



Kronik Hepatit B Tedavisi Zor Olgular



Dr. Faruk KARAKEÇİLİ
Erzincan Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

22.01.2016 HATAY

Tedavisi Zor Olgular!

➤ Zor hasta (tedaviye uyum?)

➤ OAV direnci

➤ Yan etkiler ve yönetimi

➤ Ko-morbidite

➤ Ko-enfeksiyon

➤ Gebelik

➤ Siroz

➤ Organ nakli

➤ Yaşlılık

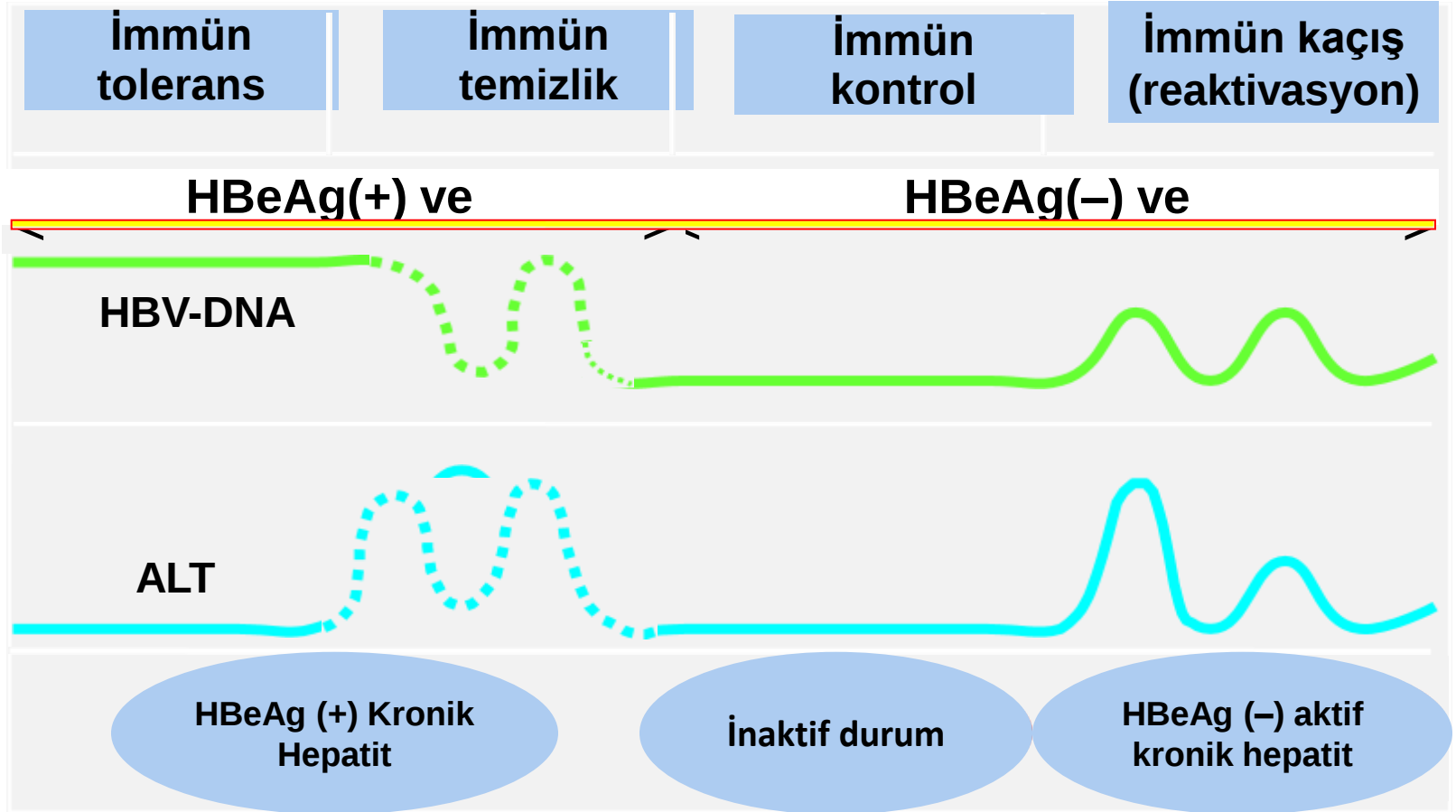
Kronik HBV Enfeksiyonu

- Kronik bir enfeksiyon hastalığı
 - Temel hedef etkenin eradikasyonu
- Kronik hepatit B hastalarında
 - Asıl amaç etkili bir viral baskılama
 - Özellikle OAV/yüksek direnç bariyerli OAV ile etkili bir viral baskılama

Kronik HBV enfeksiyonu yaşam boyu süren, dinamik bir hastalıktır

- Artmış inflamasyon ve viremiye bağlı olarak son dönem karaciğer hastalığı ve HCC ihtimali artar.
- İlaçlar fibrozise gidişi yavaşlatabilir.
- Fibrozis geri döndürülebilir.
- HBsAg kaybı yaşayanda da reaktivasyon izlenebilir.

