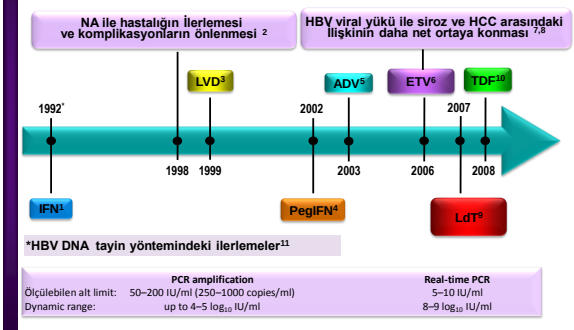
Kronik Hepatit B Tedavisi

Prof. Dr. Ömer ŞENTÜRK

HBV Tedavisinde Dönüm Noktaları



HBV Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

Ürün	Dünyada	Ülkemizde
PEG-IFN	Ruhsatlı	Ruhsatlı
LVD	Ruhsatlı	Ruhsatlı
ADV	Ruhsatlı	Ruhsatlı
ETV	Ruhsatlı	Ruhsatlı
LdT	Ruhsatlı	Ruhsatlı
TDF	Ruhsatlı	Ruhsatlı
Klevudin	Faz III (Kore ve Filipinlerde ruhsatlı)	-

İmmünmodülatörler (IFN)

- ✓ Tedavi süresi belli
- ✓ Cevap kalıcı
- ✓ İlaç direnci yok
- ✓ Serokonversiyon oranı daha yüksek (HBe ve HBs Ag)
- ✓ Daha düşük virolojik yanıt
- ✓ Kötü tolerans
- ✓ Kullanım zorluğu
- ✓ Kontrendikasyon (dekompanse siroz, otoimmun hepatit, ciddi depresyon, psikoz…)

Nükleot(s)id Analogları

- ✓ Daha yüksek virolojik yanıt
- ✓ İyi tolerans
- ✓ Kolay kullanım
- ✓ Direnç riski
- ✓ Kullanım süresi belirsiz
- ✓ Daha düşük serokonversiyon oranları

Tedavi strajetisi: Nasıl tedavi edelim

- ✓ IFN ve PEG IFN ile süresi belirli tedavi
  - ✓ IFN / PEG IFNα-2a → 48 hafta
  - ✓ PEG IFN+LAM, PEG IFN+LdT (önerilmiyor)
- ✓ NA ile süresi belirli tedavi
  - ✓ Yüksek rezistans bariyerli ilaç
  - ✓ Anti HBe sağlandıktan sonra 12 ay daha tedaviyi sürdürme (cevabın sürekliliği %40-80)

Tedavi strajetisi: Nasıl tedavi edelim

- ✓ NA ile uzun süreli tedavi
  - ✓ HBeAg (+) ve anti-HBe oluşturamayanlar,
  - ✓ HBeAg (-) hastalar,
  - ✓ Sirozu olan hastalar

Tedavi yetersizliği

1. Primer cevapsızlık
2. Parsiyel virolojik cevap
3. Virolojik breakthrough

Tedavi yetersizliği

1. Primer cevapsızlık
   - ETV, TDF, LdT ve LAM tedavisinde nadir
   - Öncelikle hasta uyumu sorgulanmalı
   - Sonrasında ilaç rezistansı araştırılmalı
   - ADV'de %10-20 primer cevapsızlık olabilir
2. Parsiyel virolojik cevap
3. Virolojik breakthrough

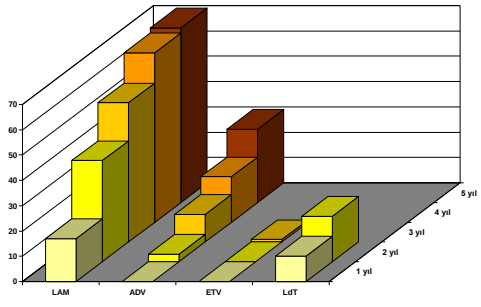
Tedavi yetersizliği

1. Primer cevapsızlık
2. Parsiyel virolojik cevap (PVC)
   - Tüm NA'da görülebilir
   - Hasta uyumu öncelikle sorgulanmalıdır
   - LAM ve LdT için 24.haftada, ADV için 48.haftada (PVC saptanmış olan hastalarda) daha potent ilaçlara geçilir
   - ETV ve TDF alan PVC'lı hastalarda tedavinin nasıl olacağı tartışmalı (aynı ilaçla devam veya diğer ilacı ilave et…)
3. Virolojik breakthrough

