TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KRONİK HEPATİT B HASTALARINDA ENTEKAVİR VE TENOFOVİR TEDAVİ KESİMİ SONRASI HEPATİT B RELAPS ORANLARI VE RELAPS BELİRLEYİCİLERİNİN SAPTANMASI

Dr. Fatma Tuğçe ŞAH

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA
2020

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KRONİK HEPATİT B HASTALARINDA ENTEKAVİR VE TENOFOVİR TEDAVİ KESİMİ SONRASI HEPATİT B RELAPS ORANLARI VE RELAPS BELİRLEYİCİLERİNİN SAPTANMASI

Dr. Fatma Tuğçe ŞAH

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Ramazan İDİLMAN

ANKARA
2020

KABUL VE ONAY

Düzenleme tarihi: 24/12/2014

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr. Fatma Tuğçe Şah	**Sınav tarihi:** 20 / 01 / 2020
Anabilim/Bilim Dalı	: İç Hastalıkları A.B.D.	
Tez Danışmanı	: Prof. Dr. Ramazan İdilman	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER			
Tezin Başlığı: Kronik Hepatit B Hastalarında Entekavir ve Tenofovir Tedavi Kesimi Sonrası Hepatit B Relaps Oranları ve Relaps Belirleyicilerinin Saptanması			
Tezin Niteliği:	☑ Ana Dal Uzmanlık Tezi	☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi	
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☑ 1	☐ 2	☐ 3

III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak

- ☑ Kabulüne
- ☐ Reddine
- ☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

☑ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Prof. Dr. Hasan ÖZKAN
Jüri Başkanı
Gastroenteroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Ramazan İDİLMAN
Jüri Üyesi
Tez Danışmanı
Gastroenteroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Yasemin BALABAN
Jüri Üyesi
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji Bilim Dalı

ÖNSÖZ

İç hastalıkları asistanlık eğitimim süresince bilgi, deneyim ve desteklerini benden esirgemeyen; iyi bir hekim olma yolunda örnek aldığım İç Hastalıkları Anabilim dalı öğretim üyelerine, gerek öğrencilik gerek asistanlık döneminde bir parçası olmaktan gurur duyduğum Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin değerli öğretim üyeleri ve çalışanlarına,

Tezimin her aşamasında değerli fikirleri ve tecrübesi ile yanımda olan, ufkumu genişleten; akademik yaklaşımı, başarısı ve hayat duruşu ile her zaman örnek alacağım sayın tez danışmanım Prof. Dr. Ramazan İDİLMAN' a ve Prof. Dr. Cihan YURDAYDIN'a ,

Bu süreçte desteğini esirgemeyen Doç. Dr. Beyza DOĞANAY ERDOĞAN ve Ankara Üniversitesi Hepatoloji Enstitüsü çalışanlarına,

Asistanlık döneminde yanımda olan, dertlerimi sabırla dinleyen, birçok şeyi katlanılır kılan pek değerli arkadaşlarım Dr. Buğu BULAT, Dr. Ece BİLGİÇ, Dr. Kübra KÖKEN'e ve beraber çalışmaktan keyif aldığım tüm uzman ve asistan hekim arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde büyük emeği olan, hakkını asla ödeyemeyeceğim, başarılarımın asıl mimarı, desteğini her zaman arkamda hissettiğim sevgili anneme, babama ve kardeşime teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

KABUL VE ONAY i
ÖNSÖZ ii
İÇİNDEKİLER iii
KISALTMALAR v
ŞEKİLLER DİZİNİ vii
TABLOLAR DİZİNİ viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Epidemiyoloji 3
2.2. HBV Virolojisi ve Yaşam Döngüsü 3
2.3. Kronik Hepatit B Doğal Seyri 4
2.4. Kronik Hepatit B Enfeksiyonunun Tanısı ve Başlangıç Değerlendirmesi 5
2.5. Tedavi 6
2.6. Tedavinin Kesilmesi 8
2.6.1. Tedavi Kesimi Sonrası Seyir 10
2.6.2. Tedavi Kesimi Sonrası Takip 12
2.6.3. Tedavi Kesimi Sonrası Nüks 13
3. GEREÇ VE YÖNTEM 15
3.1. Araştırma Protokolü 15
3.2. Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri 15
3.3. İstatiksel Analiz 17
4. BULGULAR 18
4.1. Hastaların Genel Karakteristik Özellikleri 18
4.2. Nüks Olan ve Olmayan Hastalarda HBsAg (log) Düzeylerinin Karşılaştırılması 23
4.3. Tedavisi Kesilen ve Kesilmeyen Gruplarda HBsAg (log) Düzeylerinin Karşılaştırılması 24

4.4. Tedavisi Kesilen ve Kesilmeyen Gruplardaki HBsAg (log) Düzeylerindeki Düşüş Hızlarının Karşılaştırılması 26
ÖZET 32
SUMMARY 34
KAYNAKLAR 36

KISALTMALAR

AASLD : American Association for the Study of Liver Diseases

ADV : Adefovir

ALT : Alanin aminotransferaz

AntiHBc : Hepatit B kor antikoru

AntiHBe : Hepatit B e antijeni antikoru

AntiHBs : Hepatit B yüzey antijeni antikoru

APASL : Asian Pacific Association for the Study of the Liver

AST : Aspartat aminotransferaz

cccDNA : Kovalent Kapalı Dairesel DNA

ETV : Entekavir

EASL : European Association for the Study of the Liver

GGT : Gama glutamil transferaz

HBcAg : Hepatit B kor antijeni

HBcrAg : Hepatit B kor ilişkili antijen

HBeAg : Hepatit B e antijeni

HBsAg : Hepatit B yüzey antijeni

HBV : Hepatit B virüsü

HCV : Hepatit C virüs

HDV : Hepatit D virüs

HIV : İnsan immun yetmezlik virüsü

HSK : Hepatoselüler kanser

IFN : İnterferon

KHB : Kronik hepatit B

LAM : Lamivudin

NA : Nükleoz(t)id analoğu

rcDNA : Gevşemiş sirküler DNA

TAF : Tenofovir alefenamid

TBV :Telbivudin

TDF :Tenofovir disoproksil fumarat

TE :Transient Elastografii

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 4.1. Tedavisi kesilen hastaların kümülatif nüks oranları 22

Şekil 4.2. Nüks olan ve olmayan gruplarda HBsAg (log) tekrarlı ölçüm düzeyleri 23

Şekil 4.3. Tedavi kesilen ve kesilmeyen grupta HBsAg (log) tekrarlı ölçümleri 26

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 2.1. Kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyri 5
Tablo 2.2. Avrupa kılavuzuna göre KHB enfeksiyonunda tedavi başlama endikasyonları 7
Tablo 2.3. Güncel kılavuzlarda HBeAg negatif hastalarda tedavi kesimi önerileri 10
Tablo 2.4. Sirotik olmayan KHB hastalarında tedavi kesimi sonrası yeniden tedavi başlama endikasyonları 14
Tablo 4.1. Çalışmaya alınan hastaların başlangıç karakteristik bulguları 19
Tablo 4.2. Nükse göre nicel ve nitel değişkenlerin karşılaştırılması 20
Tablo 4.3. Nüks olan ve olmayan grupta HBsAg düzeylerinin karşılaştırılması 24

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu karaciğer ilişkili önemli derecede morbidite ve mortaliteye neden olan bir halk sağlığı problemidir. Tüm dünyada yaklaşık 350 milyon kişi HBV ile kronik enfekte ve yıllık 1milyon kişi HBV ilişkili son dönem karaciğer hastalığı ve komplikasyonları nedeniyle ölmektedir (1). Kronik hepatit B (KHB) enfeksiyonu; kronik HBV enfeksiyonundan, kronik hepatit, siroz, hepatoselüler karsinoma (HSK), hepatik dekompansasyona kadar varan geniş bir klinik spektruma sahiptir. HBV replikasyonunu izleyen immün yanıt, kronik intrahepatik nekroinflamasyon ve ilerleyici fibroz hastalık gelişiminde ana mekanizmalardır. Bu nedenle KHB hastalarında viral replikasyonun uzun süreli baskılanması tedavide amaçtır (2-4).

Etkili oral nukleoz(t)id analoglarının (NA) geliştirilmesiyle KHB hastalığının prognozu önemli ölçüde iyileşmiştir. Bunlar; entekavir (ETV), tenofovir disoproksil fumarat (TDF) veya tenofovir alafenamid (TAF) gibi yüksek potensli ve yüksek genetik bariyeri olan ajanlardır. Bu ajanlar HBV replikasyonunu bastırır, karaciğerdeki histolojik hasarı iyileştirir, mevcut sirozu geri çevirebilirler. Bununla birlikte bu ilaçlar, HSK riskini, karaciğer ilişkili mortalite ve morbiditeyi önemli ölçüde azaltırlar (5, 6). NA tedavisi ile HBV eradikasyonu mümkün değildir. Bu nedenle NA tedavi kesimi sonrası HBV replikasyonunun nüksü sıklıkla görülür. Yakın zamana kadar üç büyük uluslararası tedavi kılavuzu; American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), European Association for the Study of the Liver (EASL) ve Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) KHB tedavisinde antiviral tedavi kullanımını uzun bir süre önermekteydi (2-4).

Son yıllarda uzun süreli NA tedavisini kesmek için bazı nedenler ortaya çıkmıştır. Genel kural olarak bir ilaç yarar sunmuyorsa kullanımını kesmek

gerekir. İkinci olarak, uzun süreli NA kullanımında düşük sıklıkla da olsa yan etki riski ortaya çıkabilir. Üçüncüsü, herhangi bir tedavinin süresinin uzaması şüphesiz bir şekilde kümülatif maliyeti arttırır. Son olarak herhangi bir tedaviye uyum zamanla azalır ve bu nedenle hastalar NA'larını kendileri bırakabilirler. Bu nedenle daha gerçekçi bir tedavi hedefi belirlemek amacıyla HBeAg (Hepatit B e antijeni) negatif KHB hastalarında NA tedavi kesilmesi ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır (7). Bu çalışmanın amacı HBeAg negatif KHB hastalarında NA tedavi kesimi sonrası uzun dönem takip sonuçlarını ortaya koymak ve nüks prediktörlerini belirleyebilmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji

Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu tüm dünyayı etkileyen global bir halk sağlığı problemidir (1). Dünya genelinde 2 milyardan fazla kişinin HBV ile karşılaştığı, 248 milyonunun da hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) pozitifliği şeklinde tanımlanan kronik enfeksiyona sahip olduğu tahmin edilmektedir (8). HBsAg pozitif olanların yaklaşık %25-40'ında kronik hepatit, siroz ya da karaciğer kanseri gelişebileceği tahmin edilmektedir. HBV enfeksiyonu prevalansı dünyanın farklı coğrafik bölgelerinde %0,1 ile %20 arasında değişiklik göstermektedir. Türkiye'nin de içinde olduğu ''orta'' endemisitiye sahip ülkelerde ise %2-8 arasındadır. 2009 yılında Türkiye'de yapılan bir epidemiyolojik çalışmada, HBsAg pozitifliğinin sıklığı %4 olarak bulunmuştur (9).

