

Neden tedavi ediyoruz?

Tedavinin amaçları	Kanıtın evresi	Öneri evresi
Esas sonlanım • HBV DNA'nın uzun dönem baskılanması	I	1
Değerli sonlanım • HBeAg kaybının sağlanması ($\pm$ anti-HBe serokoversiyon) HBeAg-pozitif hastalarda	II-1	1
Ek sonlanım • ALT normalizasyonu (biyokimyasal yanıt) [†]	II-1	1
Optimal sonlanım • HBsAg kaybı ($\pm$ anti-HBs serokonversiyon) [‡]	II-1	1

**Hepatit B tedavisi uzun sürecek bir yolculuk, tedavi kesme şartları net değil.
Bu yolculukta güvenli bir yol arkadaşı gerek**

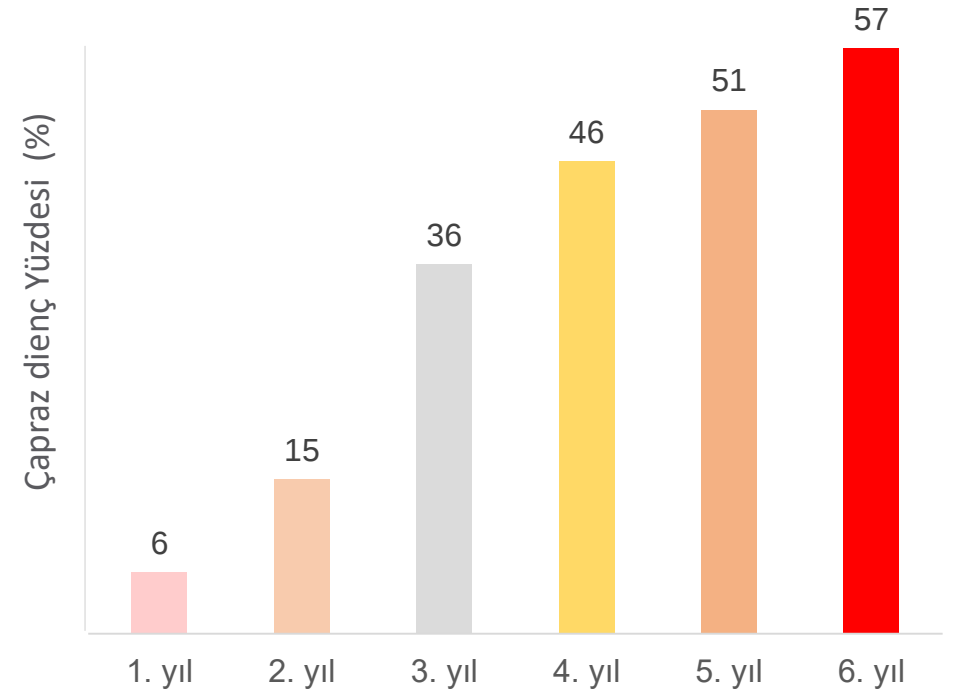
NA başarısızlığı yaşayan hastaların yönetimi

- Tüm tedavi başarısızlıklarında tedaviye uyum kontrol edilmelidir*
- Tedavi başarısızlıklarının yönetimi çapraz direnç verilerine dayanmalıdır†

HBV varyant‡	LAM	TBV	ETV	ADV	TDF / VEMLIDY®§
Wild-type	S	S	S	S	S
M204V	R	S	I	I	S
M204I	R	R	I	I	S
L180M + M204V	R	R	I	I	S
A181T/V	I	I	S	R	I
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

TDF ile TAF'a direnç bildirilmemiştir

LAM dirençli Entekavir



*Kanıt seviyesi II-1, öneri derecesi 1; † Kanıt seviyesi II-2, öneri derecesi 1;

‡Amino asit değişim profilleri. Her ilaç için duyarlılık seviyesi verilmiştir: S (duyarlı), I (orta seviyede/azalmış duyarlılık), R (dirençli); §Tenofovir için *in vitro* data, TDF için *in vivo* data, VEMILIDY® için klinik data yok.

EASL CPG HBV. J Hepatol 2017;67:370–98, Zoulim F. Liver Int. 2011 Jan. 31 Suppl 1: 111-116

Tedavi başarısızlığında ne yapalım?

- NA altında virolojik başarısızlık doğrulanır doğrulanmaz tedavi değiştirilmelidir*

Direnç şekli	Önerilen kurtarma stratejileri
LAM direnci	Özetle TDF ya da TAF'a değiştir
TBV direnci	
ETV direnci	
ADV direnci	
Çoklu ilaç direnci	

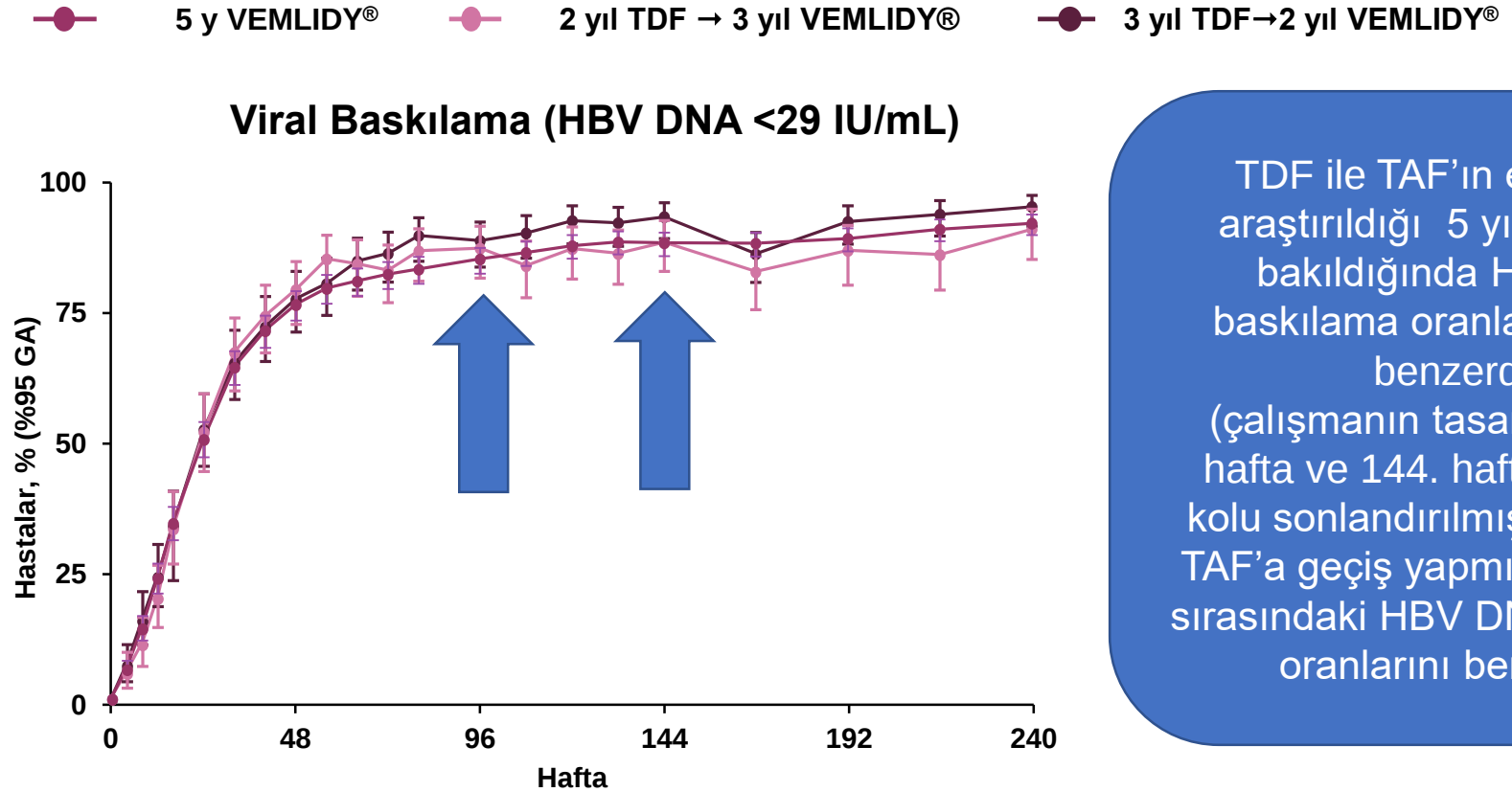
* Kanıt seviyesi II-1, öneri derecesi 1;

† Özellikle ADV direnç mutasyonları olan (rA181T/V ve/veya rN236T) ve yüksek viral yükü vakalarda, TDF (TAF) yanıtı uzamış olabilir;

‡ Klinik olarak gözlenmedi; çapraz direnç profilini ortaya koymak için genotipleme ve fenotiplemeyi bir uzman laboratuvarında gerçekleştirin;

§ Bu kombinasyonların uzun dönem güvenlilikleri bilinmemektedir.

Viral Baskılama oranları aynı mı?

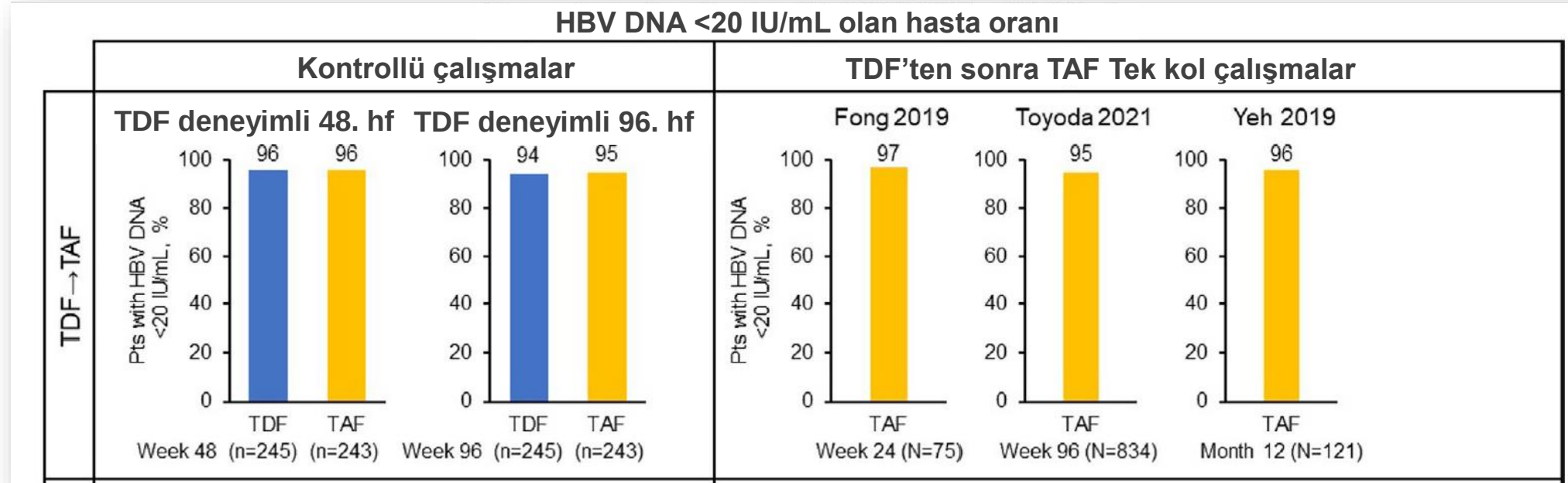


TDF ile TAF'ın etkililiğinin araştırıldığı 5 yıllık verilere bakıldığında HBV DNA baskılama oranları birbiri ile benzerdir.