Tedavi yetersizliği

1. Primer cevapsızlık
2. Parsiyel virolojik cevap (PVC)
3. Virolojik breakthrough (VB)
   - **Tedaviye uyumlu hastalarda VB, HBV ilaç rezistansı ile ilgilidir**
   - LAM ve LdT monoterapisi alan NA naif hastalarda genotipik rezistans bakılması mutlaka gerekmez
   - **ETV ve TDF alanlarda ise VB sıklıkla ilaç uyumu ile ilgilidir**
   - Rezistans riski; tedavi öncesi **yüksek HBV DNA** düzeyleri, tedavi esnasında HBV DNA düzeylerinde yavaş azalma ve önceki NA tedavisinin suboptimal yapılması ile ilgili

Nükleos(t)id Analoglarının Yıllara Göre Direnç Oranları



HBV İlaç Direncinde Tedavi Yaklaşımı

Direnç	1.seçenek	2.seçenek
LAM	TNF (switch)	ADV (add) (TNF yoksa)
ADV	**ETV** veya TDF (NA naif ise)	TNF (switch) (LAM rezistans ise)
LdT	TNF (switch veya add)	ADV (add) (TNF yoksa)
ETV	TNF (switch vey add)	ADV (add) (TNF yoksa)
TDF*	ETV, LdT, LAM, EMT (add)	---

*Henüz TDF direnci saptanmadı)

Tedavinin takibi

1. PEG IFN alan hastaların takibi
   a. HBeAg pozitif hastalar
   b. HBeAg negatif hastalar
2. NA tedavisi alan hastaların takibi
   a. HBeAg pozitif, süresi belirli tedavi alan hastalar
   b. Uzun süreli NA tedavisi alan hastalar

Tedavinin takibi

2. NA tedavisi alan hastaların takibi
   a. HBeAg pozitif, süresi belirli tedavi alan hastalar
   - NA ile süreli tedavi; tedavi sonrası anti-HBe pozitif, HBV DNA<2000 IU/ml, ALT normal (HBsAg klerensi de olabilir)
   - HBeAg ve anti-HBe 6 ay aralıklarla bakılmalıdır
   - HBV DNA tedavi esnasında 3-6 ay aralıklarla bakılmalıdır
   - Real-time PCR ile saptanamayan HBV DNA ve anti-HBe oluşumu biyokimyasal ve histolojik cevaplılık anlamındadır
   - **Anti-HBe serokonversiyonundan 12 ay sonra NA tedavisi kesilebilir !..**

Tedavinin takibi

2. NA tedavisi alan hastaların takibi
   a. HBeAg pozitif, süresi belirli tedavi alan hastalar
   - Bununla beraber bu hastaların bir kısmında hastalık nüks edebilir ve yeniden tedavi gereksinimi olabilir
   - **Dolayısıyla özellikle de şiddetli fibrozis veya sirozu olan hastalarda HBsAg klerensi sağlanıncaya kadar tedavi sürdürülür**
   - Anti-HBe serokonversiyonu sağlandıktan sonra 12 ay aralıklarla HBsAg ve anti-HBs bakılmalıdır
   - Ancak NA tedavisi ile HBsAg serokonversiyonu oldukça nadirdir

Tedavinin takibi

2. NA tedavisi alan hastaların takibi
   a. HBeAg pozitif, süresi belirli tedavi alan hastalar
   b. Uzun süreli NA tedavisi alan hastalar
   - Rezistans gelişimini önlemek için HBV DNA düzeyleri real-time PCR ile saptanamayacak düzeylere indirilmelidir
   - **Tedavinin 3.ayında, daha sonra da 3-6 ay aralıklarla HBV DNA bakılmalıdır**
   - NA böbrekler tarafından temizlenir, bu ilaçlara başlamadan önce tüm hastaların böbrek fonksiyonları gözden geçirilmelidir

Tedavinin takibi

2. NA tedavisi alan hastaların takibi
   a. HBeAg pozitif, süresi belirli tedavi alan hastalar
   b. Uzun süreli NA tedavisi alan hastalar
   - Böbrekler açısından (NA kullanılması planlanan) risk taşıyan hastalar:
     - Dekompanse siroz,
     - Cr klerensi <60ml/dk
     - İyi kontrol edilemeyen hipertansiyon
     - Proteinüri,
     - Kontrolsüz diyabet,
     - Aktif glomerulonefrit
     - Birlikte nefrotoksik ilaç kullanımı
     - Solid organ Tx