2.2. HBV Virolojisi ve Yaşam Döngüsü

HBV, Hepadnaviridae ailesinin Orthohepadnavirus genusunda yer alan, 42 nm çapında, hepatotropik, zarflı ve kısmen çift (%70), kısmen tek iplikli (%30) çembersel DNA'dan oluşan bir virüstür. RNA aracılığı ile replike olarak konak genomuna entegre olur. Konakta virüs sadece hepatositlerde çoğalır ve virion hücresel sekresyon yolakları ile non-sitopatik olarak salınır.

HBV hepatosit yüzeyindeki reseptörüne bağlanır ve endositoz gerçekleşir. DNA içeren nükloekapsid sitoplazma içinde serbestleşir ve nükleusa gider. Nükleustaki gevşemiş sirküler DNA (rcDNA), kovalent kapalı dairesel DNA (cccDNA) adı verilen yüksek stabiliteye sahip çift sarmal dairesel bir DNA

yapısına dönüşür. CccDNA tüm viral transkriptler için bir transkripsiyon şablonu olarak görev yapar ve farklı viral proteinlere çevrilir. Kapsid proteini ve viral polimerazı kodlamanın yanı sıra, viral kapsid içerisinde pregenomik RNA ters transkripsiyonla yeni rcDNA oluşturur. Böylece uzun ömürlü hepatositlerin nükleusunda persistan olarak kalan cccDNA reaktivasyon durumunda rezervuar olarak görev alır (10). Viral genomun konakçı genoma entegrasyonu rastgele gelişir. Viral replikasyon için olmazsa olmaz değildir. Ancak bu yol hepatosit transformasyonunda ve üretilen mutant proteinler ile hepatokarsinogenezde önemli bir rol oynar (11).

2.3. Kronik Hepatit B Doğal Seyri

KHB enfeksiyonu, HBV replikasyonu ile konakçı immün yanıtı arasındaki etkileşimi yansıtan dinamik bir süreçtir. KHB enfeksiyonunun doğal seyri HBeAg varlığı, HBV DNA seviyeleri, alanin aminotransferaz (ALT) değerleri, karaciğerde inflamasyonun varlığı veya yokluğu dikkate alınarak beş aşamaya ayrılmıştır. Bunlar, immüntoleran hastalık, HBeAg pozitif immünaktif hastalık, HBeAg negatif inaktif hastalık (inaktif KHB ya da düşük replikatif) ve HBeAg negatif immünreaktif hastalık, HBsAg negatif faz (Tablo 2.1). Bu fazlar spesifik klinik özelliklere sahip değildir ve ayırabilmek için serolojik belirteçler gereklidir. Bu evreler her zaman sırasıyla görülmezler.

Tablo 2.1. Kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyri

	HBeAg pozitif		**HBeAg negatif**	
	Kronik enfeksiyon	Kronik hepatit	Kronik enfeksiyon	Kronik hepatit
HBsAg	Yüksek	Orta/yüksek	Düşük	Orta
HBeAg	Pozitif	Pozitif	Negatif	Negatif
HBV DNA	$>10^7$ IU/mL	10^4-10^7 IU/mL	<2000 IU/mL	>2000 IU/mL
ALT	Normal	Yüksek	Normal	Yüksek
Karaciğer hasarı	Yok/ minimal	Orta/ciddi	Yok	Orta/ciddi
Eski isimlendirme	**İmmun toleran**	**İmmun reaktif HBeAg pozitif**	**İnaktif taşıyıcı**	**HBeAg negatif kronik hepatit**

2.4. Kronik Hepatit B Enfeksiyonunun Tanısı ve Başlangıç Değerlendirmesi

HBV genel olarak kişilerin; enfekte kan ve vücut sıvılarına, perkutan ya da mukozal maruziyeti ile bulaşır. Tam kan sayımı, biyokimyasal testler, HBV serolojik ve virolojik belirteçleri ile hepatik ultrason ilk değerlendirmenin bir parçası olmalıdır. Biyokimyasal testler serum ALT, aspartat aminotransferaz (AST), gama glutamil transferaz (GGT), alkalen fosfataz (ALP), bilirubin, albumin, protrombin zamanını içermelidir. Virolojik değerlendirme olarak HBeAg, anti-HBe (Hepatit B e antijeni antikoru) ve HBV DNA ölçümü yapılmalıdır. HBV DNA viral replikasyonun en iyi göstergesidir ve ölçüm için gerçek zamanlı bir polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kantifikasyon analizi kullanılmalıdır. HBeAg ve anti-HBe, KHB enfeksiyonun evresinin saptanmasında faydalıdır. HBV DNA düzeyleri ise tanı, enfeksiyonun evresi, tedavi yanıt takibi ve tedavi etme ya da izlem kararı verilirken kullanılır.

Serum ya da plazmada HBsAg'nin kantitatif ölçümü intrahepatik cccDNA düzeylerini yansıtır. Genelde HBeAg pozitif hastalarda negatif olanlara göre

daha yüksektir. İlk değerlendirmede ölçümü isteğe bağlı olmakla birlikte HBsAg seroklirensini tahmin etmede prognostik değere sahiptir. Yüksek HBsAg düzeyleri HSK ve siroza progresyon riski ile ilişkili bulunmuştur.

Karaciğer hastalığının ciddiyetinin tespitinde; fibrozis değerlendirilmesi için karaciğer biyopsisi veya non-invaziv tetkikler kullanılır. Karaciğer sertlik ölçümleri ve serum fibrozis belirteçleri gibi non-invaziv yöntemler içinde Transient elastografi (TE) sirozu tespit etmekteki yüksek başarısı ve ayaktan hastaya kolaylıkla ve kısa bir prosedür sonrası yapılabilmesi nedeni ile KHB enfeksiyonunda ilk tercihi oluşturmaktadır.

2.5. Tedavi

KHB enfeksiyonu olan hastalar için tedavinin temel amacı hastalığın progresyonunu ve HSK gelişimini önleyerek yaşam kalitesini iyileştirmek ve sağ kalımı arttırmaktır. Bu hedefler HBV replikasyonunun uzun süreli baskılanması durumunda gerçekleştirilebilir.

KHB enfeksiyonu, cccDNA' nın enfekte hepatosit çekirdeğinde kalıcılığından dolayı günümüzdeki tedavilerle tamamen yok edilemez. HBV genomu, konakçı genomuna entegre olduğu için onkogenez ve HSK' nın gelişimi süreci tam olarak ortadan kalkmaz (12).

HBeAg pozitif ve negatif KHB hastaları için tedavi endikasyonları genel olarak benzerdir ve temelde HBV DNA, ALT ve invaziv ya da non-invaziv tetkikler ile karaciğer hasarının ciddiyeti tespit edilerek karar verilir.

Sirozu olmayan; HBeAg negatif ya da pozitif, HBV DNA düzeyi 2,000 IU/mL'nin üzerinde, serum ALT değeri normalin üstünde ve biyopsi ile

değerlendirilmiş olan karaciğer hasarı en az orta düzeyde nekroinflamasyon ve/veya orta düzey fibrozis olan hastalar tedavi edilmelidir. HBV DNA düzeyi 20,000 IU/mL'nin üzerinde olan ve ALT değeri normalin üst sınırının 2 kat üstünde olan hastalara karaciğer biyopsisi yapılmadan tedavi başlanabilir. Bu durumda karaciğer biyopsisi takip ve tedavi sürecinde ek bilgiler kazandırabilir ancak tedavi kararını etkilemez. Biyopsi yapılmadan tedavi başlanan hastalarda fibrozis ve sirozu değerlendirmek için kullanılacak non-invaziv yöntemler izlemde faydalı olabilir.

Tablo 2.2. Avrupa kılavuzuna göre KHB enfeksiyonunda tedavi başlama endikasyonları

HBeAg durumu	**HBVDNA IU/mL**	**ALT**	**Tedavi**
HBeAg Negatif ya da pozitif Sirotik	Herhangi bir değer	Herhangi bir değer	Önerilir.
HBeAg Negatif Non-sirotik	>2,000	> NÜS / NORMAL	Biyopside orta düzey[a] fibrozis/nekroinflamasyon varlığında tedavi önerilir.
	>20,000	> 2 × NÜS	Önerilr.
HBeAg pozitif Non-sirotik	>2,000	> NÜS / NORMAL	Biyopside orta/ciddi düzey[a] fibrozis / nekroinflamasyon varlığında tedavi önerilir. (> 30 yaş ise biyopsi yapılmadan tedavi verilebilir.)
	>20,000	> 2 × NÜS	Önerilir.

[a]orta/ciddi düzey nekroinflamasyon/ fibrozis: ISHAK skoruna göre hepatik aktivite indeksi > 3/18, fibrozis derecesi ≥ 3 ya da METAVIR aktivite skoru A2/A3, fibrozis skoru ≥2

Kompanse ya da dekompanse sirozu olan her KHB hastasına antiviral tedavi başlamak gerekir. Viral replikasyonun kontrol altına alınması ile ciddi bir klinik yarar sağlanır.

Güncel KHB tedavisinde iki ana tedavi seçeneği vardır. NA ya da PegIFN. NA'ları iki gruba ayrılır. Lamivudin (LAM), adefovir dipivoksil (ADV), telbivudin (TBV) gibi düşük genetik direnç bariyeri olanlar ve entekavir (ETV), tenofovir disoproksil fumarat (TDF) ve tenofovir alafenamid (TAF) gibi yüksek genetik direnç bariyeri olanlar (14,15).

NA tedavilerinde hasta uyumunun fazla olması, uygulanabilirliğinin kolay olması ve yan etki profilinin daha güvenilir olması IFN bazlı tedavilerinin yerini almasına neden olmuştur. ETV, TDF ve TAF yüksek virolojik süpresyon başarısı, güvenilir yan etki profili, potent HBV polimeraz/reverse transkriptaz inhibitorleri olması ve oldukça düşük direnç gelişim oranlarına sahip olması nedeni ile tüm dünyada birinci basamak tedavi olarak kullanılmaktadır.

2.6. Tedavinin Kesilmesi

HBV replikasyon düzeyi tek başına, hastalık progresyonu ve KHB'nin uzun süreli sonuçlarını öngörmek için en önemli biyobelirteçtir. Hastaların çoğunda NA ile viral replikasyonun uzun süreli baskılanmasının karaciğerdeki HBV ilişkili nekroinflamatuar aktivite ve progresif fibrozisi engellediği, HSK riskini azalttığı bilinmektedir. Bu nedenle uzun süreli viral replikasyonun baskılanması mevcut tedavilerin esas hedefidir.

HBeAg pozitif ya da negatif KHB hastalarında, HBsAg kaybı ve/veya anti HBs serokonversiyonu tedavide ulaşılabilecek en ideal sonlanım noktasıdır

ve ‘fonksiyonel kür’ olarak adlandırılır. Bu serokonversiyon HBV enfeksiyonu aktivitesinin tam remisyonunu gösterir ve uzun süreli sağ kalımı arttırır. Mevcut kılavuzlar HBsAg kaybı olan ve en az bir yıl bu durumu koruyan, kompanse siroz dahil tüm KHB hastalarında NA tedavisinin kesilmesini önermektedir (2-4). HBsAg serokonversiyonu NA tedavisi ile nadiren mümkün olmaktadır (<%1) (13). Mevcut antiviral ajanlar HBV replikasyonunu baskılar ancak cccHBV DNA eliminasyonunu sağlayamaz. HBsAg kaybının düşük olasılığı göz önüne alındığında, NA tedavisine tatmin edici yanıtlar belirlemek ve böylece tedavinin kesilmesini sağlamak adına alternatif tedavi sonlanım noktaları sıklıkla kullanılmaktadır.

