



# Viruslu B hepatitinin müasir müalicəsi

*Gülnarə Ağayeva, PhD*

*3 Türkiyə- Azərbaycan Ortak Hepatoloji Kursu*

*29-30 Sentyabr*

*İstanbul*

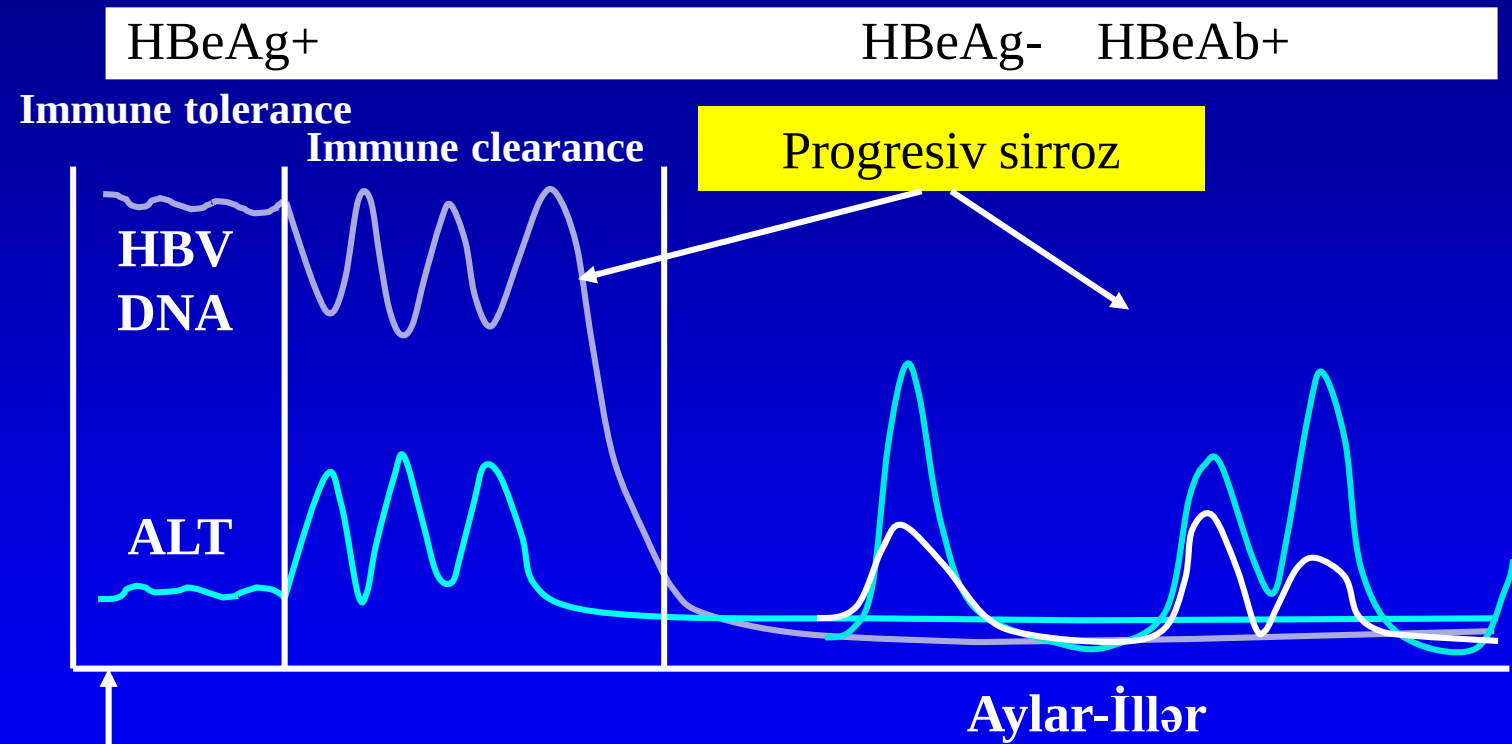
*2017*



# Müalicənin məqsədləri

- HBV-ın bədənəndən eradikasiyası deyil, yaratdığı qaraciyər çatışmamazlığı və ya HSK kimi fəsadların yaranmasının qarşısı alınması.

# HBeAg-nin itməsindən sonra nə baş verir?



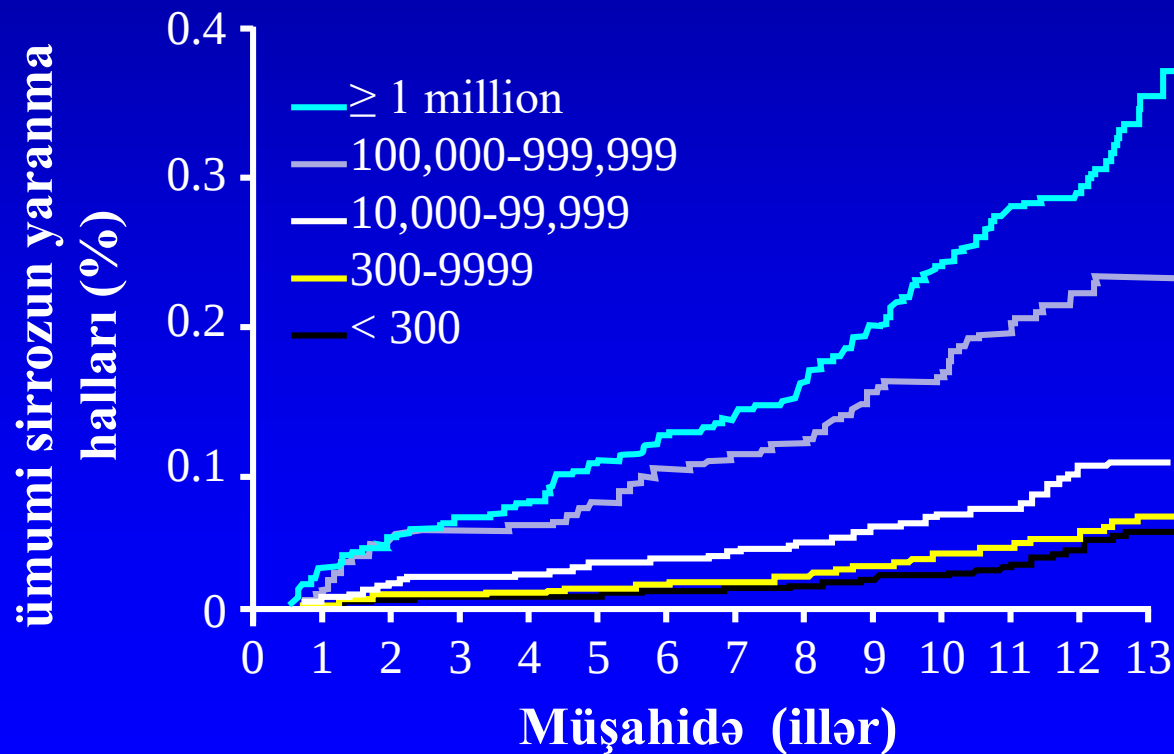
Sirrozun yaranması HBV infeksiyasında HCV-dəki infeksiyadan daha çox müşahidə olunan haldır