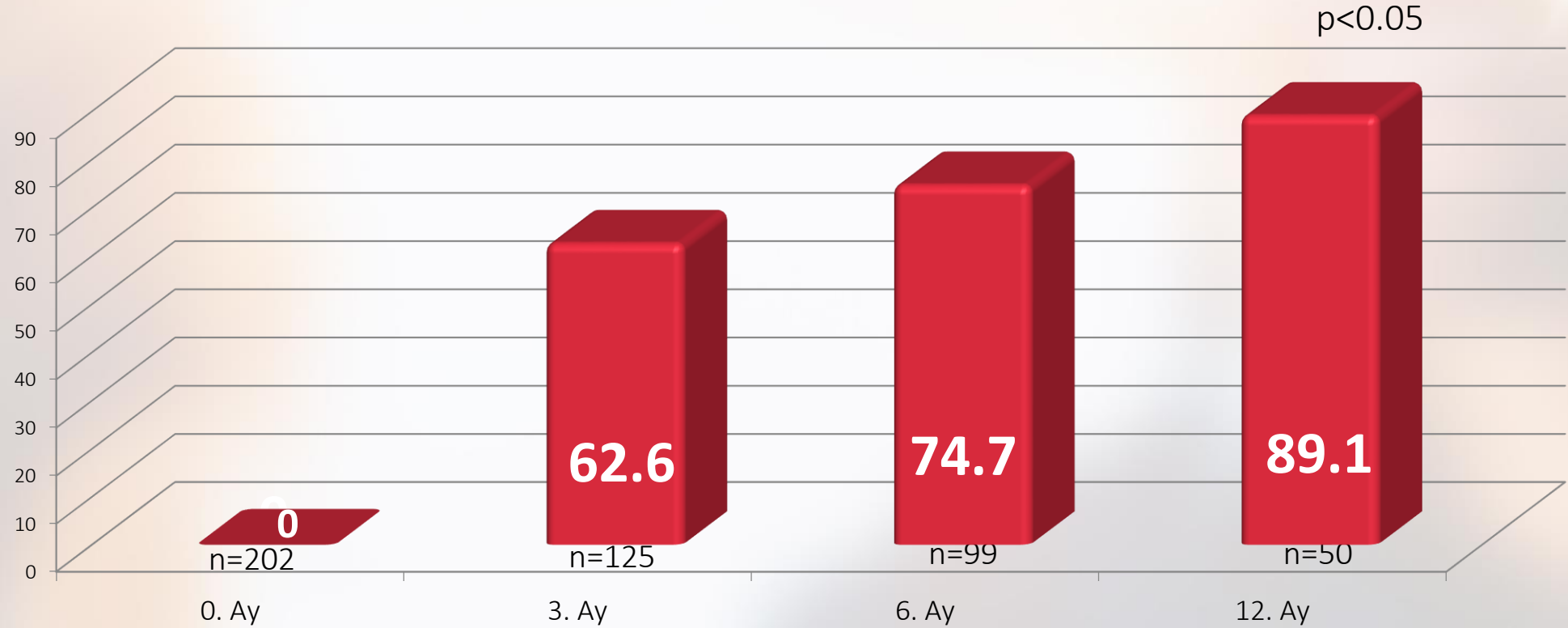
(çalışmanın tasarımında 96. hafta ve 144. haftalarda TDF kolu sonlandırılmış ve hastalar TAF'a geçiş yapmışlardır, geçiş sırasındaki HBV DNA baskılama oranlarını benzerdir)

Tüm gruplarda yüksek viral baskılama oranlarına ulaşılmış ve bu oranlar korunmuştur

TDF=TAF HBV DNA Baskılamada yüksek etki

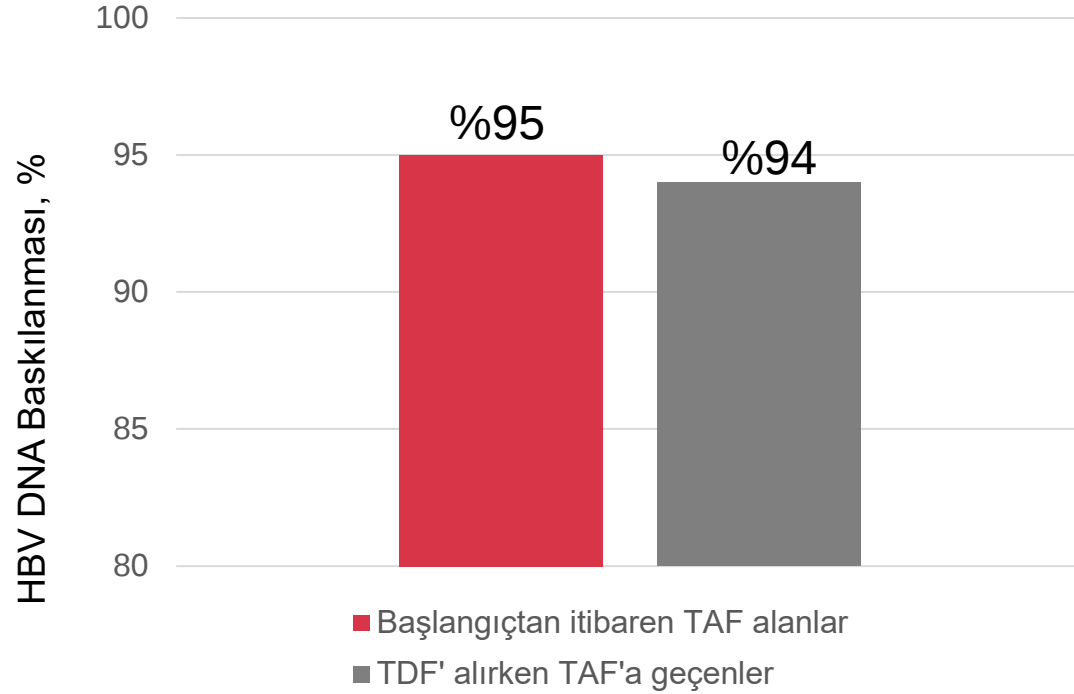


Naif Hastalar – HBV DNA Düzeyi (<20 IU/mL)



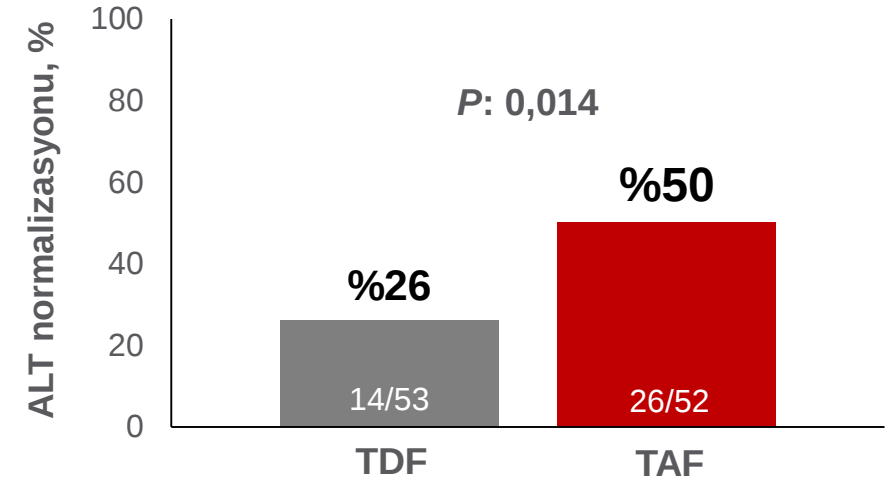
TDF Altında Viral Baskılaması devam edenlerde yola TDF ile mi devam edelim TAF'a mı geçelim?

96. Hafta Virolojik Sonuçlar



96. Hafta Normal ALT seviyesi olan hastalar

Başlangıçta ALT normalizasyonu elde edilmemiş hastalarda
96. Haftada ALT Normalizasyonu
AASLD 2018 Kriterleri