HBeAg pozitif hastalarda HBeAg serokonversiyonu (antiHBe oluşumu), HBV replikasyonun inhibisyonuna eşlik ettiği için, tedavi kesimi sonrası yanıtı öngörmek adına kullanışlı bir belirteçtir. Bu yüzden tüm kılavuzlar sirotik olmayan KHB hastalarında, saptanamayan HBV DNA düzeyleri varlığında, HBeAg serokonversiyonu geliştikten sonra 12 aylık konsolidasyon tedavisi (APASL kılavuzuna göre tercihen 36 ay) sonrası yakın gözlem altında NA tedavisinin kesilmesini önermektedir (2-4).

HBeAg negatif hastalarda ise tedavi kesimi konusu daha tartışmalıdır. APASL kılavuzuna göre HBsAg seroklirensi sağlanamasa bile HBeAg negatif, sirotik olmayan, en az 2 yıl boyunca tedavi almış ve 6 ay ara ile yapılan 3 ölçümde HBV DNA negatif saptanmış hastalarda tedavi kesilebilir. EASL 2017 kılavuzu ise; 3 yıldan uzun süre tedavi altında virolojik supresyon sağlanmış, sirotik olmayan, HBeAg negatif hastalarda yakın takip şartıyla tedavi kesilebileceğini belirtmektedir (3,4). AASLD kılavuzu halen uzun süredir virolojik ve biyokimyasal remisyonda olan HBeAg negatif KHB hastalarında tedavi kesilmesini önermemektedir.

Sirozu olan hastalarda ise tedavi kesilmesi için APASL kılavuzunun önerileri bulunmakla birlikte EASL ve AASLD kılavuzlarında sirotik hastalarda tedavi kesilmesi önerilmemektedir.

Tablo 2.3. Güncel kılavuzlarda HBeAg negatif hastalarda tedavi kesimi önerileri

KILAVUZ	Siroz varlığı	Tedavi süresi	HBV DNA	Tedavi kesimi
APASL 2016	Olmayan	>2 yıl	6 ay ara ile 3 farklı ölçümde negatif	Önerilir
	Kompanse siroz	Belirsiz	Negatif	Yakın takip altında önerilir.
	Dekompanse siroz			Önerilmez
EASL 2017	Olmayan	Belirsiz	En az 3 yıl virolojik supresyon	Önerilir
	Olan			Önerilmez
AASLD 2018	Tedavi kesimi önerilmemekte			

2.6.1. Tedavi Kesimi Sonrası Seyir

Çalışmalardaki büyük heterojenite, nüks tanımlarının farklılığı, tedavi kesimi sonrası yönetim değişkenliği gibi nedenlerden dolayı, tedavi kesimi sonrası remisyon oranlarının sistematik değerlendirilmesi oldukça zordur. Yakın zamanda yayınlanan HBeAg negatif KHB ile takipli 130 hastanın en az 24 aylık tedavi altında viral remisyon sonrası tedavisinin kesildiği bir çalışmada 12. ayda bakılan relaps oranları; relaps kriteri olarak HBV DNA >2000 IU/mL ve beraberinde ALT yüksekliği olarak tanımlandığında %48 iken, tek başına

HBV DNA >2000 IU/mL olarak belirlendiğinde %70 olarak görülmüştür (14). Çalışmalar yorumlanırken bu kümülatif nüks oranlarının gerçek nüks oranlarından fazla olduğu da göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle tedavi kesimi sonrası ilk aylarda yaşanan nükslerin geçici olduğu ve bu hastalarında zamanla kendiliğinden remisyona girebileceği dikkate alınmalıdır.

Tedavi kesimi sonrası nüksleri öngörmek ve hasta seçimini daha kesin kriterlere göre yapmak adına birçok faktör üzerinde çalışılmıştır. Bunlar içinde en çok umut vadeden belirteçlerden biri kantitatif HBsAg ölçümüdür. Tedavi kesim anında HBsAg düzeyinin <2 log10 IU/mL olması, >2 log10 IU/mL olanlara göre daha düşük nüks oranları ile ilişkili bulunmuştur (15). Bu nedenle güncel kılavuzlar HBsAg ölçümünün HBeAg negatif KHB hastalarında tedavi kesim kararı verilirken ve tedavi kesildikten sonraki dönemde takipte kullanılabileceğini belirtmektedir (4).

Bunun birlikte daha önce yapılan çalışmalarda, genç hasta, düşük bazal ALT düzeyi, bazal ve konsolidasyon tedavisi sırasındaki HBV DNA düzeylerinin düşük olmasının tedavi kesimi sonrası yanıt belirleyicileri olarak tespit edilmiştir (7). Ancak çalışmaların ölçeklerinin küçük olması, eşik değerlerinin farklı olması ve prospektif randomize kontrollü çalışmaların eksikliği nedeniyle elde edilen veriler üzerinde tartışmalar devam etmektedir.

Uzun süreli NA tedavisinin kesilmesine karşı ana argüman; KHB hastalarında ciddi HBV reaktivasyonu ve tedavi kesimi sonrası sıklıkla virolojik ve biyokimyasal nüksü takip eden klinik alevlenme riskidir. Her ne kadar tedavi kesimi sonrası virolojik nüks sıklıkla görülse de bu genellikle geçicidir ve her zaman ALT yükselmesi ile karakterize biyokimyasal nüksle birlikte görülmez. Sirotik olmayan KHB hastalarında tedavi kesimi sonrası biyokimyasal

alevlenme (ALT üst limitin 5-10 kat üstüne çıkabilir.) görülse de eşlik eden sarılık ve karaciğer dekompansasyon bulguları oldukça nadirdir.

Sirotik hastalarda tedavi kesimi ile ilgili çalışmalar genellikle Asya ülkelerinden gelmektedir. Tayvan'da yapılan bir çalışmada, HBeAg negatif kompanse siroz 308 KHB hastasında APASL kılavuzu doğrultusunda tedavi kesilmiş; 5 yıldan uzun süreli takiplerde hepatik dekompansasyon %3 civarında görülürken, %1 hasta da ölmüştür (16).

2.6.2. Tedavi Kesimi Sonrası Takip

Uzun süreli NA almış HBsAg kaybı öncesi tedavisi kesilmiş KHB hastalarında optimal takip yönetimi tam olarak tanımlanmamıştır. HBeAg pozitif olup HBeAg serokonversiyonu sonrası tedavisi kesilmiş olan hastalarda biyokimyasal ve virolojik nüks sayısal olarak HBeAg negatif hastalara göre daha azdır (7). Bu nedenle bu grubun tedavi kesimi sonrası takibi daha geniş aralıklarla yapılabilir. Yapılan çalışmaların çoğunda hastalar tedavi kesimi sonrası; her 3 ayda bir ALT ve HBV DNA düzeyleri ile 3-6 ayda bir HBeAg durumları tespit edilerek takibe alınmıştır.

HBeAg negatif KHB hastalarında ise daha sık aralıklarla takip önerilmektedir. Özellikle tedavi kesimi sonrası ilk 3 ayda nüks oranlarının yüksek olması nedeniyle bu dönemde yakın takip gerekir. Çalışmalarda genellikle ilk 3 ay boyunca aylık, sonrasında ise ilk 1 yıl boyunca 3 ayda bir olacak şekilde HBV DNA ve ALT tespiti önerilmektedir. İlk 1 yıldan sonra nüks oranları düştüğü için takip aralıkları açılarak tedavisiz takip edilen sirotik olmayan HBeAg negatif KHB hastalarına benzer şekilde gerçekleştirilebilir. Bu da HBV DNA >2000 IU/mL olanlarda 3 ayda 1, HBV DNA <2000 IU/mL olanlarda ise 6

ayda bir olacak şekilde HBV DNA ve ALT ölçümü şeklindedir. Tedavi kesimi sonrası zaman için HBsAg kaybı oranı artacağı göz önünde bulundurularak en azından yıllık HBsAg düzeyi tespiti yapmak faydalı olacaktır. Ayrıca bu hastalarda HSK riski devam edeceği için risk faktörlerine göre önerilen şekilde takibe devam etmek gerekir.

2.6.3. Tedavi Kesimi Sonrası Nüks

Nüks ve yeniden tedavi başlama kriterlerinin uygun bir şekilde belirlenmesi NA tedavisi kesilen KHB hastalarının yönetimi için oldukça önemlidir. Yapılan çalışmalarda nüks ve yeniden tedavi oranlarının heterojen ve tutarsız oluşunun en önemli nedenlerinden biri nüks kriterlerinin farklılık gösteriyor olmasıdır. Kılavuzlarda da bu konuda kesin bir öneri bulunmamaktadır. Antiviral tedavi kesilen KHB hastalarında yeniden tedavi başlama endikasyonları genel olarak alevlenmeler ya da devamlı hafif/orta karaciğer hastalığı aktivitesi devam edenler olarak ikiye ayrılabilir. Tedavi kesimi sonrası alevlenme görülen hastalarda tedavinin tekrar başlanması tartışmalı bir konudur. Antiviral tedavi başlamayı geciktirmek zararlı olabileceği gibi erken başlaması da HBsAg kaybı ihtimalini azaltacaktır (16). Bu nedenle klinik yaklaşımda alevlenmenin ciddiyetine göre yeniden tedavi başlama kararı vermek uygun olacaktır. Ancak ciddi alevlenmenin de standart bir tanımı bulunmamaktadır. Serum ALT düzeyinin >10×NÜS (normalin üst sınırı) ya da daha düşük düzeyde ALT (örneğin >5×NÜS gibi) ve beraberinde artmış bilirubin ve/veya uzamış protrombin zamanı olmasını ciddi alevlenme olarak tanımlanmakta ve hızlı bir şekilde tedavinin tekrar başlanmasını önermektedir. Sirotik olmayan hastalarda orta düzey ALT yükselmelerinde (<10×NÜS), bilirubin yükselmesi ve/veya protrombin zamanının uzaması

beklenen bir durum değildir. Ayrıca antiviral tedavi kesimi sonrası HBV alevlenmesi yaşayıp yeniden tedavi başlanan hastalarda oldukça başarılı bir şekilde virolojik ve biyokimyasal yanıt elde edilmiştir.

Devamlı hafif/orta karaciğer hastalığı aktivitesi devam edenlerde yeniden tedavi başlama kriterleri daha nettir ve tedavisiz takip edilen sirotik olmayan HBeAg negatif KHB hastaları ile benzerdir. HBV DNA ve ALT düzeylerine bağlı olarak; 3-6 ay boyunca devamlı yüksek seyreden ALT ve HBV DNA>2000 IU/mL olması halinde tedavi tekrar başlanabilir. Bu karar verilirken HBeAg durumu ve karaciğer histolojisinin büyük bir rol oynamadığına dikkat edilmelidir.