# REVEAL: HBV DNT miqdarı və sirrozun yaranma riski

- Tayvanda uzun müddətli (müşahidə: 11.4 il) HBsAg-pozitiv, müalicə almayan xəstələrdə sirrozun və HSK yaranma riskinin araşdırılması

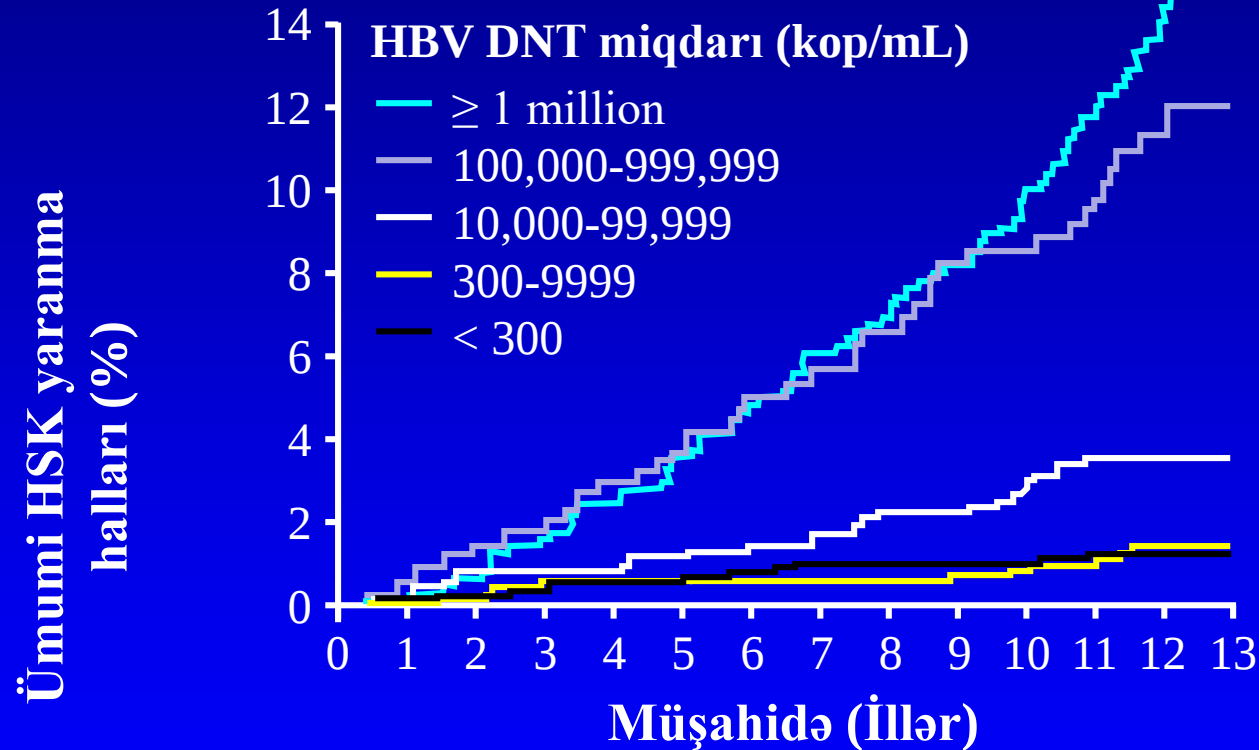
məqsədilə aparılmış tədqiqat (N = 3582)

HBV DNT miqdarı (kop/mL)



# REVEAL: HBV DNT miqdarı və HSK yaranma riski

- REVEAL tədqiqatındakı xəstələrdə (N = 3653)



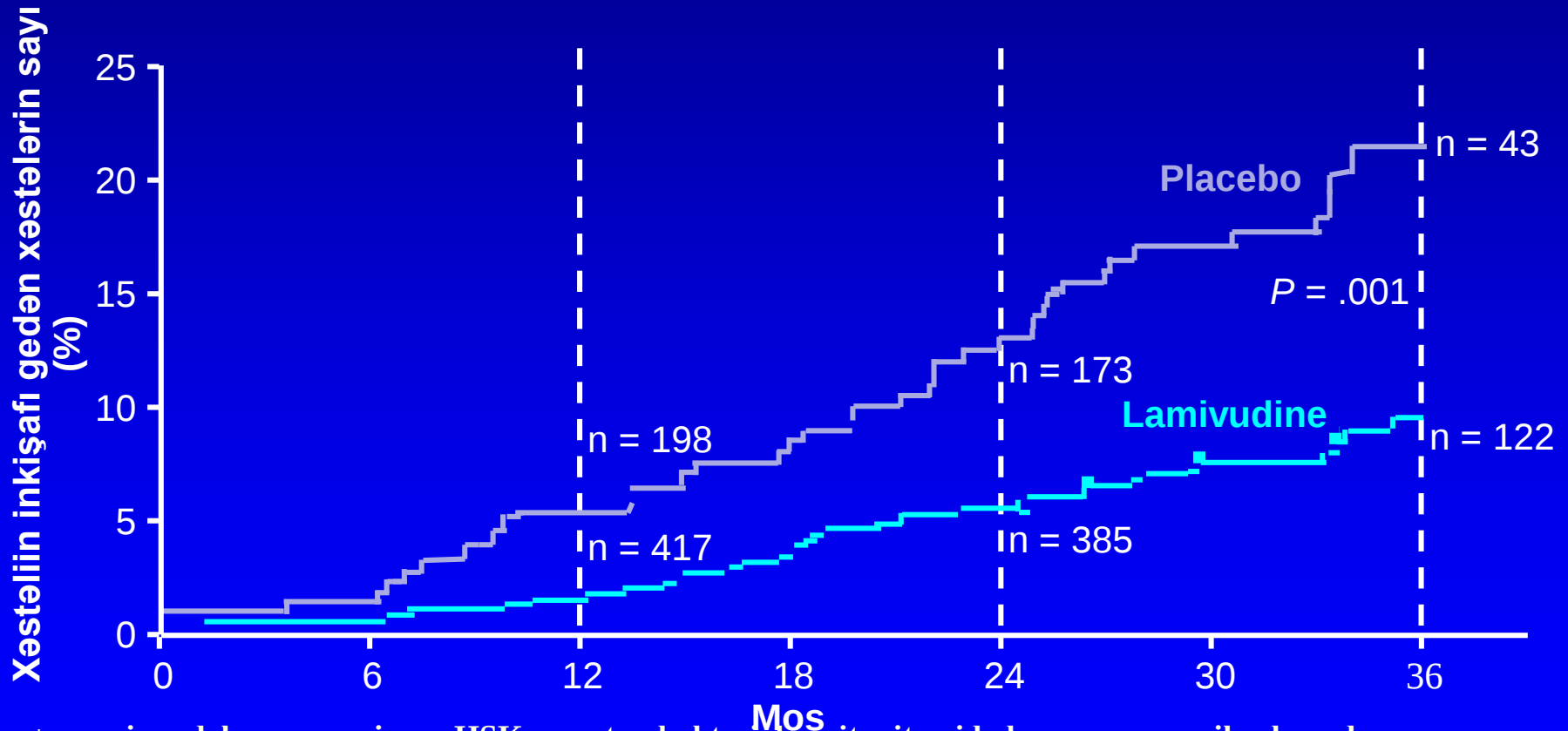
- DNT miqdarının artması ilə HSK yaranma halları artır ( $P < .001$ )
- HSK yaranması sirrozun mövcudluğundan asılı deyil

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

# HBV müalicəsi

## xəstəliyin, dekompensasiyasının yaranması da daxil olaraq, inkişafını zəiflədir

- Xroniki HBV-li sirrozlu (F4) xəstələrdə (N = 651) HBeAg serokonversiyası və ya xəstəliyin inkişafına\* qədər aparılan müşahidə



\*qaraciyər dekompensasiyası, HSK, spontan bakterial peritonit, qida borusunun varikozlarından qanaxma və ya qaraciyərlə bağlı ölüm.