Tedavinin takibi

2. NA tedavisi alan hastaların takibi
   a. HBeAg pozitif, süresi belirli tedavi alan hastalar
   b. Uzun süreli NA tedavisi alan hastalar
   – NA arasında sadece **LdT** alanlarda böbrek fonksiyonlarında bozulma görülmeyebilir
   – Nefrotoksik potansiyeli en fazla olan ADV
   – NA tedavisi alan hastalar 1.yıl 3 ayda bir, daha sonra 6 ayda bir böbrek fonksiyonları açısından gözden geçirilmelidir

Şiddetli Kc Hastalarının Tedavisi

1. Sirozlu hastaların tedavisi
2. Dekompanse sirozlu hastaların tedavisi

Şiddetli Kc Hastalarının Tedavisi

1. Sirozlu hastaların tedavisi
   - ✓ PEG IFN bu hastalarda bakteriemik enfeksiyon ve hepatik dekompansasyona yol açabilir
   - ✓ Bununla beraber PEG IFN dikkatli bir şekilde kullanılabilir
   - ✓ ETV veya TDF tercih edilir
   - ✓ LAM tercih edilmez
   - ✓ HBV DNA 3 ay aralıklarla kontrol edilir
   - ✓ HBV DNA'nın uzun süreli baskılanması bu hastalarda prognoz üzerine oldukça faydalı (fibrozis ve hatta sirozun dahi geri döndirildüğü bildirilmektedir)
   - ✓ Bununla beraber bu hastalar HC gelişimi açısından da takipte tutulmalıdır

Şiddetli Kc Hastalarının Tedavisi

1. Sirozlu hastaların tedavisi
   - ✓ Bu hastalarda NA tedavisi sıklıkla kesintisiz olarak sürdürülür
   - ✓ Bununla beraber HBeAg pozitif hastalarda anti-HBe sağlandığında (ideal olanı HBsAg kaybı ve anti-HBs oluşumu) tedavi 12 ay daha sürdürüldükten sonra NA tedavisi kesilebilir, HBeAg negatif olanlarda ise HBsAg kaybı ve anti-HBs oluşumu sonrası tedavi kesilebilir…

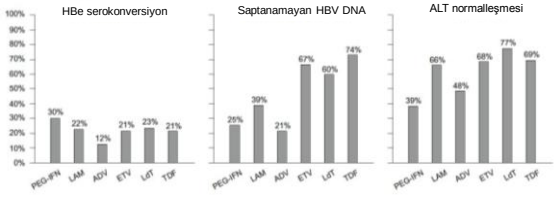
Şiddetli Kc Hastalarının Tedavisi

1. Sirozlu hastaların tedavisi
2. Dekompanse sirozlu hastaların tedavisi
   - ✓ Bu hastalar kc Tx adayı olduğundan tedavileri bu işlemin yapılabileceği yerde organize edilmelidir
   - ✓ Antiviral tedavi HBV DNA düzeyi ne olursa olsun başlanmalıdır
   - ✓ PEG IFN kontrendikedir
   - ✓ ETV (1mg/gün) veya TDF kullanılmalıdır
   - ✓ Cr klerensi<50ml/dk olan hastalarda doz ayarlaması yapılmalıdır
   - ✓ Bazı hastalarda tedaviye rağmen progresyon gözlenir ve bunlar kc Tx'a yönlendirilir

Şiddetli Kc Hastalarının Tedavisi

1. Sirozlu hastaların tedavisi
2. Dekompanse sirozlu hastaların tedavisi
   - ✓ Bu hastalarda tedavi kesintisiz sürekli olarak yapılmalıdır
   - ✓ Hastalar her türlü dekompansasyon ve HCC gelişimi açısından takip altında bulundurulmalıdır