Tablo 2.4. Sirotik olmayan KHB hastalarında tedavi kesimi sonrası yeniden tedavi başlama endikasyonları

Ciddi alevlenme	ALT > 10 ×NÜS
	ALT > 5×NÜS ve beraberinde bilirubin > 2mg/dL ya da uzamış protrombin zamanı
Devamlı hafif/orta karaciğer hastalığı aktivitesi	3-6 ay boyunca ALT > NÜS ve HBV DNA>2000 IU/mL
	Aynı vizitte ALT > 3 × NÜS ve HBV DNA > 100 000 IU/mL [a]

[a] Daha çok çalışma yapılması gerekli.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Protokolü

Bu çalışma tek merkezli vaka-kontrol çalışmasıdır. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 09-609-18 sayılı ve 28.05.18 tarihli izni ile yapılmıştır. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı Karaciğer Hastalıkları izleme Polikliniği'ne başvuran KHB nedeni ile düzenli olarak takibi olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

3.2. Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri

Çalışmaya alma kriterleri:

- KHB nedeniyle takipli, HBeAg negatif hastalar
- En az 5 yıldır NA tedavisi alanlar
- Son iki yıldır HBV DNA'sı negatif olanlar
- Serum ALT düzeyi normal olanlar
- FibroScan incelemede fibrozis skoru <9 kPa olan hastalar

Çalışmadan dışlama kriterleri:

- 18 yaşından küçük hastalar,
- Tedavi başlangıcı ve/veya ilaç bırakma anında ileri fibrozis skoru olanlar (Fibroscan incelemede >9 kpa),

- Kronik böbrek yetmezliği olanlar,
- Ağır psikiyatrik hastalığı olanlar,
- Hepatit C virüs (HCV), hepatit D virüs (HDV) ya da HIV enfeksiyonu ile birlikte olan olgular,
- Herhangi bir nedene bağlı kronik karaciğer parankim hastalığı olanlar,
- Tedavi kesme anında total bilirubin düzeyi yüksek olanlar,
- Steroid/azatiopurin gibi immunsupresif ajan kullananlar,
- Gebeler çalışmaya dahil edilmedi.

Karaciğer Hastalıkları İzlem Polikliniği'nde Ocak 2015 ile Ocak 2017 yılları arasında takipli 255 KHB'li hasta arasından tedavi kesilmesini kabul eden 35 hasta çalışmaya halındı. Bir hasta takipsizlik nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Sonuç olarak tedavisi kesilen 34 KHB'li hastanın verileri analiz edilmiştir. Çalışmaya alınan hastalar tedavi kesilmesi sonrası ilk bir yıl aylık sonrasında 3 ayda bir olmak üzere karaciğer hasar testleri, HBVDNA düzeyleri ve kantitatif HBsAg düzeyleri (Elecsys, Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya) takip edilmiştir. Bu hastaların ortalama takip süreleri 35.7±6.6 aydır.

Nüks Kriterleri: Serum ALT değerinde en az iki kat artış ve beraberinde en az 1 ay arayla bakılan iki ardışık ölçümde HBV DNA düzeyinin 20.000 IU/ml üzerinde olması halinde hastalar nüks olarak kabul edilmiştir. Nüks tanısı alan hastalara daha önceden almakta olduğu antiviral tedavi yeniden başlanmıştır.

Primer sonlanım noktası: Tedavi kesildikten sonra nüks oranının belirlenmesidir.

Sekonder sonlanım noktası: Nükse etki eden faktörlerin belirlenmesi olarak planlanmıştır.

3.3. İstatiksel Analiz

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 11.5 programından faydalanılmıştır. Tanımlayıcı olarak nicel değişkenler için ortalama ± standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum), nitel değişkenler için ise hasta sayısı (yüzde) kullanılmıştır. Nicel değişken bakımından iki kategoriye sahip nitel değişkenin kategorileri arasında fark olup olmadığına, normal dağılım varsayımları sağlanmadığı için Mann-Whitney U testi kullanılarak bakılmıştır. İki nitel değişken arasındaki ilişkiye bakmak için ise Ki-kare ve Fisher Exact testleri kullanılmıştır. Nüks değişkeni için sağkalım analizlerinin yapılmasında Kaplan-Meier yönteminden faydalanılmıştır. Tekrarlı ölçümler arasındaki farkların nitel değişken düzeyinde değişimini incelemek için ise Mixed modeller kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0.05 olarak alınmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Genel Karakteristik Özellikleri

Çalışma analizine antiviral tedavisi kesilen 34 KHB hastası ile bu hastalarla yaş ve cinsiyet uyumlu olarak seçilmiş, tedavisine devam edilen 34 KHB'li hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil olan 68 hastanın 44'ü erkek (%64.7), 24'ü kadındır (%35.3). Tüm hastaların yaş ortalaması 53.3±8.6 yıl iken; tedavisi kesilen grubun yaş ortalaması 53.6±9.3 yıl, tedavisi kesilmeyen grubun ise 52.9±8.0 yıl idi (p=0.717). Hastalardan 39'u (39/68, %57.4) tedavi naif, 29'u (29/68, %42.6) tedavi deneyimliydi. Tedavisi kesilen 34 hastanın 16'sı tedavi naif, 18'i tedavi deneyimli iken tedavisi kesilmeyen hastaların ise 23'ü tedavi naif, 11'i tedavi deneyimliydi (p=0.086). Antiviral tedavi süresi ortalama 6.3±1.4 yıl olup; tedavisi kesilen grup için 6.50±1.4 yıl, tedavisi kesilmeyen grup için ise 6.0±1.3 yıldı (p=0.108). (Tablo 4.1).

Antiviral tedavi başlanma anındaki bazal serum ALT 92.7±144.6 U/L, AST 60.6±79.6 U/L, GGT 29.4±18.2 U/L, total bilirubin 0.75±0.36 mg/dL, albümin 4.29±0.41 g/L ve trombosit sayısı 213.0±55.3 10^9/L bulundu. Serum HBV DNA düzeyi ise 4.6±2.2 log ve 1100 ± 2800 $X10^4$ IU/mL olarak bulunmuştur. İlaç kesilme anındaki serum ALT 26.6±12.0 U/L, AST 24.2±8.78 U/L, GGT 22.5±13.3 U/L, total bilirubin 0.77±0.37 mg/dL, albümin 4.5±0.23 g/L ve trombosit sayısı 225.3±62.5 10^9 /L bulundu. Antiviral tedavi başlanma ve kesilme anındaki biyokimyasal ve serolojik değerler açısından ilaç kesilen ve kesilmeyen grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p>0.05) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Çalışmaya alınan hastaların başlangıç karakteristik bulguları

Değişkenler Ort.±S.S Ortanca	Genel	Tedavisi Kesilen	Tedavisi Kesilmeyen	p[a] değeri
Yaş (Yıl)	53.2±8.5 54.00	53.6±9.2 54.50	53.0 ±8.0 54.00	0.717
Cinsiyet, n (%)				1.00
Erkek	44 (64.7)	22 (64.7)	22 (64.7)	
Kadın	24 (35.3)	12 (35.3)	12 (35.3)	
Tedavi Öncesi, n, (%)				0.086
Naif	39 (57.4)	16 (47.1)	23 (67.6)	
Deneyimli	29 (42.6)	18 (52.9)	11 (32.4)	
Takip süresi (ay)	35.7±6.6 37.50	34.7±7.6 36.00	36.7±5.4 39.00	0.569
Tedavi Süresi (yıl)	6.2±1.4 6.00	6.5±1.4 6.50	6.0±1.3 5.00	0.108
ALT başlangıç (U/L)	92.7±144.6 39.00	96.5±181.3 33.00	89.3±103.8 45.00	0.145
AST başlangıç (U/L)	60.6±79.6 30.5	65.1±104.2 26.0	56.4±47.9 34.0	0.076
Total Bilirubin başlangıç (mg/dL)	0.75±0.36 0.70	0.72±0.43 0.66	0.78±0.30 0.70	0.242
GGT başlangıç (U/L)	29.4±18.2 24.50	25,3±13,6 22.00	33.0±21.0 27.00	0.094
ALP başlangıç (U/L)	71.2±23.7 68.5	70.2±20.2 69.0	72.1±26.7 68.0	0.953
Trombosit başlangıç (10^9/L)	213.0±55.3 205.00	223.6±55.3 218.00	203.2 ±54.4 201.50	0.126
Albümin başlangıç (g/L)	4.29±0.41 4.29	4.4±0.45 4.4	4.2±0.4 4.3	0.073
HBV DNA başlangıç (log)	4.6±2.2 4.58	4.1±2.6 4.05	5.0±1.8 4.76	0.202
HBV DNA başlangıç (10^4 IU/mL)	1100±2800 3.8	890±2800 1.14	1300±2900 5.8	0.199
ALT (U/L) İlaç kesilme anı	26.6±12.0 23.0	27.4±13.8 23.5	25.7±10.01.20 22.0	0.726
AST (U/L) İlaç kesilme anı	24.2±8.78 23.0	24.1±6.07 24.0	24.4±11.0 22.5	0.495
Total Bilirubin (mg/dL) İlaç kesilme anı	0.77±0.37 0.70	0.76±0.38 0.70	0.79±0.37 0.64	0.650
GGT (U/L) İlaç kesilme anı	22.5±13.3 18.5	22.1±14.5 18.0	22.8±12.2 19.5	0.806
ALP (U/L) İlaç kesilme anı	82.9±28.0 78.5	75.8±18.0 72.5	89.6±33.9 88.5	0.097
Trombosit (10^9/L) İlaç kesilme anı	225.3±62.5 221.5	227.5±59.2 219.5	223.2±66.5 221.5	0.727
Albümin (g/L) İlaç kesilme anı	4.5±0.23 4.5	4.52±0.26 4.6	4.5±0.20 4.5	0.497

Ort.: Ortalama, **S.S.:** Standart sapma, **a:** Mann-Whitney U testi

Antiviral tedavisi kesilen 34 hastanın 8'inde (%23.5) HBV nüksü gözlenmiştir. Kümülatif nüks oranları 3. ayda % 14.7, 6. ayda %17.6, 12. ayda %17.6, 18. ayda %20.7 ve 24. ayda %20.7 bulunmuştur (Şekil 4.1) Nüks olan hastaların 5'i (% 62.5) erkek, 3'ü (% 37.5) kadındı. Nüks olan hastaların 5'i (% 62.5) tedavi naif, 3'ü (% 37.5) deneyimliydi. Nüks olan hastalar, nüks olmayanlara göre daha ileri yaşlıydı (54.9±10.1 ile 53.2±9.2, p=0.76).

Nüks eden hastaların 1'i 2.ayda, 4'ü 3.ayda, 1'i 4.ayda, 1'i 17.ayda, 1'i 25.ayda nüks etmiştir. Nüks olan hastalarda HBV nüks zamanı antiviral tedavi kesildikten sonra ortalama 7.5±8.6 aydır. Tedavi kesilmesi sonrası nüks olan ve olmayan hastalarda almış oldukları antiviral tedavi süresi açısından fark bulunmadı. (Tablo 4.2).

Antiviral tedavi kesilme sonrası nüks olan ve olmayan hastalarda başlangıç ve antiviral tedavi kesilme anındaki biyokimyasal ve serolojik değerler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p>0.05) (Tablo 4.2).