Liaw YF, et al. N Engl J Med. 2004;351:1521-1531.

# Fibrozun inkişafı ilə bağlı risk faktorları:

- **Sahib:**
  - **Kişi cinsi**
  - **Yaşın artması**
  - **Metabolik sindrom**
  - **Spirтли içkilərə aludəçilik**
  - **Koinfeksiyalar**
    - **HCV, HDV, HIV**
- **Virus:**
  - **HBV DNT miqdarı (immun tolerant dövrədən başqa)**
  - **HBeAg pozitiv**
  - **HBV genotip (?)**
    - **C > B > A/D**

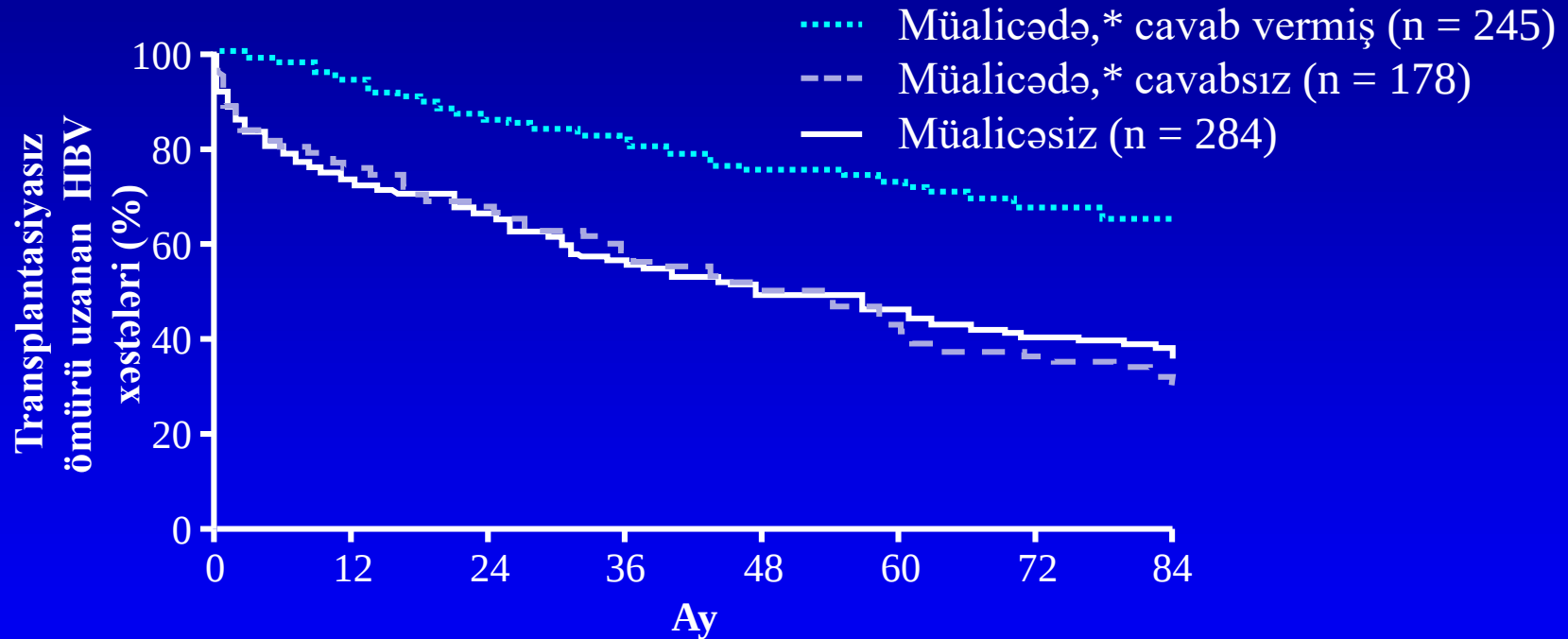
# REVEAL: HSK risk faktorları

| Faktor               | Adjusted HR | 95% CI          | P Value          |
|----------------------|-------------|-----------------|------------------|
| <b>Kişi cinsi</b>    | 2.1         | 1.3-3.3         | .03              |
| <b>Yaş (hər ilə)</b> | 1.09        | 1.07-1.11       | < .001           |
| <b>HBeAg pozitiv</b> | 2.6         | 1.6-4.2         | < .001           |
| <b>Sirrozo</b>       | <b>9.1</b>  | <b>5.9-13.9</b> | <b>&lt; .001</b> |
| HBV DNT (kop/mL)     |             |                 |                  |
| ▪ < 300              | 1.0         | Ref             | < .001*          |
| ▪ 300-9999           | 1.1         | 0.5-2.3         | .86              |
| ▪ 10,000-99,999      | 2.3         | 1.1-4.9         | .02              |
| ▪ 100,000-999,999    | 6.6         | 3.3-13.1        | < .001           |
| ▪ ≥ 1,000,000        | 6.1         | 2.9-12.7        | < .001           |

\*P value for trend.

# HBV müalicəsi qaraciyər transplantasiyasına ehtiyacı azaldır

- dekompensə olunmuş sirrozun ilkin fəsadlı HBV xəstələri (N = 707)



Antiviral müalicə transplantasiyasız xəstələrdə xəyatlarını 5 ildən artıq uzadır  
( $P = .0098$ )

\*Əsasən Lamivudin ilə (n = 203) ya Entekavir ilə (n = 198) müalicə aparılıb.

Jang JW, et al. Hepatology. 2015;61:1809-1820.

# Müalicənin təyin olunma qaydaları

## • AASLD

(Terrault 2015)

- Normal ALT və HBV DNT > 1000 000 BV/ml, yaş > 40 və qaraciyər biopsiyasında ifadəli fibroz
- HBeAg (+), HBV DNT > 20 000 BV/ml + ALT < 2N + biopsiyada ifadəli fibroz
- HBeAg (+), HBV DNT > 20 000 BV/ml + ALT > 2N
- HBeAg (-), HBV DNT > 2 000 BV/ml + ALT > 2N
- Qaraciyər sirrozu + HBV DNT > 2 000 BV/ml

**Biopsiyanın təyini:** - HBeAg (+), HBV DNT > 20 000 BV/ml + ALT > 2N

- HBeAg (+), HBV DNT > 20 000 BV/ml + ALT > 2N + yaş > 40 və ya ailədə HSK hallarının olması
- HBeAg (+), HBV DNT > 2 000 - 20 000 BV/ml + ALT 1-2N

# Müalicənin təyin olunma qaydaları

## • APASL

(Sarin 2016)