HBeAg (+) Hastalarda Antiviral Tedavinin Etkinliği

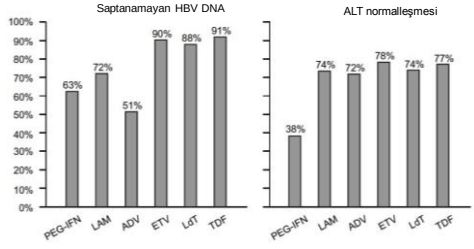


HBeAg (+) Hastalarda Antiviral Tedavinin Etkinliği

	PEG-IFN		Nucleoside analogues			Nucleotide analogues	
	PEG-IFN-2a	PEG-IFN-2b	Lamivudine	Telbivudine	Entecavir	Adefovir	Tenofovir
Dose*	180 µg	100 µg	100 mg	600 mg	0.5 mg	10 mg	245 mg
[Ref.]	[63]	[64]	[63, 65-68]	[68]	[67]	[69, 70]	[70]
Anti-HBe seroconversion (%)	32	29	16-18	22	21	12-18	21
HBV DNA <60-80 IU/ml (%)	14	7	36-44	60	67	13-21	76
ALT normalisation† (%)	41	32	41-72	77	68	48-54	68
HBsAg loss (%)	3	7	0-1	0.5	2	0	3

*PEG-IFN were given as percutaneous injections once weekly and nucleos(t)ide analogues as oral tablets once daily.
†The definition of ALT normalisation varied among different trials (i.e. decrease of ALT to ≤1.25-times the upper limit of normal (ULN) in the entecavir or ≤1.3-times the ULN in the telbivudine trial).

HBeAg (-) Hastalarda Antiviral Tedavinin Etkinliği

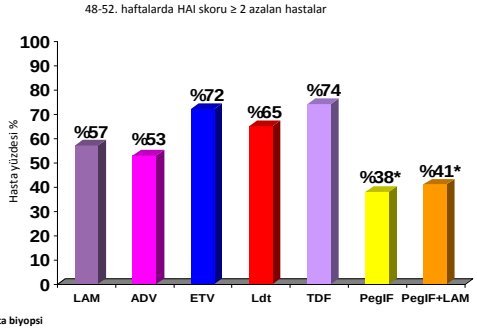


HBeAg (-) Hastalarda Antiviral Tedavinin Etkinliği

	PEG-IFN	Nucleoside analogues			Nucleotide analogues	
	PEG-IFN-2a	Lamivudine	Telbivudine	Entecavir	Adefovir	Tenofovir
Dose*	180 µg	100 mg	600 mg	0.5 mg	10 mg	245 mg
[Ref.]	[91]	[68, 90-92]	[68]	[92]	[70, 93]	[70]
HBV DNA <60-80 IU/ml (%)	19	72-73	88	90	51-63	93
ALT normalisation† (%)	59	71-79	74	78	72-77	76
HBsAg loss (%)	4	0	0	0	0	0

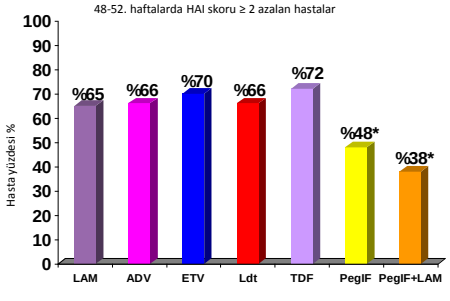
*PEG-IFN-2a was given as percutaneous injections once weekly and nucleos(t)ide analogues as oral tablets once daily.
†The definition of ALT normalisation varied among different trials (i.e. decrease of ALT to ≤1.25-times the upper limit of normal (ULN) in the entecavir or ≤1.3-times the ULN in the telbivudine trial).