Kronik Hepatit B'nin Fazları



2. ve 4. dönemlerde tedavi verilebiliyor.

OLGU-1: A.A.

Yaş/Cinsiyet	22 yaş/kadın
Şikayet/Öykü	➤ Şikayeti yok ➤ 12 haftalık gebe, rutin tetkiklerinde HBs Ag (+) ➤ Kasım 2011'de DVT (heparin/ coumadin) ➤ Behçet hastalığı (üveit ve sekonder amenore) ➤ 2012 yılında Behçet tanısı (dış merkezde) ➤ 2 yıl prednizolon ve kolşisin (düzensiz kullanım) ➤ Mayıs 2014 ilaçları kendisi bırakmış
Aile Öyküsü	Babasında ve ablasında hepatit B
FM	Siroz bulgusu yok, sistem muayeneleri doğal

Ekim 2014; tarafımıza ilk başvuru

- Gebeliğinin 12. haftası
 - Rutin tetkiklerde HBs Ag (+), **Anti HBe (+)**
 - KCFT yüksek
 - Yaklaşık 6 aydır immün süpresif ilaç almıyor
 - Behçet hastalığı açısından yeni bir atak gelişmemiş

Ekim 2014; tarafımıza ilk başvuru

- **HBs Ag (+), Anti HBs (-), HBe Ag (-), Anti HBe (+)**
- **Anti HCV (-), delta antikoru (-), Anti HIV (-)**
- **Wbc: $8,8 \times 10^3/\text{mm}^3$, Hgb: 12,7 g/dL, Plt: $295 \times 10^3/\text{mm}^3$**
- **ALT: 83 IU/L, AST: 48 IU/L, total protein: 7,4 g/dL, albümin: 3,7 g/dL, üre: 18 mg/dL, kreatinin: 0,8 mg/dL, total bilirubin: 0,4 mg/dL, direkt bilirubin: 0,1 mg/dL**
- **Protrombin zamanı: 12,1 sn, INR: 0,97 Sn%**
- **HBV DNA: 9603000 kopya/mL**
- **Üst batın USG: normal**

OLGU-1

- Olgunun geriye yönelik yapılan tetkikleri incelendiğinde;
 - Şubat 2012: ALT 15, AST 16
 - Nisan 2012: ALT 21, AST 18
 - Ancak viral hepatit testleri bakılmamış
 - Dış merkezde takip edildiği dönem yapılan tetkikler ø

HBV enfeksiyonu olan gebelerde bebeğe bulaşma

- Anneden bebeğe 3 yoldan bulaşma olabilir:
 - Antenatal (transplasental)
 - Annede yüksek HBV DNA düzeyi
 - **Perinatal (doğum sırasında)**
 - Annede yüksek HBV DNA düzeyi
 - Postnatal (yakın temas ile)
 - Annede yüksek HBV DNA düzeyi
 - Meme bakımının yetersizliği

GEBELİK KATEGORİSİ	
LAMİVUDİN	C
TELBİVUDİN	B
ADEFOVİR	C
TENOFOVİR	B
ENTEKAVİR	C

Kasım 2014;

- Gebeliğinin yaklaşık 16. haftası
- Tenofovir disoproksil fumarat (**TDF**) başlandı
- Tedavinin 10. gününde 3-4 haftadır olan bulantı/kusma şikayetinde artış
- **ALT:66 IU/L, AST:55 IU/L, üre:48 mg/dL, kreatinin:1,3 mg/dL**
- Takip eden 1 hafta boyunca iki kez servise gününbirlik yatış
- Destek tedavisi
- TDF tedavisine devam
- Sonrasında şikayetlerde gerileme

OLGU-1

Kasım 2014 (gebeliğin yaklaşık 16.haftasından itibaren TDF tedavisi sonrası takip); HBs Ag (+), **Anti HBe (+)**