- Bütün xəstələr: aşkar olunan HBV DNT+ müəlm və ya ağır iltihab və ya ifadəli fibroz
- HBeAg (+), HBV DNT > 20 000 BV/ml+ALT > 2N
- HBeAg (- ), HBV DNT > 2 000 BV/ml+ALT > 2N
- Qaraciyər sirrozu+ HBV DNT > 2 000 BV/ml  
(ALT səviyyəsindən asılı olmayaraq)
- Dekompensə olunmuş qaraciyər sirrozu

# Müalicənin təyin olunma qaydaları

- **EASL**

(EASL 2012)

- HBV DNT > 2 000 BV/ml+ müəlm və ya ağır iltihab ALT > N
- HBV DNT > 20 000 BV/ml+ALT > 2N histoloji müayinəsiz

- **Belgiya**

(Colle 2007)

- HBV DNT > 20 000 BV/ml+ALT > 2N + müəlm və ya ağır iltihab
- HBeAg (-), HBV DNT > 2 000 BV/ml + ALT > N

- **Danimarka**

(Buster 2008)

- HBeAg (+) və HBeAg (-), HBV DNT > 20 000 BV/ml+ALT > 2N
- HBeAg (-),HBV DNT > 2 000 BV/ml – 20 000 BV/ml+ALT > 2N

- **Almaniya**

(Cornberg 2011)

- HBV DNT > 2 000 BV/ml+ minimal iltihab və ya zəif fibroz və ya ALT > N

- **Türkiyə**

(Akarca 2008)

- HBV DNT > 2 000 BV/ml+ histoloji fibroz > 2
- HBV DNT > 20 000 BV/ml+ ALT > 2N + hər bir histoloji dəyişiklik

# Müalicənin sonu.

**HBeAg pozitiv**



**Seroconversiya  
HBeAg-/anti HBe+**



**Serokonversiyadan  
6-12 ay sonra  
müalicənin  
dayandırılması**



**Seroconversiyasız**



**Müalicənin davamı**

**HBeAg neqativ**



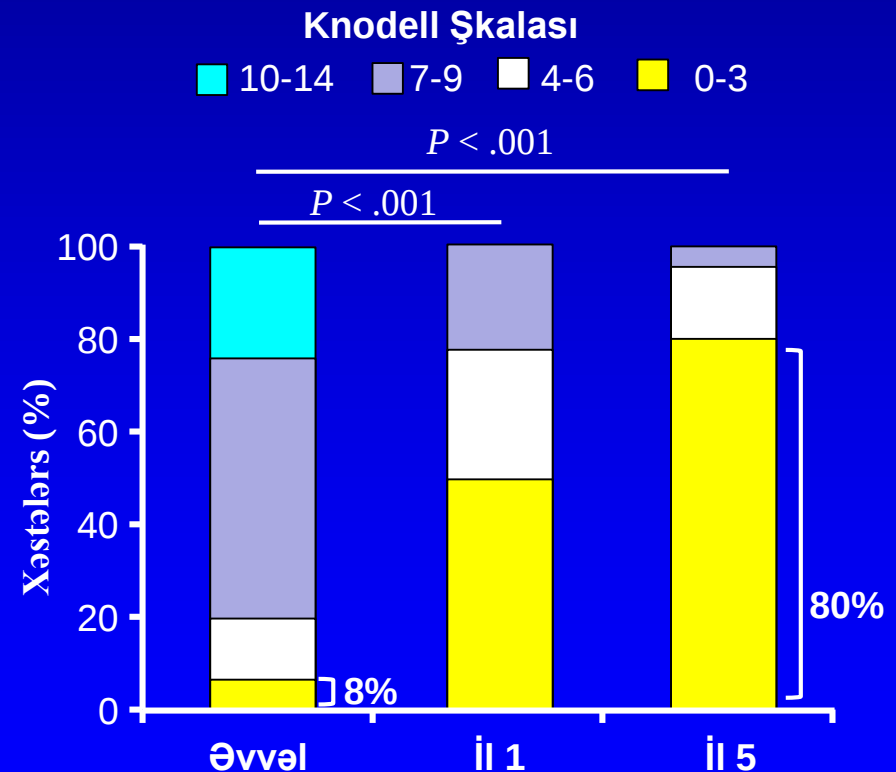
**Uzun müddətli  
müalicə**

# HBV müalicəsinin dayandırmasına əsas olan göstəricilər hələ də ideal deyil.

- Fəsadların gec yaranması –dayandırma göstərici kimi çətin istifadə olunar
- Ona görə də surroqat göstəricilər istifadə olunur:
  - Biokimyəvi
    - ALT-nın normallaşması
  - Seroloji:
    - HBeAg pozitiv xəstələrdə HBeAg itməsi və ya serokonversiyası
      - İdeal nəticə -HBsAg itməsi və ya serokonversiyası
  - Virusoloji
  - Histoloji

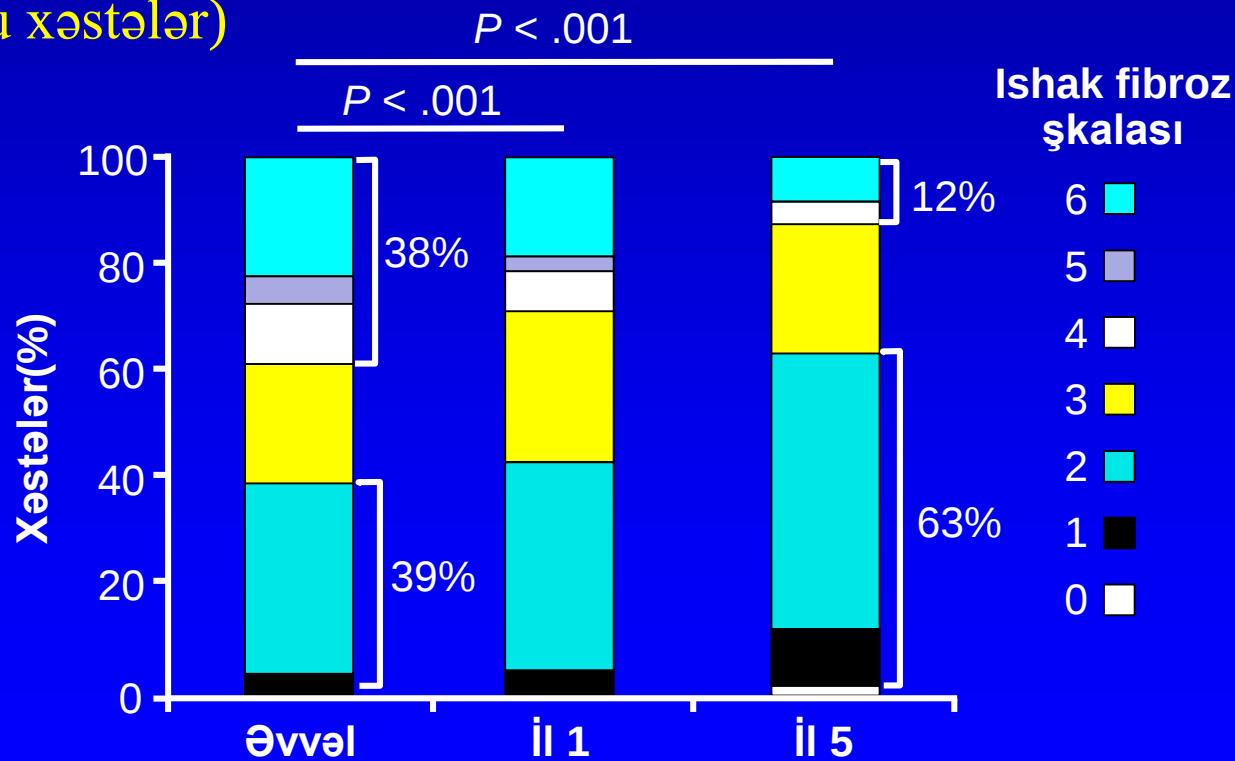
# HBV xəstələrdə uzun müddətli TDF müalicəsi: iltihabın aradan götürülməsi