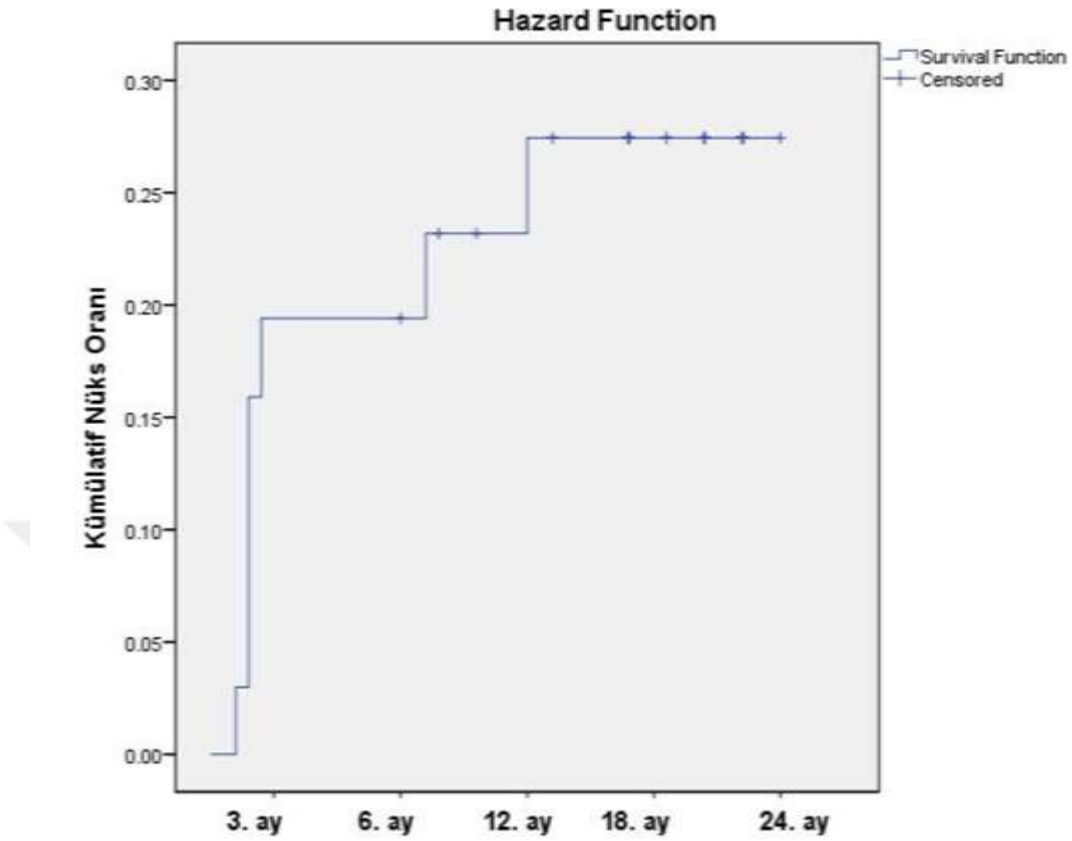
Tablo 4.2. Nükse göre nicel ve nitel değişkenlerin karşılaştırılması

Değişkenler	**Nüks Olan Hastalar**		**Nüks Olmayan Hastalar**		**p [a] değeri**
	Sayı	**%**	**Sayı**	**%**	
Cinsiyet					1.000
Erkek	5	62.5	17	65.4	
Kadın	3	37.5	9	34.6	
Tedavi öncesi					0.429
Naif	5	62.5	11	42.3	
Deneyimli	3	37.5	15	57.7	
	Ort.±S.S.	**Ortanca (Min.-Maks.)**	**Ort.±S.S.**	**Ortanca (Min.-Maks.)**	
Yaş (Yıl)	54.9±10.1	55,50 (40.00-70.00)	53.2±9.2	54.50 (28.00-73.00)	0.760
Takip süresi (ay)	34.5±7.5	37.50 (24.00-42.00)	34.9±7.8	36.00 (15.00-45.00)	0.885
Kaçıncı ayda nüks etti	7.5±8.6	7.50 (2.00-25.00)	-	-	-

Tablo 4.2. (Devamı)

Değişkenler	Nüks Olan Hastalar		Nüks Olmayan Hastalar		p [a] değeri
Tedavi Süresi (yıl)	6.50±1.20	6.50 (5.00-8.00)	6.50±1.45	6.50 (5.00-9.00)	0.900
ALT U/L Başlangıç	144.7±288.6	33.00 (18.00-798.00)	81.2±137.9	32.00 (12.0-640.0)	0.838
AST U/L Başlangıç	87.1±147.1	26.0 (21.0-418.0)	58.1±89.9	26.5 (12.0-414.0)	0.862
Total Bilirubin mg/dL Başlangıç	0.82±0.30	0.79 (0.39-1.32)	0.69±0.46	0.59 (0.20-2.40)	0.199
GGT U/L Başlangıç	33.9±19.50	28.00 (14.00-62.00)	22.5±10.00	22.00 (10.00-45.00)	0.193
ALP U/L Başlangıç	70.2±26.9	66.0 (39.0-119.0)	70.2±18.3	69.0 (39.0-126.0)	0.717
Trombosit (10^9 /L) Başlangıç	236.9±42.1	229.00 (179.00-304.00)	219.40±59.2	198.50 (127.00-344.00)	0.415
Albumin g/L Başlangıç	4.44±0.28	4.50 (3.90-4.80)	4.35±0.50	4.40 (2.9-5.12)	0.796
HBV DNA (log) Başlangıç	3.6±2.8	3.86 (0.00-7.23)	4.3±2.5	4.29 (0.00-8.05)	0.609
HBV DNA 10^4 IU/mL başlangıç	260±640	7.3 (0.00-1700)	1100±3100	2.2 (0.00-1140)	0.609
ALT U/L İlaç kesilme anı	26.7±9.4	26.5 (15.0-38.0)	27.6±15.1	23.5 (10.0-78.0)	0.952
AST U/L İlaç kesilme anı	25.0±6.8	24.0 (15.0-37.0)	23.8±5.9	24.00 (15.0-39.0)	0.705
Total Bilirubin mg/dL İlaç kesilme anı	0.76±0.50	0.61 (0.38-1.96)	0.76±0.35	0.70 (0.30-1.80)	0.647
GGT U/L İlaç kesilme anı	24.3±11.0	18.0 (17.0-44.0)	21.4±15.5	19.0 (5.0-89.0)	0.327
ALP U/L İlaç kesilme anı	75.4±19.7	76.0 (46.0-105.0)	76.0±18.0	70.00 (50.0-115.0)	1.00
Trombosit (10^9 /L) İlaç kesilme anı	215.6±42.4	215.5 (161.0-274.0)	231.1±63.7	219.5 (142.0-392.0)	0.676
Albumin g/L İlaç kesilme anı	4.50±0.32	4.50 (4.12-5.0)	4.53±0.24	4.59 (4.0-4.93)	0.858

a:Mann-Whitney U testi, **Ort.:**Ortalama, **S.S.:**Standart sapma, **Min.:**Minimum, **Maks.:**Maksimum



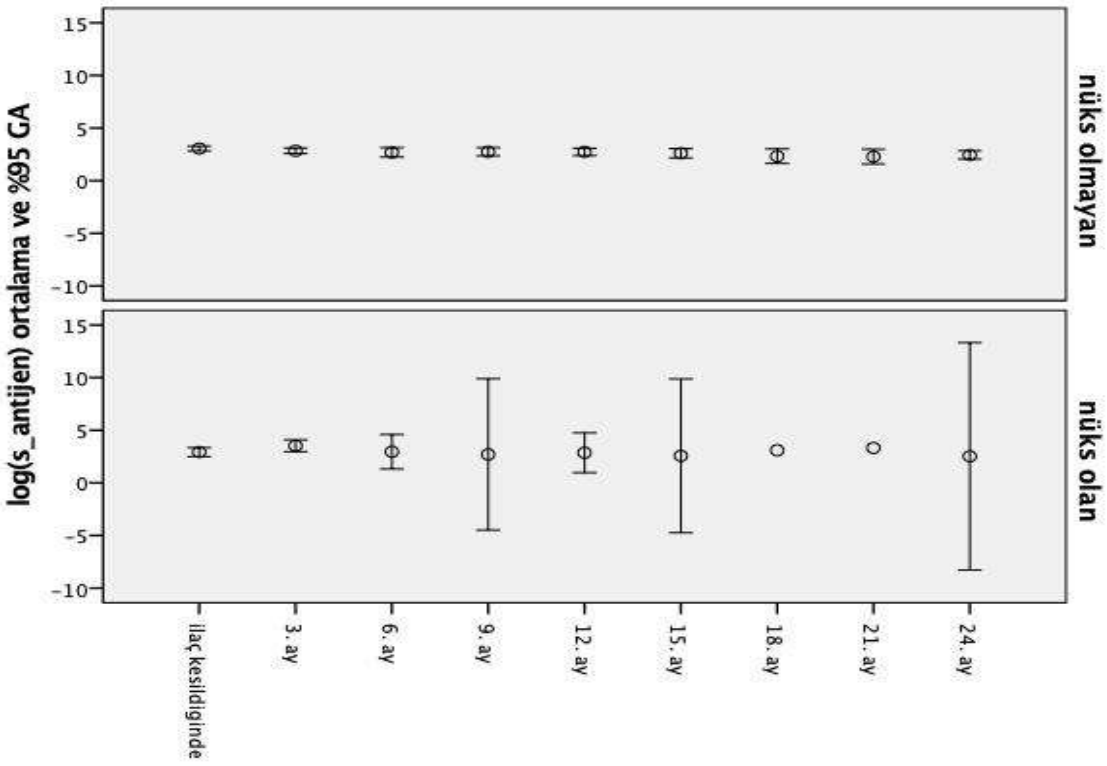
Şekil 4.1. Tedavisi kesilen hastaların kümülatif nüks oranları

HBV nüks kriteri olarak tek ölçümde HBV DNA> 2,000 IU/mL ve beraberinde ALT >×NÜS belirlenmiş olsaydı; 21 hasta nüks edecek ve nüks oranı da %61.8'e yükselecekti. Nüks eden hastaların 5'i 1.ayda, 9'u 2.ayda, 3'ü 3.ayda, 1'i 6 ayda, 2'si 7.ayda ve 1'i 8.ayda nüks etmiştir.

Bu kriterler doğrultusunda HBV nüks olan ve olmayan grupta yaş, cinsiyet, tedavi süresi, tedavi naif ya da deneyimli olmak; başlangıç ve tedavi kesilme anındaki biyokimyasal değerler ve başlangıç HBV DNA değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p>0.05).

4.2. Nüks Olan ve Olmayan Hastalarda HBsAg (log) Düzeylerinin Karşılaştırılması

HBsAg (log) değerlerinin nüks olan ve olmayan hastalarda tekrarlı ölçümleri ile nüks olasılığını incelemek için doğrusal mixed model analizi kullanılmıştır. Sonuçlara bakıldığında HBsAg kantitatif ölçümlerinin nüksü öngörmek üzerinde anlamlı etkisi yoktur (p=0.177). HBsAg (log) tekrarlı ölçümleri için nüks olan ve olmayan gruplara ait grafik Şekil 4.2'de verilmiştir.