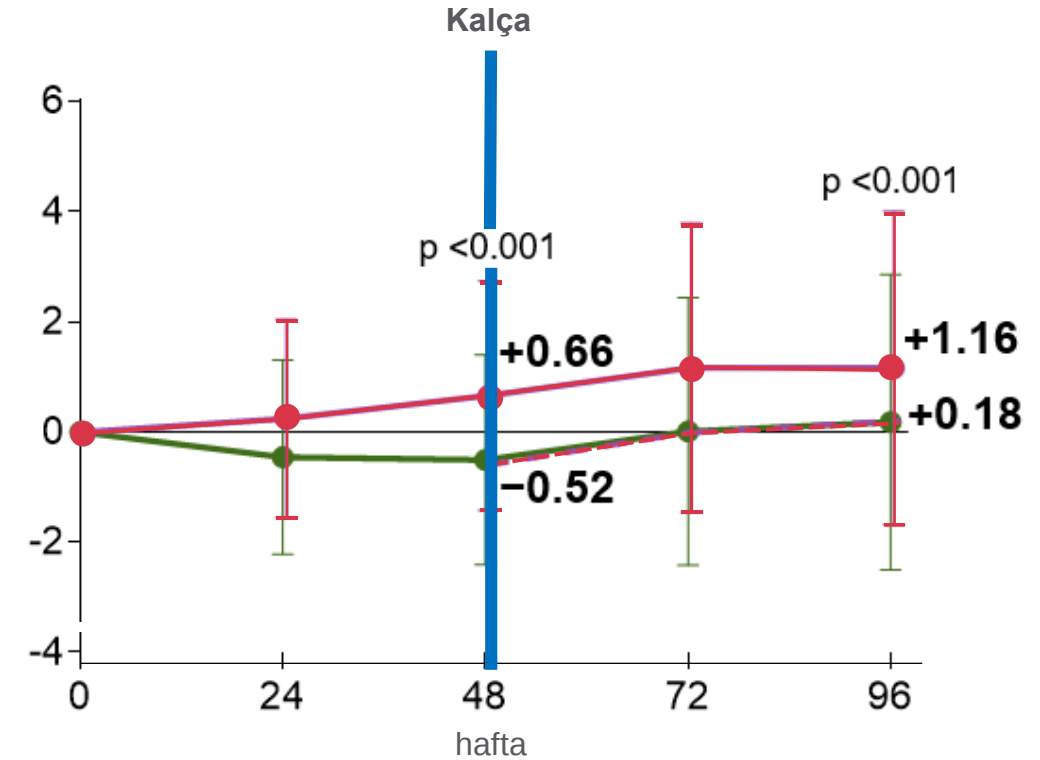
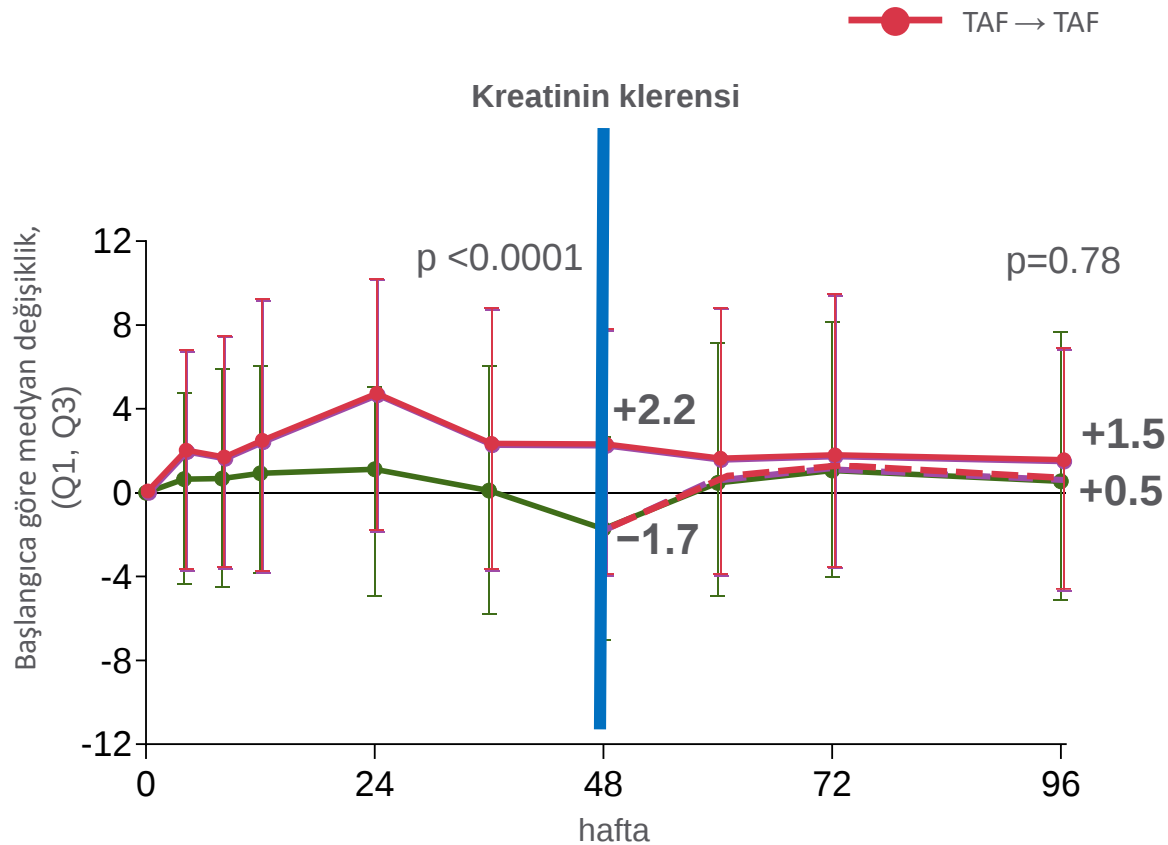
ALT normalizasyonu TAF'ye geçen hastalarda artmaya devam etmiştir

Benzer HBV DNA baskılanması sağlanmıştır.

96. haftada her iki grupta da normal ALT seviyelerine ulaşan hasta oranları artmıştır

TAF'a geçtikten sonra böbrek ve kemik mineral yoğunluğu (KMY) parametrelerinde değişiklik

TDF'den TAF'a geçen hastalarda erken geçişin avantajı da bulunmaktadır.

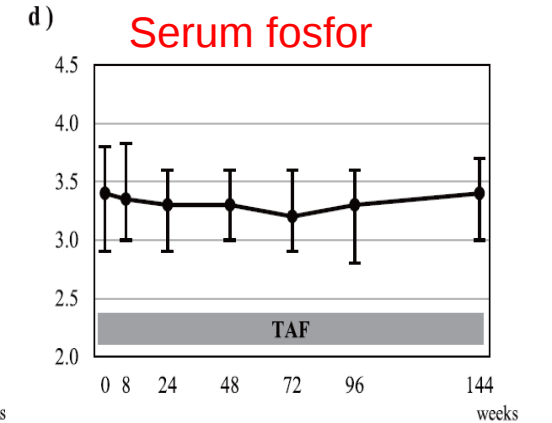
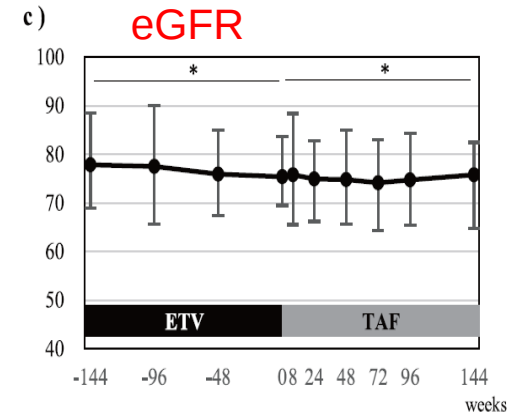
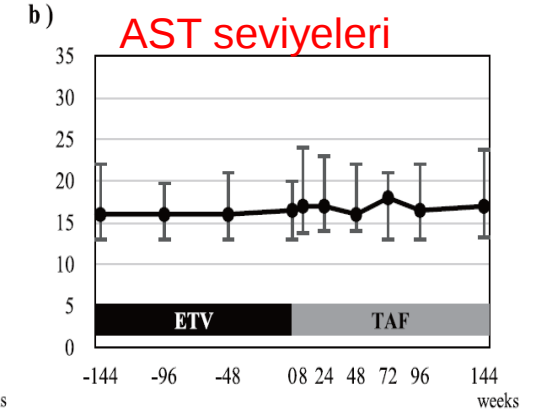
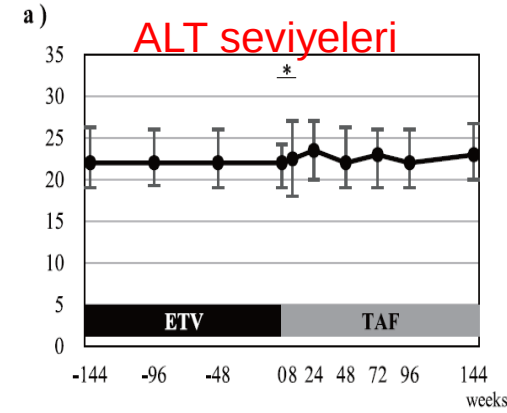
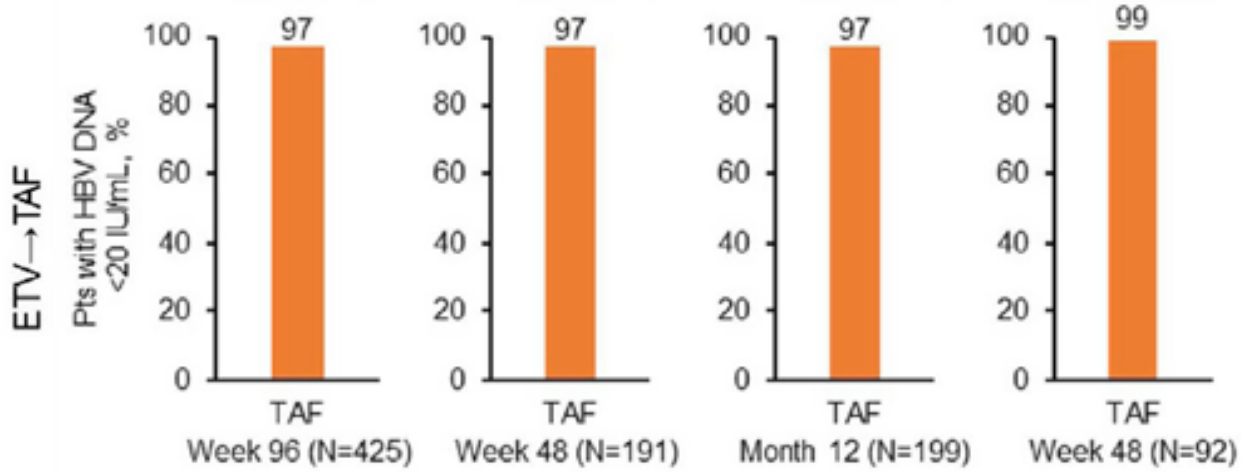


◆ eGFR ve KMY'de iyileşmeler, TDF'den TAF'a geçtikten sonra devam etti.