	Başlangıç	1.Ay	3. Ay	5. Ay
ALT (U/L)	83	39	14	23
AST (U/L)	48	30	21	25
Üre/kre (mg/dL)	18/0,8	24/0,7	15/0,68	18/0,73
Albumin/Protein (g/dl)	3,7/7,4		3,3/6,9	3,0/6,8
T. Bilirubin/D.Bilirubin	0,4/0,1			0,3/0,1
Lökosit (/mm³)	8800	9500	7400	6700
Hgb (g/dl)	12,7	12,5	12,2	12,1
Plt (/mm³)	295000	320000	317000	283000
INR (Sn%)	0,97	0,87	1,08	0,90
HBV DNA (kopya/mL)	9603000			559

OLGU-1

- TDF tedavisine doğuma kadar devam edildi
- Doğumdan itibaren TDF kesildi
- Aylık poliklinik kontrolü

OLGU-1

Haziran 2015'ten itibaren (gebelik sonrası tedavisiz dönem):
Gebeliğinde yaklaşık 6 ay TDF verilen hastanın takipleri

Tedavisiz Dönem	1. Ay	3.Ay	6. Ay
ALT (U/L)	22	25	18
AST (U/L)	22	19	21
Üre/kre (mg/dL)	26/0,9	21/0,8	15/0,7
Albumin/Protein (g/dl)	4,1/7,4	4,0/7,2	4,6/8,0
AFP (ng/mL)		4,1	3,4
Lökosit (/mm³)	6750	7300	8600
Hgb (g/dl)	12,9	12,6	13,0
Plt (/mm³)	339000	288000	425000
INR (Sn%)	0,82	0,87	1,04
HBV DNA (kopya/mL)		7202	?

06.01.2016: Olgunun yapılan son kontrolü

- ☐ Genel durumu iyi, şikayeti yok
- ☐ Yaklaşık 6 aydır tedavisiz takipte
- ☐ HBs Ag (+), Anti HBs (-), HBe Ag (-), **Anti HBe (+)**
- ☐ **ALT: 18 IU/L, AST: 21 IU/L**
- ☐ **Trombosit: 425 x10³/mm³**

- Olgunun son HBV DNA'sı henüz çıkmadı
- Üst batın USG normal
- Karaciğer biyopsisi planlanmakta ve takibi devam etmekte

OLGU-2: A.A.

Yaş/Cinsiyet	66 yaş/erkek
Şikayet/Öykü	➤ Şikayeti yok ➤ 2009 yılından beri bilinen kronik HBV hastası. Mayıs 2010: ➤ HBs Ag (+), HBe Ag (+), Anti HCV (-), delta antikoru (-) ➤ ALT: 56 IU/L, AST: 51 IU/L ➤ HBV DNA: 429830174 kopya/mL
Özgeçmiş	Diyabetes mellitus, Hipertansiyon, KOAH
Soygeçmiş	Özellik yok
Alışkanlıklar	➤ Alkol ve sigara kullanımı yok. Daha önce 30 yıl sigara kullanımı mevcut. ➤ Oral antidiyabetik, Antihipertansif ve KOAH için farklı ilaçlar kullanmakta.
FM	Siroz bulgusu yok.

Mayıs 2010

- HBs Ag(+), Anti HBs(-), **HBe Ag(+)**, Anti HBe(-), Anti HCV(-), delta antikoru (-), Anti HIV (-)
- Wbc: $5,8 \times 10^3/\text{mm}^3$, Hgb: 16,6 g/dL, **Plt: $178 \times 10^3/\text{mm}^3$**
- **ALT: 56 IU/L, AST: 51 IU/L**, total protein: 6,7 g/dL, albümin: 4,7 g/dL, üre: 39 mg/dL, kreatinin: 0,9 mg/dL, total bilirubin: 0,7 mg/dL, direkt bilirubin: 0,1 mg/dL, AKŞ: 127 mg/dL
- Protrombin zamanı: 13,9 sn, INR: 1,0 Sn%
- **AFP 4,3 ng/mL**
- **HBV DNA: 429830174 kopya/mL**
- **Üst batın USG: normal**

Olgunun Mayıs 2010'dan itibaren 6 aylık takibi

- KCFT yüksek/üst sınırdadır
- Ekim 2010;
 - HBs Ag (+), HBe Ag (+), ALT: 47 IU/L, AST: 45 IU/L
 - HBV DNA: 375926000 kopya/mL
- Kasım 2010;
 - KC biyopsi (İSHAK skoru); HAI:11/18, Fibrozis: 2/6
 - ETV 0,5 mg başlanmıştır.