- Xroniki HBV infeksiyasılı xəstələrin TDF- lə müalicəsinin nəticələri (N = 585)
  - İltihabın 5 ilə aradan götürülməsi (n = 348 aparılan biopsiyalar)<sup>[2]</sup>



# HBV infeksiyasılı xəstələrdə TDF ilə uzun müddətli müalicə : Fibrosun, Sirrosun reqressiyası:

- Ümumiyyətlə 5 ilə 51% xəstələrdə fibrozun aradan götürülməsi(176/348 biopsiyalı xəstələr)
- 5 ilə 74% xəstələrdə sirrozun aradan götürülməsi(71/96 əvvəlki sirrozlu xəstələr)

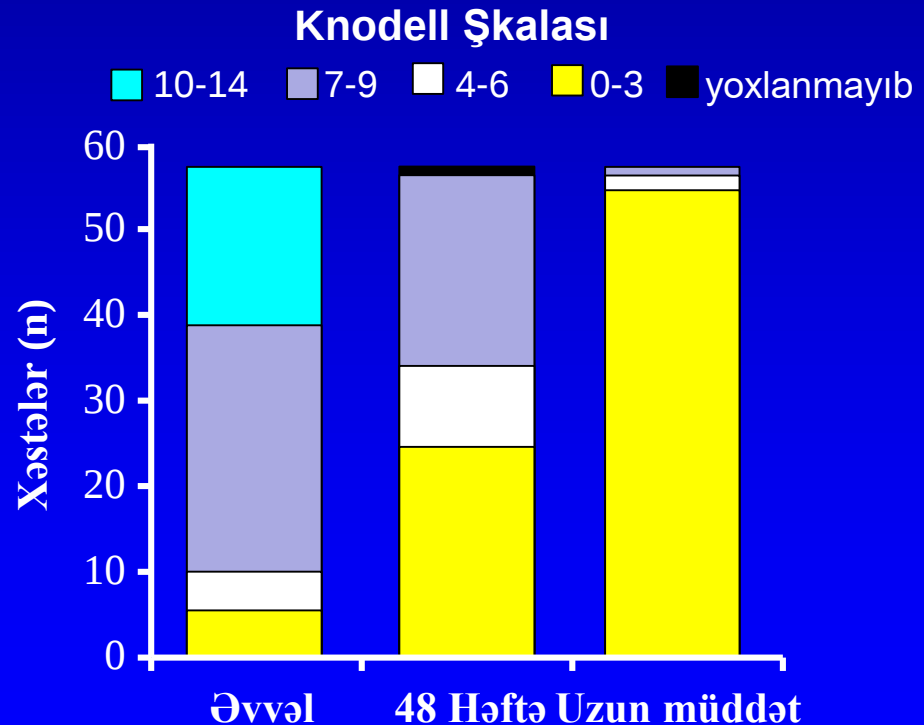


# HBV infeksiyalı xəstələrdə uzun müddətli Entecavir ilə müalicə: İltihabın aradan götürülməsi



- HBV xəstələrində biopsiya ilə təsdiq olunmuş histoloji və virusoloji yaxşılaşma (N = 69)  $\geq 3$ -il entecavir ilə müalicə
- Entecavir ilə müalicənin orta müddəti : 6 il (3-7)

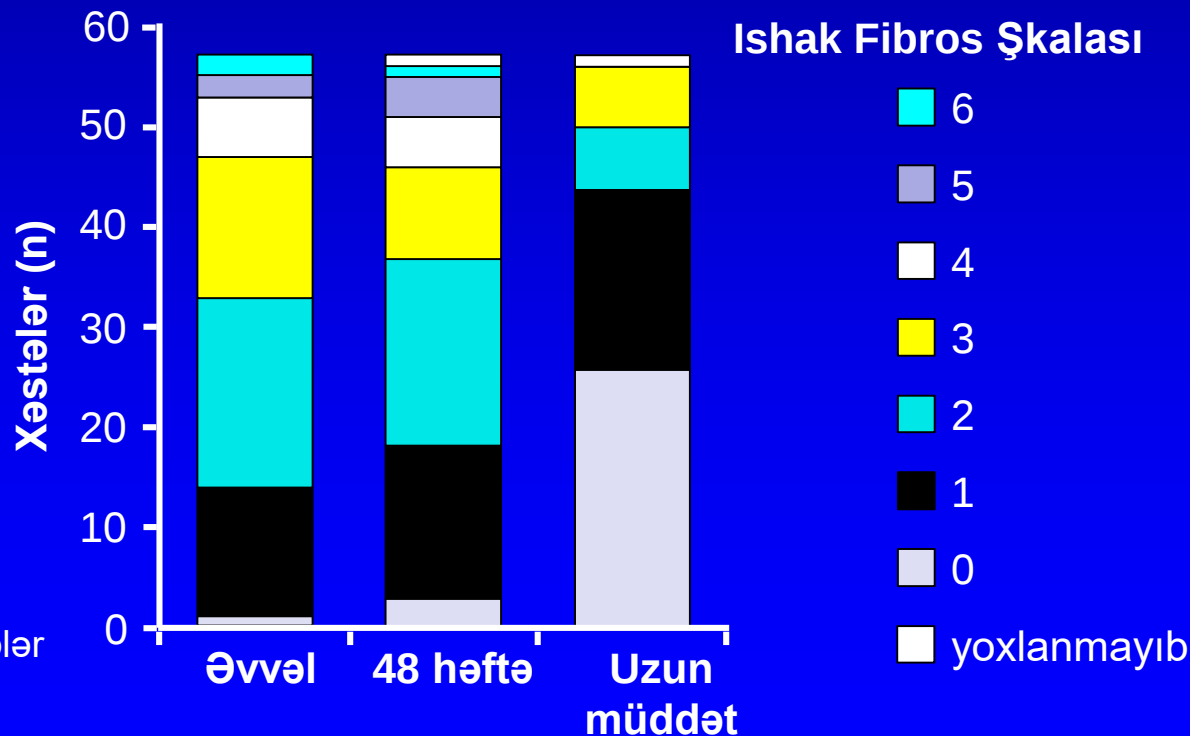
| Parametrlər, % (n/N)                    | Nəticə      |
|-----------------------------------------|-------------|
| ALT $\leq 1$ x normanın yuxarı sərhəddi | 86 (49/57)  |
| HBV DNA < 300 kop/mL                    | 100 (57/57) |
| HBeAg itməsi                            | 55 (22/40)  |
| HBe serokonversiyası                    | 33 (13/40)  |
| HBsAg itməsi                            | 0 (0/56)    |