ETV'den TAF'a geçilirse ne olur-1

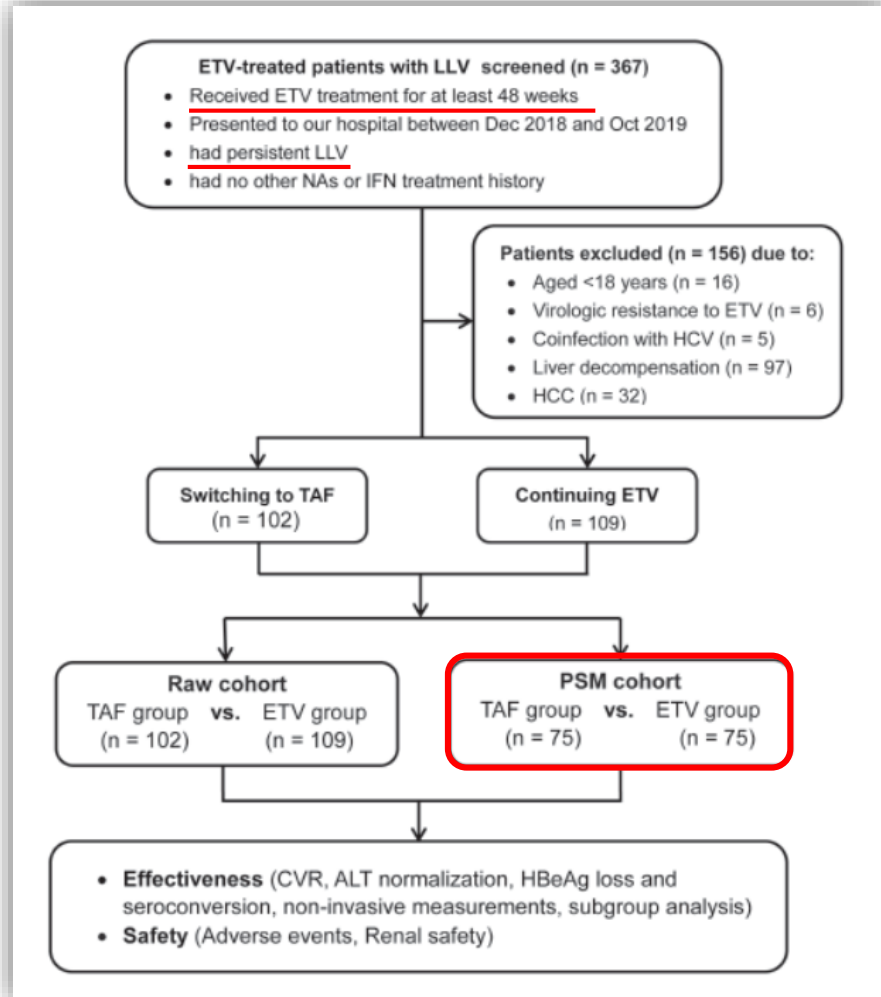
HBV DNA <20 IU/mL olan hasta oranı

ETV'den sonra TAF Tek kol çalışmaları

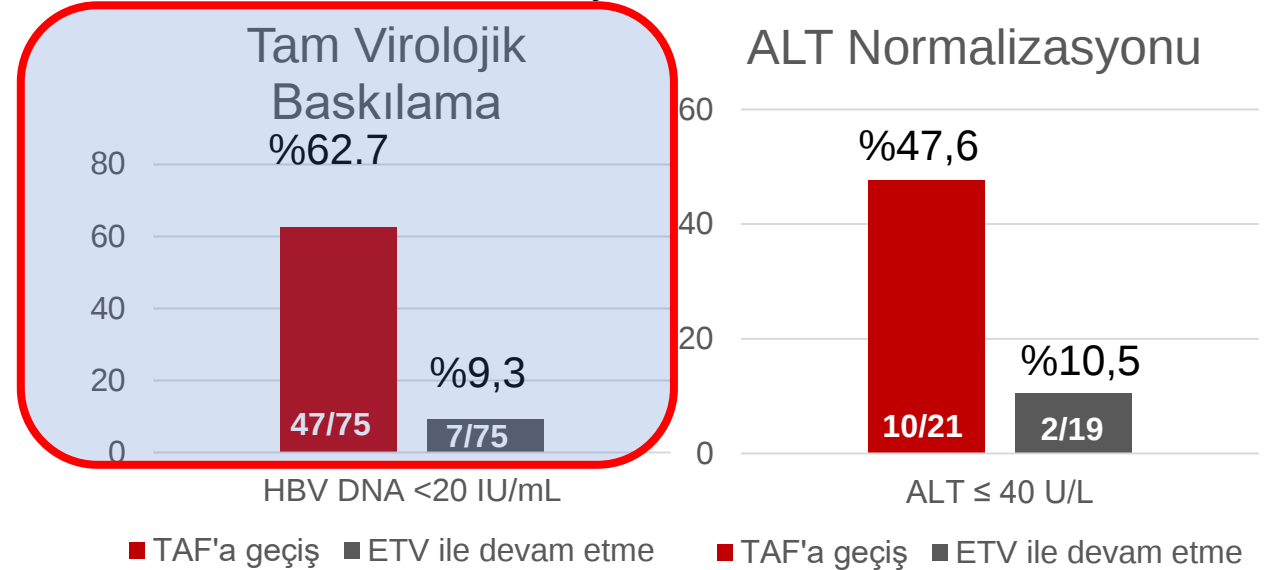


HBV DNA baskılama ve biyokimsiyal parametreler korunur

ETV ile viremisi devam edenlerde TAF'a geçiş birşeyi değiştirir mi?



24 haftalık tedavi ardından PSM kohortunda Tam Virolojik Baskılama

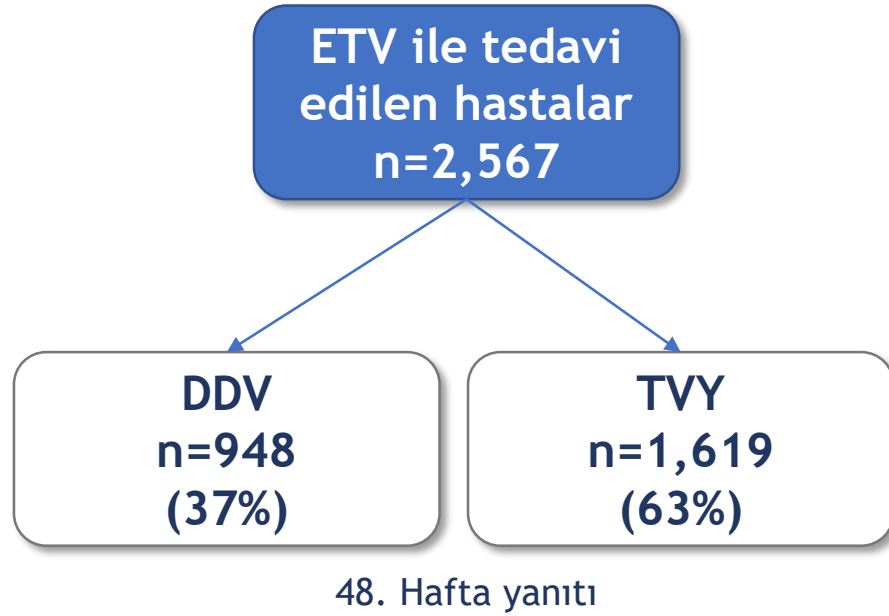


TAF ile daha iyi virolojik ve biyokimyasal yanıtın olası mekanizmaları:

- TAF'a daha iyi uyum veya daha uygun dozlama
- TAF'ın yüksek potentli, **karaciğer hedefli plazma kararlılığı** sayesinde daha az olası yan etkiye sahip olması

ETV Alan KHB Hastalarında Düşük Düzeyli Viremi İle İlgili Risk Faktörleri

2016'dan 2021'e kadar ETV ile tedavi edilen 2.567 hastanın tek merkezli, retrospektif çalışması, 48 haftanın sonunda virolojik yanıtı göre DDV ve TVY kohortlarına ayrılmıştır



DDV ile İlişkili Faktörler (Çok Değişkenli Analiz)	Odd Ratio (95% CI)	p-değeri
Yüksek başlangıç HBV DNA seviyesi (≥ 6 log IU/mL)	1.27 (1.03-1.48)	<0.001
HBeAg pozitifliği	1.15 (1.12-1.19)	0.012
Yüksek başlangıç qHBsAg seviyeleri ($\geq 15,000$ IU/mL)	1.20 (1.06-1.52)	0.022

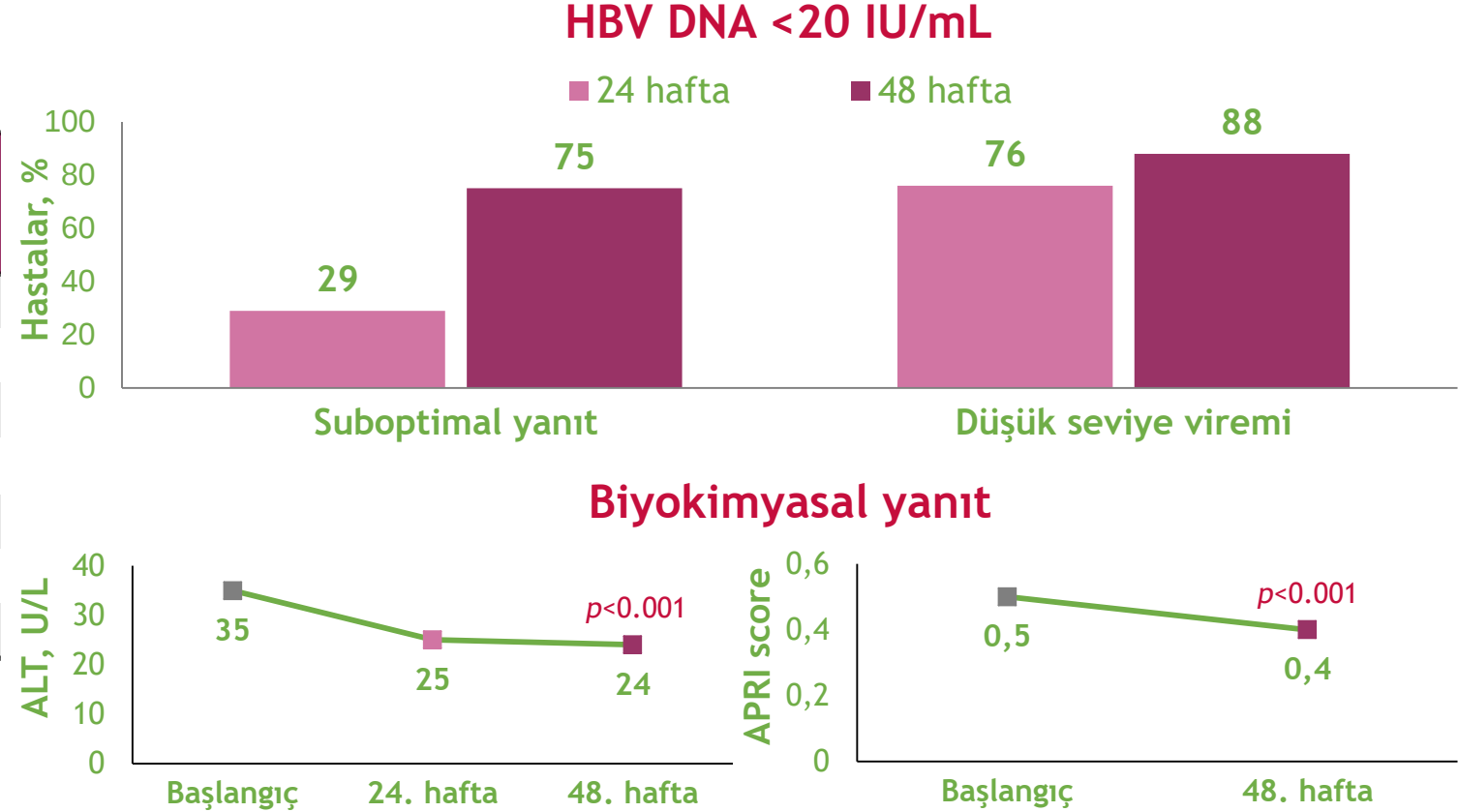
Yüksek HBV DNA seviyesi, HBeAg pozitifliği ve yüksek HBsAg ölçümü, ETV sonrası DDV ile ilişkilidir. uzun vadeli zayıf klinik sonuçları önlemek için bu tür hastalarda anti-HBV tedavisinin ayarlanması gerekebilir.

