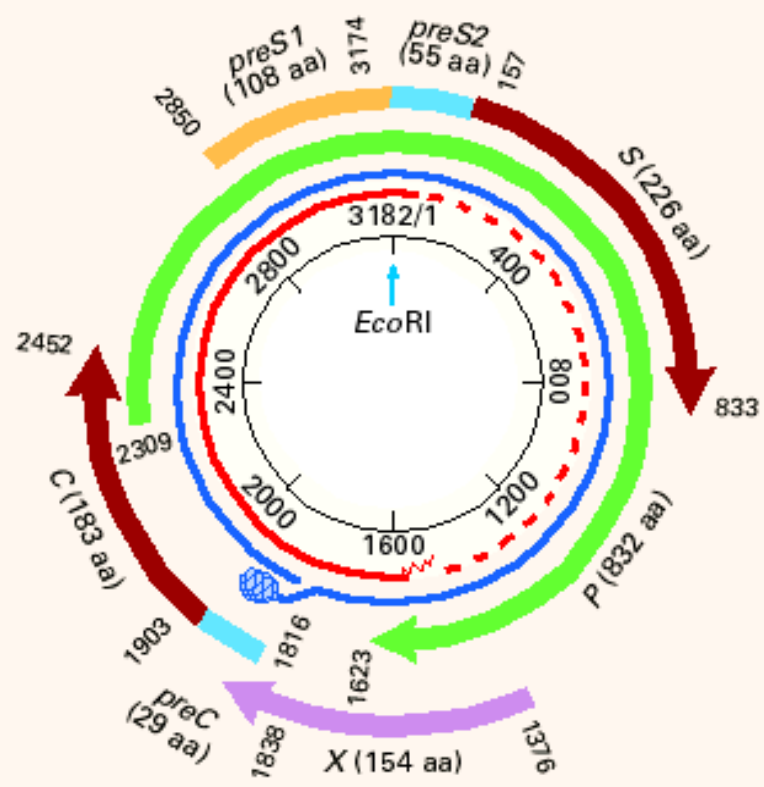
bx: kronik hepatit (sirotik evrede veya değil)

1) “*wild*” type; HBeAg (+)

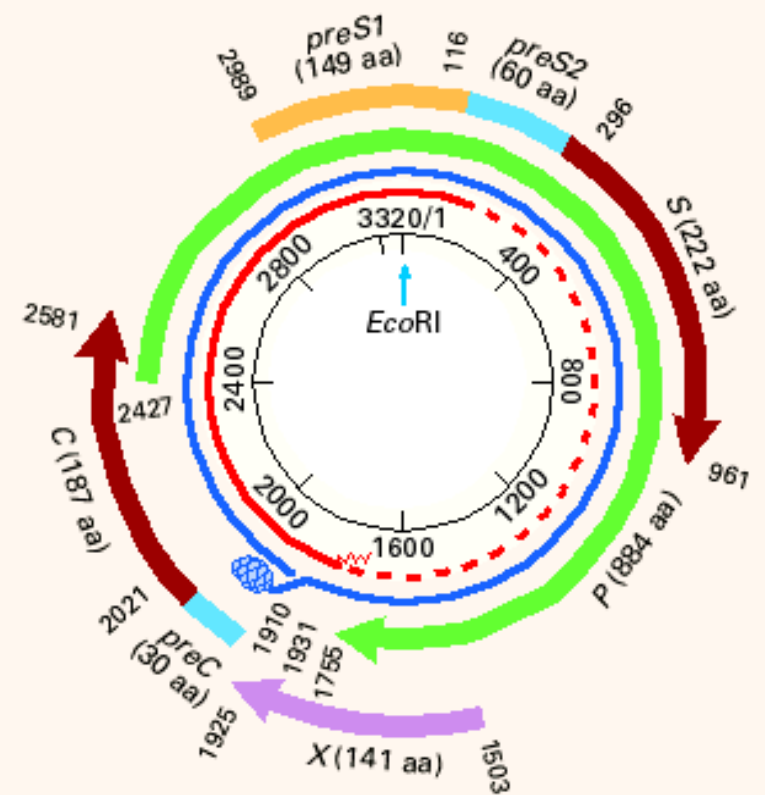
2) “*precore mutant*” type; HBeAg (-), anti-HBe (+)

*inaktif HBsAg taşıyıcı

Lok ASF. AASLD 2004

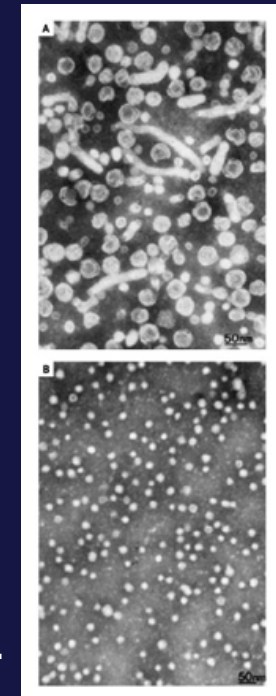
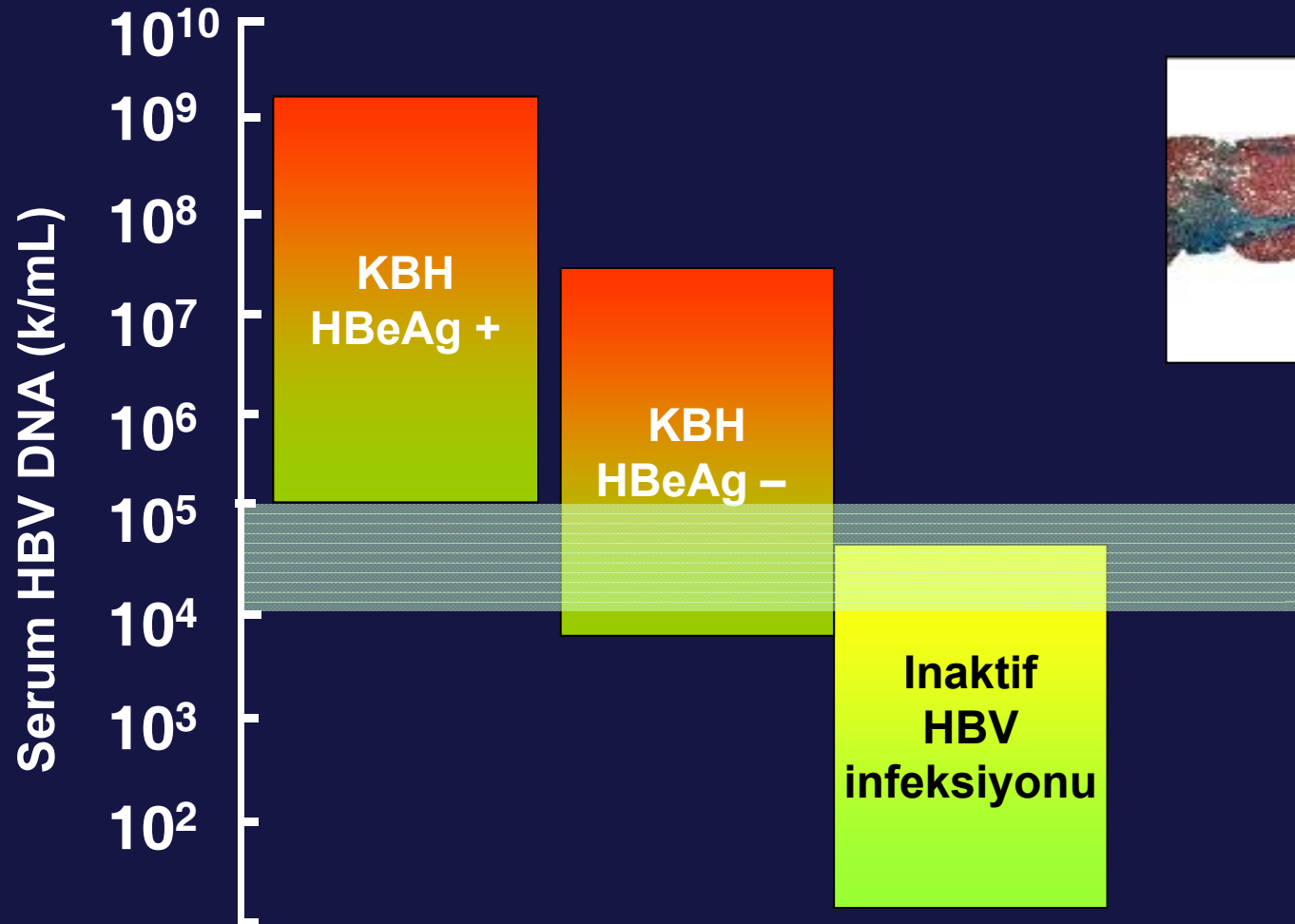


Hepatitis B Virus



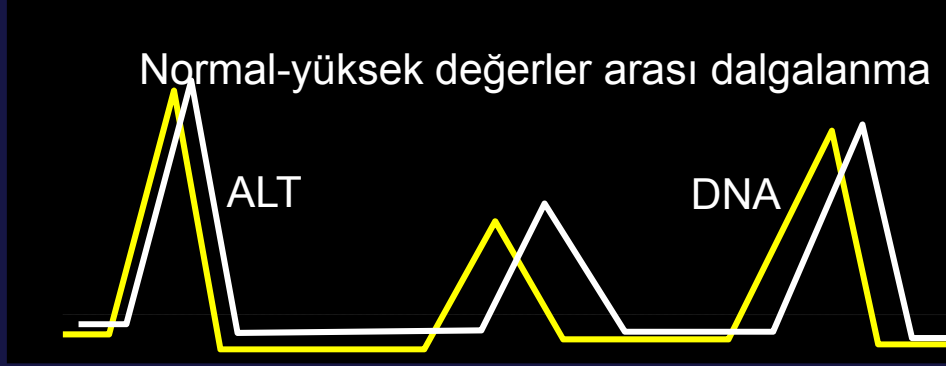
Woodchuck Hepatitis Virus

Kronik B Hepatiti (KBH): HBV DNA



Villeneuve JP et al. Gastroenterology 1994. Martinot -Peignoux M et al. J.Hepatol 2002. Hsu et al Hepatology 2002. Mommeja-Marin H et al. Hepatology 2003

HBeAg negatif KBH'de ALT ve HBV DNA düzeyi özellikleri



Hastalar

%44.5



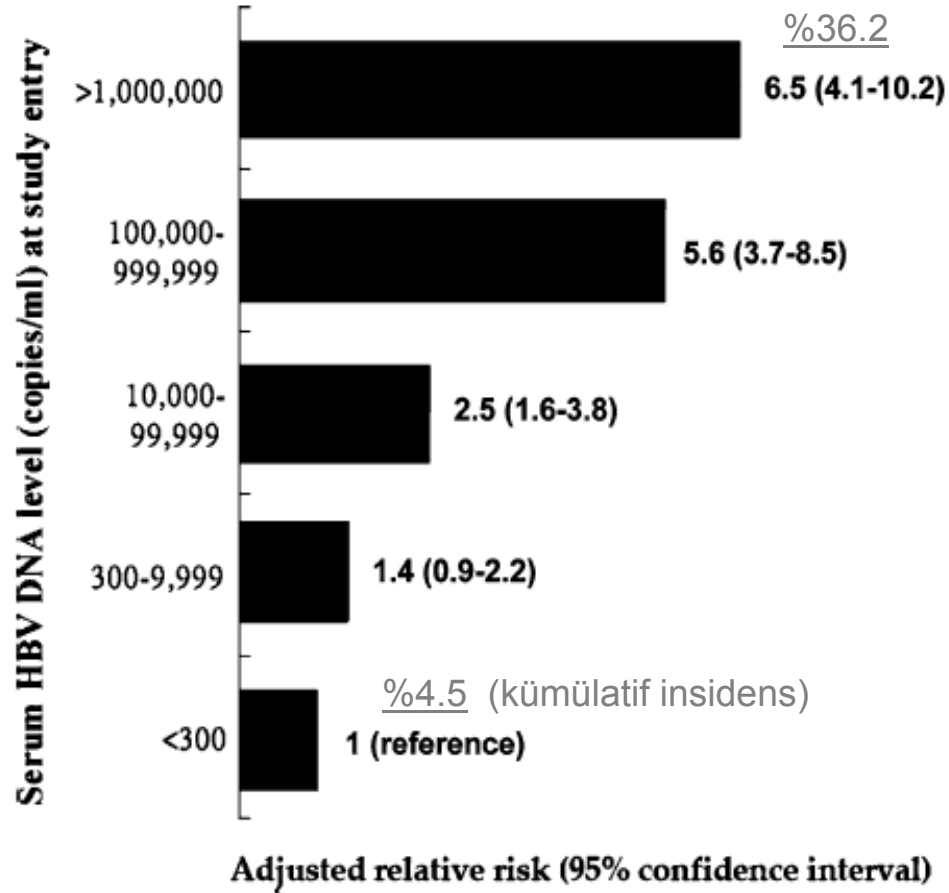
%19.5



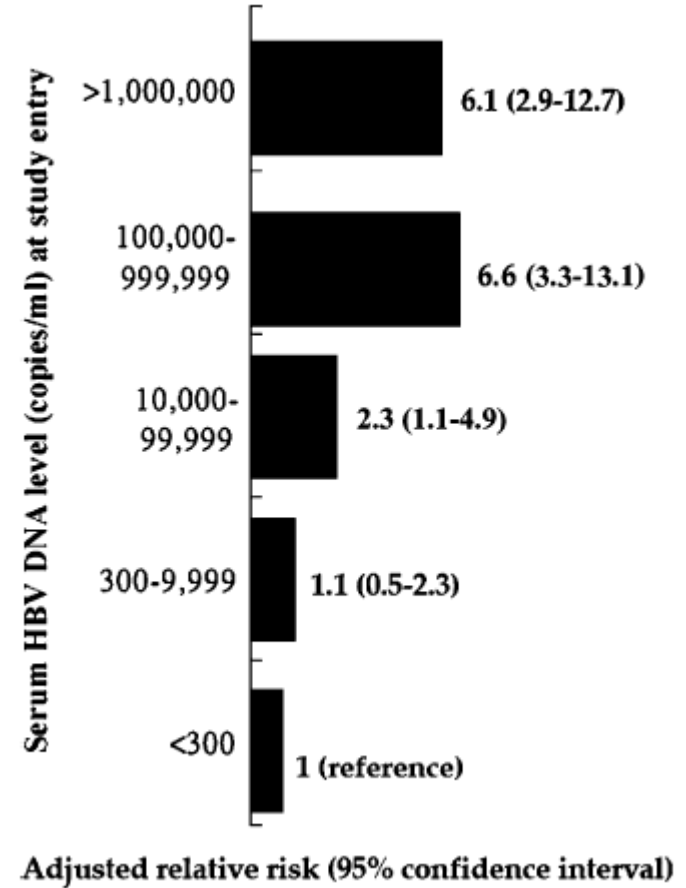
%36

Viral Replikasyonun Doğal Seyre Etkisi ²⁷

Reveal – HBV Çalışması



Karaciğer sirozu

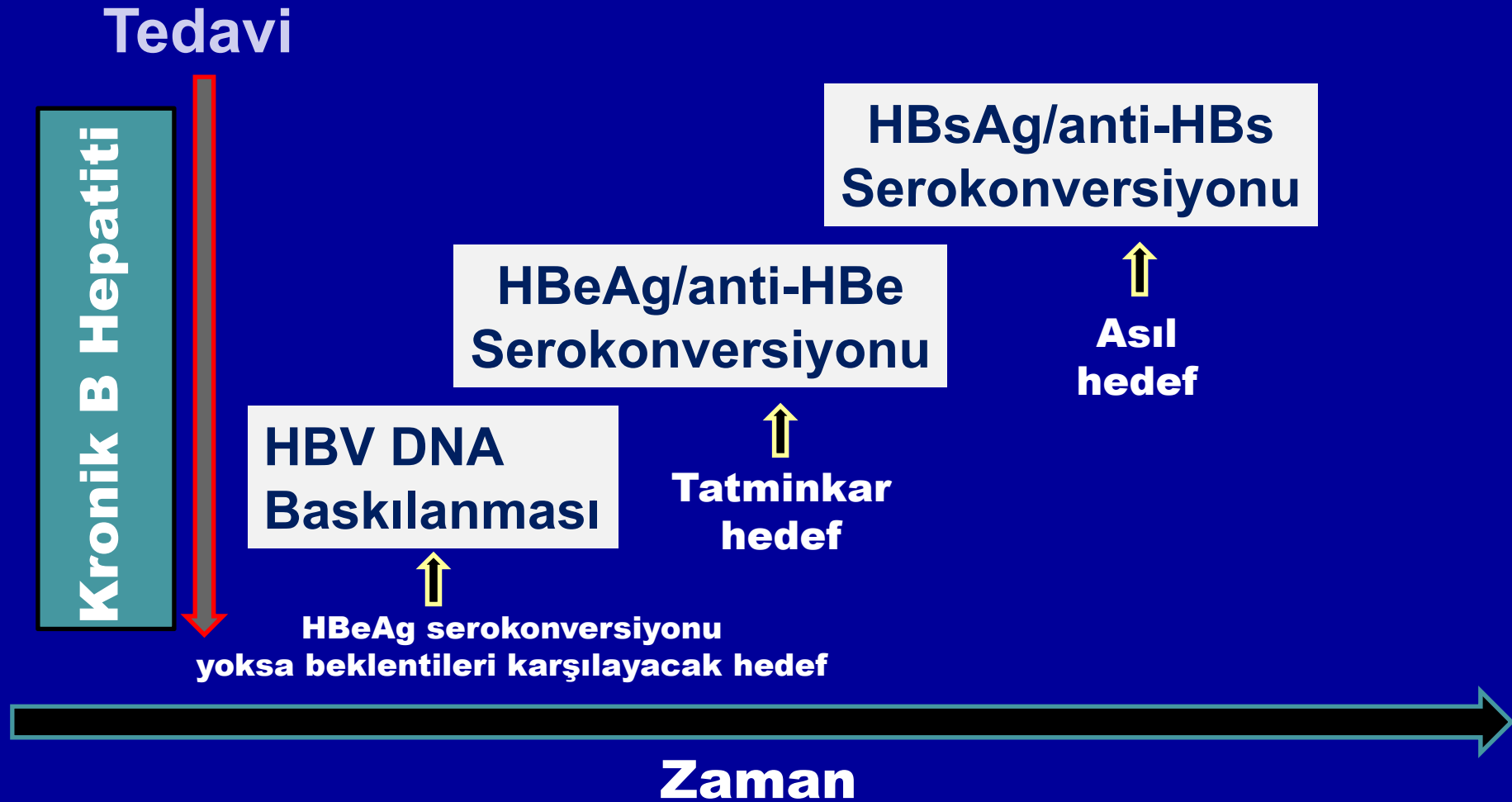


HCC

➤ Taiwan'da ilaçsız olarak 1990-2000 arası izlenen 3582 (3653*) hasta

İleoje UH. Gastroenterology 2006; Chen CJ. JAMA 2006

Tedavide Hedefler

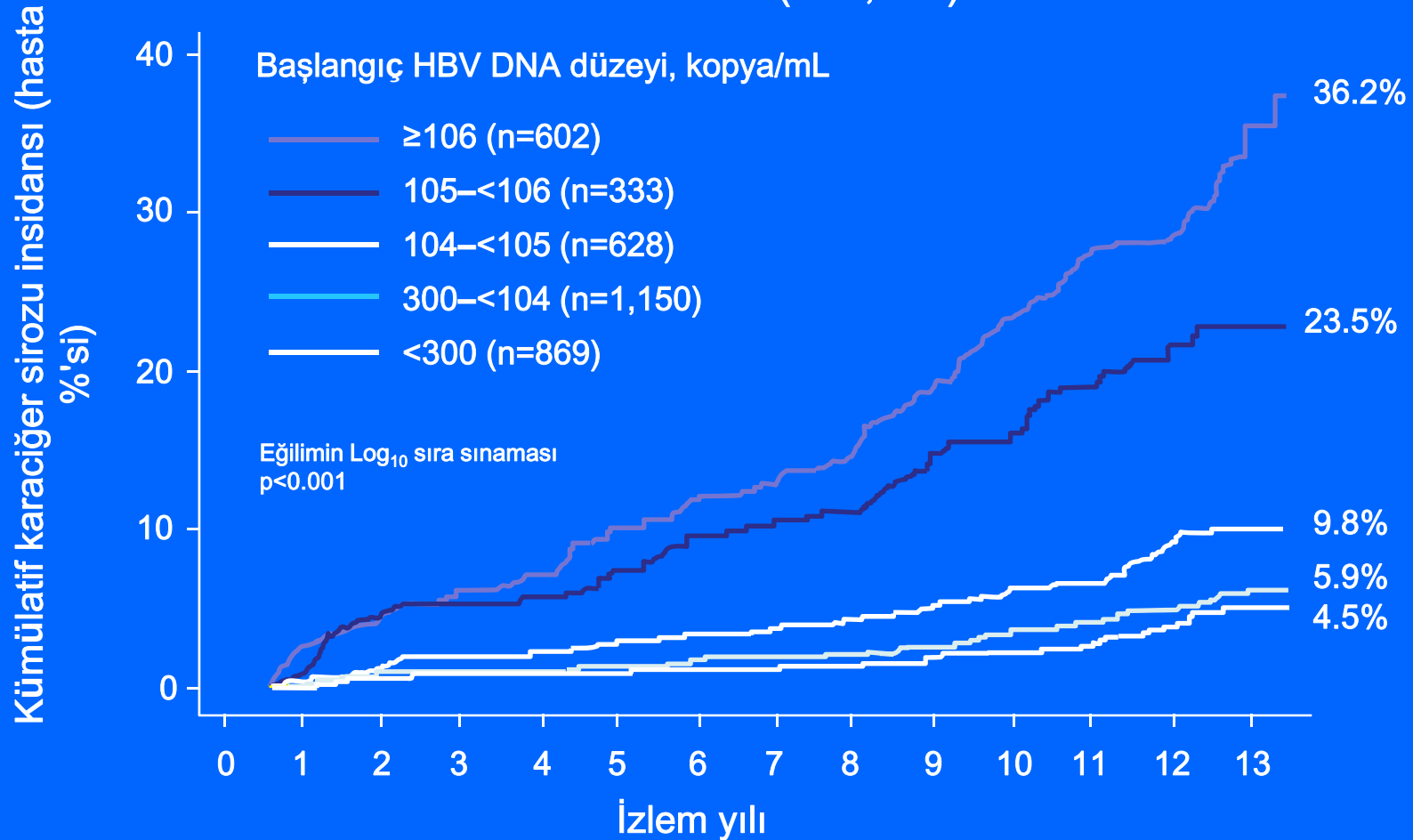


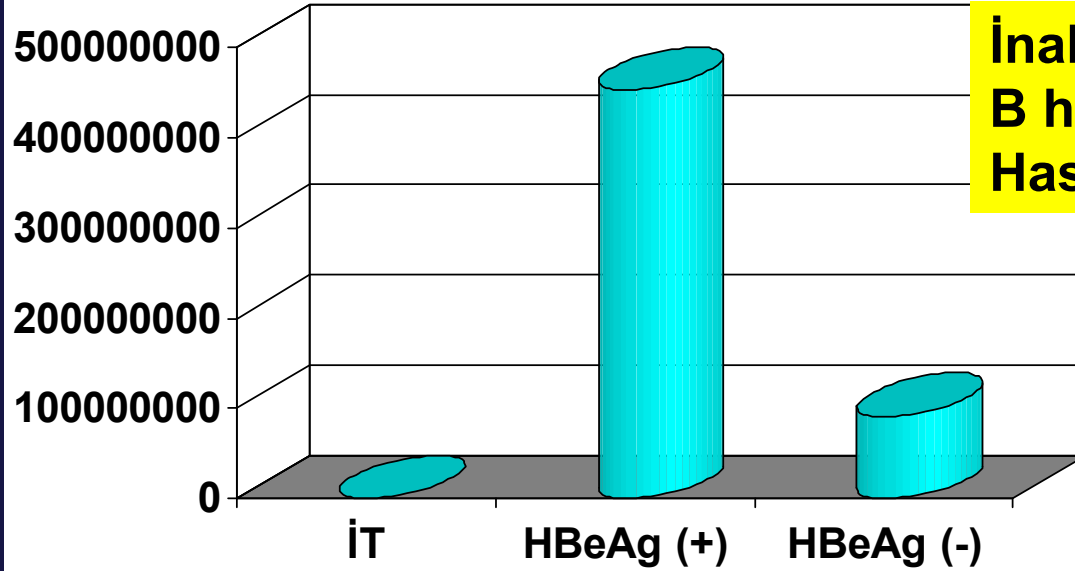
Kalıcı Viral Cevap (KVC):

Tedavi bittikten 6 ay sonra HBV DNA negatif veya <300 k/ml, HBeAg negatif, ALT normal.