HBeAg (+) Hastalarda Histolojik Yanıt



•72. hafta biyopsi

HBeAg (-) Hastalarda Histolojik Yanıt

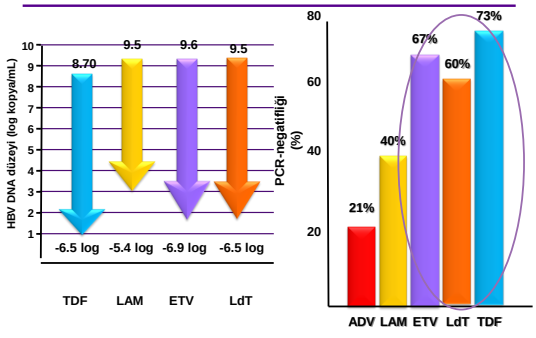


•72. hafta biyopsi

Uzun Süreli Antiviral Tedavinin Etkinliği

Treatment response parameters	Approved therapies						
	Lamivudine	Adefovir dipivoxil	Entecavir	Telbivudine	Tenofovir disoproxil	PEG-IFN*	PEG-IFN plus lamivudine*
HBeAg-positive patients at week 48 or 52							
Histologic improvement[‡]	49–62	53–68	72	65	74	38	41
Undetectable HBV DNA	40–44	21	67	60	76	25	69
HBeAg seroconversion	16–21	12	21	22	21	27	24
HBsAg loss	<1	0	2	0	3	3	3
HBeAg-positive patients during extended treatment[§]							
Undetectable HBV DNA	NA	39(5.0)	94(5.0)	79(4.0)	77(4.0)	13[‖] (4.5)	26[‖] (4.5)
HBeAg seroconversion	47 (3.0)	48 (5.0)	41 (5.0)	42 (4.0)	31 (3.0)	37[‖] (4.5)	36[‖] (4.5)
HBsAg loss	0–3 (2.0–3.0)	2(5.0)	5 (2.0)	1 (2.0)	10 (4.0)	8[‖] (4.5)	15[‖] (4.5)
HBeAg-negative patients at week 48 or 52							
Histologic improvement[‡]	60–66	64–69	70	67	72	48	38
Undetectable HBV DNA	60–73	51	90	88	93	63	87
HBsAg loss	<1	NA	<1	<1	0	4	3
HBeAg-negative patients during extended treatment[§]							
Undetectable HBV DNA	6 (4.0)	67 (5.0)	NA	84(4.0)	86(3.0)	18[‖] (4.0)	13[‖] (4.0)
HBsAg loss	<1 (4.0)	5 (5.0)	NA	<1 (2.0)	0 (4.0)	8[‖] (4.0)	8[‖] (4.0)

1. Yılda Yeni İlaçlarda Benzer Etkinlik



Çalışma Dizayn Farklılıkları Sebebi ile İlaçları Birbirleri ile Karşılaştırılması Zor

Sonuç olarak…

- ✓ HBV'ye bağlı kronik karaciğer hastalığı;
  - ✓ Morbidite ve mortalitesi yüksek
  - ✓ Tedaviye cevabı yüksek
- ✓ Tedavi edilmeli
- ✓ Anti-viral ajan seçimi
  - ✓ Hasta özellikleri
  - ✓ Hasta tercihi

HBV + HDV Koenfeksiyonun Tedavisi

- ✓ HBV monoenfeksiyona göre HBV+HDV koenfeksiyonu daha şiddetli veya fulmianan seyirlidir
- ✓ HDV %70-90 süperenfeksiyon şeklindedir
- ✓ IFN (ve PEG IFN) HDV enfeksiyonuna etkili tek ajandır
- ✓ PEG-IFN'nin etkinliği tedavinin 3-6.aylarında HDV RNA ölçülerek yapılır
- ✓ 1 yıldan daha uzun süreli tedavi gerekebilir (optimal tedavi süresi belirsiz)
- ✓ Tedavi edilen hastaların yaklaşık %25-40'ında kalıcı virolojik cevap (saptanamayan HDV RNA) ve histolojide düzelme sağlanır (bir kısmında HBsAg kaybı da olur)

HBV + HDV Koenfeksiyonun Tedavisi

- ✓ NAs HDV replikasyonu ve buna bağlı oluşan hastalık tablosuna etkili değildir
- ✓ Bununla beraber NA ile tedavi bazı hastalarda düşünülebilir;
  - ✓ aktif HBV replikasyonu,
  - ✓ 2000 IU/ml üzerinde persiste eden veya fluktuasyon gösteren serum HBV DNA düzeyleri

HBV + HCV Koenfeksiyonun Tedavisi

- HBV ile enfekte hastalarda HCV koenfeksiyonu kc hastalığının progresyonunu ve HCC riskini artırır
- HBV ve HCV aynı hepatosit içerisinde etkileşime girmeden replike olabilirler
- Bu durumda her bir virusun patogenetik etkinliğini değerlendirmek için HBV DNA ve HCV RNA bakılmalıdır
- Olguların çoğunda HBV DNA daha düşük veya saptanamayacak düzeylerde, HCV ise aktif kronik hepatitten sorumludur
- Dolayısıyla da hastalara HCV'ye yönelik antiviral tedavi düzenlenir

HBV + HCV Koenfeksiyonun Tedavisi

- HCV tedavisine alınan kalıcı viral yanıt sadece HCV ile enfekte olan hastalara göre karşılaştırılabilir düzeylerdedir
- Tedavi esnasında yahut HCV klerensinden sonra HBV'de reaktivasyon gözlenebilir
- Dolayısıyla hastalara HBV DNA takibi gereklidir
- Herhangi bir HBV reaktivasyonunda NA(s) ile tedavi başlanmalıdır