Optimal Olmayan Yanıt veya Düşük Düzeyli Viremi Olan NUC Deneyimli KHB Hastalarında TAF

Suboptimal yanıtı olan 24 hasta ve daha önce 48 hafta boyunca bir NUC rejimi ile tedavi edilen LLV'li 67 hastanın TAF'a geçişinin ardından etkililiği

Başlangıç özellikleri [Median (Q1, Q3)]	Suboptimal yanıt n=24	Düşük-seviye viremi n=67
Yaş, yıl	38±12	40±10
Erkek, n (%)	19 (79)	37 (52)
ETV deneyimli, n (%)	8 (33)	57 (85)
HBV DNA, log IU/mL*	6.1 (4.2, 7.3)	1.9 (1.8, 2.4)
HBeAg+, n (%)	19 (79)	43 (64)
ALT, U/L*	75 (46, 146)	25 (18, 49)
APRI skoru*	1.0 (0.5, 2.1)	0.4 (0.3, 0.7)

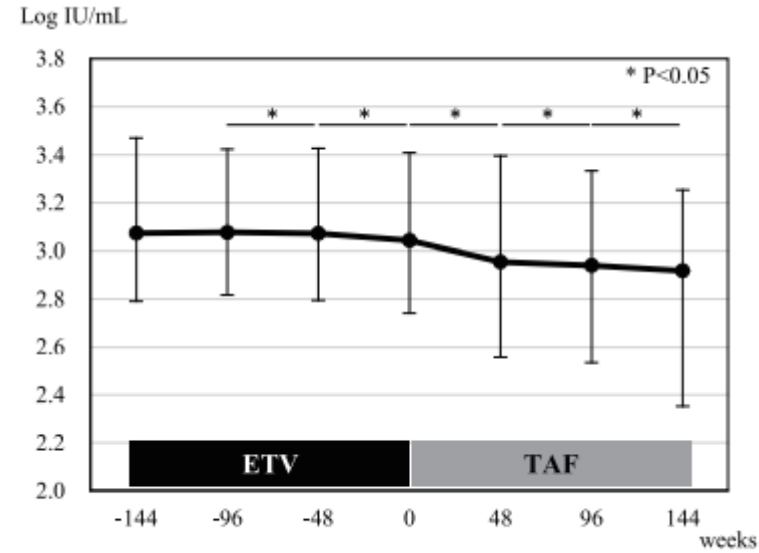
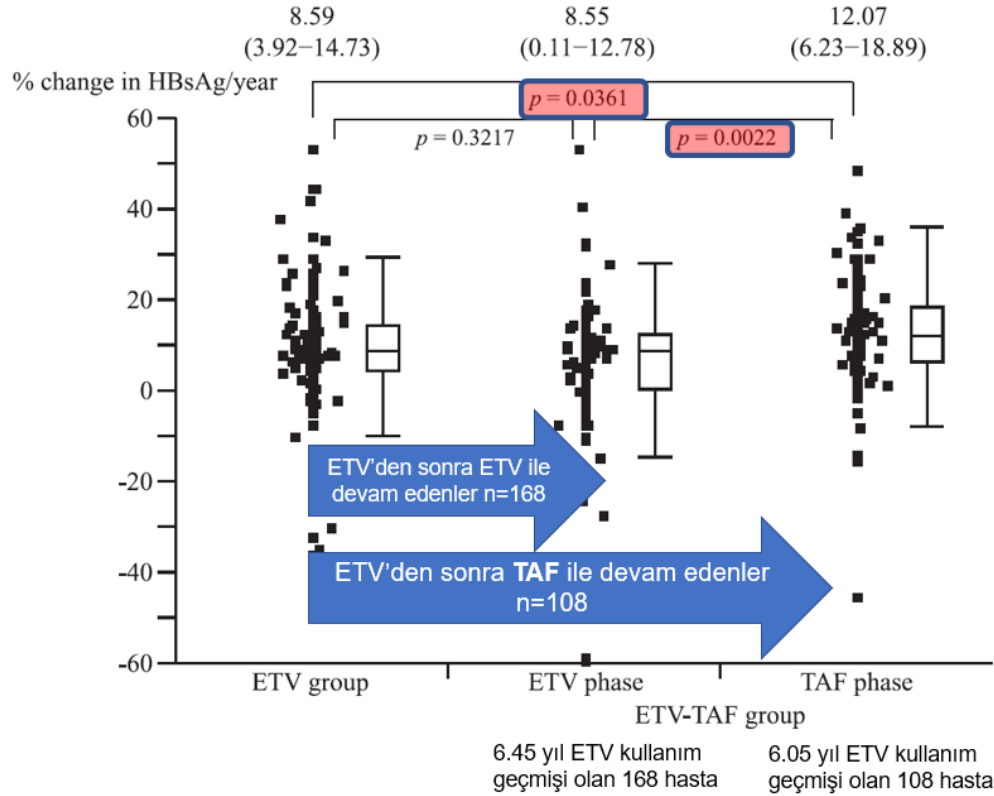
*p-değeri <0.05



Suboptimal yanıtı veya DDV'si olan NUC deneyimli hastalar için gerçek yaşamda TAF'a geçiş, iyi tolere edildi ve umut verici virolojik ve biyokimyasal yanıt oranına sahipti

ETV'den TAF'a geçilirse ne olur-2

KHB hastalarında ETV'den TAF'a geçiş öncesi ve sonrası serum HBsAg seviyelerinde azalma oranları



TAF, serum HBsAg düzeyini düşürmede, ilaca geçiş sırasındaki serum HBsAg düzeylerinden bağımsız olarak ETV'ye kıyasla üstün etkililik gösterir

HBsAg kaybı ya da serokonversiyonu için HBsAg miktarında azalma gereklidir

Table 2. Efficacy outcomes at week 96.

	HBeAg-positive patients				HBeAg-negative patients			
	TAF 25 mg (n = 581)	TDF 300 mg (n = 292)	Difference in proportions (95% CI)	p value	TAF 25 mg (n = 285)	TDF 300 mg (n = 140)	Difference in proportions (95% CI)	p value
HBV DNA <29 IU/ml	423 (73%)	218 (75%)	−2.2% (−8.3% to 3.9%)	0.47	257 (90%)	127 (91%)	−0.6% (−7.0% to 5.8%)	0.84
HBeAg loss, n/N (%) [*]	123/565 (22%)	51/285 (18%)	3.7% (−1.9% to 9.4%)	0.20	—	—	—	—
HBeAg seroconversion, n/N (%) [*]	99/565 (18%)	35/285 (12%)	5.1% (0.2% to 10.1%)	0.05	—	—	—	—
HBsAg loss, n/N (%) [†]	7/576 (1%)	4/288 (1%)	−0.1% (−2.0% to 1.8%)	0.88	1/281 (<1%)	0	0.1% (−2.5% to 2.7%)	0.72
HBsAg seroconversion, n/N (%) [†]	6/576 (1%)	0	1.1% (−0.3% to 2.4%)	0.078	1/281 (<1%)	0	0.1% (−2.5% to 2.7%)	0.72
Normalized ALT by Central Lab Normal Range, n/N (%) [‡]	405/537 (75%)	181/268 (68%)	8.0% (1.2% to 14.7%)	0.017	191/236 (81%)	86/121 (71%)	9.8% (0.2% to 19.3%)	0.038
Normalized ALT by AASLD Normal Range, n/N (%) [§]	299/572 (52%)	121/290 (42%)	10.6% (3.6% to 17.6%)	0.003	139/276 (50%)	55/138 (40%)	10.9% (0.8% to 21.0%)	0.035

AASLD, American Association for the Study of Liver Diseases; ALT, alanine aminotransferase; HBeAg, hepatitis B e antigen; HBsAg, hepatitis B surface antigen; HBV, hepatitis B virus; TAF, tenofovir alafenamide; TDF, tenofovir disoproxil fumarate.

^{*} Among patients who were seropositive for HBeAg and negative for anti-HBe at baseline.

[†] Among patients who were seropositive for HBsAg and negative for anti-HBs at baseline.

[‡] Among patients with ALT at baseline above the central lab normal range.

[§] Among patients with ALT at baseline above AASLD defined normal range.

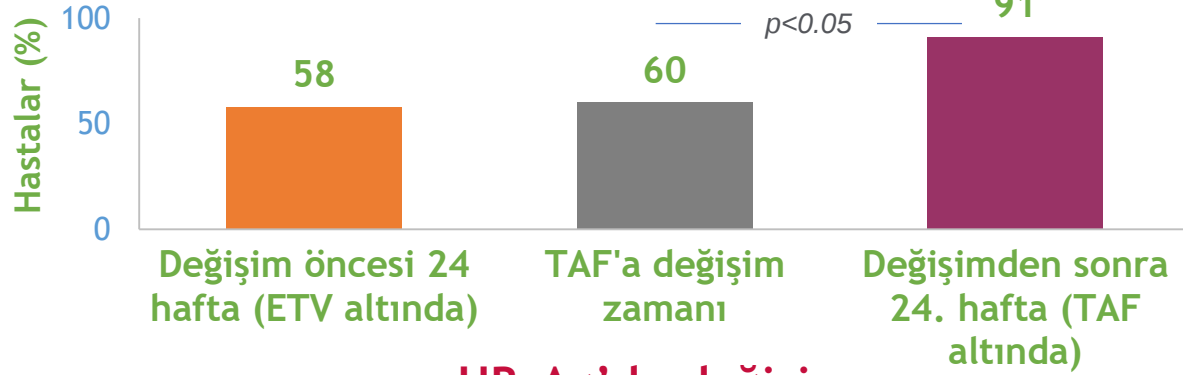
96 haftada HBeAg (+) hastalarda TAF ile HBsAg serokonversiyonu daha fazla

TAF ve ETV'nin HBsAg Düşüşü ve Viral Yanıt Üzerindeki Etkisinin Karşılaştırılması

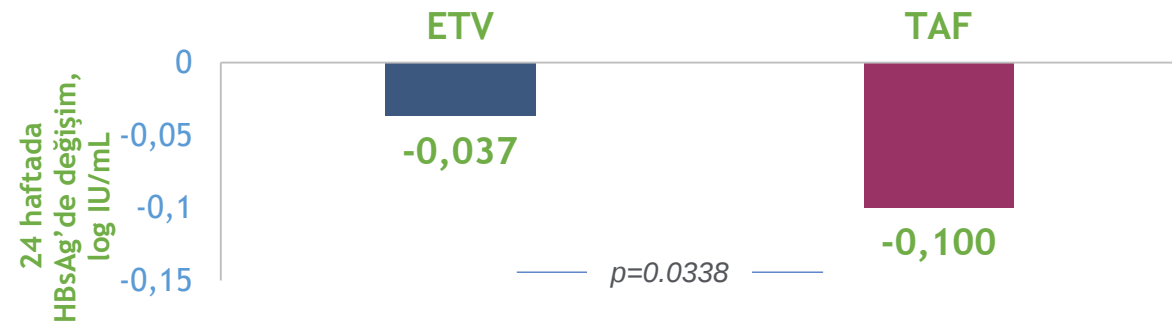
96 hafta boyunca ETV tedavisinden sonra TAF'a geçen 69 ardışık KHB hastasının gerçek yaşam verileri

Genel yanıt (n=69)