R.E.V.E.A.L: başlangıçtaki yüksek viral yük, yüksek siroz insidansı ile ilişkilidir

Kümülatif karaciğer sirozu insidansı
Tüm hastalar (n=3,582)





İnaktif Taşıyıcılar (İT) ve kronik B hepatitli (HBeAg pozitif /negatif) Hastalarda HBV DNA düzeyleri

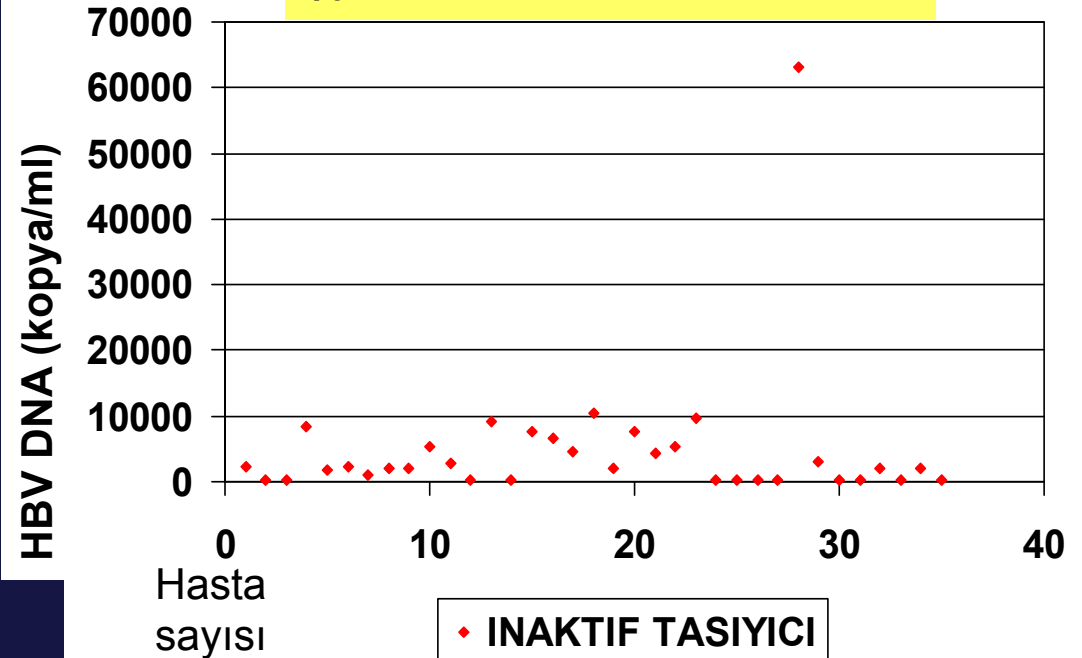
■ HBVDNA

HBeAg pozitif
%100 >100.000 k/ml

HBeAg negatif
%3 <10.000 k/ml

İnaktif HBV inf.
%95 < 10.000 k/ml

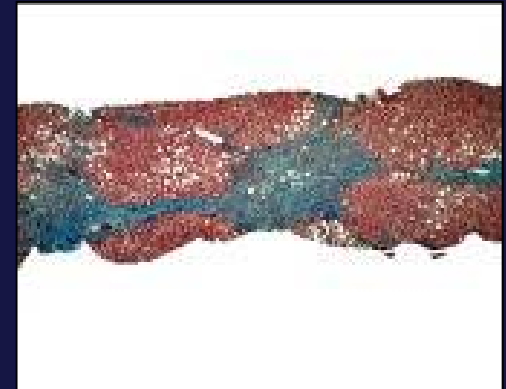
%95 HBV DNA <10.000 k/ml



◆ İNAKTIF TASIYICI

KRONİK VİRAL HEPATİT

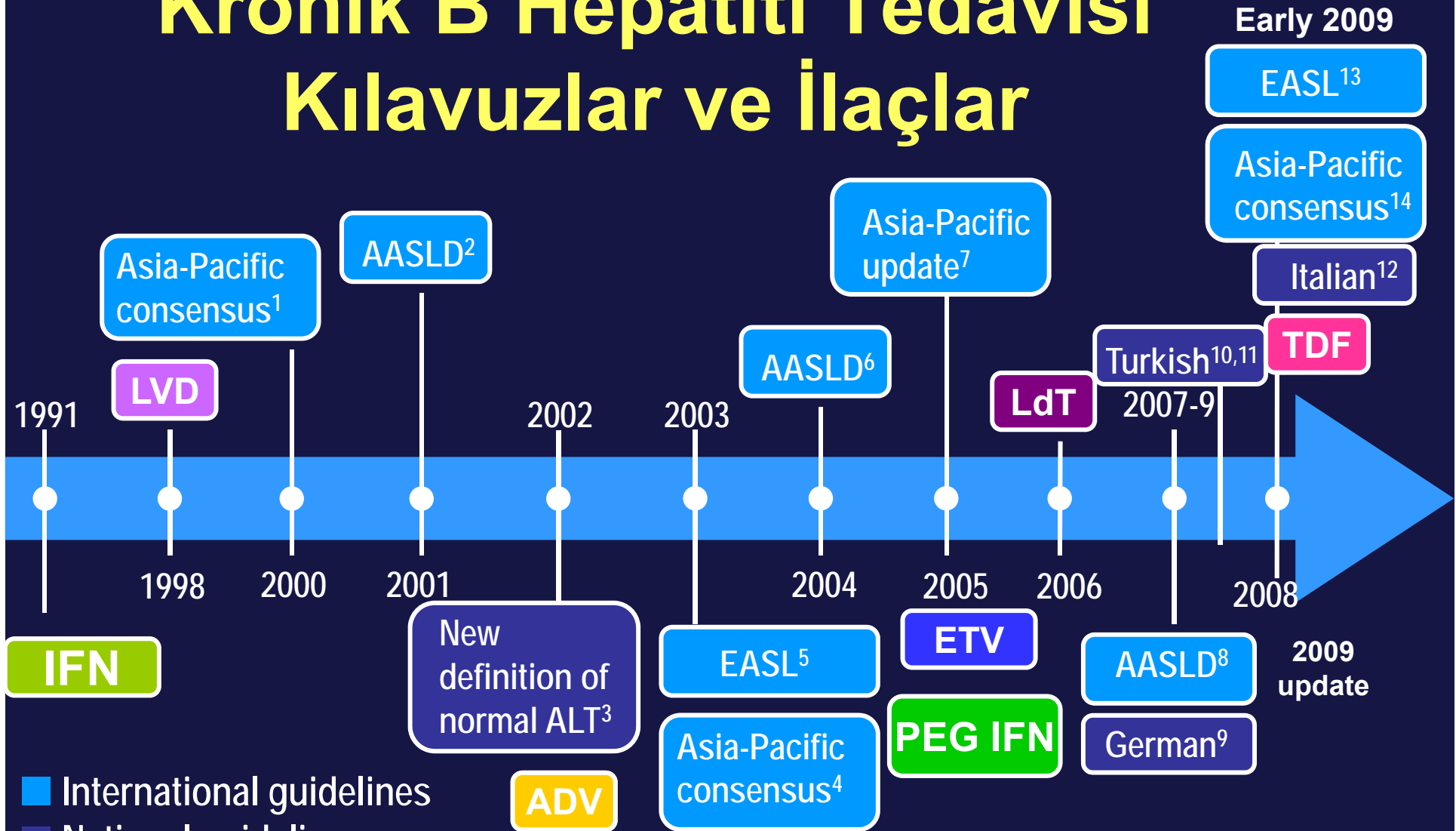
- HBV (+HDV) ve HCV'ye bağlı kronik hepatit
- Karaciđerin ilerleyici, diffuz iltihabi hastalığı (>6 ay, siroz ile birlikte veya değil)
- Karaciğer sirozunun en önemli sebebi
- Hepatoselüler Ca - en önemli sebebi
- Karaciğer naklinin en sık etkeni
- Uygun vakalarda tedavi gerekli



Kronik B Hepatiti Tedavisi

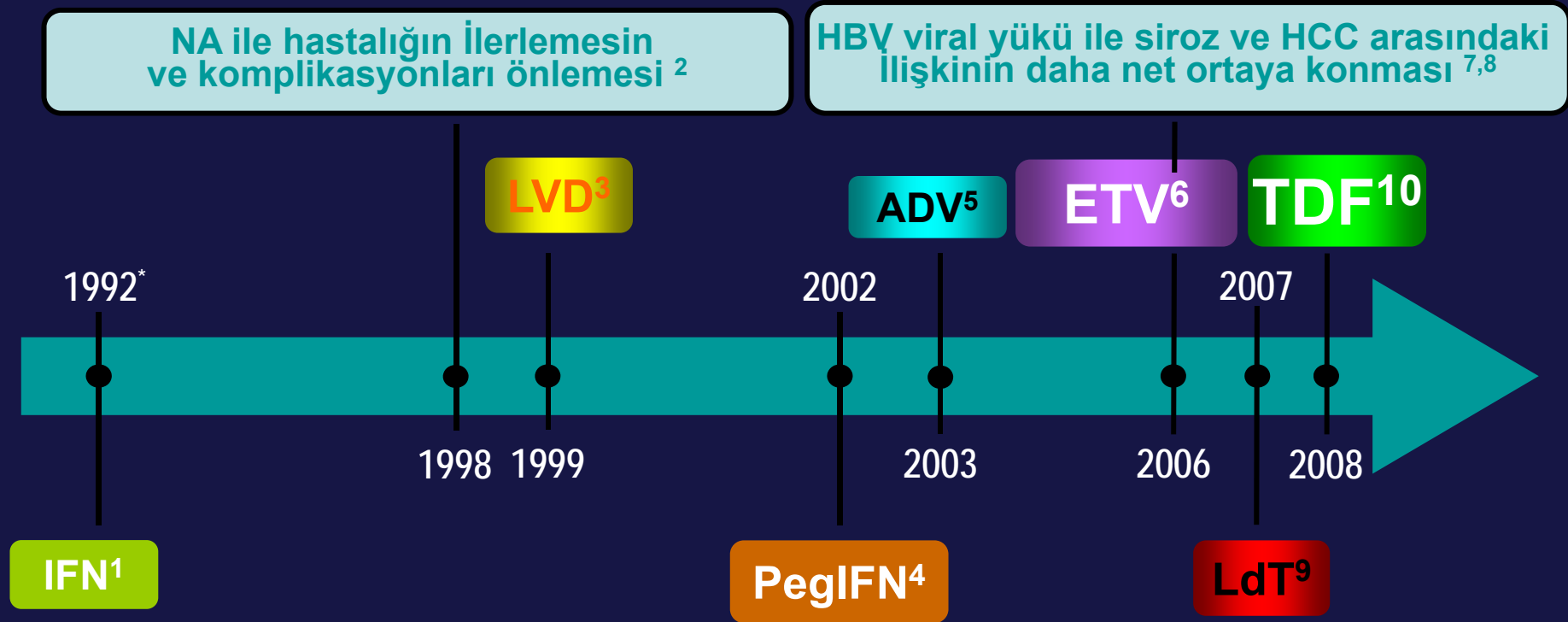
Kılavuzlar ve İlaçlar

32



1. APASL working party. *J Gastroenterol Hepatol.* 2000;15(8):825-41; 2. Lok AS & McMahon BJ. *Hepatology* 2001;34:1225-41; 3. Prati D, et al. *Ann Intern Med.* 2002;237:1-10; 4. Liaw YF, et al. *Liver Int.* 2005;25:472-89; 5. The EASL Jury. *J Hepatol.* 2003;39:S3-25; 6. Lok AS & McMahon BJ. *Hepatology* 2004;39:857-61; 7. Liaw YF, et al. *Liver Int.* 2005;25:472-89; 8. Lok AS & McMahon BJ. *Hepatology* 2007;45:507-39; 9. Cornberg M, et al. *Gastroenterology* 2007;45:1281-328; 10. <http://www.tasl.org.tr/UserFiles/File/HBV-kilavuz-13092007.pdf>, accessed April 2008; 11. Balik I, Tabak F. Viral Hepatitle Savaşım Derneği (VHSD) Guidelines 2007; 12. Carosi G & Rizzetto M. Italian Guidelines 2008; 13. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol.* 50 (2009), doi: 10.1016/j.jhep.2008.10.001. 14. Liaw YF, et al. *Hepatol Int.* 2008;2(3):263-83.

HBV tedavisinde dönüm noktaları



NA ilaçların onaylanması-Avrupa

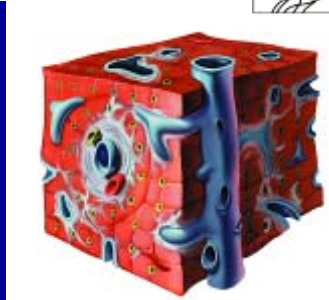
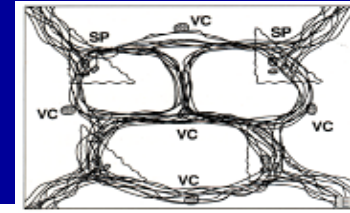
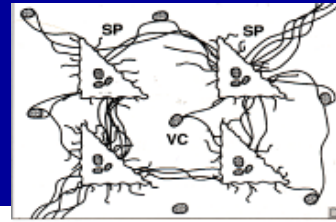
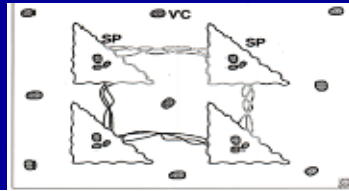
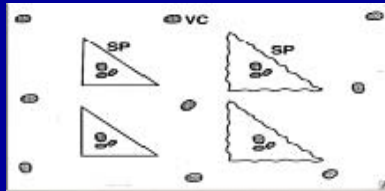
***HBV DNA tayin yöntemindeki ilerlemeler¹¹**

1. Zoulim et al. J Hepatol. 2008;48(Suppl 1):S2-19; 2. Lai C-L et al. N Engl J Med. 1998;339:61-8; 3. EU Summary of Product Characteristics for Zeffix (lamivudine), Feb 2007; 4. EU Summary of Product Characteristics for Pegasys (pegylated interferon alfa-2a), Jun 2007; 5. EU Summary of Product Characteristics for Hepsera (adefovir), Apr 2008; 6. Baraclude® (entecavir) Summary of Product Characteristics. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, January 2008; 7. Chen et al. JAMA. 2006;295:65-73; 8. Iloeje et al. Gastroenterology. 2006;130:678-86; 9. EU Summary of Product Characteristics for Sebivo (telbivudine), Feb 2007; 10. EU Summary of Product Characteristics for Viread (tenofovir), Feb 2007; 11. Lok AS et al. Hepatology. 2007;45:507-39

Kr. Viral Hepatit-Biyopsi

- 1) Kesin tanı (kr. hepatit bulguları)
- 2) Viral etiyoloji (HBV, HDV ve HCV)*
- 3) Hastalığın derecesinin belirlenmesi
 nekroinflamatuvar aktivite (“*grade*”)
 fibrozis (“*stage*”), *skorlama*
- 4) Ayırıcı tanıya giren patolojiler
- 5) Tedavi sonrası değerlendirme

*antijenler için immunohistokimyasal boyamalar



Definition	No Fibrosis	Fibrous Portal Expansion	Few Bridges or Septa	Numerous Bridges or Septa	Cirrhosis
IASL	No Fibrosis	Mild Fibrosis	Moderate Fibrosis	Severe Fibrosis	Cirrhosis
Batts - Ludwig	Stage 0	Stage 1	Stage 2	Stage 3	Stage 4
Metavir	F0	F1	F2	F3	F4



GASTROENTEROLOG (HEPATOLOG) PATOLOGTAN NE BEKLER? TANI

Kronik Hepatit; -orta derecede aktiviteli (“grade”),
-Fibrozis 3/6, -skor 9/18 (Ishak’a göre)

Varsa diğer ek bulgular (yađlanma vb.)

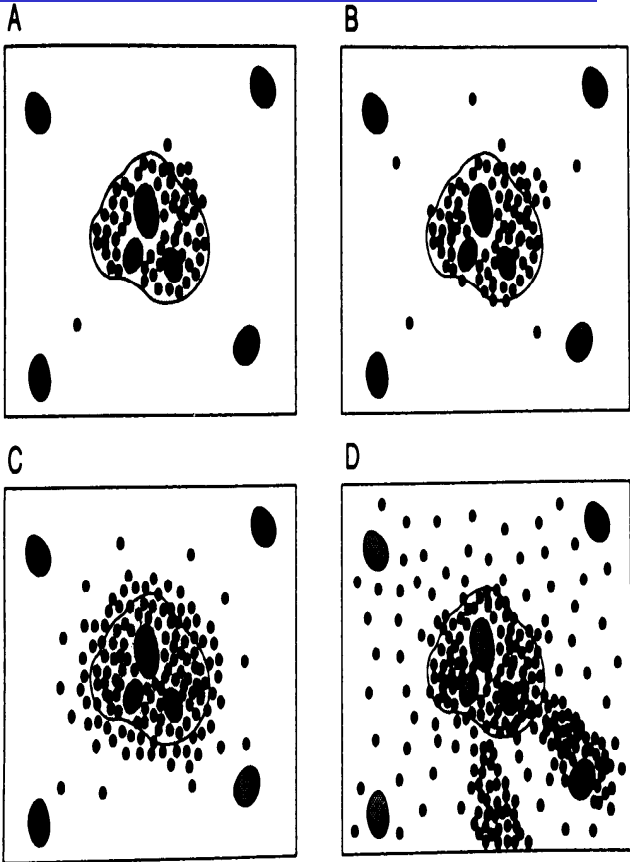
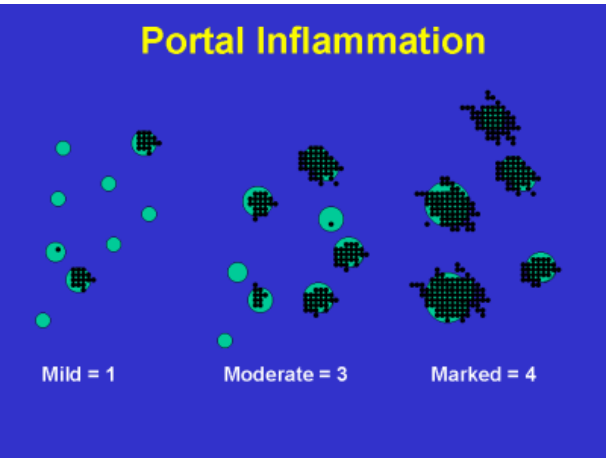
Not: Hastada histolojik
bulgular hepatit’yi dűşündürmektedir.



Karaciğer biyopsisi rutin değil, gerekli durumlarda yapılacak pahalı ve invazif bir işlemdir...

TKAD yönetim kurulu toplantısı-Yeni Delhi / 2005

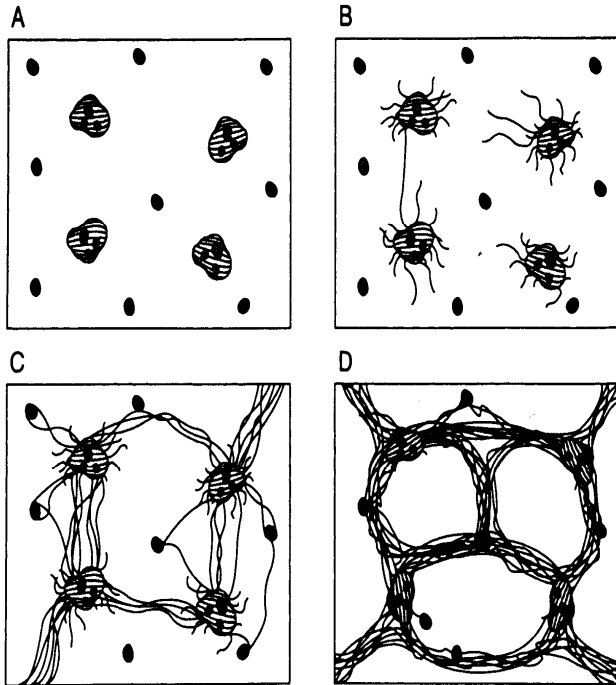
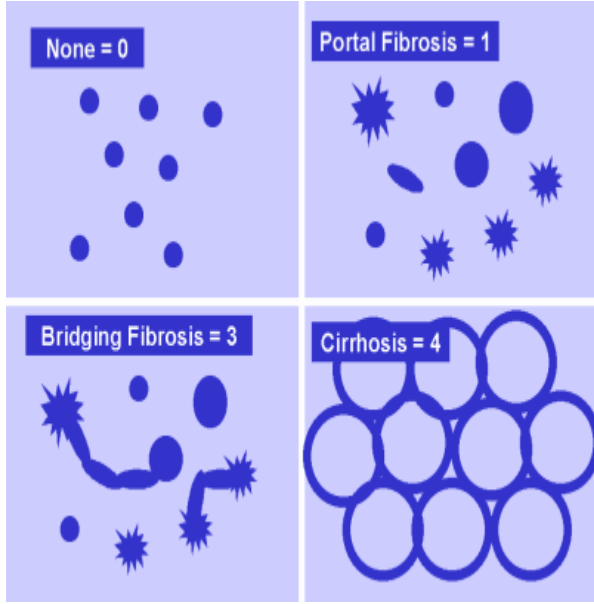
AKTIVITE – “GRADE-GRADING”



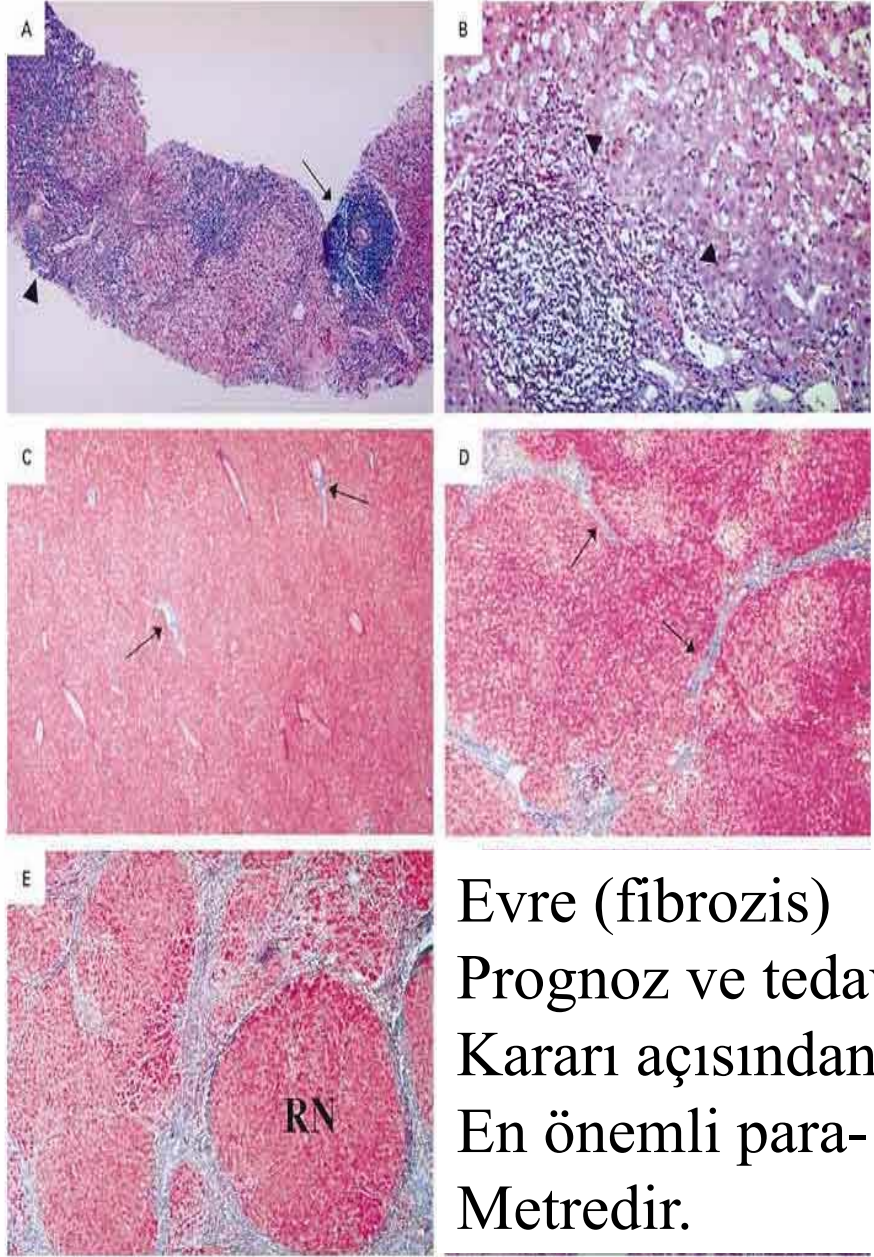
Parenchymal Injury

Mild = 1 (<5 per 10X field) Moderate = 3 (5-20 per 10X field) Marked = 4 (>20 per 10X field)

The diagram illustrates the grading of parenchymal injury. It shows three stages: Mild (1), Moderate (3), and Marked (4). Each stage is represented by a cluster of inflammatory cells (black dots) and a red dot representing a hepatocyte. The number of hepatocytes decreases from 1 in the Mild stage to 3 in the Moderate stage, and to 4 in the Marked stage. Below the diagram are four panels (A, B, C, D) showing microscopic views of liver tissue. Panel A shows a normal liver architecture. Panel B shows mild injury with some inflammatory cells. Panel C shows moderate injury with more inflammatory cells and some hepatocyte loss. Panel D shows marked injury with extensive inflammatory cell infiltration and significant hepatocyte loss.