Şekil 4.2. Nüks olan ve olmayan gruplarda HBsAg (log) tekrarlı ölçüm düzeyleri

Her bir tekrarlı ölçüm değeri için nüks olan ve olmayan grupta farklılık olup olmadığına bakıldığında nüks olan grubun HBsAg düzeyi sadece 3. ayda nüks olmayan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (p=0.015), (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Nüks olan ve olmayan grupta HBsAg (Log) düzeylerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Nüks olan		Nüks olmayan		p değeri
	Ort.±S.S.	Ortanca (Min.-Maks.)	Ort.±S.S.	Ortanca (Min.-Maks.)	
HBsAg 0.ay	2.93±0.51	2.79 (2.41-3.62)	3.06±0.51	2.98 (2.19-4.27)	0.534
HBsAg 3. ay	3.52±0.61	3.58 (2.73-4.67)	2.84±0.61	2.81 (1.62-4.16)	**0.015**
HBsAg 6. ay	2.96±0.66	3.15 (2.23-3.51)	2.69±0.99	2.81 (0.92-4.29)	0.647
HBsAg 9. ay	2.70±0.80	2.70 (2.14-3.27)	2.75±0.84	2.87 (0.00-4.16)	0.943
HBsAg 12. Ay	2.86±0.76	3.17 (1.99-3.42)	2.74±0.81	2.86 (0.00-4.12)	0.806
HBsAg 15. Ay	2.57±0.81	2.57 (1.99-3.14)	2.61±0.89	2.73 (0.00-4.13)	0.948
HBsAg 18. Ay	3,10±-	3.10 (3.10-3.10)	2.32±0.96	2.58 (0.00-3.33)	0.463
HBsAg 21. Ay	3.33±-	3.33 (3.33-3.33)	2.28±0.99	2.62 (0.00-3.22)	0.343
HBsAg 24. Ay	2.52±1.20	2.52 (1.67-3.37)	2.45±0.85	2.62 (0.00-4.01)	0.912

Ort.: Ortalama, **S.S.:**Standart sapma, **Min.:**Minimum, **Maks.:**Maksimum

0.ay: tedavi kesim anında

Eğer relaps kriteri olarak tek ölçümde HBV DNA>2,000 IU/mL ve beraberinde ALT > × NÜS belirlenmiş olsaydı; nüks olan ve olmayan grupların başlangıç ve takip süresindeki HBsAg düzeyleri karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark bulunmayacaktı (p>0.05).

4.3. Tedavisi Kesilen ve Kesilmeyen Gruplarda HBsAg (log) Düzeylerinin Karşılaştırılması

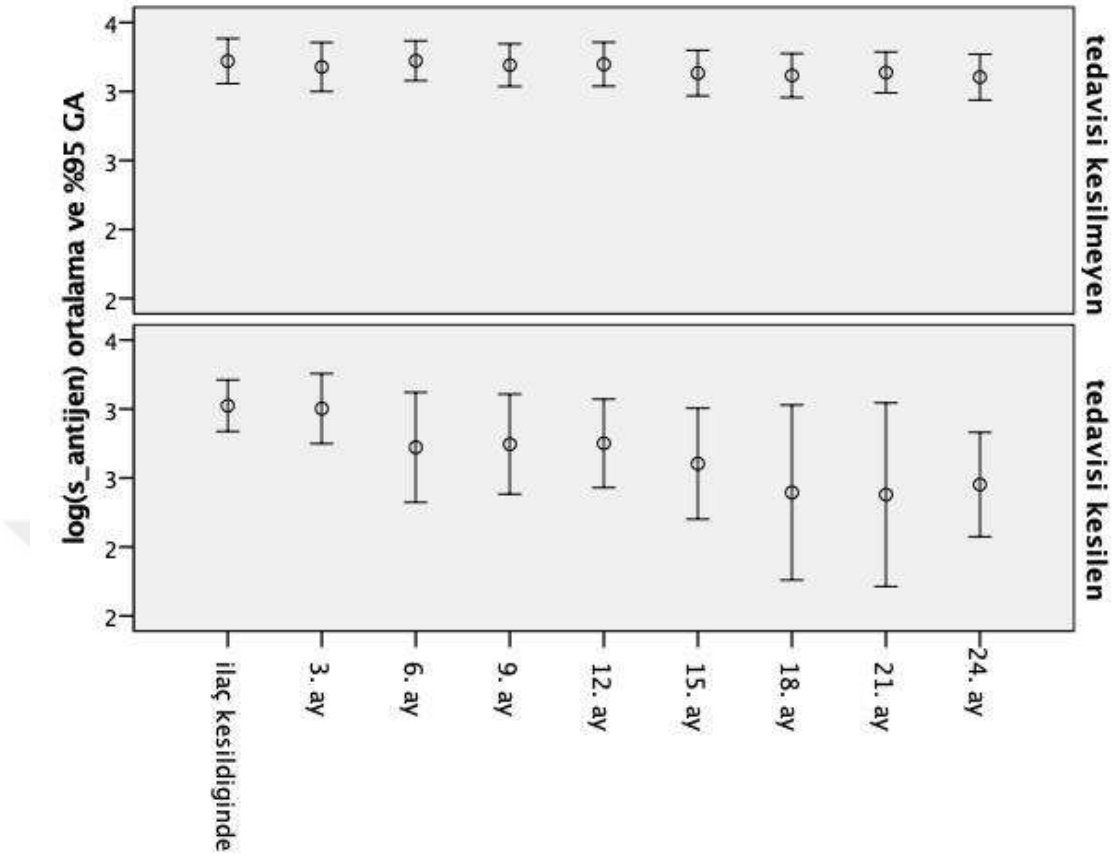
Tedavisi kesilen ve kesilmeyen gruplardaki HBsAg değişimini incelemek için doğrusal mixed model analizi kullanılmıştır. Sonuçlara bakıldığında tedavi

kesilen hastaların takipte HBsAg düzeyleri kesilmeyenlere göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (p<0.001). Tedavi kesilen ve kesilmeyen grupların HBsAg (log) değişkeni tekrarlı ölçümlerine ait tanımlayıcılar ise Tablo 4.4'de verilmiştir. Her iki grupta ilaç kesildiği andaki HBsAg değerleri arasında anlamlı fak bulunmazken 6.aydan itibaren tedavisi kesilen grupta HBsAg düzeyleri tedavisi kesilmeyen gruba göre anlamlı olarak daha düşük seyretmiştir. Her bir tekrarlı ölçüm değeri için tedavisi kesilmeyen ve kesilen grupta farklılık olup olmadığına bakıldığında 6. ay, 9. ay, 12. Ay, 15. ay, 18. ay, 21. ay ve 24. ay ölçümleri için anlamlı fark olduğu saptanmıştır (sırasıyla p=0,009, p=0.012, p=0.010, p=0.005, p=0.002, p=0.002 ve p=0.001) (Şekil 4.3).

Tablo 4.4. Tedavisi kesilen ve kesilmeyen grupta HBsAg (Log) düzeylerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Tedavi Kesilmeyen		Tedavi Kesilen		P değeri
	Ort.±S.S.	Ortanca (Min.-Maks.)	Ort.±S.S.	Ortanca (Min.-Maks.)	
HBsAg 0.ay	3.22±0.46	3.26 (1.76-3.93)	3.02±0.50	2.97 (2.19-4.27)	0.112
HBsAg 3. Ay	3.18±0.49	3.26 (1.74-3.97)	3.00±0.67	3.09 (1.62-4.67)	0.247
HBsAg 6. Ay	3.22±0.41	3.26 (2.04-3.93)	2.72±0.95	2.82 (0.92-4.29)	**0.009**
HBsAg 9. Ay	3.19±0.43	3.28 (1.94-3.90)	2.75±0.82	2.87 (0.00-4.16)	**0.012**
HBsAg 12. Ay	3.20±0.43	3.24 (1.94-3.89)	2.75±0.79	2.87 (0.00-4.12)	**0.010**
HBsAg 15. Ay	3.13±0.46	3.22 (1.91-3.85)	2.60±0.86	2.73 (0.00-4.13)	**0.005**
HBsAg 18. Ay	3.12±0.42	3.13 (1.83-3.83)	2.39±0.94	2.77 (0.00-3.33)	**0.002**
HBsAg 21. Ay	3.14±0.36	3.15 (2.04-3.81)	2.38±0.99	2.67 (0.00-3.33)	**0.002**
HBsAg 24. Ay	3.10±0.46	3.15 (1.68-3.82)	2.45±0.85	2.62 (0.00-4.01)	**0.001**

Ort.: Ortalama, **S.S.:** Standart sapma, **Min.:** Minimum, **Maks.:** Maksimum
0.ay: Tedavi kesim anı



Şekil 4.3. Tedavi kesilen ve kesilmeyen grupta HBsAg (log) tekrarlı ölçümleri

4.4. Tedavisi Kesilen ve Kesilmeyen Gruplardaki HBsAg (log) Düzeylerindeki Düşüş Hızlarının Karşılaştırılması

HBsAg (log) tekrarlı ölçüm değerlerindeki düşüş üzerine tedavinin etkisini incelemek için doğrusal mixed model analizi kullanılmıştır. Sonuçlara bakıldığında tedavinin HBsAg (log) düşüş üzerine etkisi anlamlı bulunamamıştır ama HBsAg (log) değişkenindeki düşüş ve HBsAg (log) düşüş etkileşimi ise modelde anlamlı bulunmuştur (sırasıyla $p<0.001$ ve $p=0.001$). Etkileşim anlamlı çıktığı için sabit etkiler yorumlanırsa tedavisi kesilen gruptaki HBsAg (log) değişkenindeki ortalama düşüş; tedavisi kesilmeyen gruptan 0.15 birim daha fazladır ($p<0.05$). Ayrıca tedavisi kesilen ve kesilmeyen grup için HBsAg (log) düşüş hızları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$).

5. TARTIŞMA

Bu çalışma uzun süreli nükleoz(t)it analoğu tedavisi alan KHB hastalarının tedavi kesilmesi sonrası takip verilerini ortaya koymaktadır. Çalışmaya uygun şartları sağlayan ve tedavisi kesilmiş olan 34 KHB' li hasta ile bu hastalarla yaş ve cinsiyet uyumlu olarak seçilmiş, tedavisine devam edilen 34 KHB' li hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların takip süreleri ortalama 35.7±6.6 aydır. Takip süresince tedavisi kesilen 34 hastanın %24'ünde HBV nüksü görülmüştür. HBV nüksü olan hastalara daha önceden almakta olduğu antiviral tedavi yeniden başlanmıştır. Nüks olan hiçbir hastada hayatı tehdit edebilecek hepatik alevlenme görülmemiştir. Tedavisi tekrar başlanan tüm hastalarda ilk 3 ay içinde HBV DNA < 20,000 IU/mL düzeylerine gerilemiştir.