HBV DNA <20 IU/mL



HBsAg'de değişim

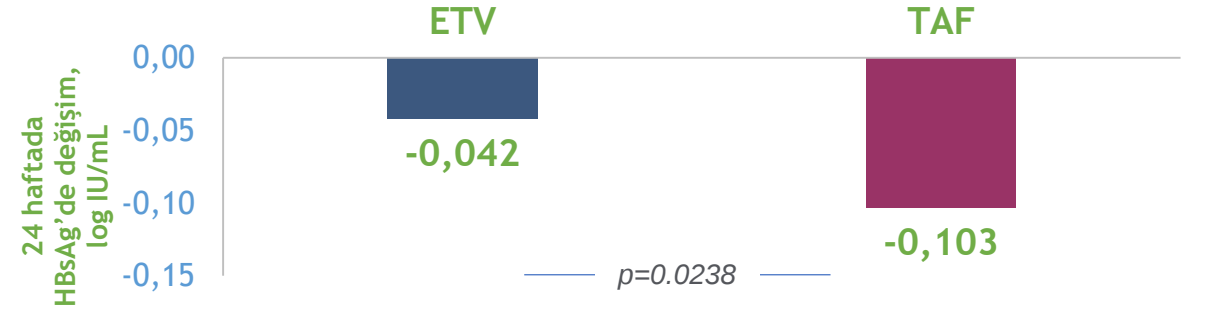


DDV'si olan hastalar (n=16)*

HBV DNA <20 IU/mL



HBsAg'de değişim



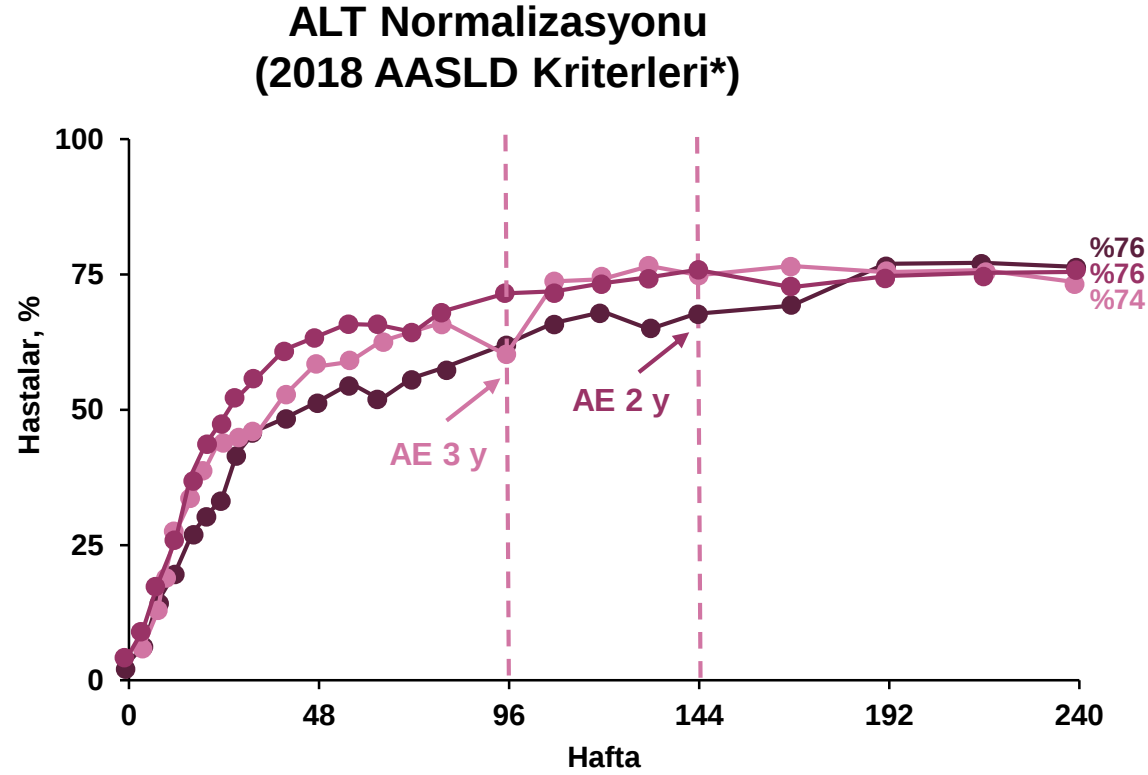
Uzun süreli ETV'den sonra TAF'a geçen KHB hastaları, düşük seviyeli viremi olan hastalarda bile virolojik ve HBsAg yanıtında önemli gelişmeler elde etti

5 Yıllık Sürede ALT Normalizasyonu

5 y TAF

2 yıl TDF → 3 yıl TAF

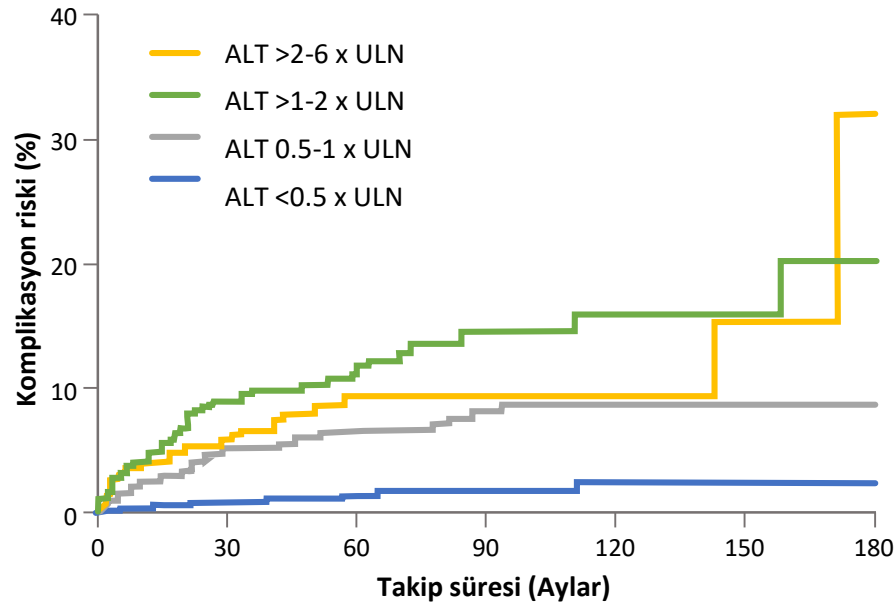
3 yıl TDF → 2 yıl TAF



TAF ile ALT normalizasyon oranları yüksektir ve TDF'ten TAF'a geçiş sonrası oranlar artmıştır

Farklı ALT seviyelerine göre komplikasyon gelişiminin kümülatif riski

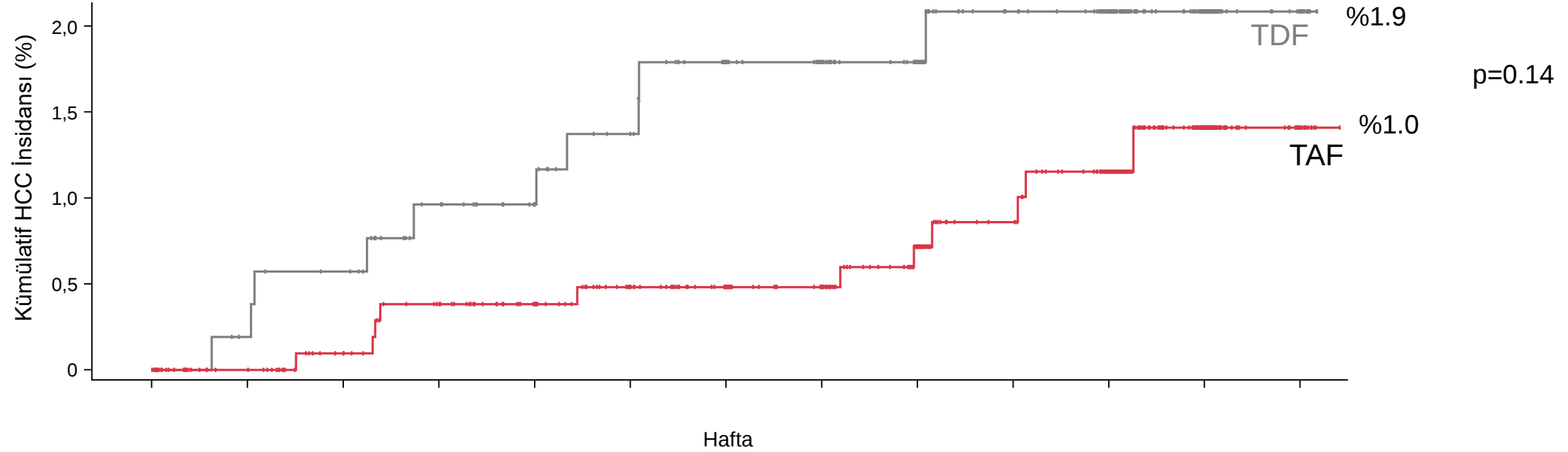
3,233 HBV hastasının ortalama 47 ay takip sonuçlarının değerlendirilmesi
(komplikasyonlar: asit, özofagus varisleri, ensefalopati ve HCC)



Hasta sayısı>							
ALT <0.5xULN	714	413	283	204	110	55	13
ALT 0.5-1xULN	1006	472	281	176	85	44	12
ALT >1-2xULN	737	284	147	75	40	21	4
ALT >2-6xULN	479	230	113	63	35	17	3

ALT seviyeleri
Normalin üst limitinden 1-2 kat fazla olan
hastalar, komplikasyon geliřtirmede en
yüksek riski olanlardır

TAF veya TDF tedavisiyle düşük HCC oranları

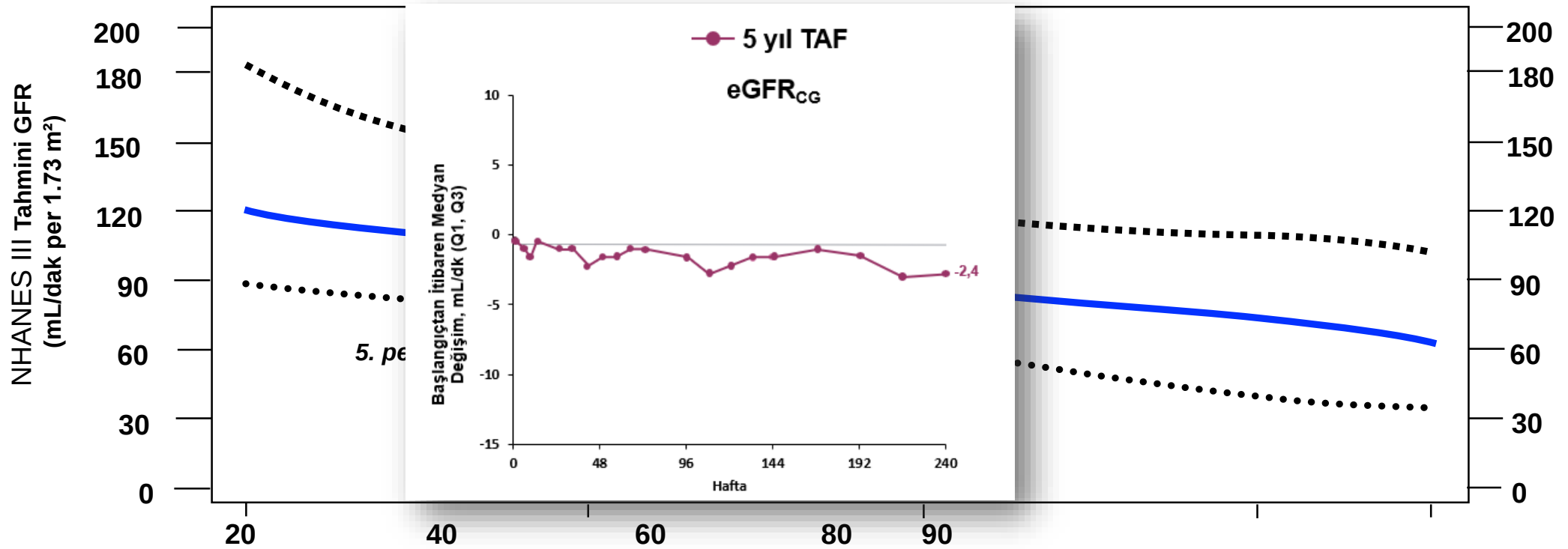


	TAF, n=1093	TDF, n=539	Toplam, N=1632
HCC vakaları, n (%) [*]	11 (1.0)	10 (1.9)	21 (1.3)
Çift kör fazı, n (%)	5 (0.5)	6 (1.1)	11 (0.7)
Açık etiketli TAF fazı, n (%)	6 (0.5)	4 (0.7) [†]	10 (0.6)
HCC başlangıcına kadar geçen medyan süre, hafta (Q1, Q3) [‡]	173 (56, 217)	81 (26, 122)	104 (55, 191)