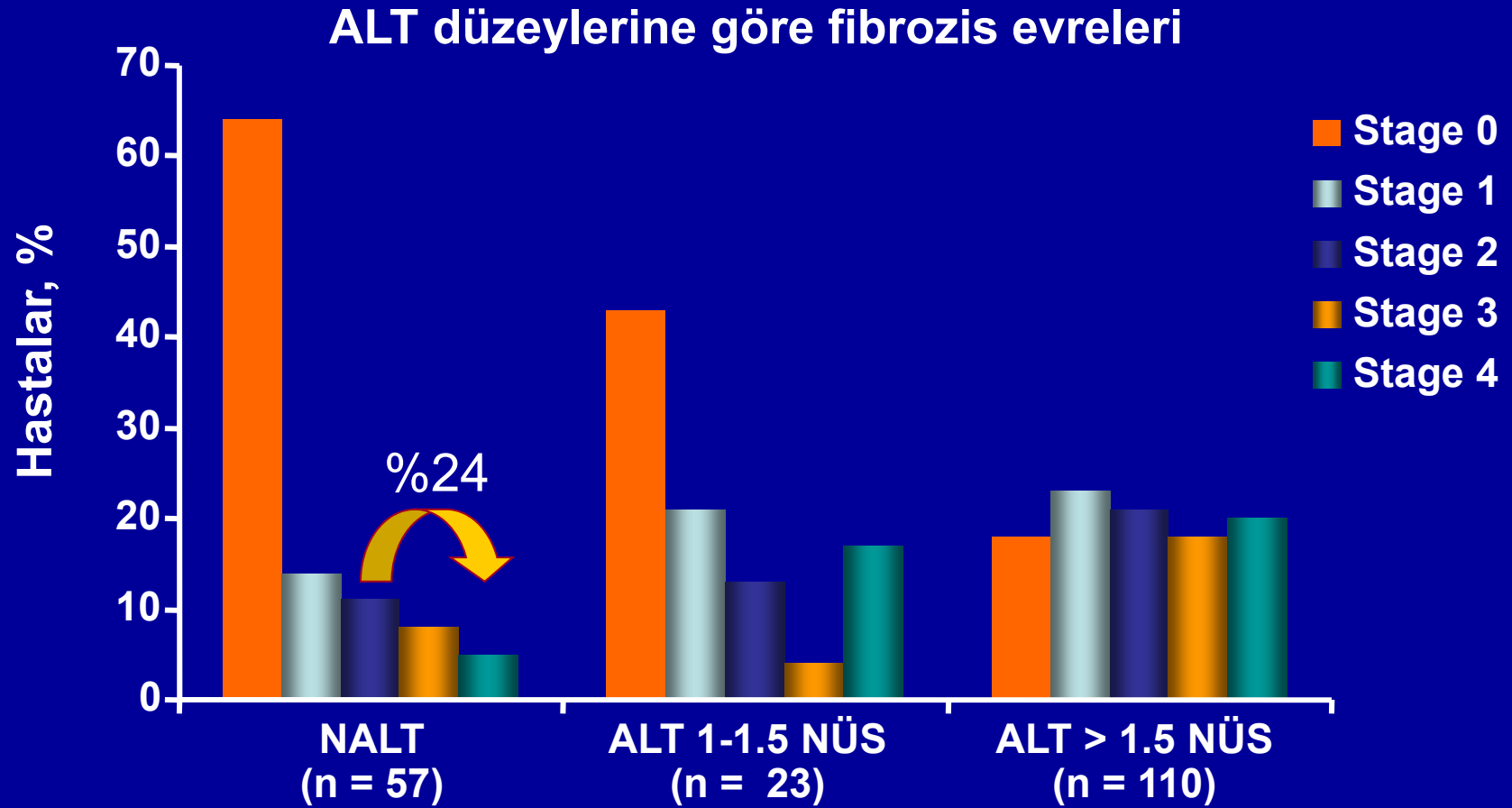


EVRE "STAGE-STAGING" FIBROZİS



Evre (fibrozis)
 Prognoz ve tedavi
 Kararı açısından
 En önemli para-
 Metredir.

Normal ALT ve yüksek viral yüklü ($> 10^4$) hastalarda karaciğer biyopsisinin rolü



Tedavi Kararı İçin Gerekenler

“Kronik B Hepatiti”

Tedavi Kararı İçin

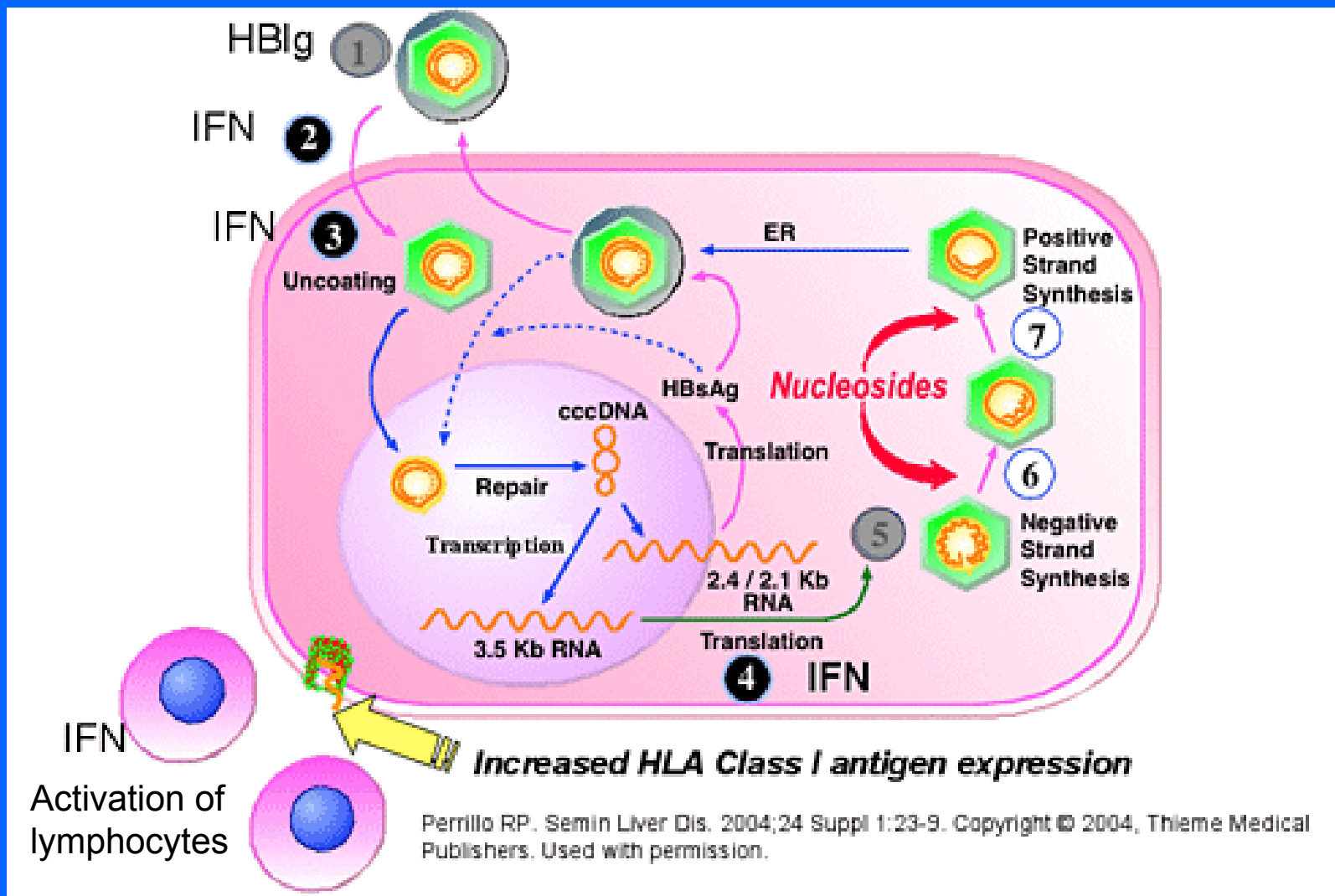
HBV DNA kantitatif
HBeAg/anti-HBe
ALT düzeyi
Histoloji / Noninvazif ?

IFN
(PegIFN alfa-2a
or alfa-2b)

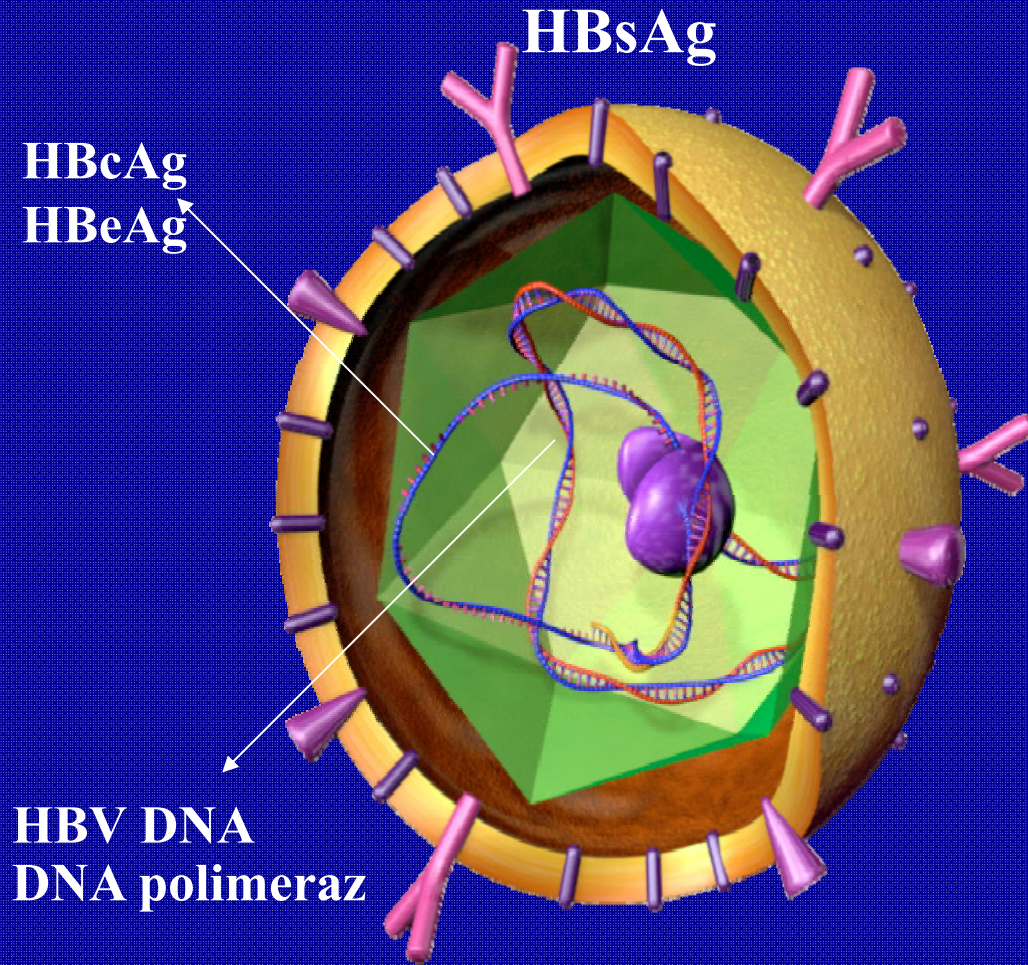
Nucleoz(t)id
analogları

İlaçlar

	Avantajları	Dezavantajları
Peg IFN	<ul style="list-style-type: none">• Tedavi süresinin belirli olması• Tedavi sonrası cevabın daha kalıcı olması• HBsAg kaybı (%10)• İlaç direnci olmaması	<ul style="list-style-type: none">• İnjektasyon• Sık yan etkiler• HBV genotipi• Her vakada kullanılamama
Nucleos(t)id Analogları -lamivudin -adefovir -entecavir -tenofovir -telbivudin	<ul style="list-style-type: none">• Oral kullanım• Çok az yan etki• Virus replikasyonunun kuvvetle bloke olması• Geniş indikasyon alanı• Potent ilaçlara direnç gelişme riski minimum/yok	<ul style="list-style-type: none">• İlaç direnci• Süresiz kullanım• HBsAg kaybının daha az olması• Multirezistan viruslar• Maliyet



Kronik B Hepatiti Tedavisi



Hepatit B Virusu

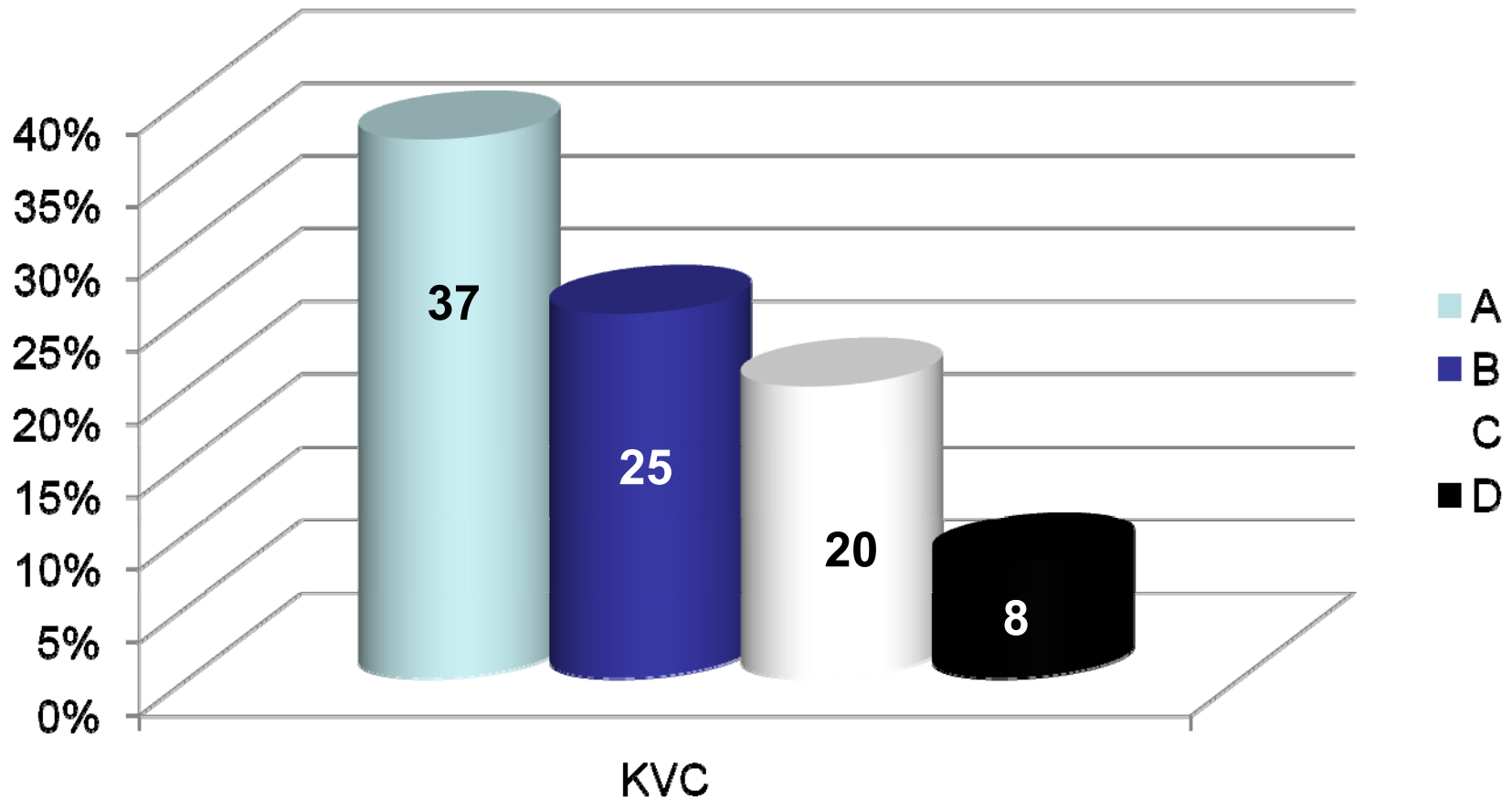
- IFN-alfa
- Lamivudine
- Adefovir dipivoxil
- PEG IFN-alfa
- Entekavir
- Tenofovir DF
- Telbivudine
- Kombinasyonlar
- Diğer antiviraller

PegIFN Kimlerde İlk Tedavi?

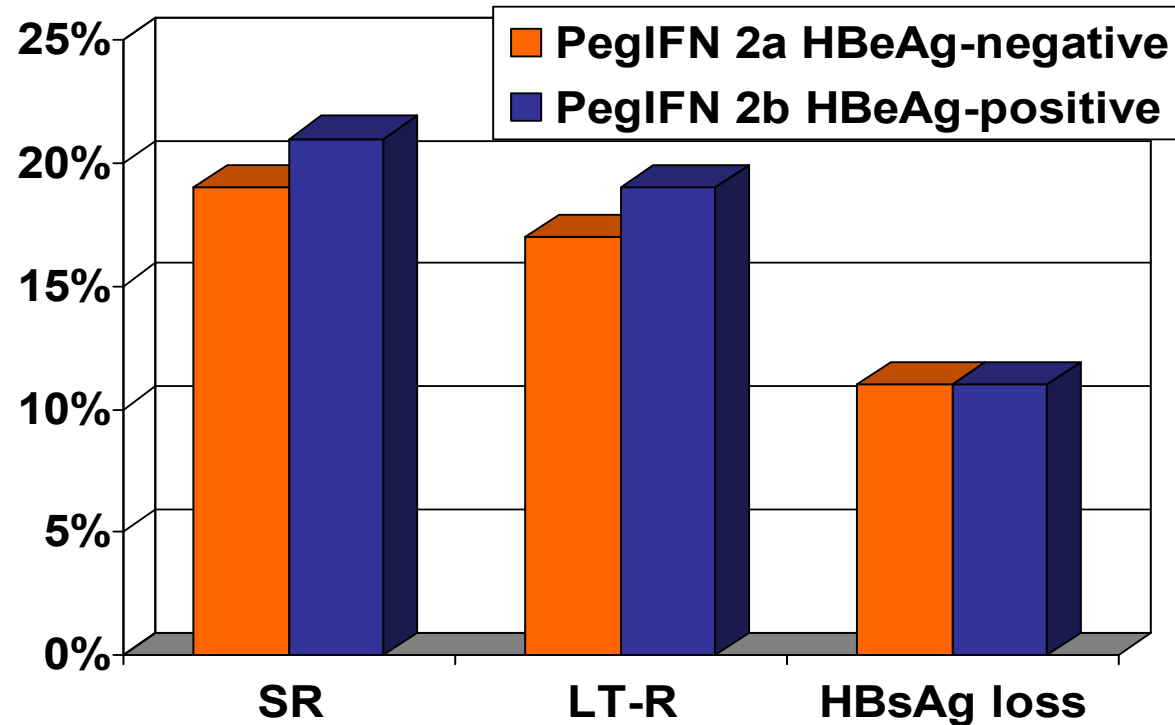
- Genç (<50 yaş)
- Komorbiditeleri olmayan, yan etkilere dayanabilecek
- İlerde hamile kalmak isteyen kadın
- HCV ve/veya HDV ile koinfeksiyon
- Başlangıçta
 - HBV DNA <math><10^7</math> IU / mL
 - ALT >3 X NÜS
 - Biyopsi \geq A2
 - Biyopsi ciddi kc hastalığı/presirotik*
- **Gençlerde HBeAg + / - aktif hastalık**

Kronik B hepatiti – PegIFN tedavisi

HBeAg pozitif hastalar-Genotip ve KVC



Long-term results of Peg IFN-alfa treatment in chronic hepatitis B

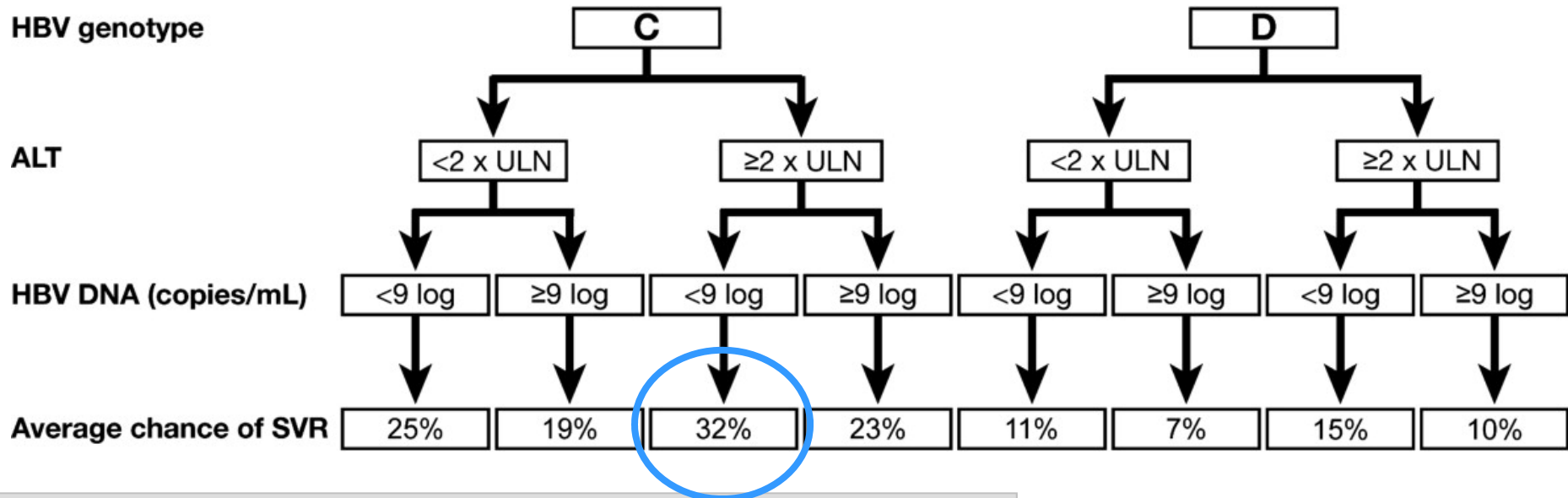
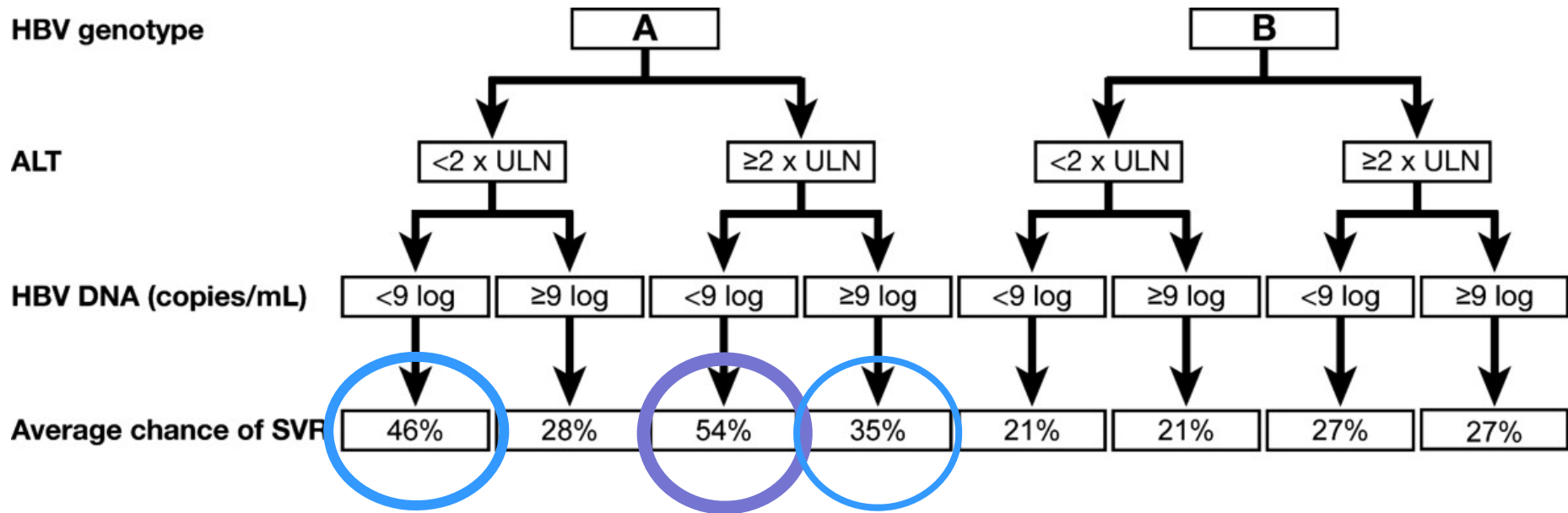