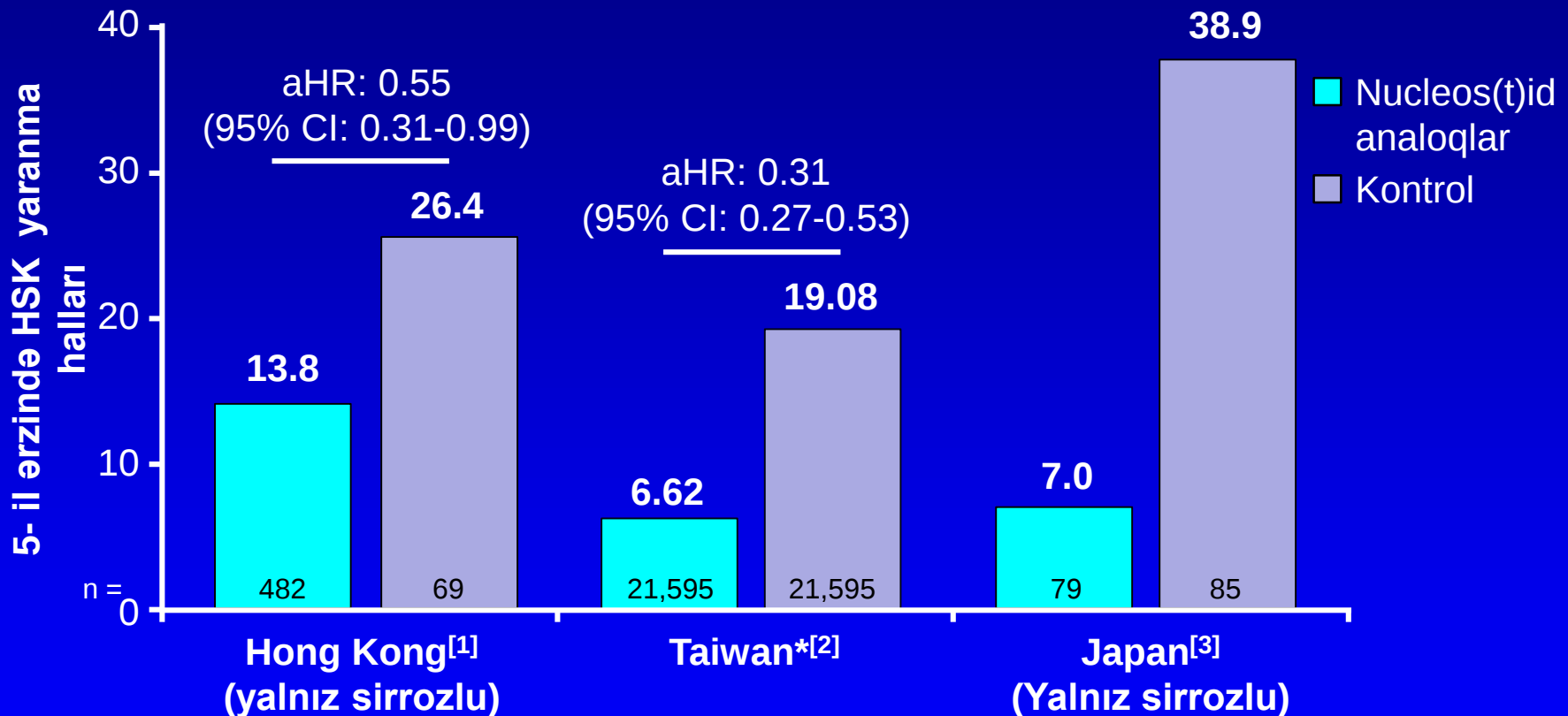
# HBV infeksiyasılı xəstələrdə Entekavir ilə uzun müddətli müalicə : Fibrosun, Sirrosun reqressiyası:



- Fibrozun reqressiyası: ( $\geq 1$ -Ishak şkalası ilə düşməsi) 88% xəstələrdə(50/57 biopsiya olunmuş və əvvəlki Knodell şkalası ilə  $\geq 2$  xəstələrdən)
- 4/10 xəstədə əvvəlki sirrozun aradan götürülməsi (Ishak şkalası ilə orta enməsi : 3 rəqəm)



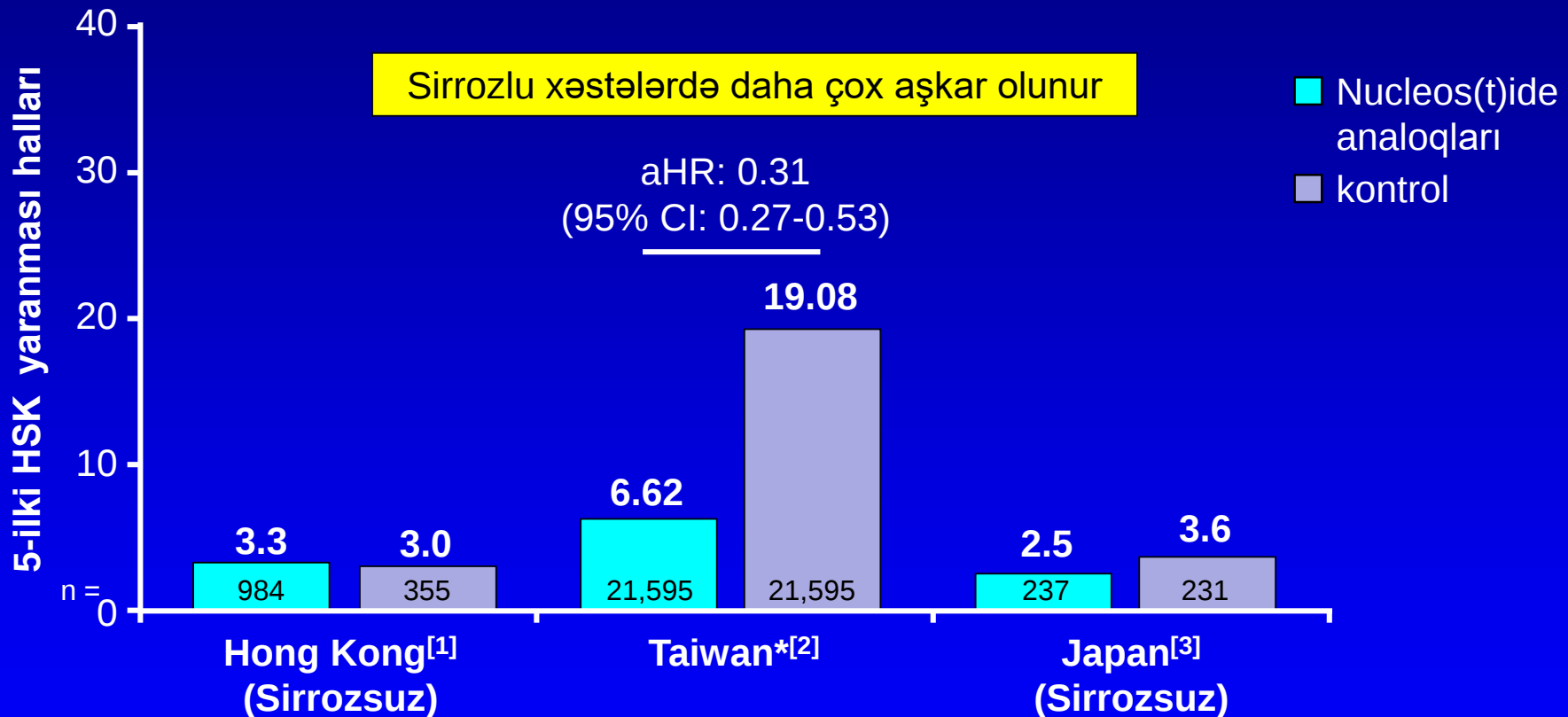
# HBV xəstələrdə HSK-ın yaranması



\*Yaranma tezliyi həm sirrozlu (13.6% əvvəlcədən sirrozlu xəstələr) həm sirrozsuz xəstələrdə.