5 yıllık antiviral tedavi sonuçlarında kümülatif insidans TAF vs TDF arasında farklı değildir

Fizyolojik Renal fonksiyon

- Yaşlanma ile beraber GFR'de **yıllık 0.4 – 1.0 mL/dak/1.73 m² azalma** olur.
- 40 yaşından sonra **her 10 senede GFR'de ortalama 8.0 ml/dak/1.73 m² azalma** olur



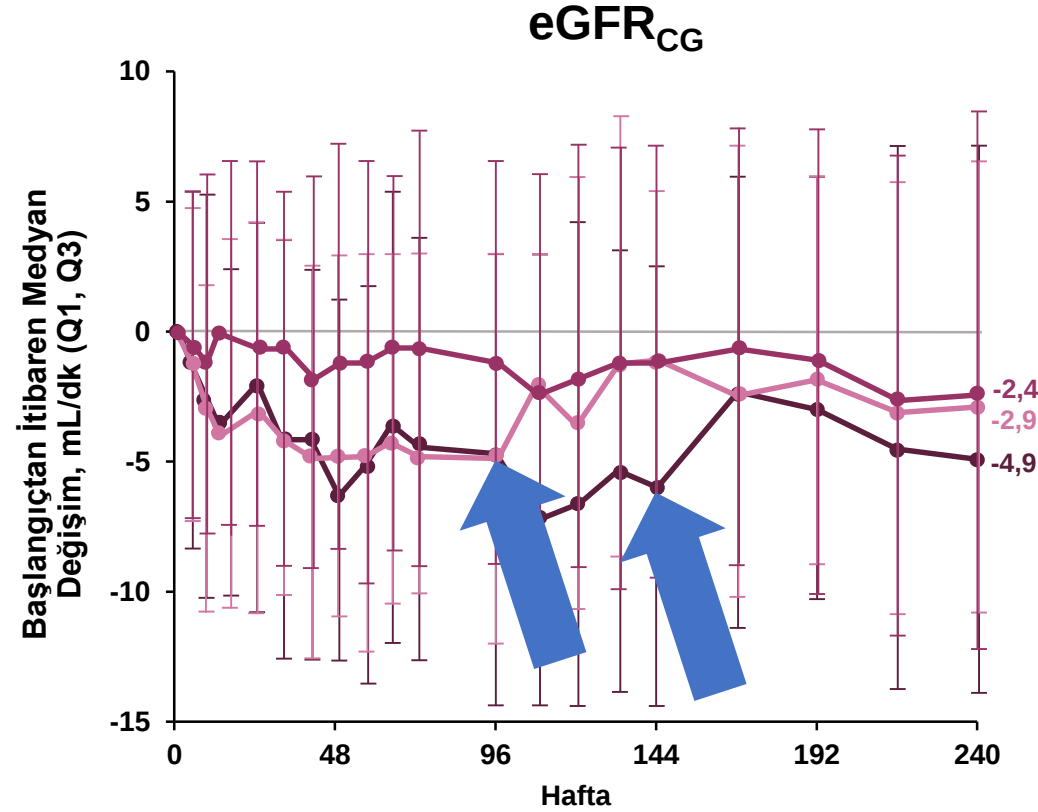
5 yıldır aralıksız TAF kullanan hastalarda böbrek fonksiyonlarında korunma

5 Yıllık Sürede Renal Parametrelerdeki Değişimler

—●— 5 yıl TAF

—●— 2 yıl TDF → 3 yıl TAF

—●— 3 yıl TDF → 2 yıl TAF



**eGFR_{CG}'da en az etkilenme 5 yıldır aralıksız TAF kullanan hastalarda görülmüştür;
TDF'ten TAF'a geçiş sonrası böbrek fonksiyonlarında düzelme olmuştur**

Böbrek yetmezliği durumlarında ETV ve TDF doz modifikasyonu

Baraclude KUB

Kreatinin klirensi (ml/dk)	Daha önce NA kullanmamış hastalar	Lamivudin dirençli hastalar / dekompanse karaciğer hastalığı
≥50	Günde bir kere 0,5 mg	Günde bir kere 1 mg
30-49	48 saatte bir kere 0,5 mg	Günde bir kere 0,5 mg
10-29	72 saatte bir kere 0,5 mg	48 saatte bir kere 0,5 mg
<10 (HD veya CAPD)	5-7 günde bir kere 0,5 mg	72 saatte bir kere 0,5 mg

Viread KUB

Kreatinin klirensi (ml/dk)	Naive ya da tedavi deneyimli
≥50	Günde bir kere 245 mg
30-49	48 saatte bir kere 245 mg
<30 ve hemodiyaliz	Önerilmez Kullanılacaksa <30 ml/dak haftada iki kez Hemodiyaliz 7 günde bir doz

Baraclude 2022 KUB: Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlanması önerilir. Önerilen doz değişiklikleri sınırlı verilerin ekstrapolasyonuna dayanmaktadır ve güvenlilikleri ve etkililikleri klinik olarak değerlendirilmemiştir. Bu nedenle, virolojik yanıt yakından takip edilmelidir.

TAF ile >15 ml/dk ve hemodiyaliz hastalarında doz modifikasyonu gerekli değildir

VEMLIDY KUB

Kreatinin klirensi (ml/dk)	Naive ya da tedavi deneyimli
≥50	Günde bir kere 25 mg
30-49	Günde bir kere 25 mg
<30 ve Hemodiyaliz	Günde bir kere 25 mg

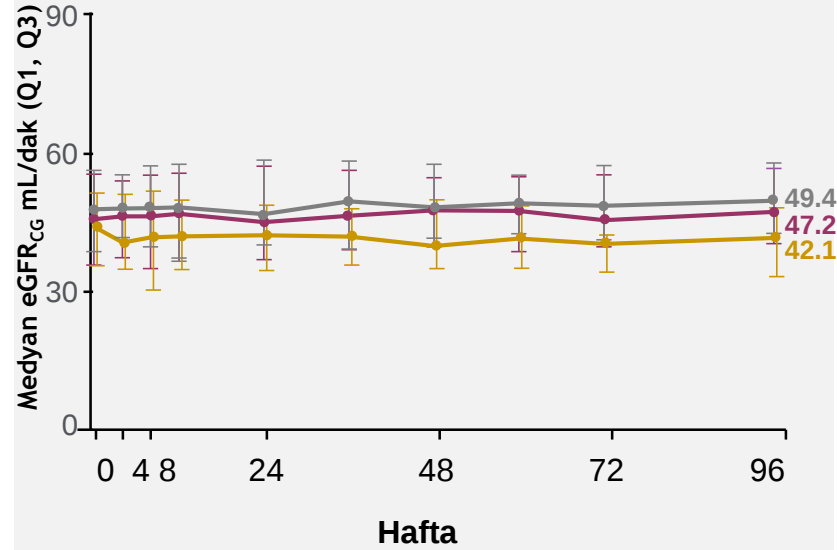
eGFR ≥15ml/dak olan yetişkinler veya CrCl < 15 ml/dak olan ve hemodiyalize giren hastalarda VEMLIDY için doz ayarlaması gerekli değildir. Hemodiyaliz günlerinde, VEMLIDY hemodiyaliz tedavisinin tamamlanmasından sonra uygulanmalıdır. Hemodiyaliz almayan ve kreatinin klirensi < 15 ml/dak olan hastalar için hiçbir doz önerisi bulunmamaktadır.

Özel KHB Hasta Popülasyonlarında Renal Parametreler

4035 çalışması: Renal Yetmezlik Kohortu*

Başlangıçtan 96. haftaya kadar olan değişiklik

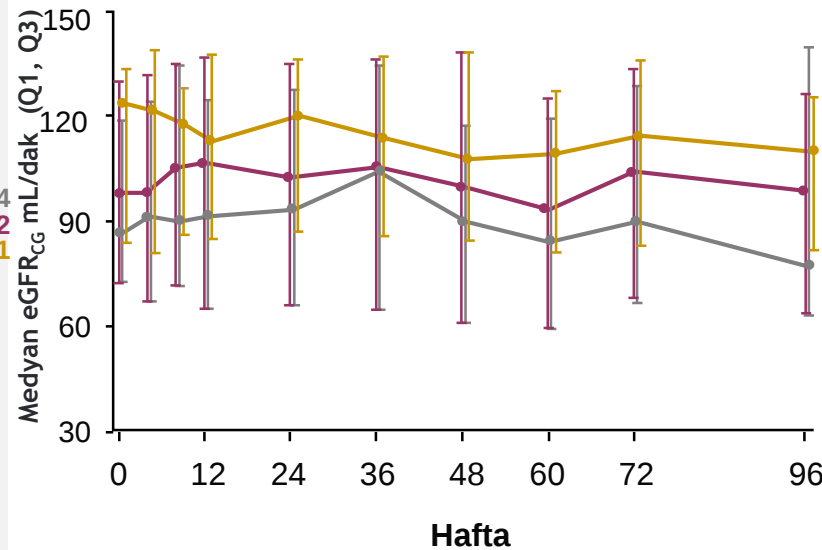
- TAF: tüm orta-şiddetli (n=78)
- TAF: Öncesinde TDF kullanmış (n=56)
- TAF: Öncesinde başka OAV kullanmış (n=22)



4035 Çalışması: Hepatik Yetmezlik Kohortu

Başlangıçtan 96. haftaya kadar olan değişiklik

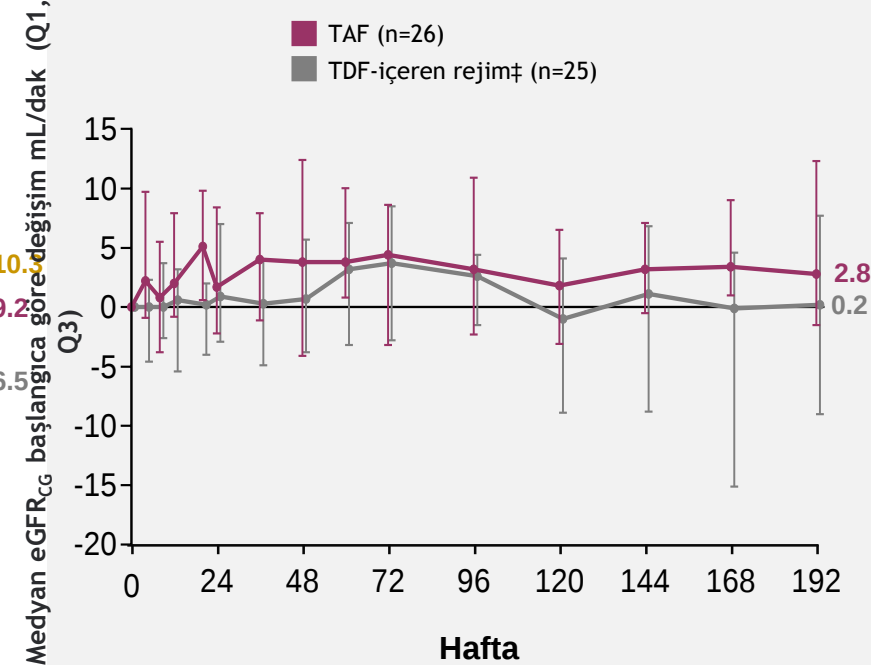
- TAF: tüm hastalar (n=93)
- TAF: Öncesinde TDF kullanmış (n=57)
- TAF: Öncesinde başka OAV kullanmış (n=36)