SR and LT-R: sustained response and long-term response; HBV DNA < 400 c/ml

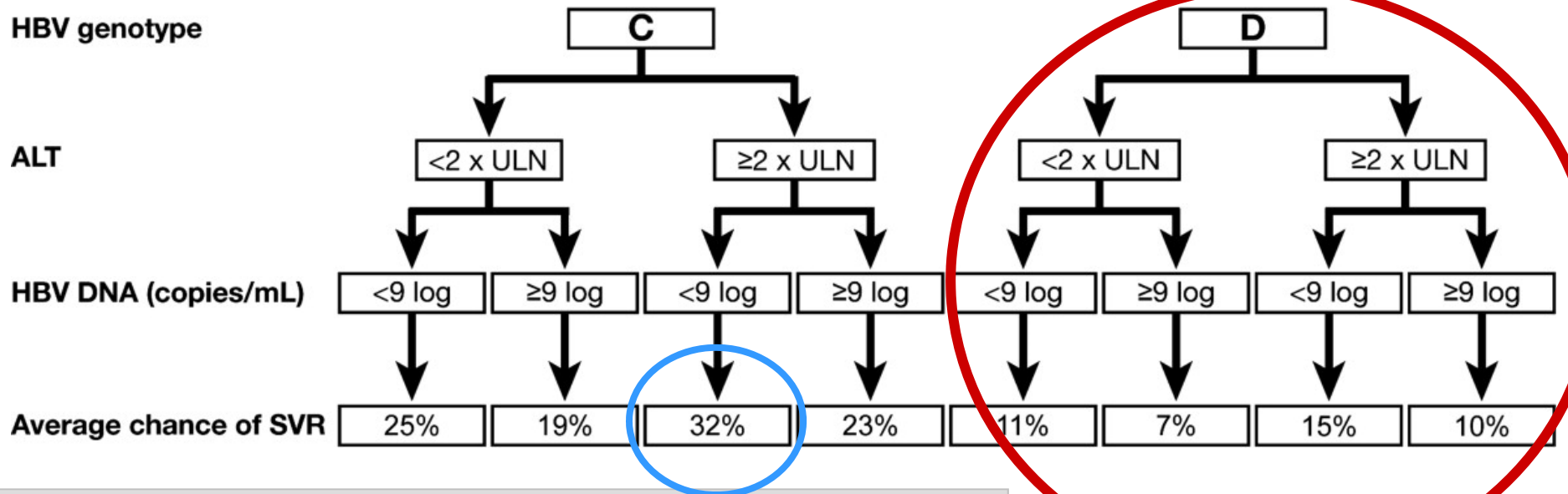
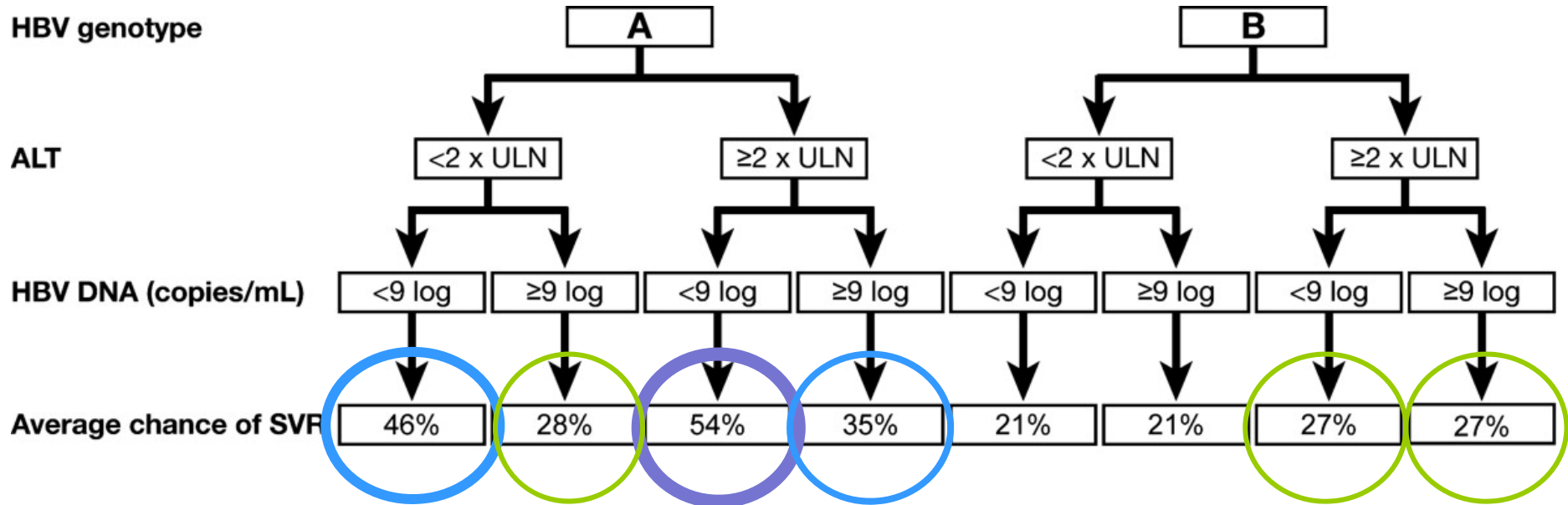
HBsAg loss or seroconversion is high in initial responders (30%) and in Genotype A patients (59% vs 11% in other genotypes) *

Marcellin et al. Gastroenterology 2009

**Buster EHCJ, Flink HJ, Cakaloglu Y, et al. Gastroenterology 2008*



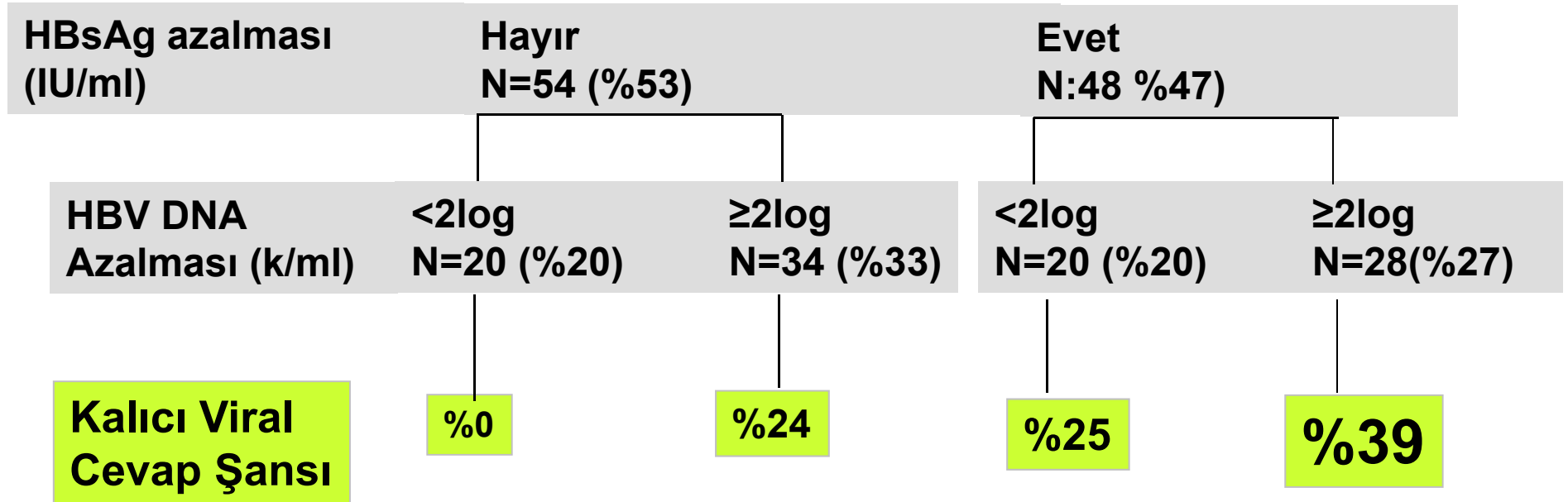
Good candidate for PEG-IFN treatment if predicted sustained response probability is about 30%.



Good candidate for PEG-IFN treatment if predicted sustained response probability is about 30%.

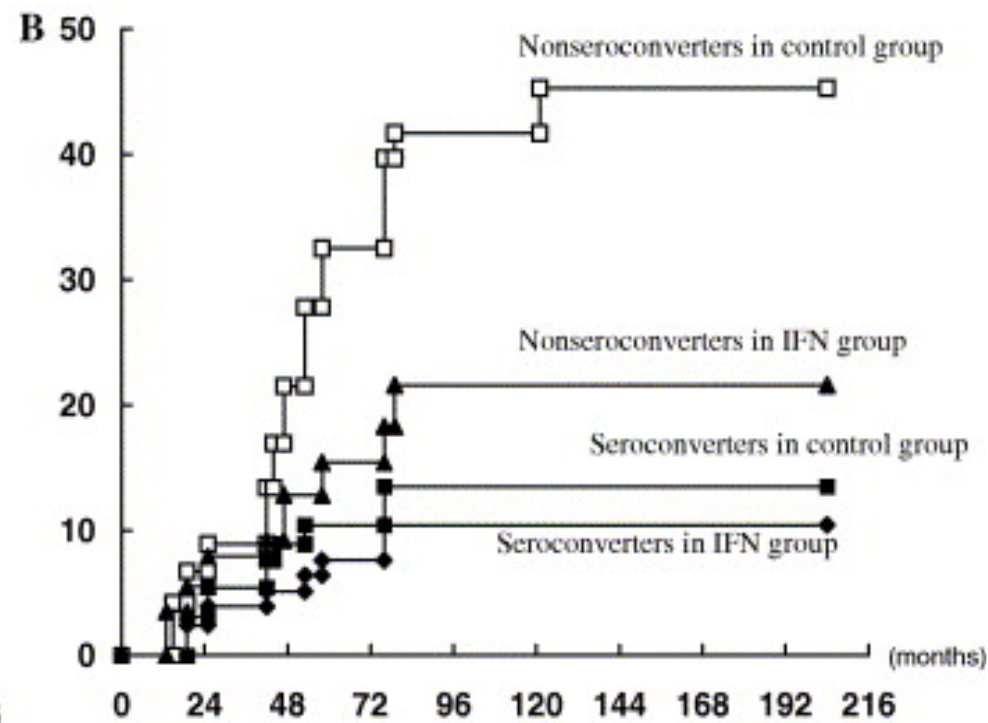
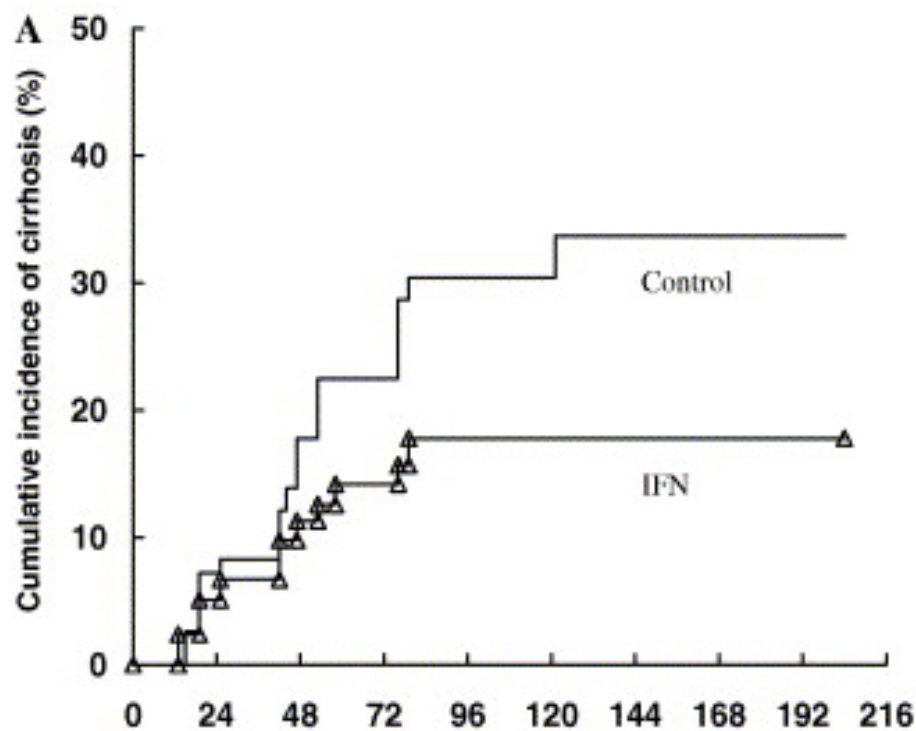
HBeAg (-) Kronik B Hepatitinde pegIFN alfa tedavisi-Prediktif faktörler

102 hasta - 12.haftada



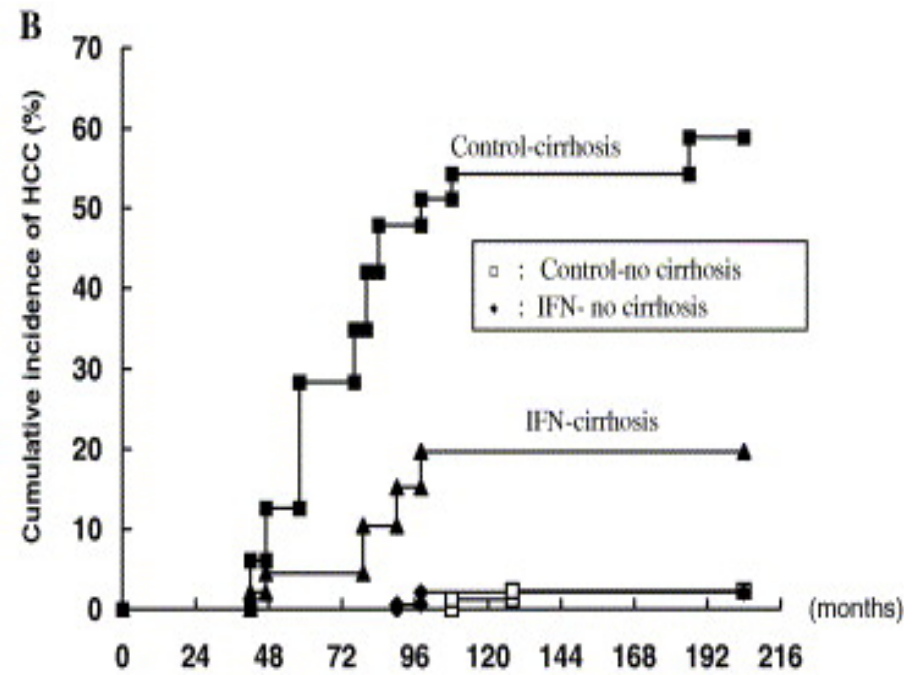
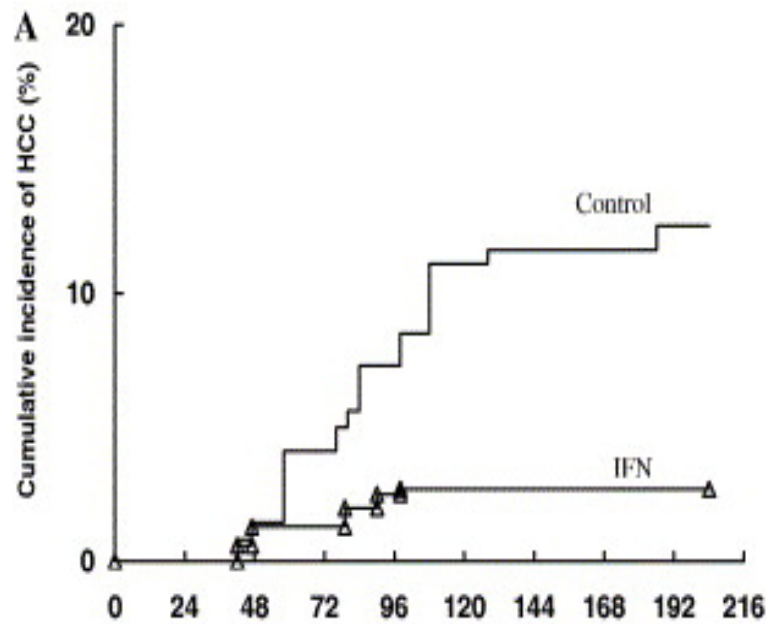
Rijckborst V, Hansen BE, Cakaloglu Y, et al.

Hepatology. 2010 Aug;52(2):454-61. doi: 10.1002/hep.23722.



Number at risk/months	0	24	48	72	96	120	144	168	192
IFN	214	194	174	143	125	87	53	17	9
Seroconverters in IFN group	110	95	85	71	61	41	26	9	7
Nonseroconverters in IFN group	104	99	89	72	64	46	27	8	2
Control	208	166	130	103	84	61	31	11	6
Seroconverters in control group	74	60	49	39	32	22	14	6	4
Nonseroconverters in control group	134	106	81	64	52	39	17	5	2



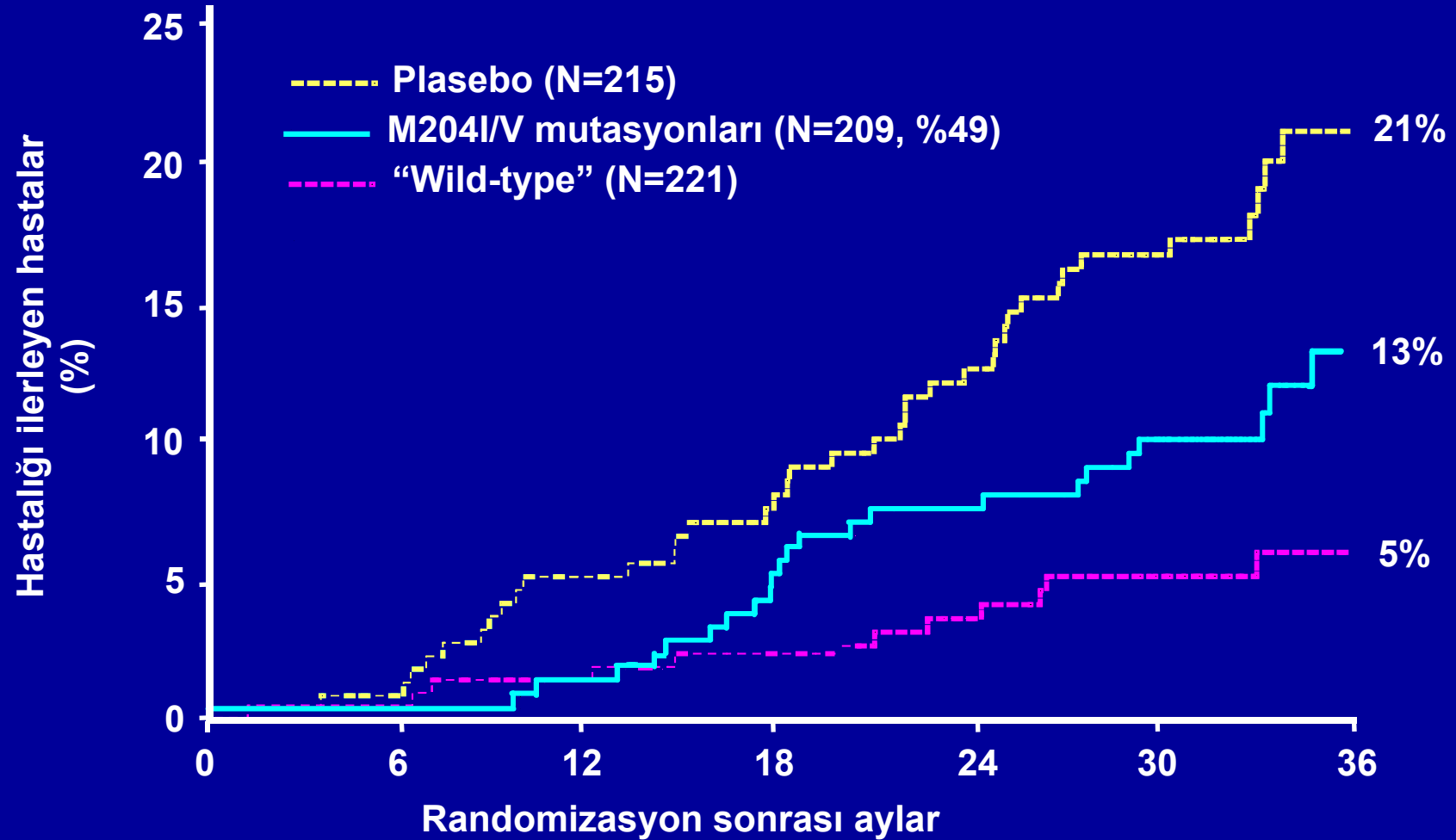


Number at risk/months	0	24	48	72	96	120	144	168	192
IFN	233	215	197	168	142	98	67	32	12
IFN-cirrhosis	19	18	13	11	8	7	5	4	2
IFN-no cirrhosis	214	197	184	157	134	91	62	28	10
Control	233	191	167	125	103	81	52	23	11
Control cirrhosis	25	23	17	13	10	8	7	5	2
Control-no cirrhosis	208	168	150	112	93	73	45	18	9



Source: [Journal of Hepatology 2007; 46:45-52](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2006.08.021) (DOI:10.1016/j.jhep.2006.08.021)

Hastalığın ilerlemesi LMV tedavisine cevap ve direnç gelişmesi ile yakından ilgilidir

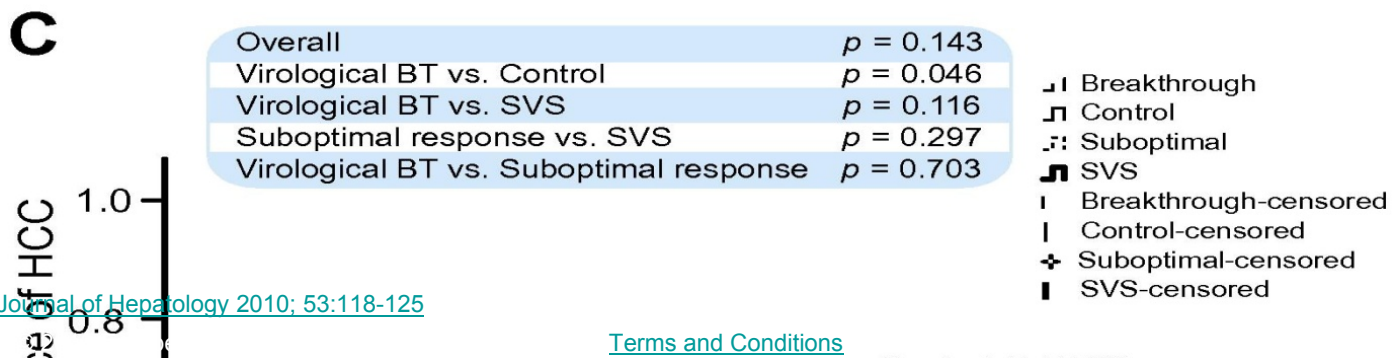
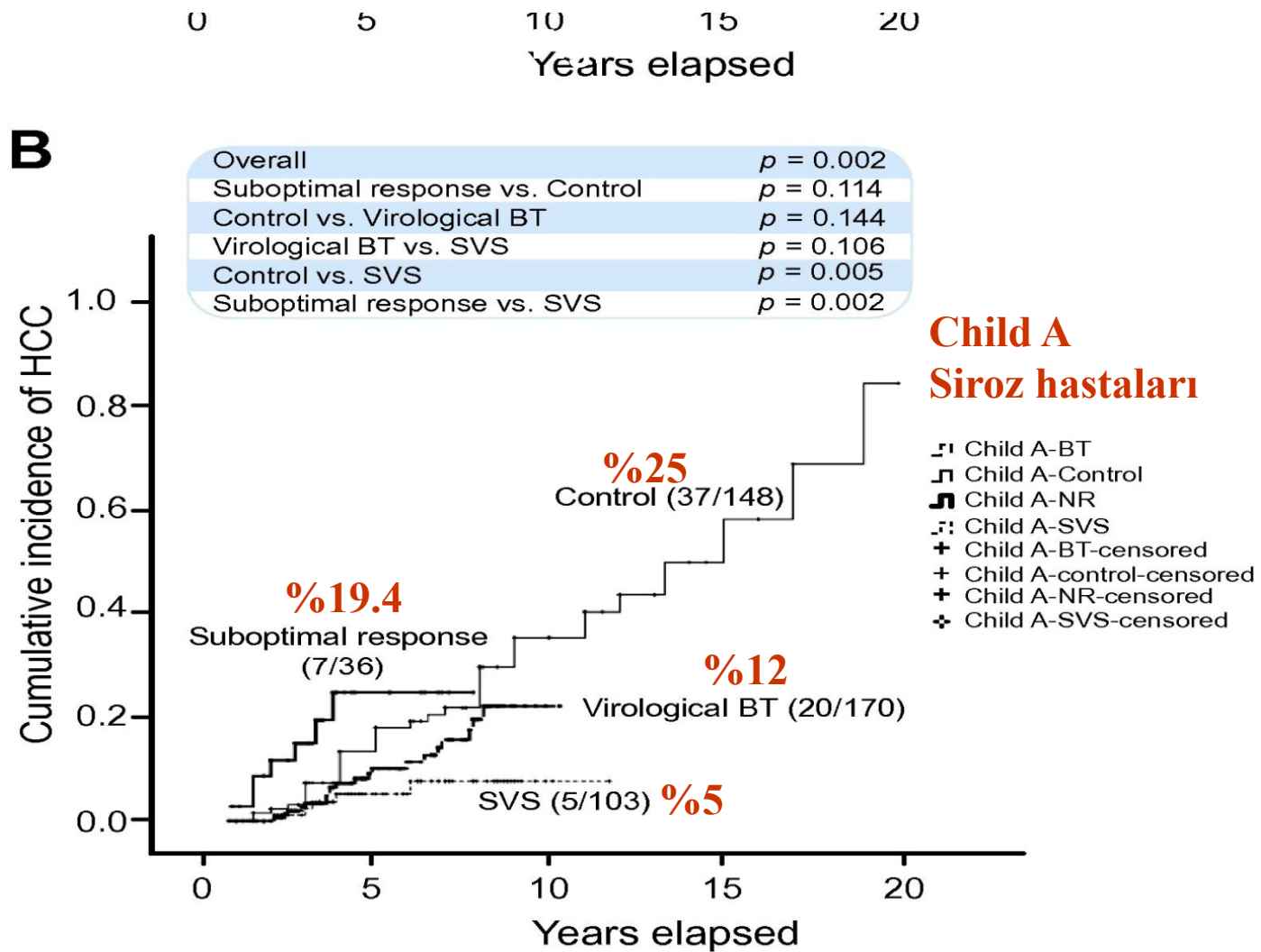


HBV-Uzun süreli LMV tedavisi ve HSK riski

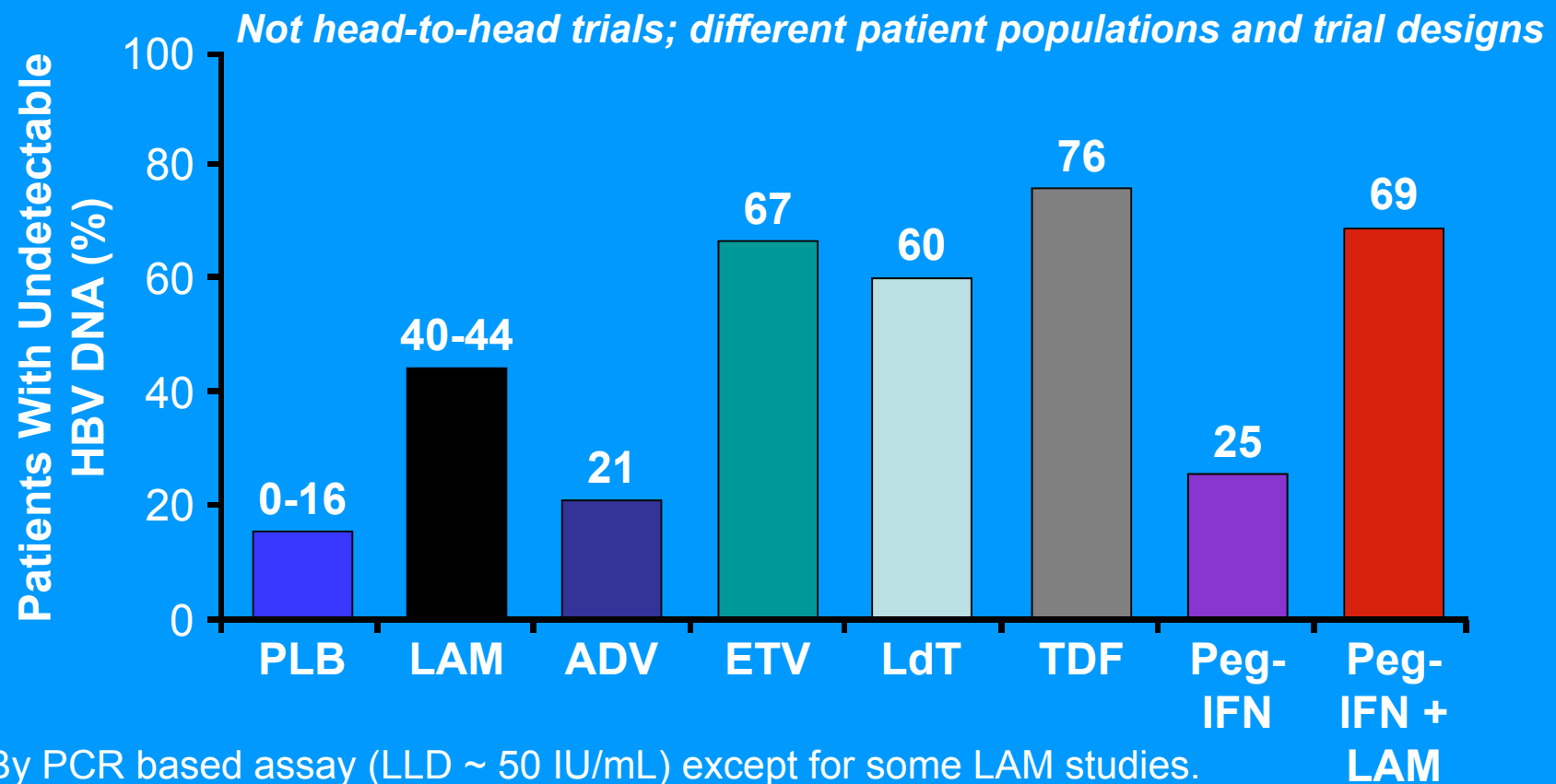
- 872 LMV alan, 699 kontrol hastası (1997-2005)
- Kompanse sirozlu hastalarda (6.1±4.3 yıl takip)

	HSK oranı	HSK insidensi
LMV-SVS	%5.0	%0.95
LMV-kırılma	%12.0	%2.18
LMV-direnç	%19.4	%5.26
Kontrol	%25	%4.20

Kronik hepatitli ve dekompanse sirozlu hastalarda LMV tedavisinin yararı yok...