Akut HBV Tedavisi

- Akut HBV'ye sahip erişkinlerin (adult) %95-99'u spontan olarak düzelir ve herhangi bir antiviral tedavi yapmadan anti-HBs ortaya çıkar
- Fulminan veya şiddetli hepatitli olgular Tx açısından değerlendirilmelidir
- Bu hastalar **NA** (bu hususta daha çok LAM kullanılmış) tedavisinden fayda görebilirler
- Kronik HBV'de olduğu gibi ETV veya TDF kullanılabilir
- Tedavi süresi bilinmiyor, ancak anti-HBs oluştuktan 3 ay sonrasına, anti-HBe oluşumundan (HBsAg kaybolmamış) ise 12 ay sonrasına kadar tedavi sürdürülmelidir

Gebelikte HBV Tedavisi

- (PEG)-IFN gebelikte kontrendikedir
- LAM, ADV ve ETV gebelikte kategori **C**
- TDF ve LdT kategori **B**
- Gebelik öncesi herhangi bir kontrendikasyon yoksa sınırlı süre kullanım avantajı nedeniyle PEG IFN ile tedavi denenebilir
- PEG IFN'a cevapsız olgularda NA (TDF tercih edilir) ile tedavi planlanır

Gebelikte HBV Tedavisi

- Antiviral tedavi sırasında istem dışı gebe kalanlarda (ilerlemiş fibrozis veya sirozu olan hastalar);
  - PEG IFN alıyorsa mutlaka kesilmeli, tedavi NA ile sürdürülmeli (kategori C ile)
  - ADV veya ETV alıyorsa (kategori C) bu ilaçlar kategori B olan ilaçlarla (tercihen TDF ile) değiştirilir
- Perinatal geçişi engellemek için HBIG ve HBV aşısı yapılmalıdır
- HBeAg pozitif, yüksek viral replikasyon gösteren annelerin bebeklerinde bu immunizasyona rağmen %10 geçiş olabilir

Gebelikte HBV Tedavisi

- Bu nedenle yüksek viremik (HBV DNA > 10^{6-7} IU/ml) seyreden gebelere son trimestirde LAM, LdT veya TDF verilerek intrauterin ve perinatal geçiş azaltılabilir
- NA tedavisi sadece perinatal geçişi engellemek amacıyla verilmişse doğumdan sonraki ilk 3 ay içerinde stoplanır
- Laktasyon döneminde NA tedavisinin güvenilirliği bilinmiyor
- HBsAg sütte saptanabilir, ancak HBsAg pozitif anneler için emzirme kontrendike değildir
- Anne sütünde TDF konsantrasyonları bildirilmekle beraber orak biyoyararlanımı sınırlı olduğundan infantların bu ilaca maruziyeti çok az miktarlarda olur

Diyaliz ve Börek Tx olan hastalarda HBV Tedavisi

- HBV seronegatif tüm hastalar aşılanmalıdır
- Renal disfonksiyonu olan HBV hastalarında (PEG)-IFN veya NAs kullanılabilir
- Tüm ilaçlara (özellikle de NAs) doz ayarlaması yapılmalı, ilaçlar kullanıldığı sürece böbrek fonksiyonları takip edilmelidir
- Cr klerensi <10ml/dk olan non-hemodiyaliz hastalarına TDF önerilmez
- Renal Tx hastalarda (PEG)-IFN rejeksiyon riski nedeniyle kullanılmaz
- HBsAp pozitif olup da renal Tx giden ve immunosupressif tedavi verilen tüm hastalara NA ile anti-HBV profilaksisi yapılmalıdır

HBV ve Ekstrahepatik Manifestasyonların Tedavisi

- Ekstraheptik manifestasyonu olan HBsAg pozitif ve aktif HBV replikasyonu gösteren hastalar antiviral tedaviye cevap verebilirler
- (PEG)-IFN bazı immun aracılıklı ekstrahepatik belirtileri kötüleştirebilir
- Başlangıç döneminde plazmaferez ve kortikosteroidler NA tedavisine ilave olarak (seçilmiş olgularda) verilebilir
- NA arasında en fazla deneyim LAM iledir
- Bununla beraber ETV veya TDF de kullanılabilir