Olgunun ETV tedavisi sonrası 1 yıllık takibi (Kasım 2010 - Kasım 2011)

- **ETV tedavisinin 6. ayında;**
 - HBs Ag (+), **HBe Ag (+)**, Anti HBe (-)
 - **ALT: 33 IU/L, AST: 28 IU/L**
 - **HBV DNA: 7100 kopya/mL**
 - Olgunun mevcut ETV tedavisine devam edilmiş

- **ETV tedavisinin 11. ayında (Kasım 2011);**
 - HBs Ag (+), Anti HBs (-), **HBe Ag (+)**
 - **ALT: 35 IU/L, AST: 30 IU/L**
 - **HBV DNA: 10350 kopya/mL**
 - ETV tedavisine **TDF eklenmiş**

Kasım 2012 (bize ilk başvuru)**ETV 24. ay, TDF 12. ay****HBs Ag (+), Anti HBs (-), HBe Ag (+)**

ALT (U/L)	29
AST (U/L)	26
Üre/kre (mg/dL)	50/1,1
Albumin/Protein (g/dl)	4,7/6,6
AFP (ng/mL)	3,8
Lökosit (/mm³)	5750
Plt (/mm³)	166000
INR (Sn%)	1,17
HBV DNA (kopya/mL)	1050
Üst batın USG	normal

Kasım 2012

Toplam tedavinin 24 ayı
(ETV 24. ay, TDF 12. ay)

- DM, HT ve KOAH için farklı ilaçlar kullanan olgu.
- Tedaviye uyumu sorgulandı.
- Ek hastalıkları için ilgili bölümler ile (dahiliye, göğüs hastalıkları ve kardiyoloji) konsülte edilerek ilaçları tekrar düzenlendi.
- Mevcut TDF + ETV tedavisine devam edildi.

OLGU-2

	Haziran 2013 (ETV 30. , TDF 18. ay) HBe Ag (+)	Ocak 2014 (ETV 36. , TDF 24. ay) HBe Ag (+)
ALT (U/L)	31	22
AST (U/L)	25	20
Üre/kre (mg/dL)	42/1,1	33/1,39
Albumin/Protein (g/dL)	4,1/7,4	4,0/7,2
AFP (ng/mL)	4,3	4,6
Plt (/mm³)	181000	177000
Fosfor(mg/dL)	2,6	1,9
HBV DNA (kopya/mL)	2047	519

- Nefroloji konsültasyonu
 - ilaç dozları düzenlendi.
 - Hipofosfatemi (fosfordan zengin gıdalarla beslenme) önerildi.
- Mevcut antiviral tedavisine (ETV + TDF) devam edildi.

OLGU-2

	Haziran 2014 (ETV 42. , TDF 30. ay) HBe Ag (+)	Aralık 2014 (ETV 48. , TDF 36. ay) HBe Ag (+)
ALT (U/L)	29	30
AST (U/L)	28	23
Üre/kre (mg/dL)	47/1,1	47/1,25
AFP (ng/mL)	4,5	4,1
Plt (/mm³)	167000	159000
Fosfor(mg/dL)	2,5	2,4
HBV DNA (kopya/mL)	330	1020

Mevcut antiviral tedavisine (ETV + TDF) devam edildi

OLGU-2

	Mayıs 2015 (ETV 54. , TDF 42. ay) HBe Ag (+)	Aralık 2015 (ETV 60. , TDF 48. ay) HBe Ag (+)
ALT (U/L)	37	26
Üre/kre (mg/dL)	51/1,33	53/1,37
AFP (ng/mL)	4,5	2,7
Plt (/mm³)	165000	161000
Fosfor(mg/dL)	2,5	2,6
CK	normal	normal
HBV DNA (kopya/mL)	6664	negatif
Üst batın USG		normal
DEXA		normal

Olgu-2; bundan sonra ne yapalım?

➤ **Hasta**

- Tedavinin 5. yılı **HBe Ag (+)**
- KCFT normal, HBV DNA(-)
- Kasım 2010; HAI: 11, F:2
- Üst batın USG normal

➤ **Sorunlar**

- Yaş (66 Y)
- Hasta uyumu?
- DM, HT ve KOAH için farklı 5-6 kalem ilaç
- Böbrek fonksiyonları?
- Hipofosfatemi?

➤ **Mevcut ETV +TDF tedavisi?**



TEŞEKKÜRLER