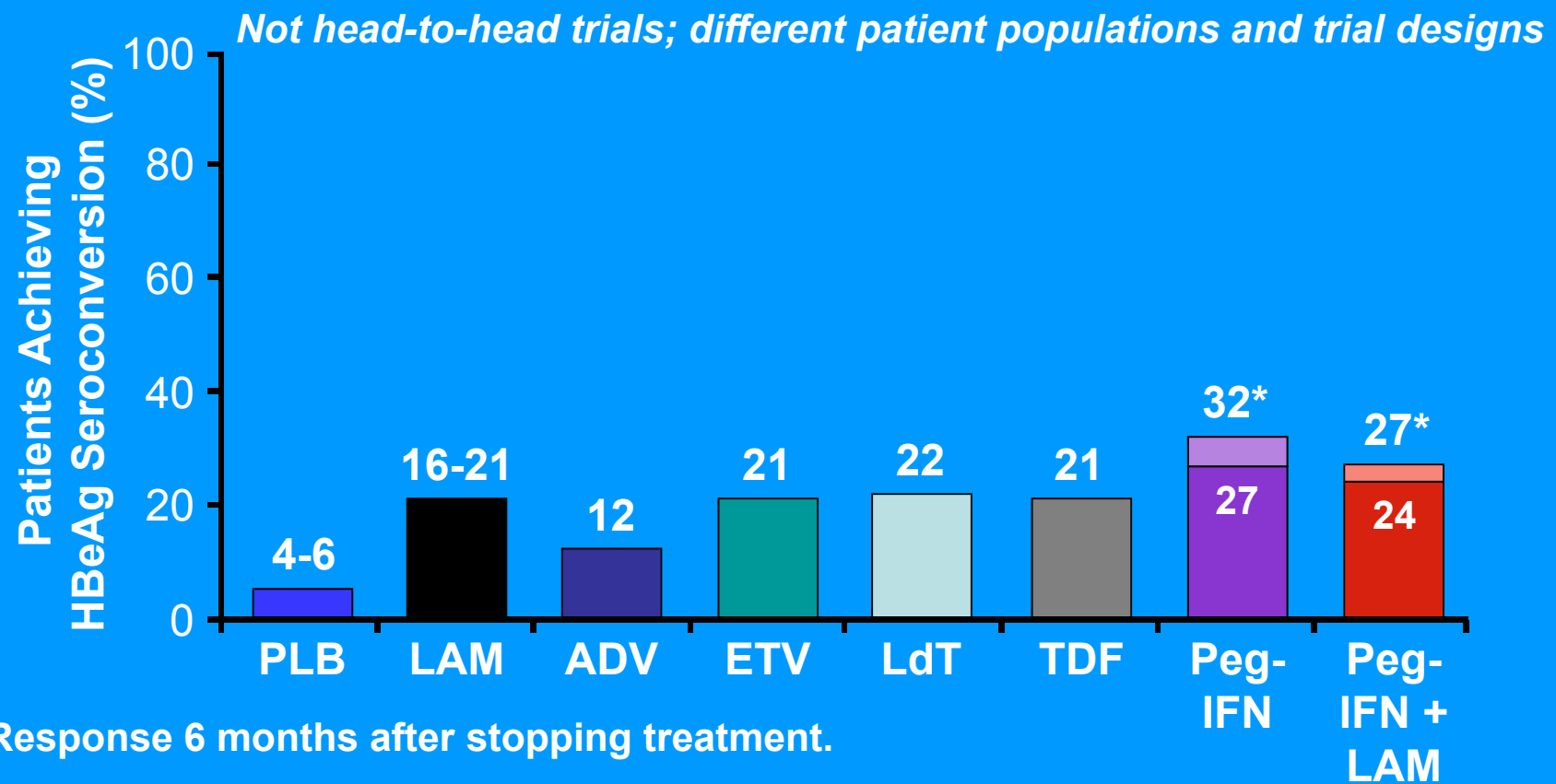


Virologic Response in HBeAg+ Patients (Undetectable* HBV DNA at Wk 48-52)



Adapted from Lok AS, et al. Hepatology. 2007;45:507-539. Heathcote EJ, et al. AASLD 2007. Abstract LB6.

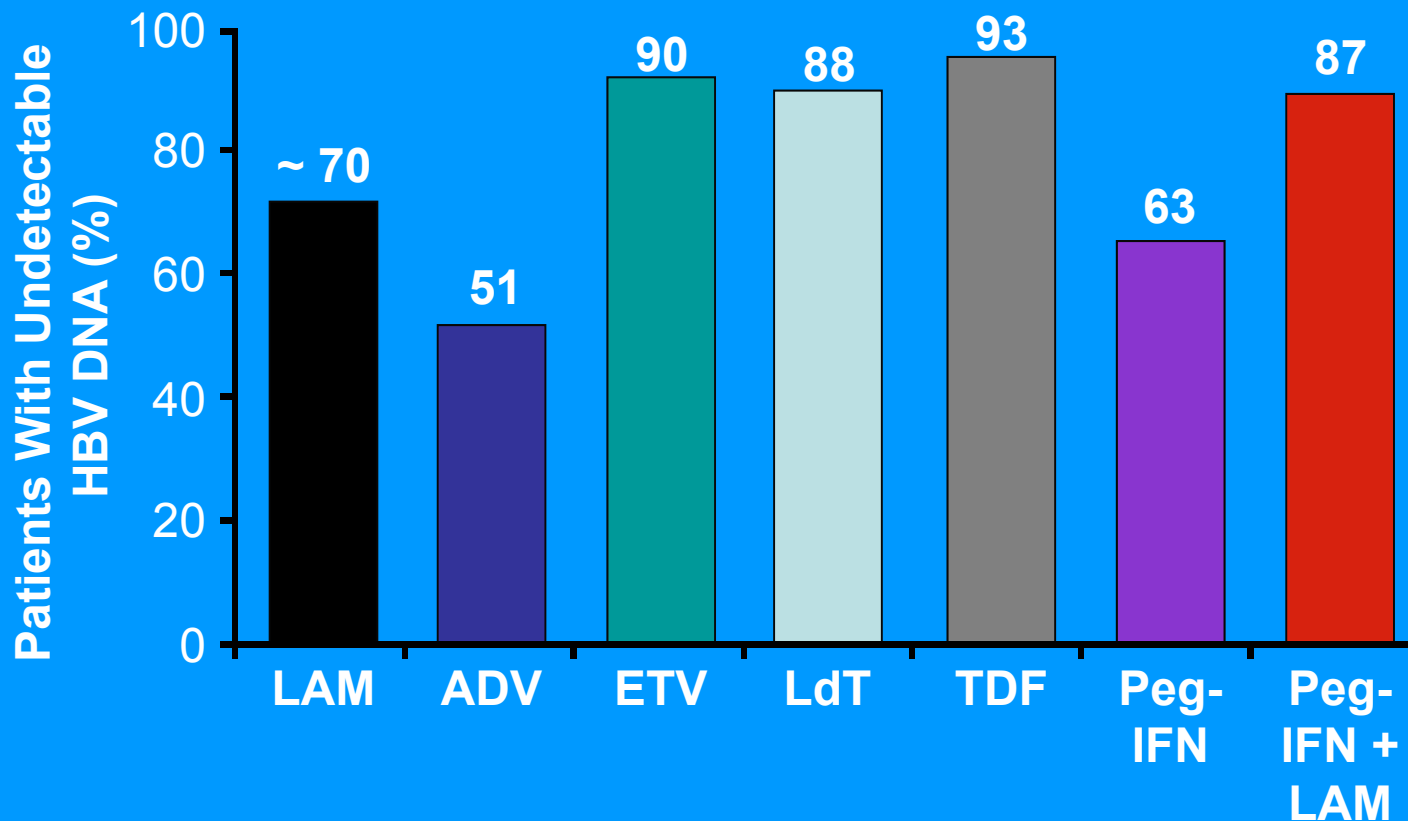
Virologic Response in HBeAg+ Patients (HBeAg Seroconversion at Wk 48-52)



Adapted from Lok AS, et al. Hepatology. 2007;45:507-539. Heathcote EJ, et al. AASLD 2007. Abst LB6.

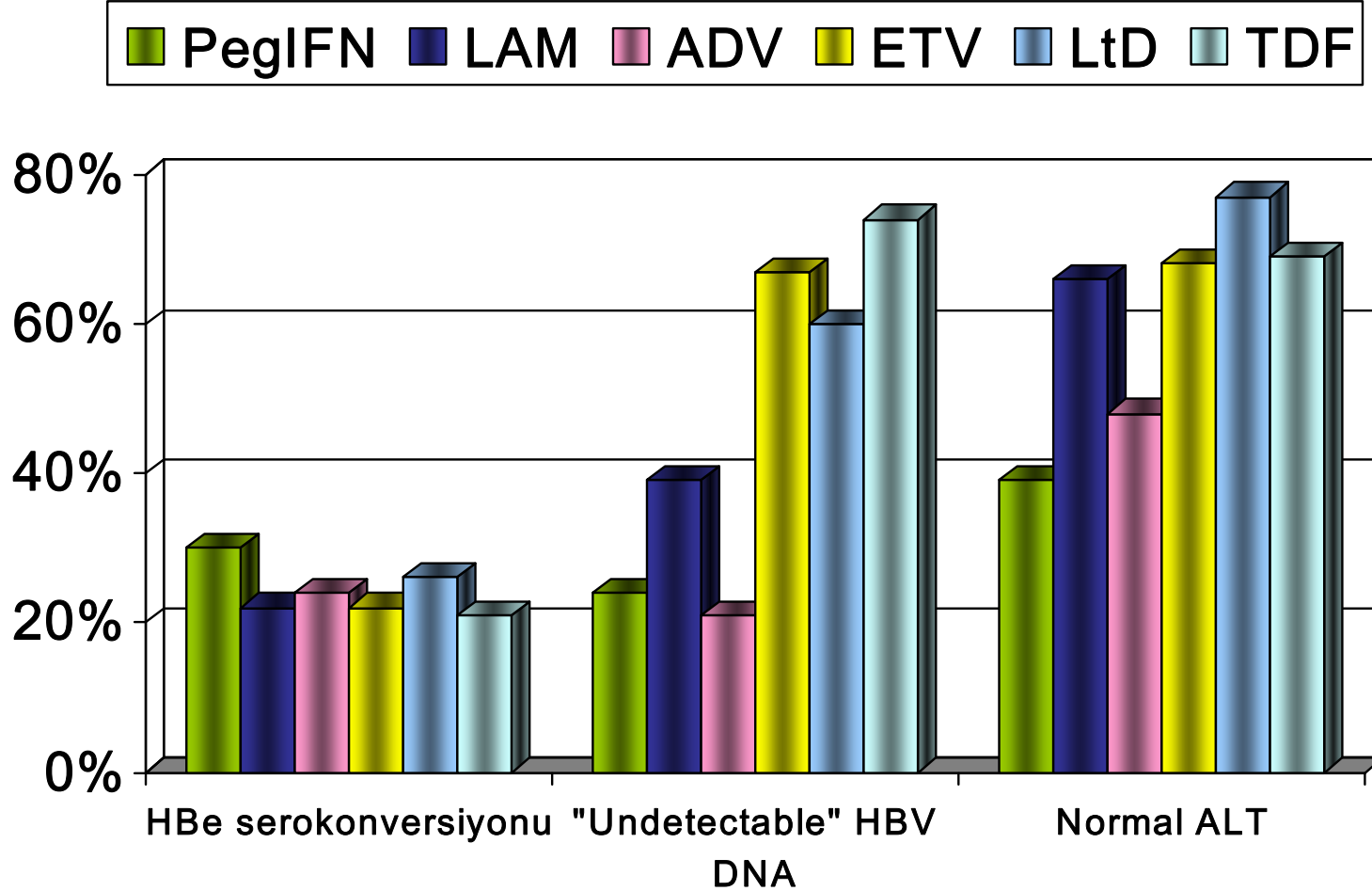
Virologic Response in HBeAg- Patients (Undetectable* HBV DNA at Wk 48-52)

Not head-to-head trials; different patient populations and trial designs



*By PCR based assay (LLD ~ 50 IU/mL) except for some LAM studies.

HBeAg pozitif kronik B hepatiti tedavisinde mevcut ilaçlarla başarı*

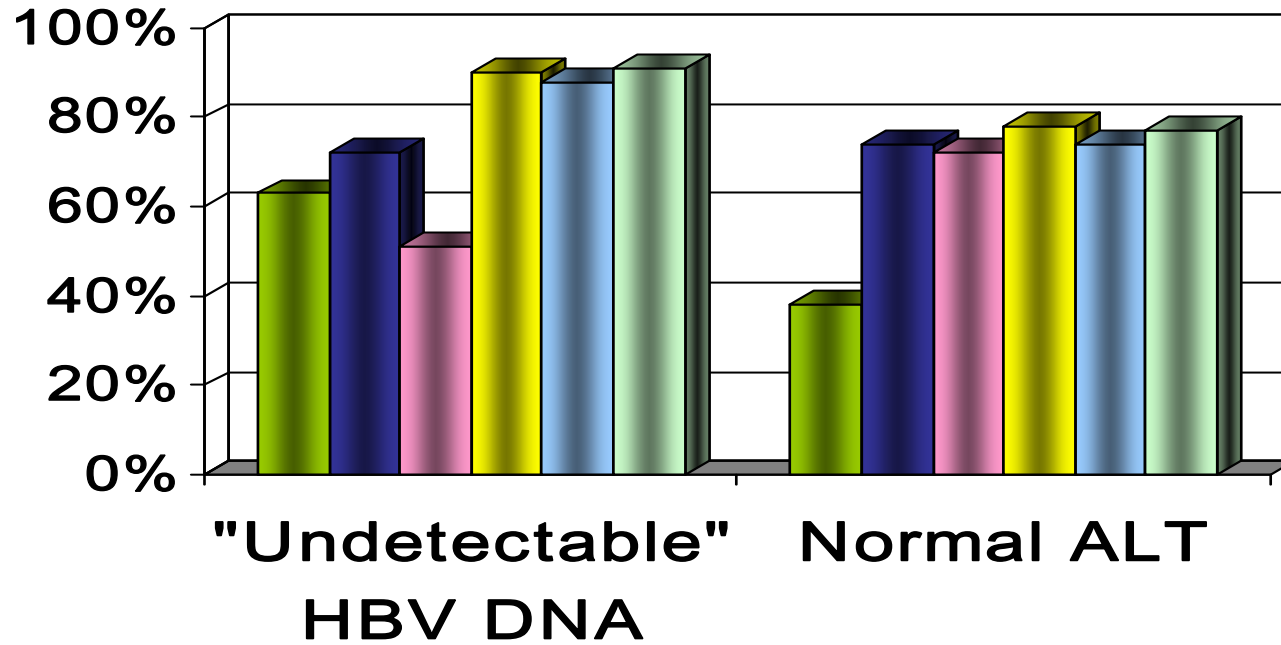


*Bir yıllık tedavi sonuçları

EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B.

J Hepatol 50(2009), doi: 10.1016/j.jhep.2008.10.001

HBeAg negatif kronik B hepatiti tedavisinde mevcut ilaçlarla başarı*



*Bir yıllık tedavi sonuçları

EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B.

J Hepatol 50(2009), doi: 10.1016/j.jhep.2008.10.001

HBeAg-Pozitif KBH'de Tedavi İndikasyonları

TASL 2007/9

	AASLD 2009 ^[1]	US Algoritm 2008 ^[2]	EASL 2009 ^[3]
HBV DNA, IU/mL	> 20,000	> 20,000	≥ 2,000
ALT, x ULN*	> 2	> 1	> 1
Hastalık evre/grade (biyopsi)	Orta/ciddi nekroinflamasyon (A2) ve/veya anlamlı fibrozis (F2)		
İlk tedavi	TDF, ETV, pegIFN	ETV, TDF, pegIFN	ETV, TDF, pegIFN

*Persistan (> 3-6 ay). .

- HBV DNA, ALT ve histolojik kriterlerin hepsi karşılanmalıdır
 - Değilse; hastanın yaşı, genel sağlık durumu ve hastalığı ile ilgili bilgiler ışığında bireysel bazda tedavi veya takip önerilir

1. Lok A, et al. *Hepatology*. 2009;50:1-36. 2. Keeffe EB, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:1315-1341. 3. EASL HBV Guidelines. *J Hepatology*. 2009;50:227-242.

HBeAg-Negatif KBH'de Tedavi İndikasyonları

	AASLD 2009 ^[1]	US Algoritm 2008 ^[2]	TASL 2007/9 EASL 2009 ^[3]
HBV DNA, IU/mL	> 2000	> 2000	≥ 2000
ALT, x ULN*	1 - > 2	> 1	> 1
Hastalık evre/grade (biyopsi)	Orta/ciddi nekroinflamasyon (A2) ve/veya anlamlı fibrozis (F2)		
İlk tedavi	TDF, ETV, pegIFN	ETV, TDF, pegIFN	ETV, TDF, pegIFN

*Persistan (> 3-6 ay).

- HBV DNA, ALT ve histolojik kriterlerin hepsi karşılanmalıdır
 - Değilse; hastanın yaşı, genel sağlık durumu ve hastalığı ile ilgili bilgiler ışığında bireysel bazda tedavi veya takip önerilir

1. Lok A, et al. *Hepatology*. 2009;50:1-36 2. Keefe EB, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:1315-1341. 3. EASL HBV Guidelines. *Journal of Hepatology*. 2009;50:227-242.

HBeAg Pozitif/Negatif KBH'de Tedavi İndikasyonları

**SGK/SUT
2011-**

HBV DNA >2000 IU/ml

Ishak skorlamasına göre

Erişkin: \geq F2 veya HAI \geq 6, ALT >nüs

2-18 yaş: \geq F2 veya HAI

\geq 4, ALT >2xnüs

**Tedavi kararı için
biyopsi gereklidir**

İlk ted

ETV, TDF,
pegIFN

ETV, TDF,
pegIFN

*Dersiyen (> 2.6 ay)

Karaciğer sirozu
(kompanse/dekompanse)

-HBsAg pozitif

-HBV DNA pozitif ise

Tedaviya başlanır.

ETV, TDF tercih edilmelidir.

PegIFN ile tedavi

<50 yaş

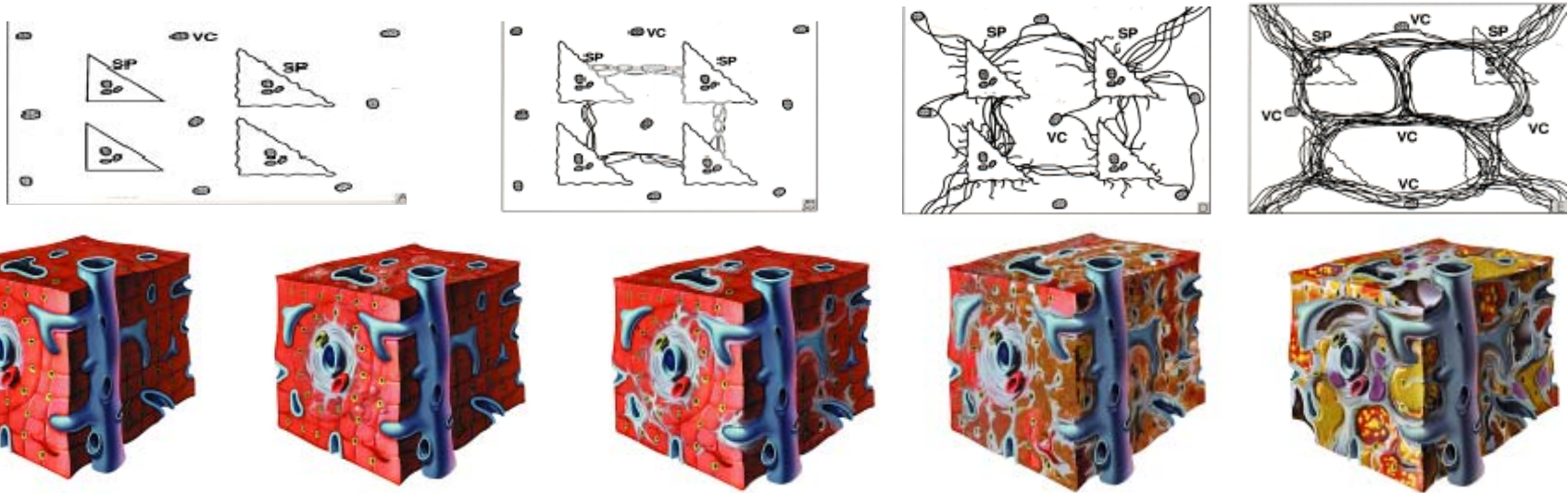
ALT >2xnüs

HBV DNA düzeyi

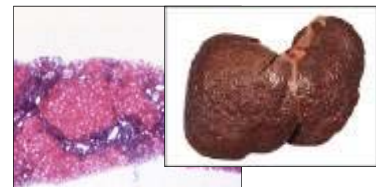
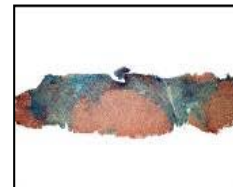
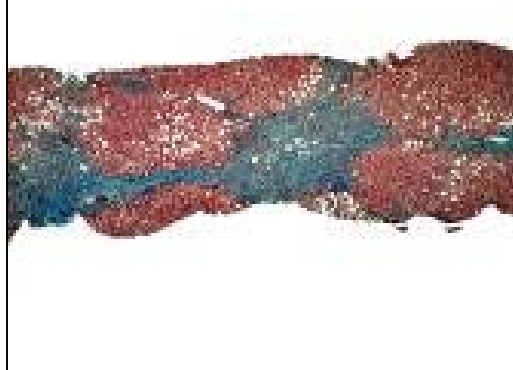
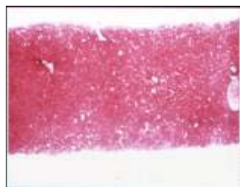
HBeAg (-) : $<2 \times 10^6$ IU/ml