1. Wong GL, et al. Hepatology. 2013;5:1537-1547.
2. Wu CY, et al. Gastroenterology. 2014;147:143-151.
3. Hosaka T, et al. Hepatology. 2013;58:98-107.

# Xroniki HBV sirrozsuz xəstələrdə HSK-ın yaranması

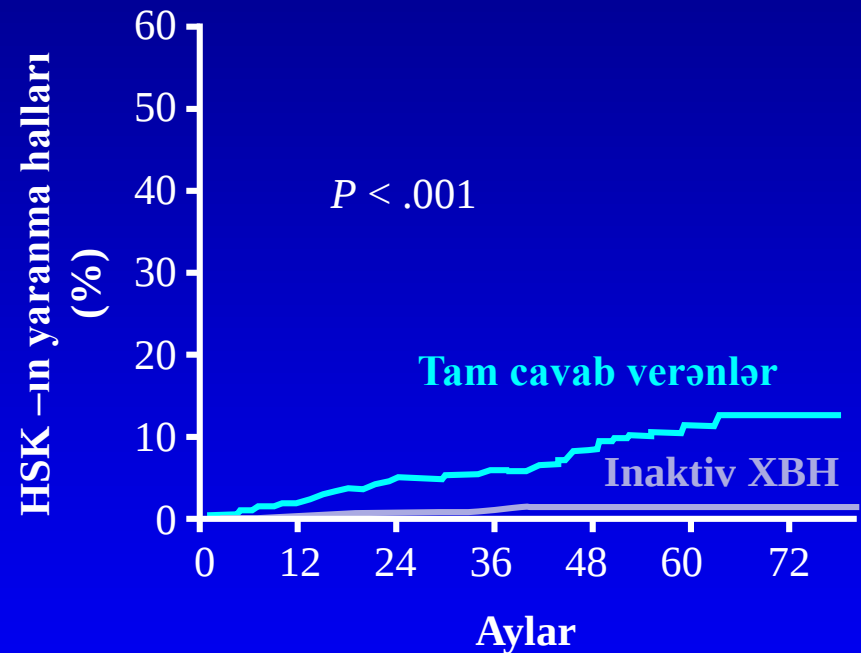


\* Yaranma tezliyi həm sirrozlu (13.6% əvvəlcədən sirrozlu xəstələr) həm sirrozsuz xəstələrdə.

1. Wong GL, et al. Hepatology. 2013;5:1537-1547.
2. Wu CY, et al. Gastroenterology. 2014;147:143-151.
3. Hosaka T, et al. Hepatology. 2013;58:98-107.

# HBV Suppressiyası xəstəliyin qeyri-aktiv olması ilə eynidirmi?

- Oral nucleos(t)id analoglarla müalicə alan HBV xəstələr (n = 1378) və qeyri-aktiv xroniki HBeAg-negativ xəstələrin retrospektiv tədqiqatı (n = 1014)
  - nucleos(t)id analogları alan xəstə davamlı virusoloji supressiyalı və supressiyasız qruplara bölünmüşdü (tam və hissəvi responderlər)

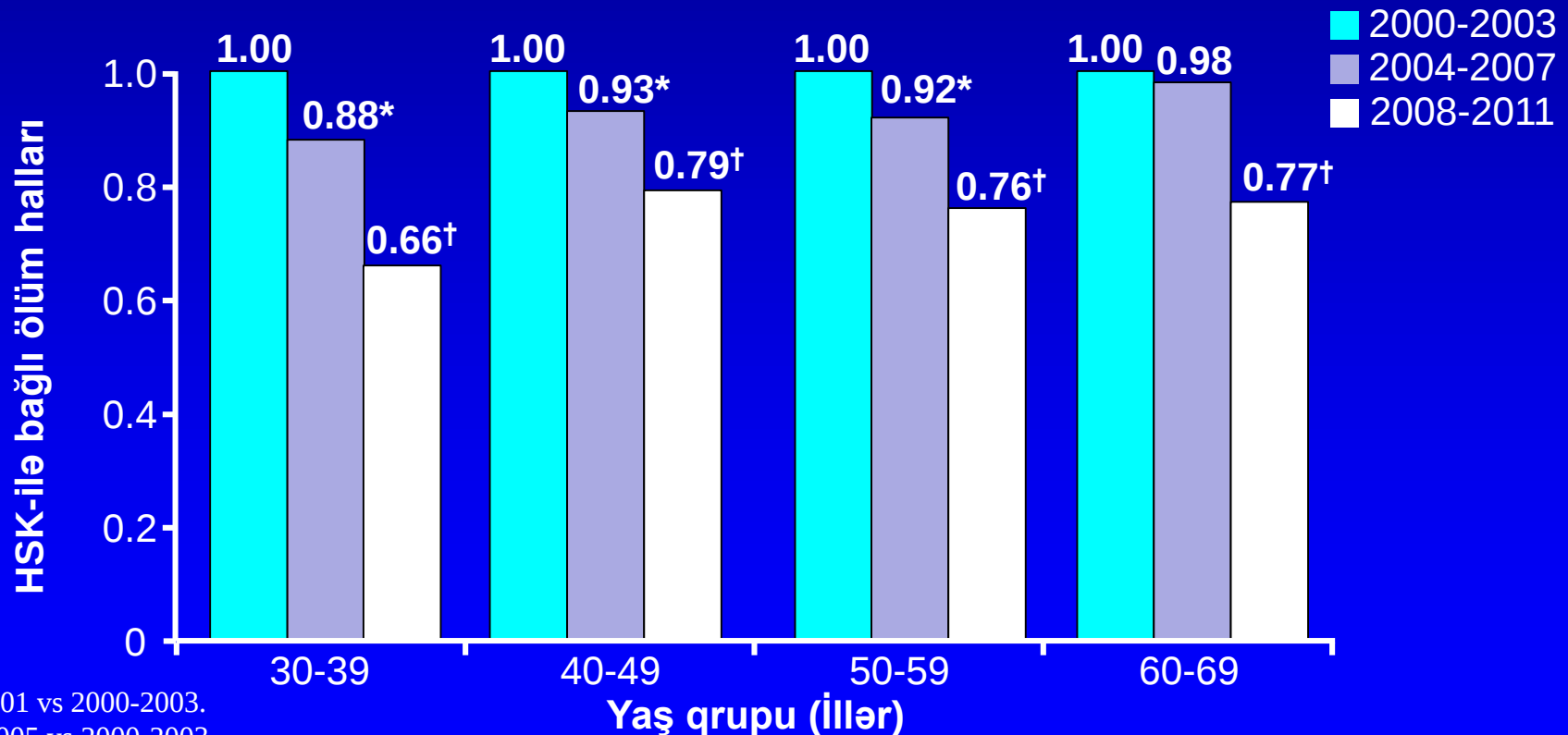


|                   |      |     |     |     |     |     |    |
|-------------------|------|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| HBV-suppressiyalı | 1132 | 848 | 564 | 497 | 380 | 128 | 19 |
| Qeyri-aktiv XBH   | 1014 | 918 | 724 | 594 | 469 | 304 | 80 |