Study 3912: Post-Liver Transplantation with CKD

Başlangıçtan 192. haftaya kadar olan değişiklik

- TAF (n=26)
- TDF-içeren rejim† (n=25)



TAF ile eGFR_{CG}'de minimum düşüş meydana geldi; eGFR_{CG}'deki gelişmelerle gösterildiği gibi, böbrek fonksiyonu genellikle TDF'den TAF'a geçildikten sonra düzeldi

TAF'ın klinikteki etkisi

Received: 7 January 2021 | Accepted: 26 February 2021

DOI: 10.1111/jvh.13500

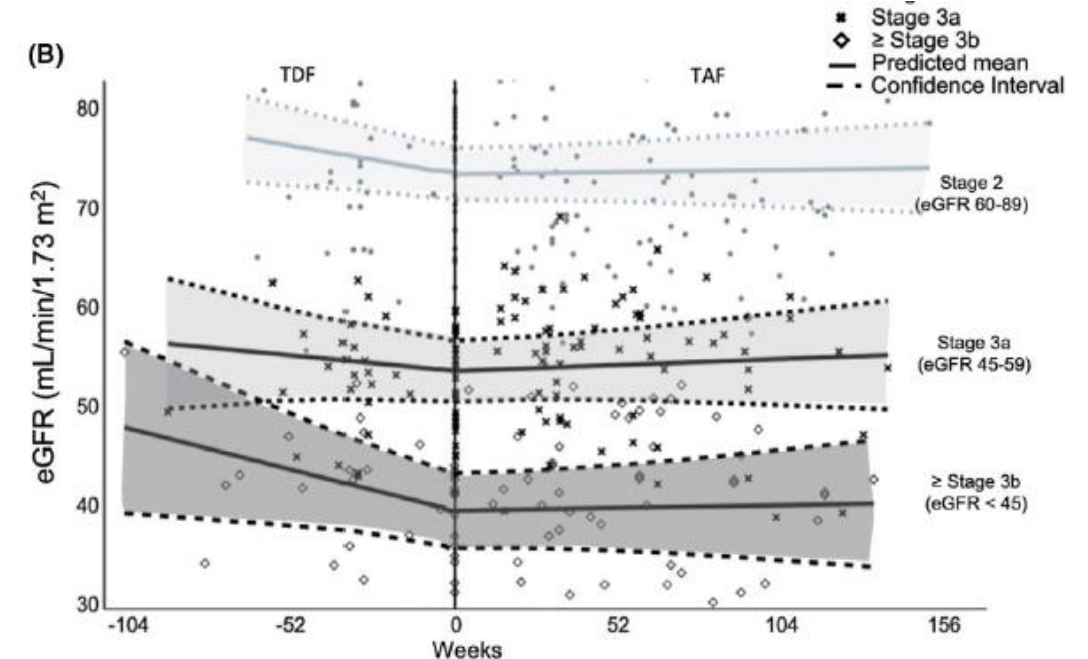
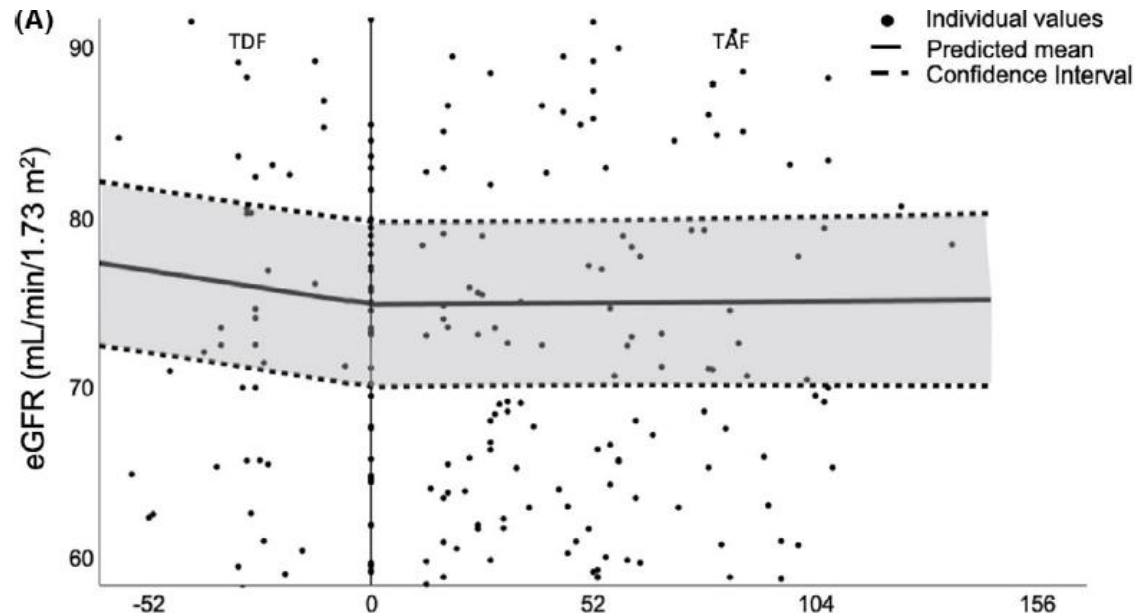
ORIGINAL ARTICLE

JOURNAL OF VIRAL HEPATITIS
JVH

WILEY

Effectiveness and Renal Safety of Tenofovir Alafenamide Fumarate among Chronic Hepatitis B Patients: Real-World Study

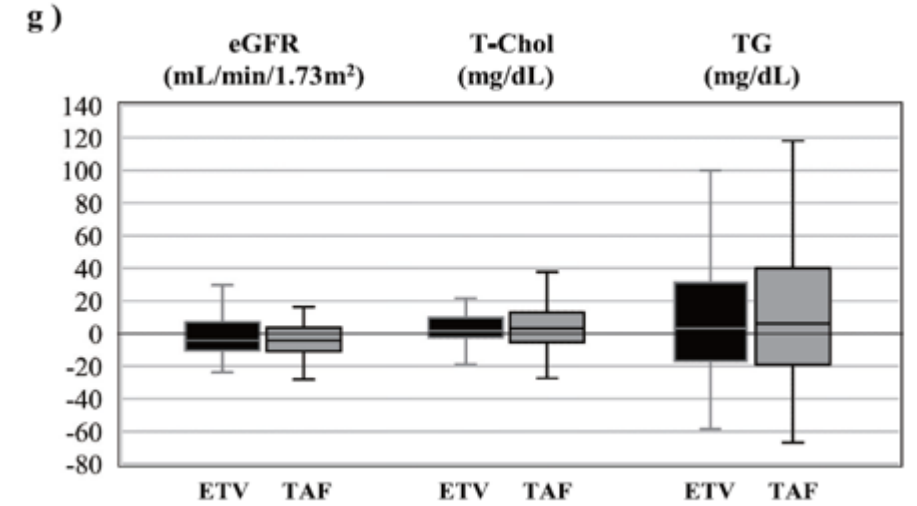
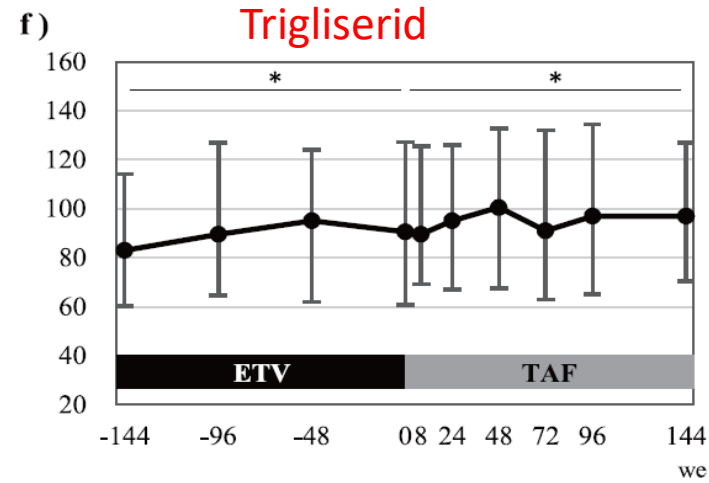
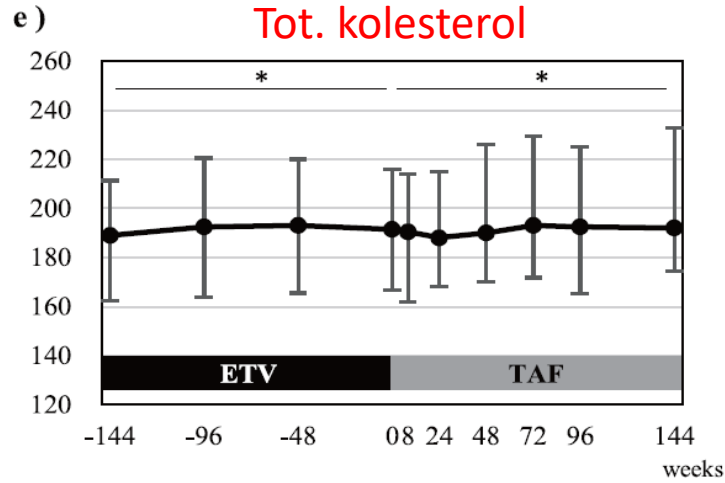
Mina S. Farag¹ | Scott Fung¹ | Edward Tam² | Karen Doucette³ | Alexander Wong⁴ | Alnoor Ramji⁵ | Brian Conway⁶ | Curtis Cooper⁷ | Keith Tsoi⁸ | Philip Wong⁹ | Giada Sebastiani⁹ | Mayur Brahmania¹⁰ | Sarah Haylock-Jacobs¹¹ | Carla S. Coffin¹¹ | Bettina E. Hansen^{1,12} | Harry L.A. Janssen¹



Kanada'dan TAF Gerçek Yaşam Verisi
176 hasta

Her renal fonksiyon aşamasında güvenli koruma

ETV'den TAF'a geçilirse ne olur- 3



ETV'den sonra TAF'a geçişin ardından eGFR ve lipid parametrelerinde değişiklik yok