HBeAg (+) : $<2 \times 10^8$ IU/ml

2. Keefe EB, et al. Journal of Hepatology 2012; 56: 1042-1052.



Definition	No Fibrosis	Fibrous Portal Expansion	Few Bridges or Septa	Numerous Bridges or Septa	Cirrhosis
IASL	No Fibrosis	Mild Fibrosis	Moderate Fibrosis	Severe Fibrosis	Cirrhosis
Batts - Ludwig	Stage 0	Stage 1	Stage 2	Stage 3	Stage 4
Metavir	F0	F1	F2	F3	F4



SGK/SUT Türkiye kurallarına göre;

HBV DNA $<10^7$ k/ml (2×10^6 IU/ml)

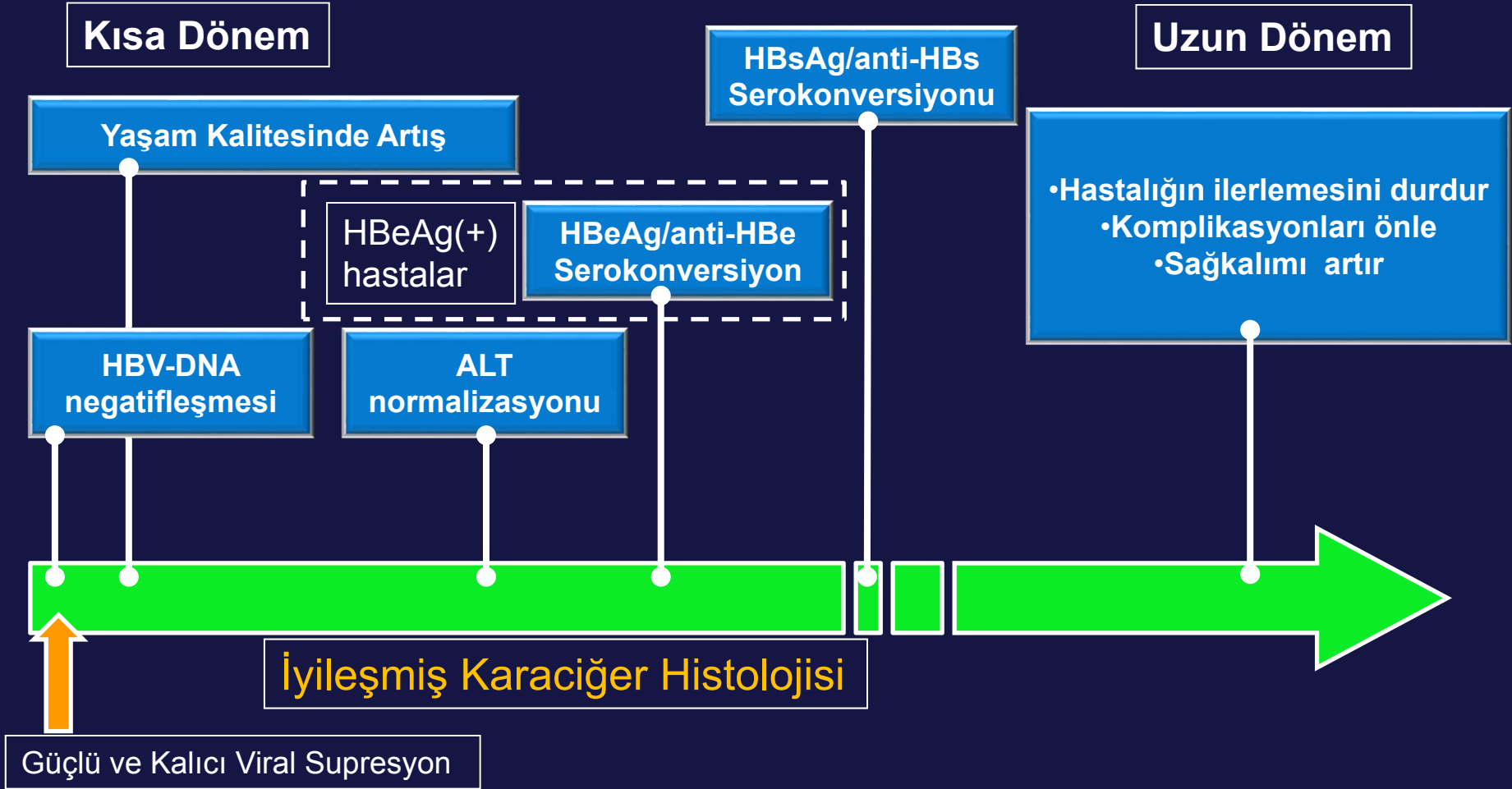
↓
Lamivudine / Telbivudine ilk tercih edilecek ilaçlar

↓
24. Haftada HBV DNA <50 IU/ml ise
Lamivudine veya **telbivudine** ile devam

↓
HBV DNA >50 IU/ml ise;
-antiviral cevap yetersiliği
-direnç gelişmesi ihtimali

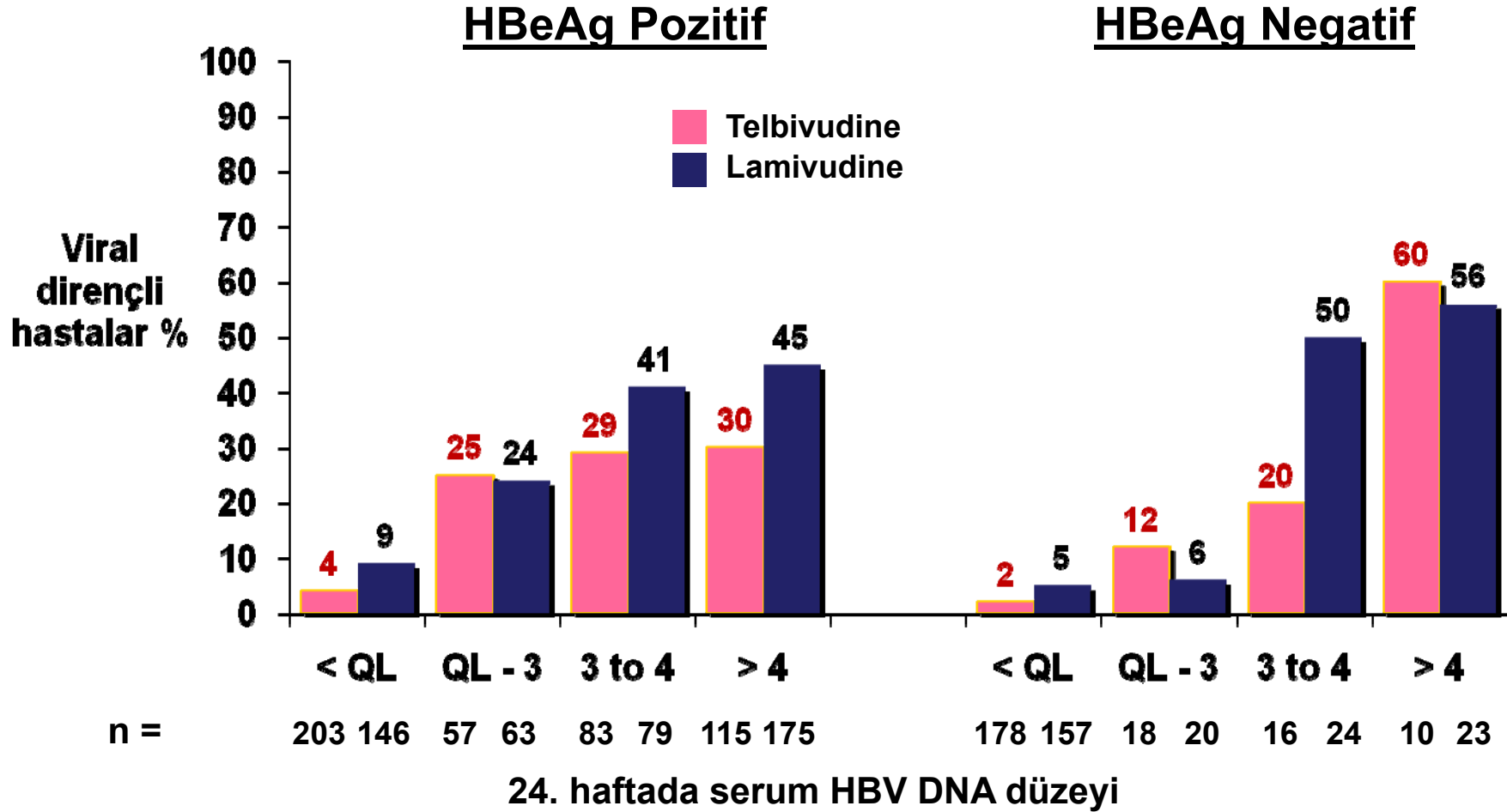
↓
Tenofovir DF tedavisine geçilmelidir.

Güçlü ve Kalıcı Viral Supresyon Hedeflere Ulaşma Başarısı İçin Anahtardır



Tedaviye bağlı HBV DNA negatifliği; biyokimyasal remisyona, histolojik iyileşmeye ve komplikasyonların önlenmesine öncülük etmektedir

24.Haftadaki antiviral etkinlik ile 2 yıl sonundaki viral direnç arasındaki ilişki



Biyopsi Şart mı?

- **EASL 2009**
 - Kronik B hepatitinde geçerli kabul edildiği zaman non-invazif metodlar, biyopsi yerine kullanılabilir
- **TASL 2007/9**
 - Evet şarttır....
- **AASLD 2009**
 - HBeAg-pozitif
 - HBeAg pozitifliği ve ALT >2 X 1-3 ayda bir yapılan tekrarlarda sebat ediyorsa direkt tedavi başlanabilir
 - HBeAg-negatif
 - ALT >2X ve HBVDNA >20.000 iu sebat ediyorsa direkt tedavi başlanabilir

EASL Klavuzu 2009

KARACİĞER SİROZU

KOMPANSE

DEKOMPANSE

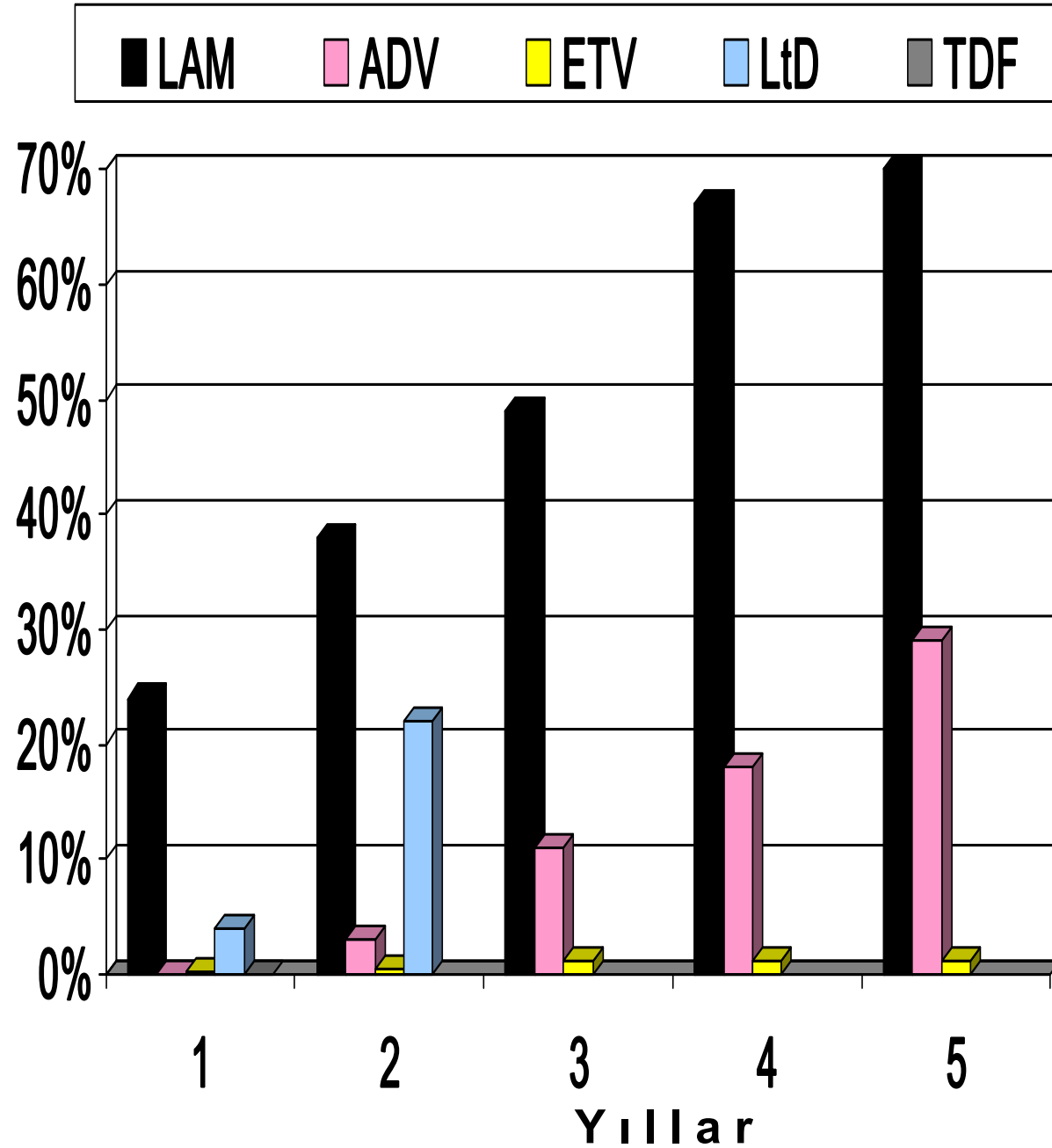
İyi seçilmiş
Kompanse
sirozda
pegIFN alfa
Tedavisi
Yapılabilir.

HBV DNA (+)

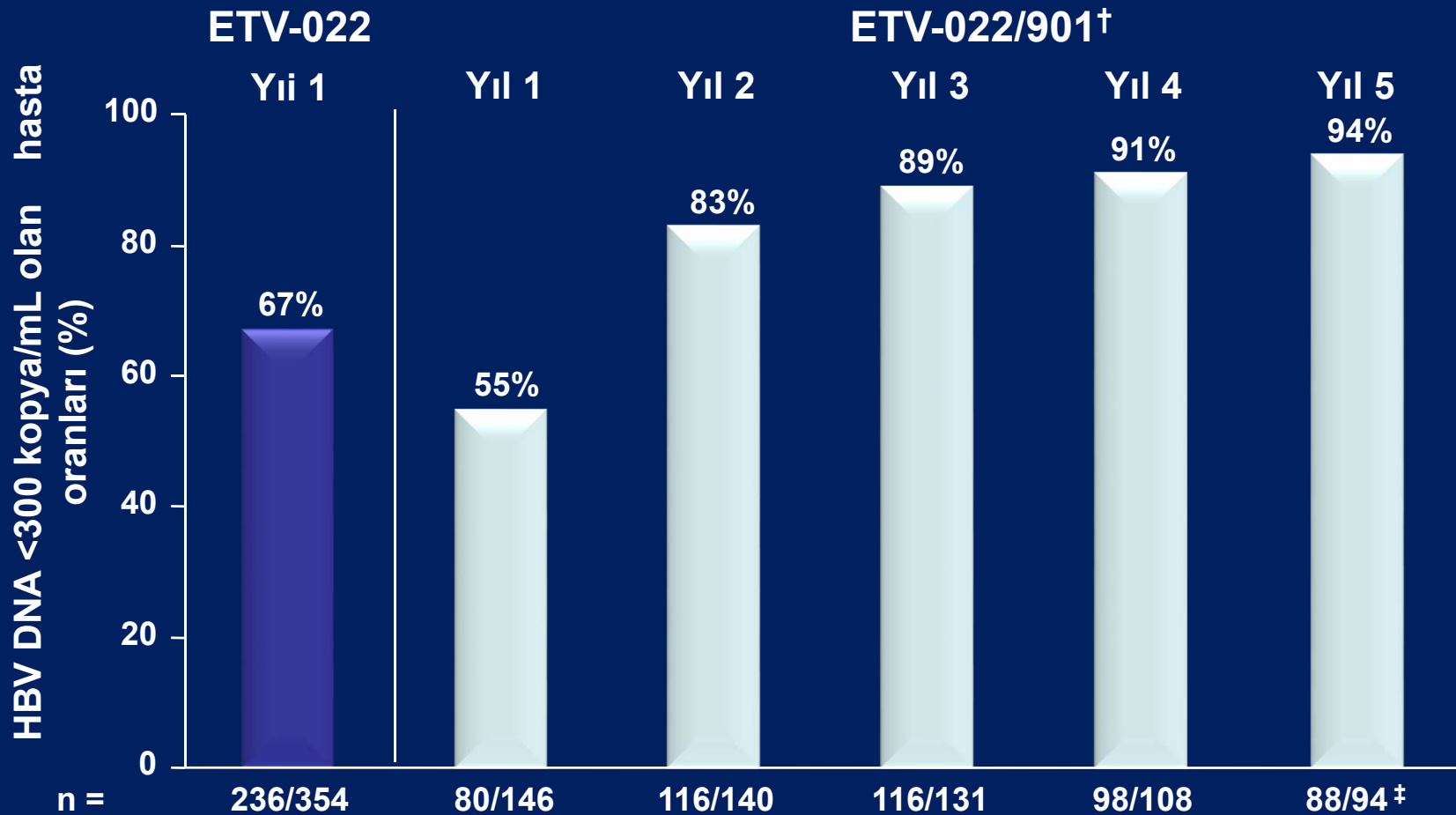
ALT N / Y

TEDAVİ: ETV, TDF ilk tercih

**Naif kronik
B hepatitli
hastalarda
HBV direnci
kümülatif
oranları...**

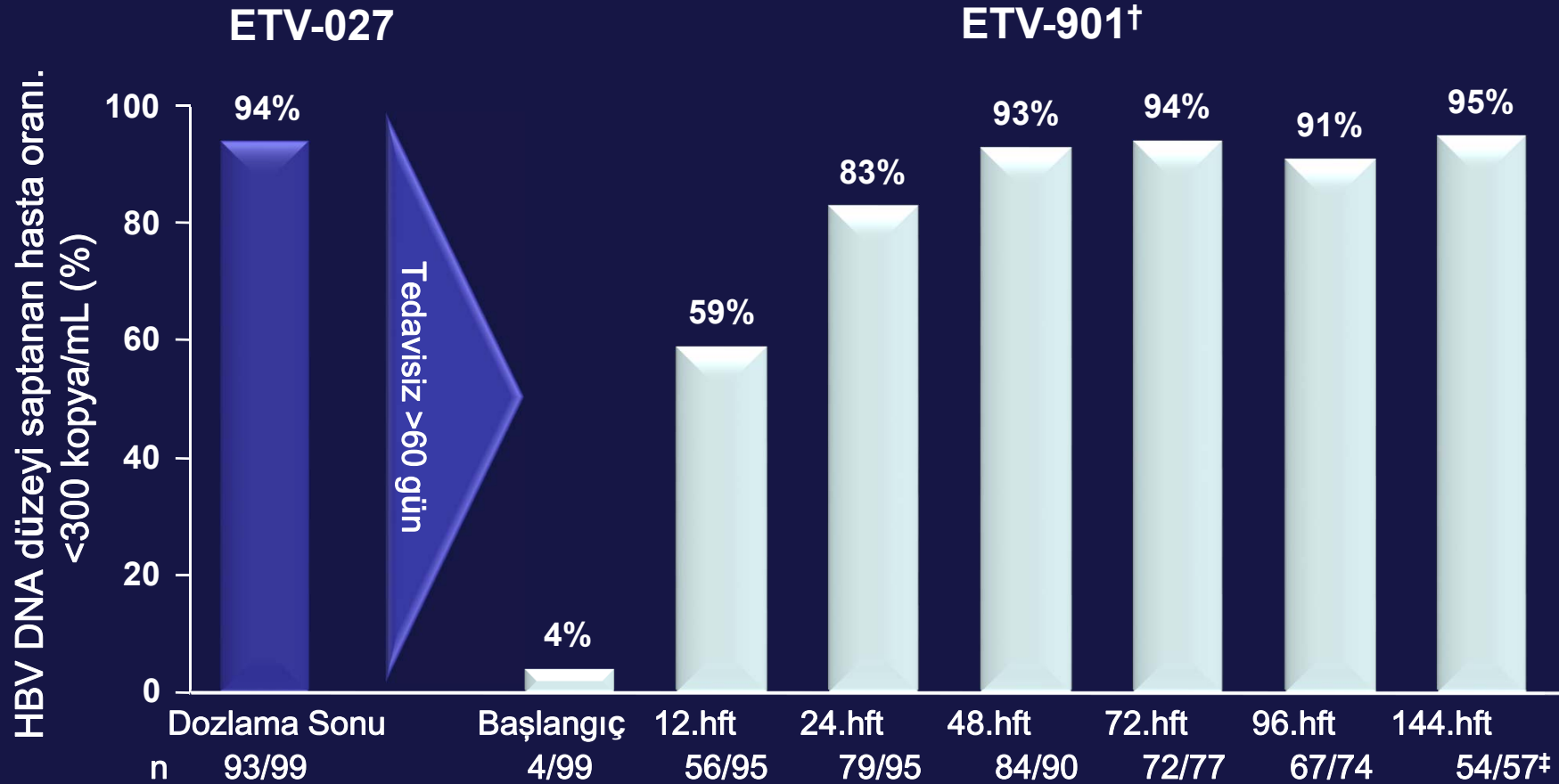


ETV 5-yıl klinik çalışma sonuçları HBeAg (+) hastalarda HBV DNA baskılanması



†In the randomised controlled study (ETV-022), patients received 0.5mg ETV. In the 901 rollover study, patients received 1mg ETV. ‡Five patients who remained on treatment at the Year 5 visit had missing PCR values (NC=M)

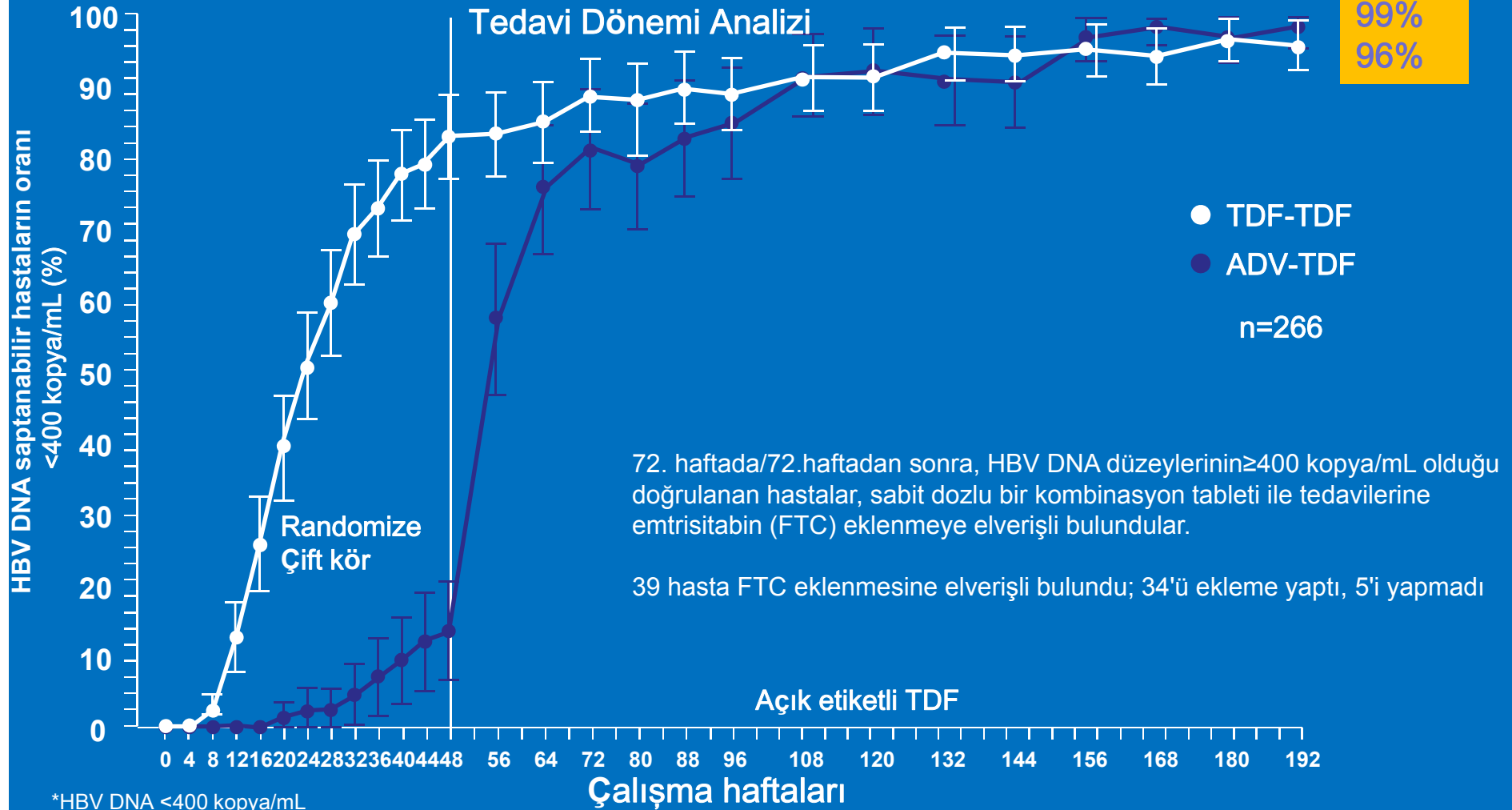
ETV HBV DNA baskılama verileri: HBeAg (–) hastalar