KHB hastalarında tedavi kesimi ile ilgili yapılan çoğu çalışma Uzak Doğu ülkelerinden bildirilmiştir (17-20). Bu çalışmalarda tedavi süreleri, tedavi kesilmeden önceki viral yanıt süreleri, virolojik nüks tanımındaki farklılıklar nedeniyle ciddi bir heterojenite bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda nüks olan ve olmayan hastalarda demografik, biyokimyasal, hematolojik ve virolojik parametreler açısından anlamlı fark bulunmamakla birlikte genelde nüks olan hastalar ilaç başlama anında daha yüksek HBV DNA ve GGT düzeylerine sahip olma eğilimindedirler (17, 21). Yüksek hasta sayısı ile Tayvan ve Çin'de yapılan iki çalışmada tedavi başlama anındaki yüksek HBV DNA düzeylerinin yüksek nüks oranı ile ilişkili olduğu bulunmuş (17, 21) ancak bu sonuç diğer çalışmalarda teyit edilememiştir (14, 16). Bu çalışmada, tedavi sonu 24. ayda virolojik yanıt oranı %79 olarak bulunmuştur. Bu oran; yapılan diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında bir kısmından yüksekken (18, 19), bir kısmından da düşüktür (22, 23).

Antiviral ajanın tipinin viral yanıtın kalıcılığı üzerinde etkili olmadığı ileri sürülmektedir (19, 24). Ancak antiviral tedavi süresi ve tedavi altındaki viral yanıt süresinin HBV nüksü açısından önemli olduğu bildirilmektedir (7). Tedavi kesilmeden önce en az 4 yıl antiviral tedavi almış olan hastaların tedavi kesildikten sonra nüks oranları, daha kısa süreli tedavi almış olan gruba göre daha düşüktür (25, 26). Diğer bir çalışmada, 2 yıldan uzun süreli konsolidasyon tedavisi ile kombine olarak 3 yıldan uzun süre NA almış olmak nüksü azaltan bağımsız bir faktör olarak gösterilmiştir (17). Bir diğer çalışmada tedavi süresi nüks riskini öngören tek bağımsız faktör olarak bulunmuştur (23). Başka çalışmalarda da yaş (27, 28), erkek cinsiyet (28), tedavi kesildiği andaki HBsAg düzeyi (21, 25, 28) ve tedavi başlamadan önceki düşük bazal ALT düzeyi (25, 26) nüks prediktörleri olarak bulunmuştur. Bu çalışmada yaş, antiviral ajan öncesi başlangıç ve ilaç kesilme anındaki biyokimyasal değerler, ilaç kesildiği andaki HBsAg düzeyi, antiviral tedavi süresi, tedavi naif ya da deneyimli olmak açısından HBV nüksünü öngörecek bir faktör bulunamamıştır. Bunun nedeni çalışmaya dahil edilen örneklemin küçüklüğü olabilir.

Yapılan çalışmalarda tedavi kesimi sonrası nükslerin çoğu ilk 2 yıl içinde görülürken, birinci yılda nüks oranı ortalama %44, 2. yılda %31 olarak bulunmuştur (7). Bu çalışmamızda ise HBV nükslerin %75'i ilk 4 ay içinde olurken; bir hasta 17.ayda bir hastada da 25.ayda nüks olmuştur.

Daha önce yapılan çalışmalarda antiviral tedavi kesimi sonrası sürekli biyokimyasal remisyon oranları virolojik remisyon oranlarına göre daha yüksek bulunmuştur (17, 26, 29). Bunun nedeni her virolojik nüksün (özellikle düşük viremik seviyelerde seyreden) klinik olarak önemli sonuç doğurmaması

ile ilgili olabilir. Çalışmalarda virolojik remisyonun HBV DNA <200 IU/mL ya da < 2,000 – 20,000 IU/mL olarak tanımlanması arasında tedavi kesilme sonrası HBV nüks oranları açısından anlamlı fark görülmemiştir (7). Antiviral tedavi kesimi sonrası beklenen sonucun uzun süreli immünolojik remisyon ve inaktif taşıyıcı durumunun devamı olduğu düşünüldüğünde, remisyonun tanımı olarak HBV DNA negatifliğindense, normal ALT düzeyine eşlik eden <2,000 – 20,000 IU/mL düzeylerinde HBV DNA' yı seçmek daha uygun görünmektedir. Bununla birlikte, genellikle hepatik geçici alevlenmeler uzun süreli remisyon ya da spontan HBsAg klirensine yol açabilir. Bu nedenle antiviral tedavinin erkenden başlanılmaması önerilir. Sadece bir veya iki HBV DNA saptamasına dayanan nüks tanımları, uzun vadeli virolojik remisyon oranlarının olduğundan düşük gözükmesine neden olur. Bu nedenle tedavi kesimi sonrası özellikle ilk 12 aylık sürede yakın takip altında birden fazla HBV DNA ve ALT ölçümü sonrası nüks kararı vermek daha uygun olacaktır (30). Bu çalışmamızda, tedavi kesimi sonrası HBsAg serokonversiyonu görülen bir hastada; tedavi kesimi sonrası 2.ayda ALT düzeyi × 4 NÜS olacak şekilde bir alevlenme görülmüş sonrasında normal düzeylerde seyretmiş ve 8.ayda HBsAg kaybı gelişmiştir. Eğer tedavi kesme kriteri olarak sadece en az iki ölçüm HBV DNA > 20,000 IU/mL olması belirlense, beraberinde ALT yüksekliği aranmasaydı toplam nüks sayısı 20 olacak ve kümülatif nüks oranları %60' lara çıkacaktı. Bu 12 ek hastanın takip verilerine bakıldığında tedavi kesiminin 24. ayı itibariyle hepsinin HBsAg düzeyleri düşme eğiliminde, ALT değerleri normal düzeylerde seyretmeye devam etmekte, hiçbirinde karaciğer siroz ya da dekompansasyon bulgusu görülmemektedir. Ayrıca nüks kriteri olarak tek ölçümde HBV DNA > 2,000 IU/mL ve birlikte ALT> × NÜS belirlenmiş olsaydı toplamda 21 hasta nüks

kabul edilecekti. Bu şartlar altında da parametreler karşılaştırıldığında nüksü öngörecek istatistiksel anlamlı bir değişken tespit edilememiştir.

Nüks olmayan hastaların ALT düzeylerine bakıldığında 24 aylık takip süresinde 19 hastanın ALT düzeyleri normal olarak izlenmiştir. 4 hastada tek vizitte bakılan ALT düzeyi 3-5 × NÜS izlenmiş ancak bir sonraki vizitte normal düzeylere gerilediği görülmüştür. İki hastada 8-9 × NÜS ve 1 hastada 30× NÜS izlenmekle birlikte bu hastalarda da bir sonraki vizitlerde ALT normal sınırlarda izlenmiştir. Bu çalışmanın verileri diğer çalışmaların (30) verilerini desteklemektedir. Bu sonuçlara bağlı olarak, sirotik olmayan KHB' li hastalarda antiviral tedavi kesilmesi sonrası HBV nüksü açısından hastaların yakın takip edilmesi, geçici hepatik alevlenmelerin olabileceğinin unutulmaması ve antiviral tedavinin yeniden başlanılması açısından hızlı davranılmamasını ileri sürebiliriz.

Bu çalışmada antiviral tedavi kesilen ve kesilmeyen grupta 24 aylık süreç içinde kantitatif HBsAg düzeyleri karşılaştırılmıştır. HBV nüksü olan ve olmayan gruplar arasında seri HBsAg düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamamıştır. Ancak antiviral tedavisi kesilen ve kesilmeyen grubun HBsAg düzeyleri karşılaştırıldığında tedavi kesim anında iki grup arasında fark bulunmazken; 6.aydan itibaren tedavisi kesilen grubun HBsAg düzeyleri anlamlı olarak daha düşük seyretmiştir. HBsAg düzeylerindeki azalma seroklirensi belirteci şeklindedir. Bu düşüş tedavisi kesilen hastalarda kesilmeyen hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha fazladır. Tedavisi kesilen 34 hastanın sadece birinde tedavi kesilmesinin 8. ayında HBsAg serokonversiyonu gelişmiştir. Tedavisi kesilmeyen hastalarda ise

takip süresince serokonversiyon gözlenmemiştir. Ülkemizde HBV genotipi D'nin yaygın olması düşük HBsAg seroklirensi ile ilişkilendirilebilir.

Bu çalışmanın önemli bulgularından biri de nüks olmayan hastaların KHB' nin düşük viremik fazında seyretmesi olmuştur. Ayrıca nüks olmayan hastaların tamamında HBsAg düzeyleri düşme eğiliminde izlenmiş ve 2. yılın sonunda HBsAg değeri<100 IU/mL olan hasta oranı %23.5 olarak bulunmuştur. Tedavisi kesilmeyen grupta ise bu oran % 5.8' dir. Bu da tedavi kesilmesi ile immun kontrol mekanizmasının aktive olması ile ilişkili olabilir. KHB enfeksiyonunun uzun süreli yüksek titrelerde viral antijenlerle maruziyet yaratması nedeniyle T hücrelerinde yorgunluğa yol açtığı bilinmektedir. Ancak uzun süreli NA tedavileri ile bu değişebilir. Boni ve arkadaşları, KHB nedeniyle NA ile tedavi edilen HBV supresyonu sağlanmış ancak HBsAg sebat eden hastalarda interferon gama, interlökin-2 ve TNF-alfa' ya verilen T hücre cevabının tedavi naif hastalara göre çok daha güçlü olduğunu göstermişlerdir (31). Araştırmacılar, en güçlü T hücre yanıtının uzun süreli (5-10 yıl) LAM monoterapisi alan grupta görüldüğünü göstermişlerdir.

Sonuç olarak, bu çalışmadan elde edilen veriler ışığında uzun süre NA tedavisi almış, sirotik olmayan KHB hastalarında antiviral tedavi kesilmesi uygun bir seçenek gibi görülmektedir. Antiviral tedavi kesilen hastalarda kesilmeyenlere göre daha belirgin ve hızlı bir HBsAg düşüşü görülmekte ve HBsAg seroklirensi tedavi kesilmesi ile de elde edilebilmektedir.

ÖZET

Kronik Hepatit B Hastalarında Entekavir ve Tenofovir Tedavi Kesimi Sonrası Hepatit B Relaps Oranları ve Relaps Belirleyicilerinin Saptanması

Amaç: Kronik hepatit B (KHB) tedavisinde nükleoz(t)it analogları (NA) uzun süreden beri etkin bir şekilde kullanılmaktadır. Ancak antiviral tedavinin ne kadar uzun süre kullanılabileceği netlik kazanmamıştır. Bu çalışmada NA tedavisi kullanan HBeAg negatif KHB hastalarında antiviral tedavi kesilmesi sonrası HBV nüks oranı ve nüks öncüllerinin saptanması amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Çalışmaya 01/2015-01/2017 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilimdalı Karaciğer Hastalıkları İzlem Polikliniği'nde KHB nedeniyle takipli, siroz olmayan, HBeAg negatif, en az 5 yıldır NA tedavisi almakta olup, takipte en az 2 yıldır HBV DNA'sı negatif, karaciğer hasar testleri normal olan, antiviral tedavisi kesilmiş 34 hasta alındı. Ayrıca bu hastalarla yaş ve cinsiyet uyumlu, aynı şartları sağlayan ancak tedaviye devam edilen 34 hasta da kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların tedavi kesim anı ile ilk bir yıl aylık sonrasında 3 ayda bir olmak üzere 2 yıl boyunca rutin karaciğer hasar ve fonksiyon testlerinin yanında HBV DNA düzeyleri takip edilmiştir. Bununla birlikte tedavi kesim anı ile sonrasında 3 ayda bir olmak üzere 2 yıl boyunca her iki grupta kantitatif HBsAg (Elecsys, Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya) ölçümü yapılmıştır. HBV nüksü, serum ALT değerinde en az 2 kat artış ve beraberinde en az 1 ay arayla bakılan iki ardışık ölçümde HBV DNA'nın 20,000 IU/mL üzerinde olması olarak tanımlandı.