# Milli Viruslu Hepatitlərin müalicəsi Proqramı nəticəsində

## HSK- dan ölüm hallarının azalması (Tayvan)

- 2003 ildən xroniki hepatitlərin müalicə proqramı başlanandan sonra müalicə almış xəstələr : 157,570 (HBV) və 61,823 (HCV)
- Milli proqramı həyata keçiriləndən 5-8 il müddətində HSK ilə bağlı ölümlərin azalması.



\*P < .01 vs 2000-2003.

†P < .005 vs 2000-2003.

# Hazırdakı AASLD müalicə qaydaları:

| HBeAg Pozitiv  |              |                    | HBeAg Neqativ  |              |                    |
|----------------|--------------|--------------------|----------------|--------------|--------------------|
| HBV DNA, IU/mL | ALT          | Histoloji vəziyyət | HBV DNA, IU/mL | ALT          | Histoloji vəziyyət |
| Fərq etmədən   | > 2 x ULN    | N/A                | Fərq etmədən   | > 2 x ULN    | N/A                |
| > 20,000       | Fərq etmədən | Fərq etmədən       | > 2000         | Fərq etmədən | Fərq etmədən       |
| Fərq etmədən   | Fərq etmədən | Sirrozo            | Fərq etmədən   | Fərq etmədən | Sirrozo            |

HBeAg-negativ sirrozlu xəstələrdə müalicə  
davanmadan aparılır

Qaydalarda dəyişikliklər:

- HBeAg-negativ xəstələrdə müalicəni başlamaq üçün HBV DNT sərhəddinin azalması
- HBV DNT-ın səviyyəsindən asılı olmadan sirrozlu bütün xəstələrini müalicə etmək lazımdır

# AASLD qaydaları: İlkin müalicə

| Müalicə     | Üstünlük                                       | Qeydlər                                                |
|-------------|------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Entecavir   | Hə (əgər lamivudinə rezistentlik yaranmıyıbsa) | Yüksək təsir, rezistentliyin yaranmasına yüksək baryer |
| Tenofovir   | Hə                                             | Yüksək təsir, rezistentliyin yaranmasına yüksək baryer |
| PegIFN      | Hə                                             | Sirrozlu xəstələrdə                                    |
| Adefovir    | Yox                                            | rezistentliyin yaranmasına zəif baryer                 |
| Lamivudine  | Yox                                            | rezistentliyin yaranmasına zəif baryer                 |
| Telbivudine | Yox                                            | rezistentliyin yaranmasına zəif baryer                 |

- HSK ilə riskli xəstələrdə davamlı nəzarət aparılmalıdır

# Hazırdakı xroniki B viruslu hepatitin əsas müalicə prinsipləri

## Peg- interferon-alfa

- Dərialtı inyeksiya
- 48 həftə
- Yan təsirlər: psixiatrik, nevroloji, endokrinoloji
- Əks göstəriş: dekompensə sirroz, yanaşı xəstəliklər
- Rezistentliyin yaranmaması

## ETV, TDF, TAF

- Oral
- Uzun müddətli
- Bəzi NA –sümük və ya böyrək xəstəliklərində nəzarət
- Yox
- Minimal və ya yaranmaması

# Nəticə

- HBV çox dinamik xəstəlikdir
- Fibroz həm HBeAg-pozitiv həm də HBeAg-negativ xəstələrdə sürətlə inkişaf edir
- Antiviral müalicə:
  - HBV DNA sayını azaldır
  - İltihab göstəricilərini endirir—ALT və HAI
  - Fibrozlaşma dərəcəsinin azalması
  - HSK riskinin zəifləməsi
- Yeni istifadə olunan dərmanlar həm surroqat göstəricilərinin düzəlməsində həm də təhlükəsizlik tərəfindən eyniliklə effektivdir.

# Xroniki HBV infeksiyası: Təzələnmiş EASL tövsiyyələri:

- **Monoterapiya ETV, TAF, TDF**, rezistentliyin yaranmasına yüksək sədlidirlər.
- **PegIFN** ilkin müalicə kimi müəlm və ya ifadəli xroniki B hepatitli xəstələrdə ya da kompensa olunmuş (portal hipertenziyası olmadan) sirrozlu xəstələrdə təyin olunması tövsiyyə olunur.

| ETV or TAF Preferred Over TDF When:                                                                                                                                                                                                       | Management of NA Resistance |                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Older than 60 yrs of age</b>                                                                                                                                                                                                           | LAM resistance              | Switch to TDF or TAF                                                                                                                                                               |
| <b>Bone disease</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Chronic steroids or other meds that affect bone</li> <li>History of fragility fracture</li> <li>Osteoporosis</li> </ul>                                                        | TBV resistance              | Switch to TDF or TAF                                                                                                                                                               |
|                                                                                                                                                                                                                                           | ETV resistance              | Switch to TDF or TAF                                                                                                                                                               |
|                                                                                                                                                                                                                                           | ADV resistance              | <b>LAM naïve</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Switch to ETV or TDF or TAF</li> </ul> <b>LAM-R</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Switch to TDF or TAF</li> </ul> |
| <b>Renal abnormalities</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>eGFR &lt; 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup></li> <li>Albuminuria &gt; 30 mg or moderate proteinuria</li> <li>Low phosphate (&lt; 2.5 mg/dL)</li> <li>Hemodialysis</li> </ul> | TDF or TAF resistance       | <b>LAM naïve</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Switch to ETV</li> </ul> <b>LAM-R</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Add ETV</li> </ul>                            |
|                                                                                                                                                                                                                                           | Multidrug resistance        | Switch to ETV + TDF or TAF combination                                                                                                                                             |

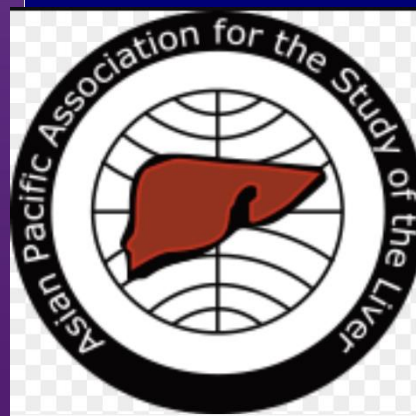
*TAF over ETV if previous NA exposure*  
*No dose adjustment required for kidney disease or hemodialysis with TAF; ETV needs dose adjustment for eGFR < 50 mL/min*

# Diqqətinizə görə təşəkkür edirəm!





APASL STC  
2019 | BAKU



# «Delta hepatiti»

*İyun 2019,  
Bakı,  
Azərbaycan*