†Randomize kontrollü çalışmada (ETV-027), hastalar 0.5mg ETV aldılar. 901 devam çalışmasında, hastalar 1mg ETV aldılar.¹

‡ 144. haftada ETV-901 vizitinde tedaviye halen devam eden 10 hastanın PCR örnekleri eksikti

TDF 4-yıllık klinik HBV DNA baskılama* verisi: HBeAg(+) hastalar

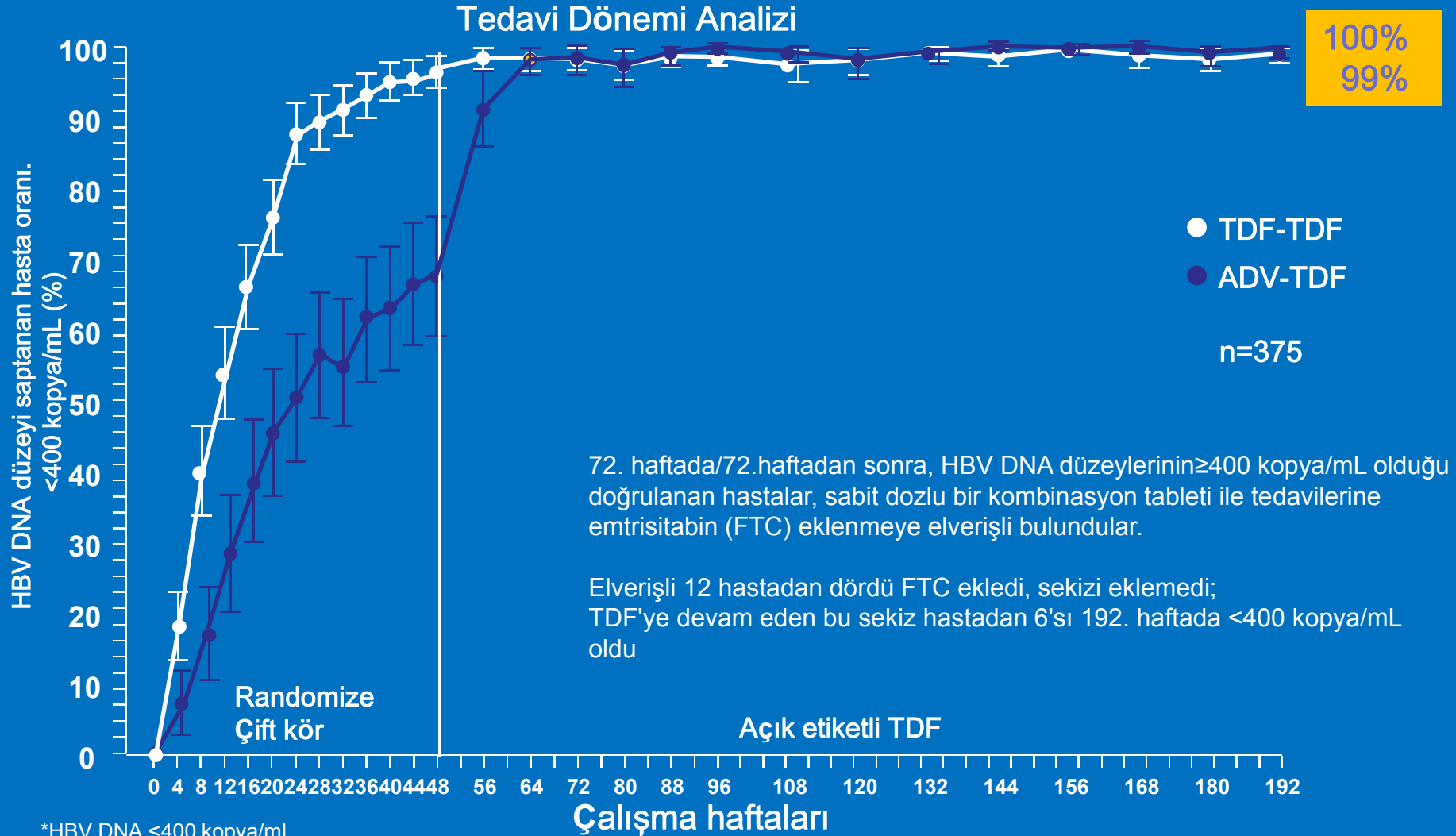


*HBV DNA <400 kopya/mL

Çizim FTC eklenen ve HBV DNA düzeyleri 192. haftada <400 kopya/mL olan 19 hastayı içermektedir

Adaptasyon: Hea.cote E ve diğ. 61st AASLD 2010. Poster 477. Adres http://www.natap.org/2010/AASLD/AASLD_28.htm [ErişimAug.2011]

TDF 4-yıllık klinik HBV DNA baskılama* verisi: HBeAg(-) hastalar

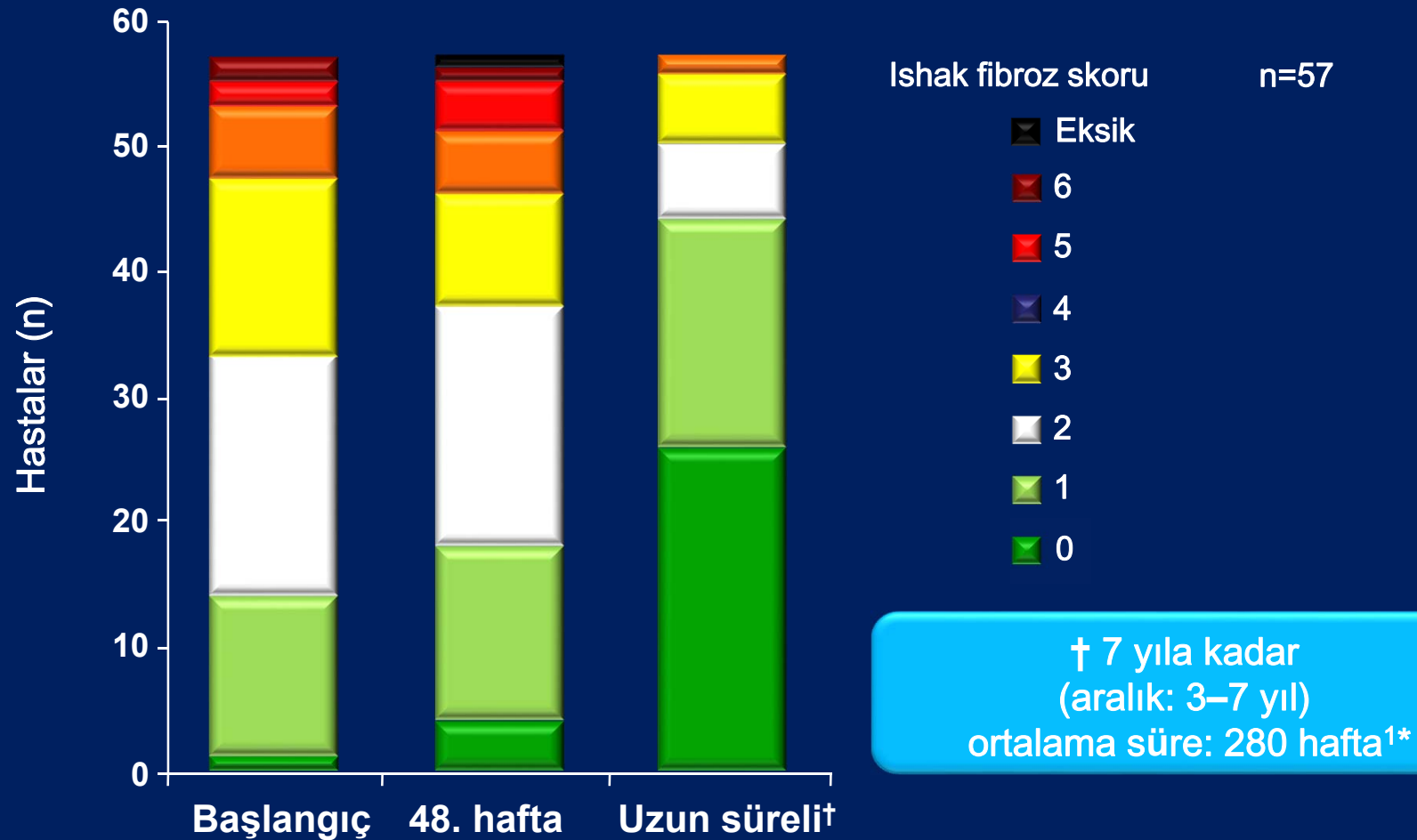


*HBV DNA <400 kopya/mL

192. haftada, çizim FTC ekleyen HBV DNA <400 kopya/mL olan iki hastayı içermektedir

Adaptasyon: Marcellin P ve diğ. 61st AASLD 2010. Poster 476. Adres http://www.natap.org/2010/AASLD/AASLD_27.htm [ErişimMar.2011]

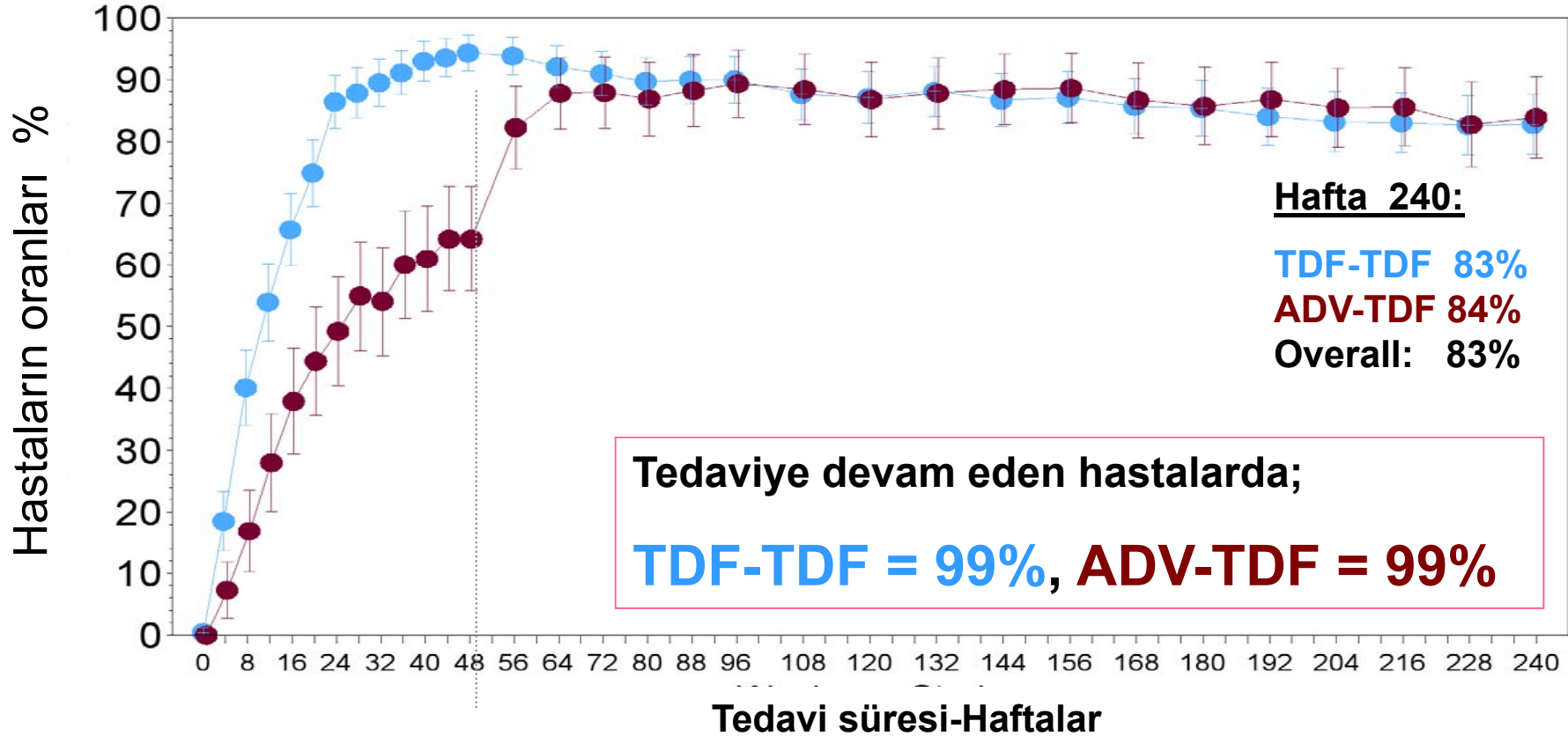
Uzun süreli ETV tedavisinde Ishak fibroz skorunda iyileşme



*Randomize kontrollü çalışmalarda, hastalar 0.5 mg ETV aldılar. 901 devam çalışmasında, hastalar 1 mg ETV aldılar. Tedavi rejimine ilişkin daha fazla bilgi için lütfen SmPC'ye başvurun.²

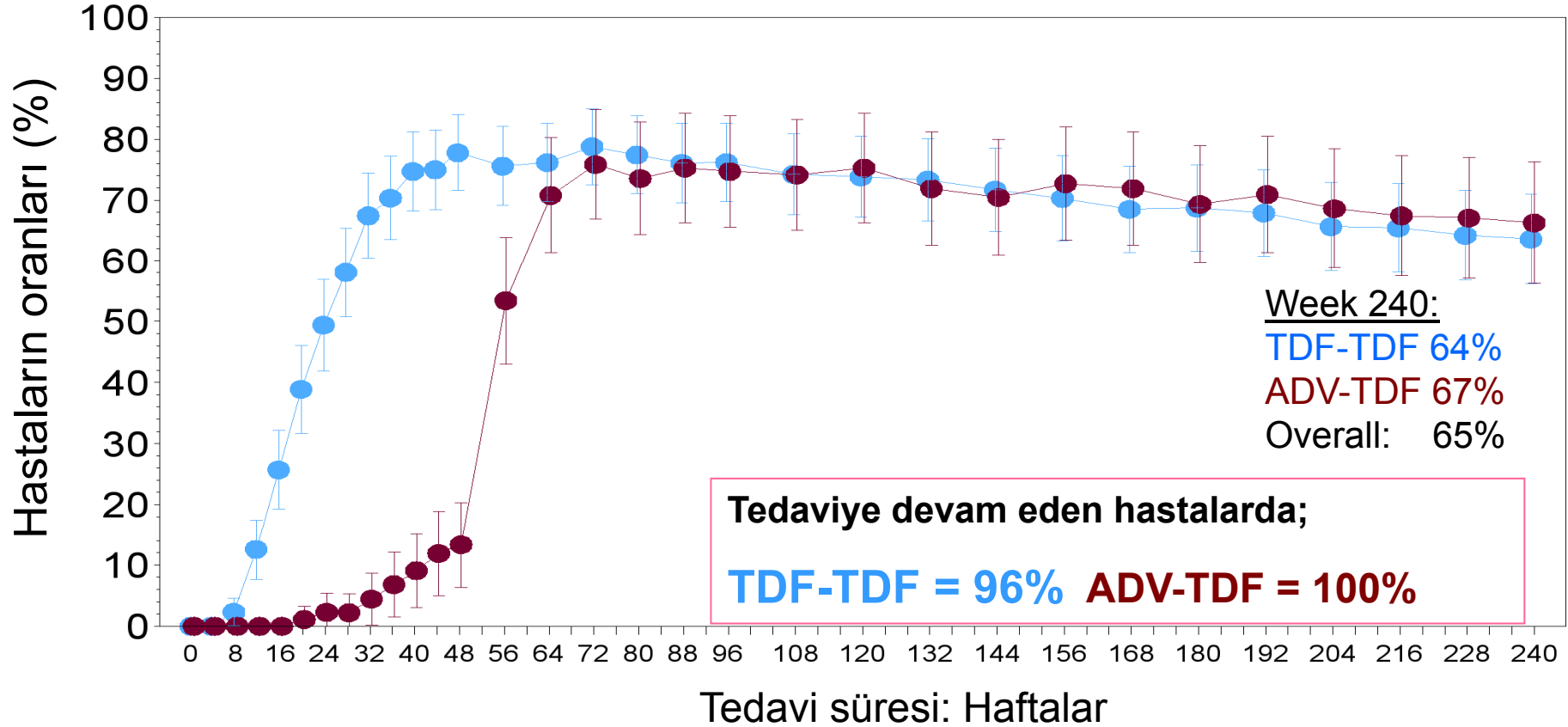
“Study 102”: Uzun Süreli TDF tedavisi ile HBeAg (-) Hastalarda HBV DNA (<400 copies/mL) Baskılanma Oranları

Uzun süreli TDF tedavisinin değerlendirilmesi (“missing”/ FTC adding = failure”)

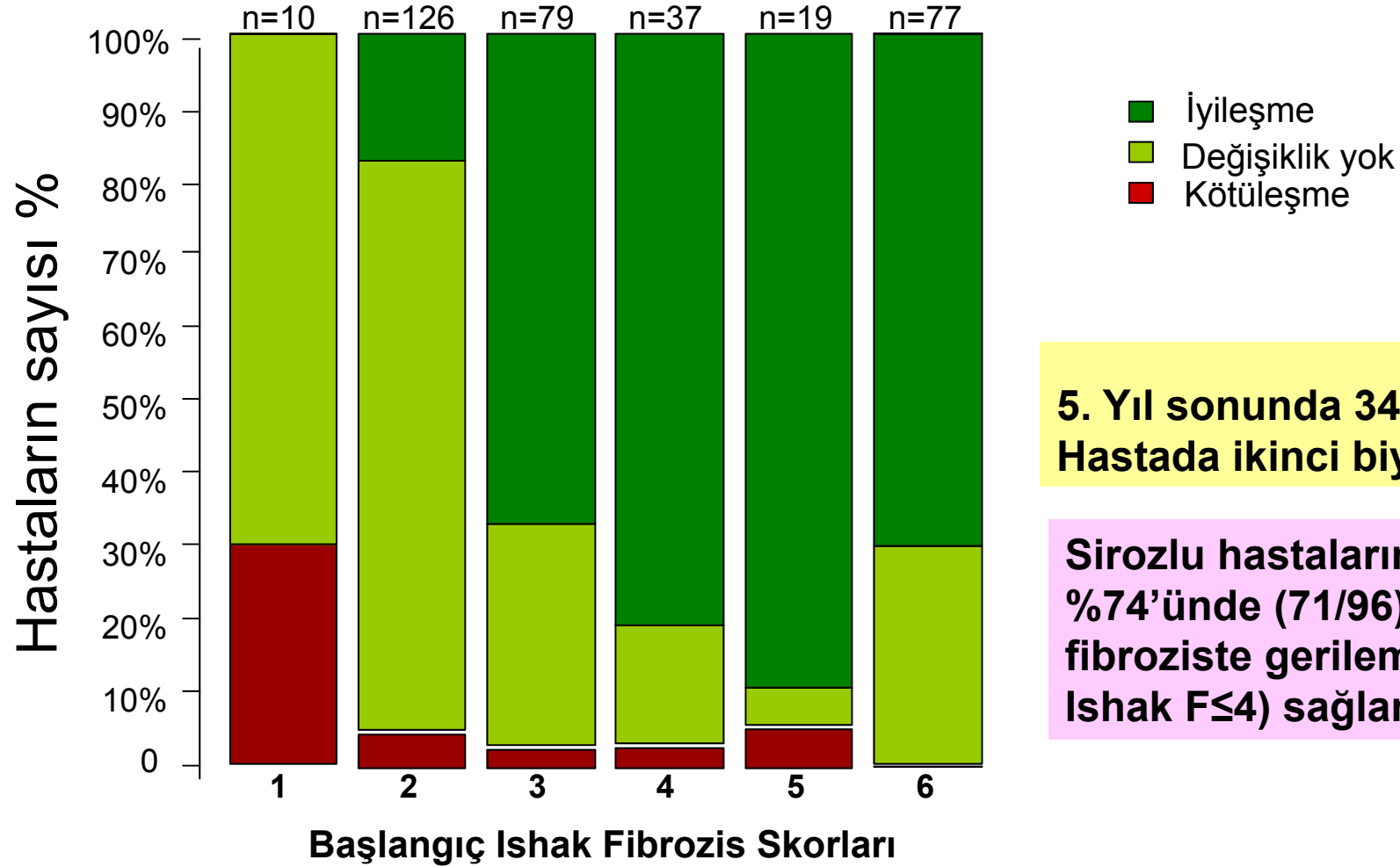


“Study 103”: Uzun Süreli TDF tedavisi ile HBeAg (+) Hastalarda HBV DNA (<400 copies/mL) Baskılanma Oranları

Uzun süreli TDF tedavisi değerlendirilmesi (“missing/ addition of FTC = failure”)



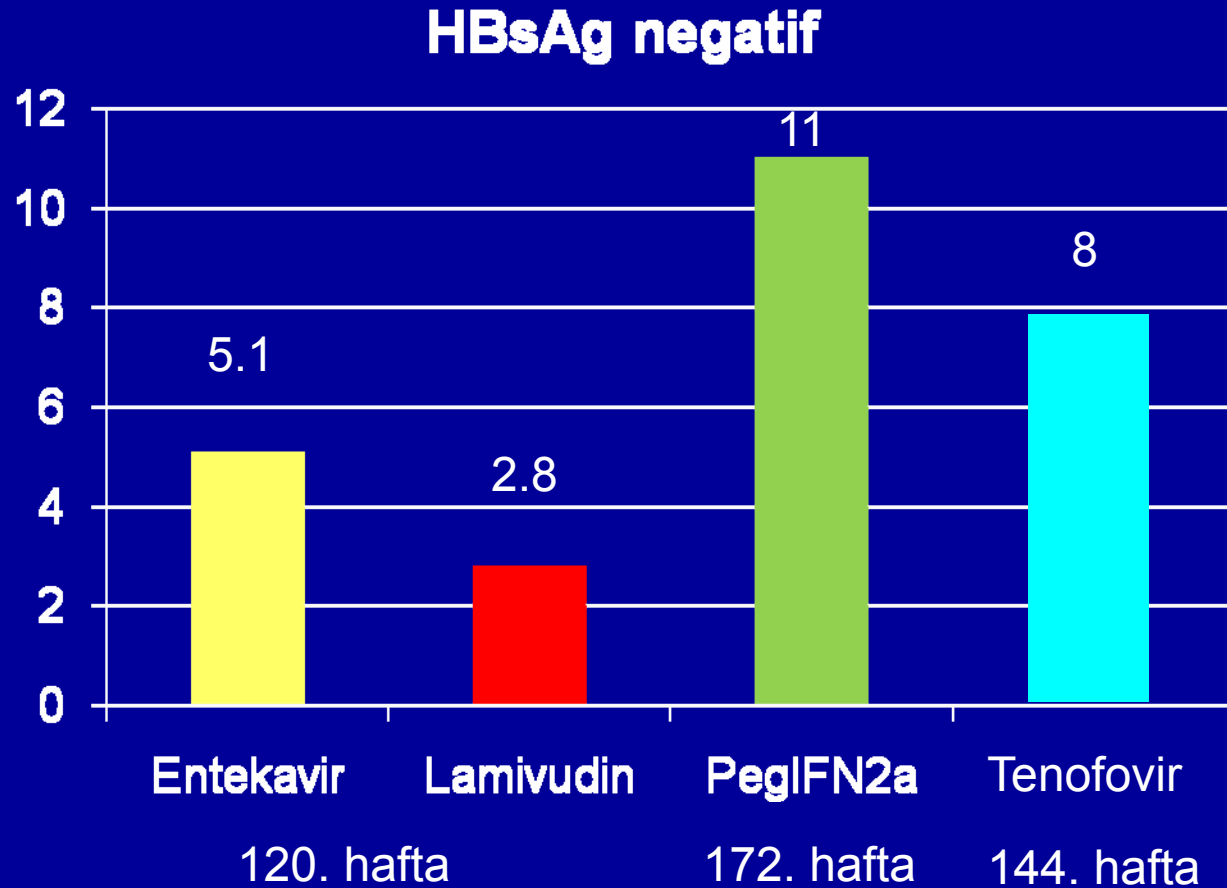
TDF: Başlangıç ve 5 yıl sonundaki Ishak Fibrozis Skorları Karşılaştırılması



**5. Yıl sonunda 348 (%71)
Hastada ikinci biyopsi**

**Sirozlu hastaların
%74'ünde (71/96)
fibroziste gerileme
Ishak F \leq 4) sağlanmıştır.**

HBsAg Kaybı



Gish R, et al. Hepatology 2006;44(Suppl.1):558A(Abstract 992), and oral presentation at AASLD 2006. Marcellin P. AASLD 2008. Heathcote J-E, et al., AASLD 2009; Poster #483. Heathcote J, et al., AASLD 2008; Oral Presentation # 153

Proksimal tübüler hasar tespiti

Artan proksimal tübül fonksiyon bozukluğu

Erken hasar belirtileri

- Glikosüri^{1,6}
- Hiperaminoasidüri¹
- Fosfatüri¹
- β 2-mikroglobulin/amino-asidüri^{1,5,6}
- Fosforun fraksiyonel tübüler yeniden emilimi (TRP)¹ veya \downarrow TmPO₄/GFR^{7,8}
- \uparrow Ürik asidin fraksiyonel atılımı¹