Bulgular: Çalışmaya alınan tüm hastaların yaş ortalaması 53.3±8.6 yıl (44 erkek/24 kadın), 39 hasta tedavi naif idi. Tedavi kesilene kadar antiviral tedavi kullanma süresi medyan 6.5 yıldır. Antiviral tedavi başlanma ve kesilme anında biyokimyasal ve serolojik değerler açısından tedavi kesilen ve

kesilmeyen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p>0.05).

Tedavisi kesilen hastaların medyan takip süresi 36 aydı. Takip süresince 8 (%24) hastada nüks gelişmiştir. Kümülatif nüks oranları 3. ayda %15 iken 24. ayda %21 olarak bulunmuştur. Antiviral tedavi kesilme sonrası HBV nüksünü öngörecek istatiksel olarak anlamlı bir faktör bulunamamıştır (p>0.05). Tedavi kesilen ve kesilmeyen grupların takip HBsAg düzeyleri karşılaştırıldığında, 6. aydan sonra tedavi kesilen grubun HBsAg düzeyleri kesilmeyen gruba göre anlamlı olarak daha düşük saptandı. (p<0.05). Tedavisi kesilen ve kesilmeyen grup için HBsAg düşüş hızları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.001). Takipte sadece 1 hastada HBsAg kaybı gelişmiştir.

Sonuç: Sonuç olarak, bu çalışmadan elde edilen veriler ışığında uzun süre NA tedavisi almış, sirotik olmayan KHB hastalarında antiviral tedavi kesilmesi uygun bir seçenek gibi görülmektedir. Antiviral tedavi kesilen hastalarda kesilmeyenlere göre daha belirgin ve hızlı bir HBsAg düşüşü görülmekte ve HBsAg seroklirensi tedavi kesilmesi ile de elde edilebilmektedir.

Anahtar sözcükler: kronik hepatit B, tedavi kesilmesi, tenofovir, entekavir, nüks

SUMMARY

Determination of Hepatitis B Relapse Rate and Relapse Markers After Entecavir and Tenofovir Treatment Discontinuation in Chronic Hepatitis B Patients

Background: The main treatment of chronic hepatitis B (CHB) consist of the use of nucleoside/nucleotide analogues (NAs). However duration of antiviral treatment remain unknown. The aims of the present study were to assess the rates of hepatitis B virus (HBV) reactivation and to identify the predictors of relapse in HBeAg-negative CHB who discontinued NAs therapy.

Methods: This study included 68 non-cirrhotic HBeAg-negative CHB patients who were admitted to Ankara University school of Medicine, Department of Gastroenterology, Liver Disease Outpatients Clinic between January 2015 and January 2017. Among them, 34 CHB patients discontinued therapy and a sex and age-matched control group was established from patients who were continued their antiviral treatment. Patients who discontinued treatment had received NAs treatment for ≥ 5 years, serum HBV DNA negative for ≥ 2 years, normal liver function tests and a liver stiffness **<**9 kPa using FibroScan. After cessation of NAs therapy, the patients were followed up every month in the first year and then every 3-months along with standard liver function and HBV DNA measurements and serum HBsAg quantification (Elecsys, Roche Diagnostic, Mannheim, Germany). Relapse was defined as an episode of serum ALT elevation >2 × upper limit of normal and HBV DNA ≥ 20.000 IU/mL in two consecutive measurements that were at least 1 months apart after stopping NAs therapy.

Results: Median age of all 68 patients who included study was 53.3±8.6 years (44 females/24 males), median treatment duration was 6.5 years and 39 patients was treatment naive. There were no statistically difference in

terms of biochemical and serological values at the time of initiation and discontinuation of antiviral treatment between two groups ($p>0.05$).

Median follow-up after stopping treatment was 36 months. Eight patients (%24) relapsed and NAs were re-instituted. Cumulative relapse rates were 15% and 21% at 3 and 24 months after stopping treatment. Biochemical and demographic features did not predict relapse after treatment cessation ($p>0.05$). The slope of qHBsAg decline was steeper in patients with discontinued treatment than that of on-treatment patients ($p<0.001$). When qHBsAg levels of the both groups were compared, the HBsAg levels of the treatment discontinued group were significantly lower than that of on-treatment group after 6 months ($p<0.05$). Only one patient cleared HBsAg after stopping treatment.

Conclusions: The study confirms that treatment discontinuation is a feasible option in non-cirrhotic HBeAg negative CHB patients who have received NAs treatment for a long time. Patients with discontinued antiviral therapy have more pronounced and rapid decrease in HBsAg titer compared to the continued antiviral treatment group. HBsAg seroclearance can be achieved by cessation of antiviral treatment.

Keywords: chronic hepatits B, treatment discontinuation, tenofovir, entecavir, relapse

KAYNAKLAR

1. 204. WHOWFHBWHORN. 1. World Health Organisation. WHO Factsheet: Hepatitis B: World Health Organisation; 2016. Report No.: 204.

2. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. Hepatology. 2018;67(4):1560-99.

3. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2017;67(2):370-98.

4. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HL, Chen CJ, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. Hepatol Int. 2016;10(1):1-98.

5. Liaw YF, Raptopoulou-Gigi M, Cheinquer H, Sarin SK, Tanwandee T, Leung N, et al. Efficacy and safety of entecavir versus adefovir in chronic hepatitis B patients with hepatic decompensation: a randomized, open-label study. Hepatology. 2011;54(1):91-100.

6. Lok AS, McMahon BJ, Brown RS, Jr., Wong JB, Ahmed AT, Farah W, et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: A systematic review and meta-analysis. Hepatology. 2016;63(1):284-306.

7. Papatheodoridis G, Vlachogiannakos I, Cholongitas E, Wursthorn K, Thomadakis C, Touloumi G, et al. Discontinuation of oral antivirals in chronic hepatitis B: A systematic review. Hepatology. 2016;63(5):1481-92.

8. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic

review of data published between 1965 and 2013. Lancet. 2015;386(10003):1546-55.

9. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. Clin Microbiol Infect. 2015;21(11):1020-6.

10. Tang LSY, Covert E, Wilson E, Kottilil S. Chronic Hepatitis B Infection: A Review. Jama. 2018;319(17):1802-13.

11. Levrero M, Zucman-Rossi J. Mechanisms of HBV-induced hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2016;64(1 Suppl):S84-s101.

12. Pollicino T, Saitta C, Raimondo G. Hepatocellular carcinoma: the point of view of the hepatitis B virus. Carcinogenesis. 2011;32(8):1122-32.

13. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. Hepatology. 2009;50(3):661-2.

14. Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Su TH, Siakavellas S, Liu CJ, Kourikou A, et al. Significance of definitions of relapse after discontinuation of oral antivirals in HBeAg-negative chronic hepatitis B. Hepatology. 2018;68(2):415-24.

15. Liang Y, Jiang J, Su M, Liu Z, Guo W, Huang X, et al. Predictors of relapse in chronic hepatitis B after discontinuation of anti-viral therapy. Aliment Pharmacol Ther. 2011;34(3):344-52.

16. Jeng WJ, Chen YC, Chien RN, Sheen IS, Liaw YF. Incidence and predictors of hepatitis B surface antigen seroclearance after cessation of nucleos(t)ide analogue therapy in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. Hepatology. 2018;68(2):425-34.

17. Jeng WJ, Sheen IS, Chen YC, Hsu CW, Chien RN, Chu CM, et al. Off-therapy durability of response to entecavir therapy in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients. Hepatology. 2013;58(6):1888-96.

18. Seto WK, Hui AJ, Wong VW, Wong GL, Liu KS, Lai CL, et al. Treatment cessation of entecavir in Asian patients with hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B: a multicentre prospective study. Gut. 2015;64(4):667-72.

19. Moreno-Cubero E, Del Arco RTS, Peña-Asensio J, de Villalobos ES, Míquel J, Larrubia JR. Is it possible to stop nucleos(t)ide analogue treatment in chronic hepatitis B patients? World J Gastroenterol. 2018;24(17):1825-38.

20. Jeng WJ, Chen YC, Sheen IS, Lin CL, Hu TH, Chien RN, et al. Clinical Relapse After Cessation of Tenofovir Therapy in Hepatitis B e Antigen-Negative Patients. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016;14(12):1813-20.e1.

21. Pan HY, Pan HY, Chen L, Yang DH, Huang HJ, Tong YX, et al. Ten-year follow-up of hepatitis B relapse after cessation of lamivudine or telbivudine treatment in chronic hepatitis B patients. Clinical Microbiology and Infection. 2015;21(12):1123.e1-.e9.

22. Tseng T-C, Kao J-H. Elimination of Hepatitis B: Is It a Mission Possible? BMC Med. 2017;15(1):53-.

23. Sohn HR, Min BY, Song JC, Seong MH, Lee SS, Jang ES, et al. Off-treatment virologic relapse and outcomes of re-treatment in chronic hepatitis B patients who achieved complete viral suppression with oral nucleos(t)ide analogs. BMC Infect Dis. 2014;14:439-.

24. He D, Guo S, Chen W, Chen X, Yan G, Wang J, et al. Long-term outcomes after nucleos(t)ide analogues discontinuation in chronic hepatitis B patients with HBeAg-negative. BMC Infect Dis. 2013;13:458-.

25. Patwardhan VR, Sengupta N, Bonder A, Lau D, Afdhal NH. Treatment cessation in noncirrhotic, e-antigen negative chronic hepatitis B is safe and effective following prolonged anti-viral suppression with nucleosides/nucleotides. Aliment Pharmacol Ther. 2014;40(7):804-10.

26. Hadziyannis SJ, Sevastianos V, Rapti I, Vassilopoulos D, Hadziyannis E. Sustained Responses and Loss of HBsAg in HBeAg-Negative Patients With Chronic Hepatitis B Who Stop Long-Term Treatment With Adefovir. Gastroenterology. 2012;143(3):629-36.e1.

27. Jung KS, Park JY, Chon YE, Kim HS, Kang W, Kim BK, et al. Clinical outcomes and predictors for relapse after cessation of oral antiviral treatment in chronic hepatitis B patients. J Gastroenterol. 2016;51(8):830-9.

28. Chen CH, Lu SN, Hung CH, Wang JH, Hu TH, Changchien CS, et al. The role of hepatitis B surface antigen quantification in predicting HBsAg loss and HBV relapse after discontinuation of lamivudine treatment. J Hepatol. 2014;61(3):515-22.

29. Fung J, Lai CL, Tanaka Y, Mizokami M, Yuen J, Wong DK, et al. The duration of lamivudine therapy for chronic hepatitis B: cessation vs. continuation of treatment after HBeAg seroconversion. Am J Gastroenterol. 2009;104(8):1940-6; quiz 7.

30. Papatheodoridi M, Papatheodoridis G. Can we stop nucleoside analogues before HBsAg loss? J Viral Hepat. 2019;26(8):936-41.