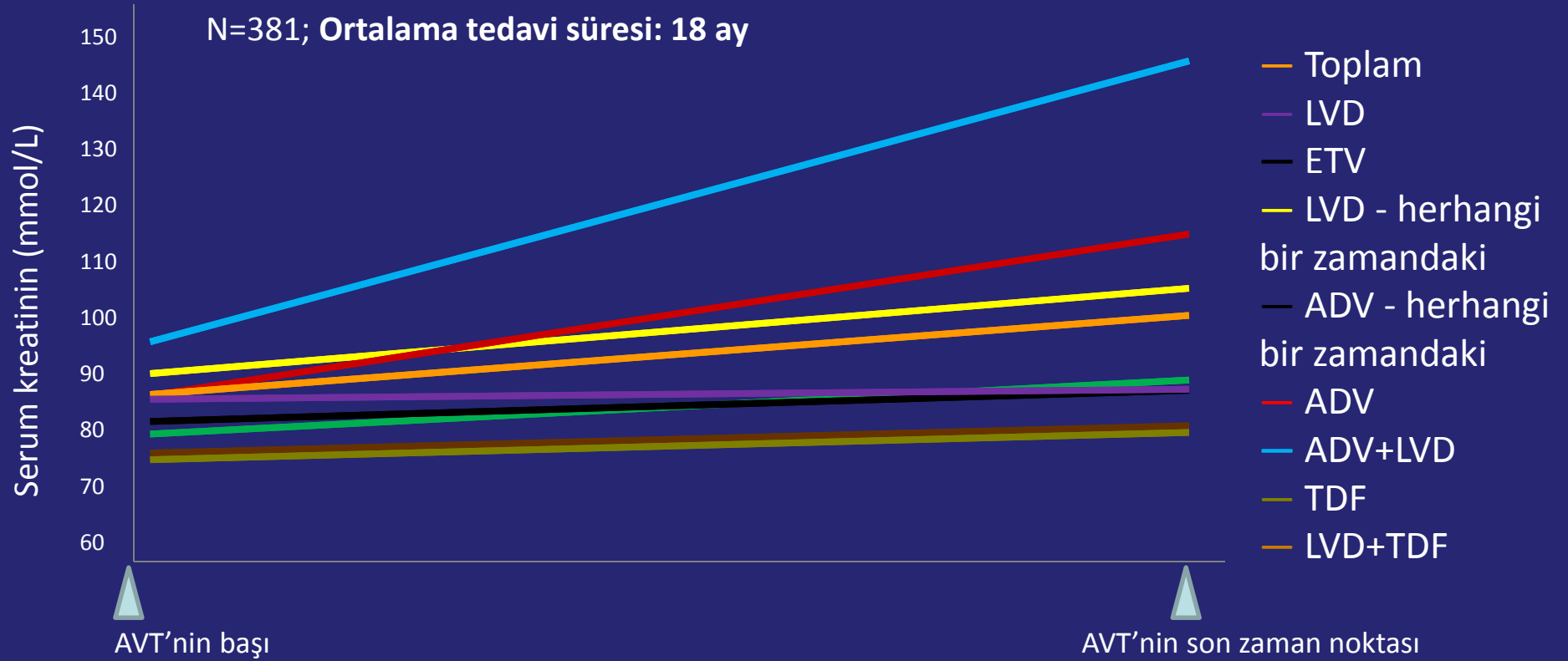
Kronik tübüler fonksiyon bozukluğunun geç sonuçları

- GFR'de düşüş^{2,4}
- Proteinüri^{5,6}
- Hipofosfatemi⁴
- Kemik Kaybı Fosfat⁴
- Fanconi Sendromu (osteomalazi, metabolik asidoz ve glikosüri ile karakterize olur)³

Klinik olarak anlamlı proksimal tübüler hasardan, bu markörlerden ikisi veya daha fazlası mevcutsa söz edilebilir^{1,9}

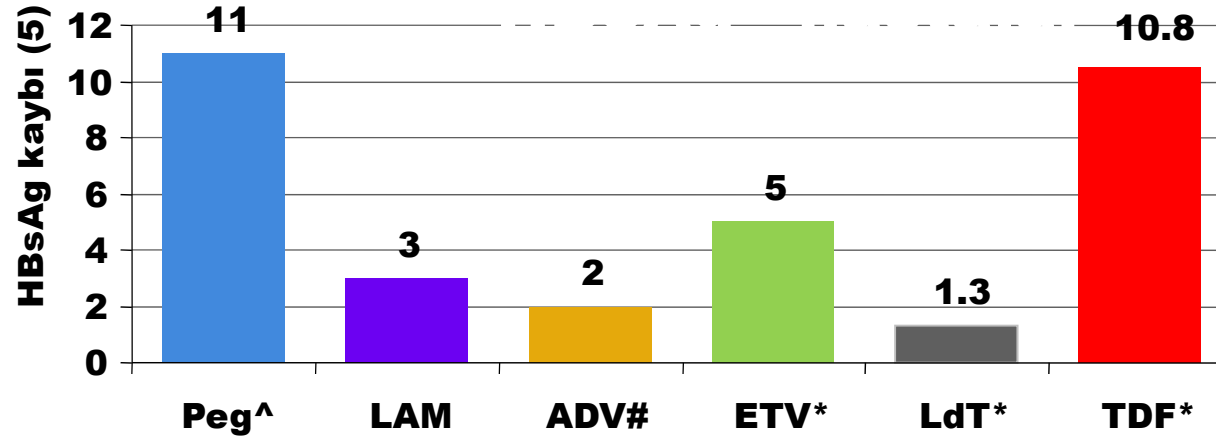
1. Labarga P, ve diğ. *AIDS* 2009;23:689–96. 2. Post FA, ve diğ. *Curr Opin HIV AIDS* 2010;5(6):524–30. 3. Woodward CLN, ve diğ. *HIV Medicine* 2009;10:482–7. 4. Essig M, ve diğ. *JAIDS* 2007; 46: 256–8. 5. D'Amico G, ve diğ. *Curr Opin Nephrol Hypertension* 2003; 12: 639–43. 6. Ludwig M, ve diğ. *Int Urol Nephrol* 2011; DOI 10.1007/s11255-011-9914-0. 7. Payne RB. *Ann Clin Biochem* 1998;35(2):201–6. 8. Walton RJ & Bijvoet OLM. *The Lancet* 1975;ii:309–10. 9. Dauchy FA ve diğ. *Kidney Int* 2011;80(3):302–9.

ETV ve diğer NA ilaçları alan hastalarda, serum kreatinin seviyelerinde başlangıca göre olan minimal değişimler



ADV'ye maruz bırakılan hastalarda serum kreatinin düzeyleri başlangıca göre %34 arttı, kreatinin düzeyleri diğer tedavilerler %10'dan fazla değişmedi (LVD, ETV, TDF)

HBsAg kaybı 2-5 yıllık tedavi sonuçları



Peg = peginterferon

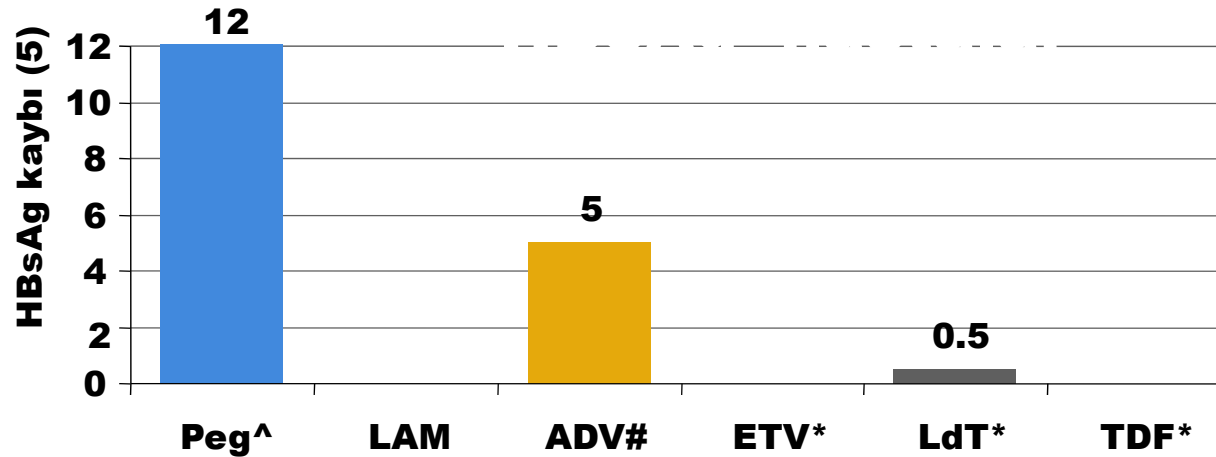
LAM = lamivudin

ADV = adefovir

ETV = entekavir

LdT = telbivudin

TDF = tenofovir



[^] 3-4 Yıl Rx dışı

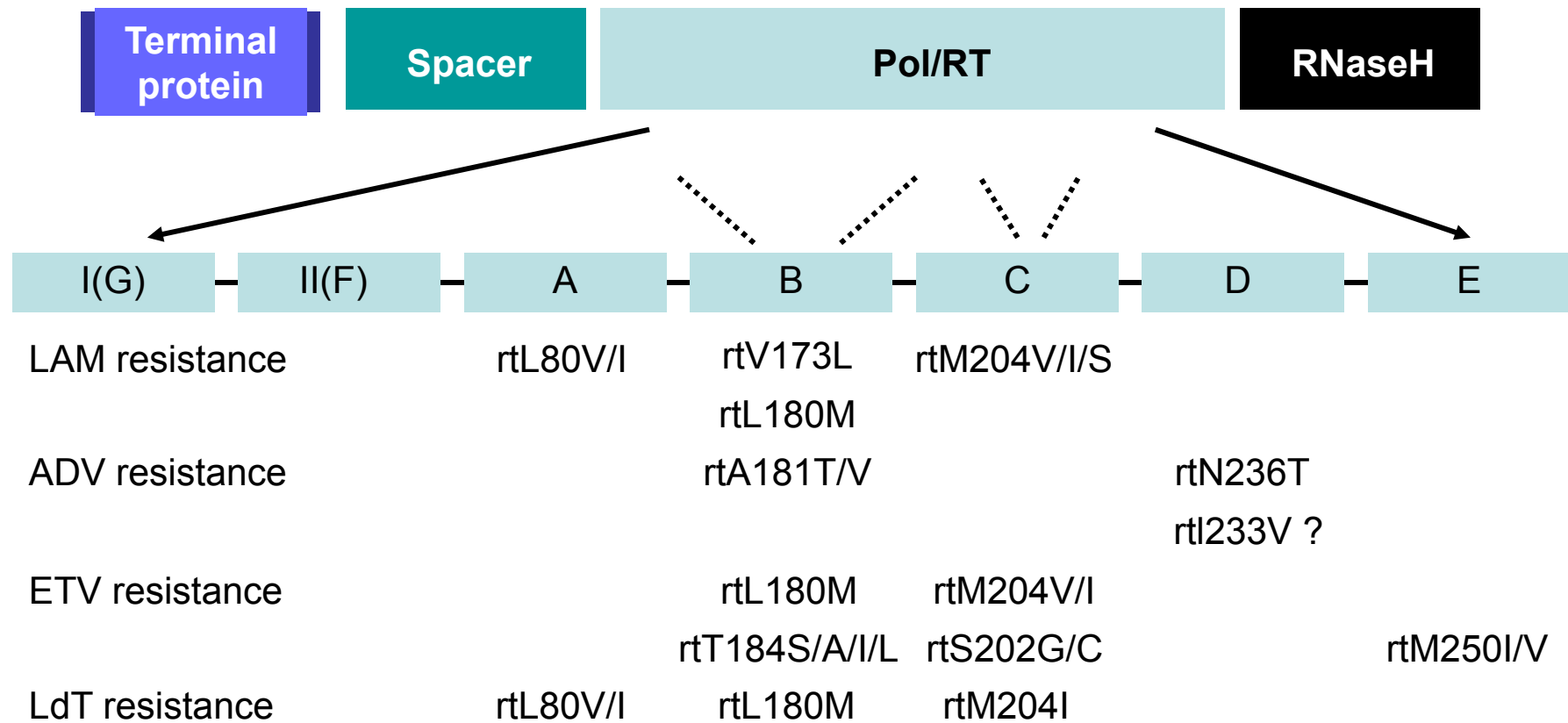
[#] 4-5 Yıl Rx

^{*} 2 Yıl Rx

Dienstag J, NEJM, 2008;359:1486-1500. 2. Buster EH, Gastro, 2008;135:459-467 3. Marcellin P, J Hepatol, 2008;48 suppl 2:S46. 4. Heathcote J, Hepatology ,2008;48(4)suppl1:376A. 5. Liaw Y, Gastro, 2009;136:486. 6. Heathcote J, EASL 2009

*Heathcote E, 61st Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; October 29 - November 2, 2010; Boston, Massachusetts. Abstract 477.

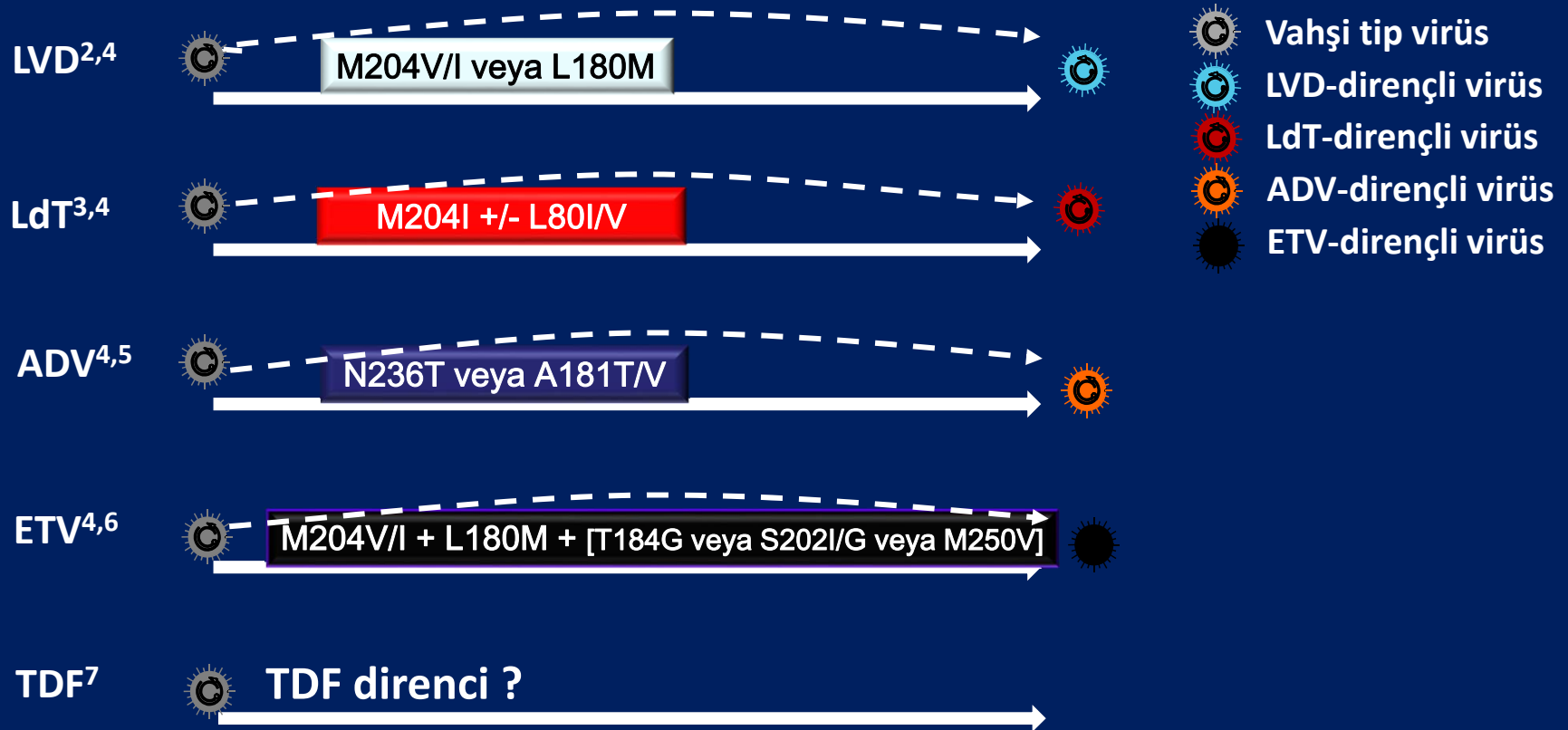
HBV Resistance Mutations



Allen MI, et al. Hepatology. 1998;27:1670-1677. Qi X, et al. J Hepatol. 2004;40(suppl 1):20-21. Tenney D, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2004;48:3498-3507. Telbivudine product insert. Lai CL, et al. Gastroenterology. 2005;129:528-536. Schildgen O, et al. N Engl J Med. 2006;354:1807-1812.

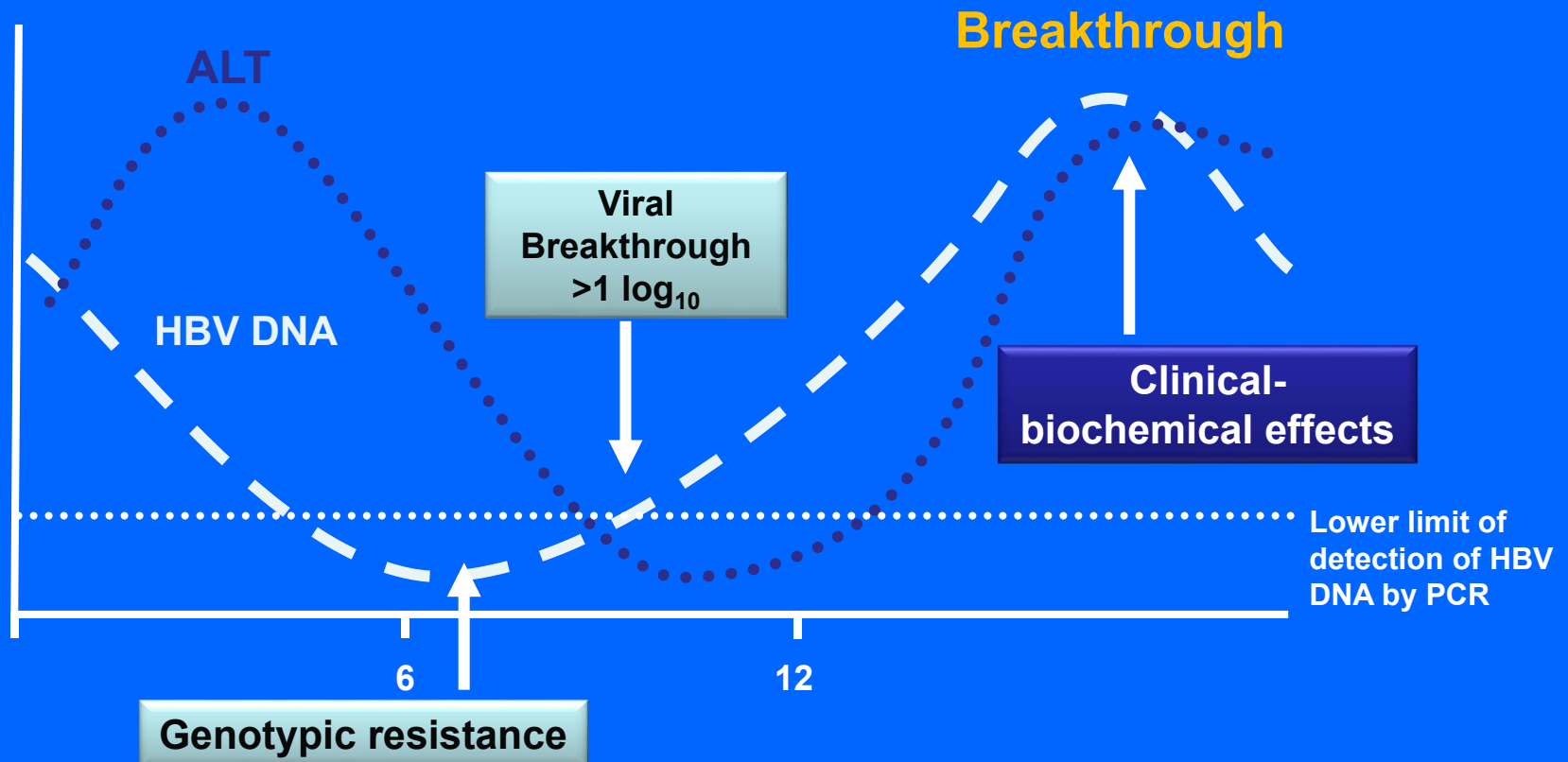
Baraclude direnci için birden çok mütasyon gerekir = Dirence karşı yüksek genetik bariyer¹

Daha önce tedavi görmemiş hastalarda dirence yol açan mütasyonlar



1. Zoulim F, ve diğ. *Viral Hepat* 2007;14 Suppl 1:29–36. 2. Zeffix® (lamivudine) SmPC Nov 2010. 3. Sebivo® (telbivudine) SmPC September 2010. 4. Zoulim F & Locarnini S. *Gastroenterology* 2009;137:1593–608. 5. Hepsera® (adefovir) SmPC June 2009. 6. Baraclude® (entecavir) SmPC May 2011. 7. Viread® (tenofovir) SmPC July 2011.

Genotypic resistance precedes clinical breakthrough



LiPA	+	+	+
RLFP	+	+	+
Direct sequencing	-	+	+

Sık rastlanan HBV varyantlarında çapraz direnç

HBV varyantları	Lamivudin	Telbivudin	Entekavir	Adefovir	Tenofovir
Vahşi tip virüs	S	S	S	S	S
M204I	R	R	I	S	S
L180M +M204V	R	R	I	S	S
A181T/V	I	S	S	R	S
N236T	S	S	S	R	I
L180M + M204V/I ± I169T ± V173L ± M250V	R	R	R	S	S
L180M + M204V/I ± T184G ± S202I/G	R	R	R	S	S

R = dirençli; S = duyarlı; I = orta derecede duyarlı

Sık rastlanan HBV varyantlarında çapraz direnç

HBV varyantları	Lamivudin	Telbivudin	Entekavir	Adefovir	Tenofovir
Vahşi tip virüs	S	S	S	S	S
M204I	R	R	I	S	S
L180M +M204V	R	R	I	S	S
A181T/V	I	S	S	R	S
N236T	S	S	S	R	I
L180M + M204V/I ± I169T ± V173L ± M250V	R	R	R	S	S
L180M + M204V/I ± T184G ± S202I/G	R	R	R	S	S

R = dirençli; S = duyarlı; I = orta derecede duyarlı

Viral hepatit tedavisinde gelecek!

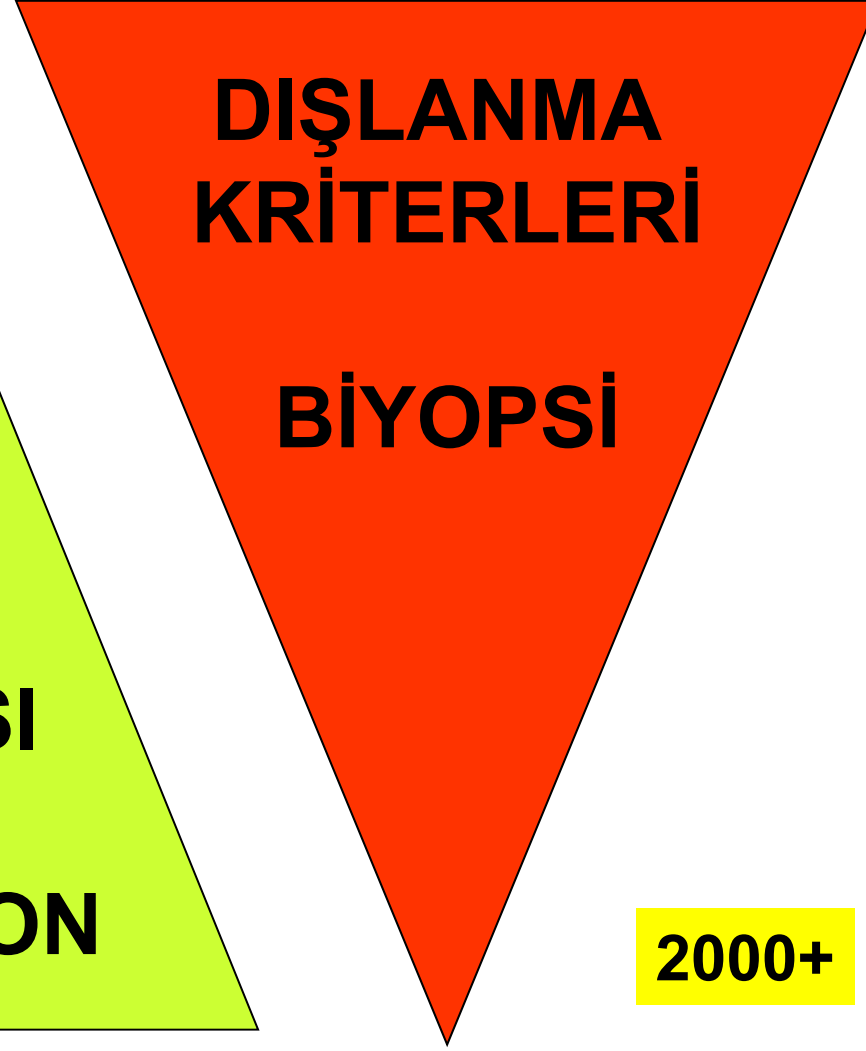
1990'lı yıllar



**DIŞLANMA
KRİTERLERİ**

BİYOPSİ

2000+



DESTINY



*A matter of choice
or a matter of chance.*

*Bilgiye dayanan tercih kötü şansı
yok edemese de azaltabilir...*





Önce zarar verme!...
"First do not harm..."
"Primum Non Nocere..."



Göğe uzanan eller. Kanlıca'da Erguvan Ağacı. N.Tözün 2007