

ÖZEL VAKALARDA  
KRONİK B HEPATİT  
TEDAVİSİ



**Uzm.Dr. Saadet Yazıcı**

# • • • SİROZ(KOMPANSE -DEKOMPANSE) OLGULARDA TEDAVİ

- Karaciğer sirozunun en önemli nedenlerinden biri HBV dir.
- Ölüm genellikle k.c yetmezliği, HCC, varis kanamaları, spontan asit enfeksiyonu, sepsis ve hepato-renal sendrom gibi komplikasyonlarla olmaktadır.
- TEDAVİ: Karaciğer transplantasyonudur

- 
- 
- 

**Devam eden HBV replikasyonu transplante karaciđeri de etkiler.**

**HBV replikasyonunun durdurulması, yaşam süresinin uzatılması ve yaşam kalitesinin arttırılması gerekir.**

**HBV replikasyonunun durdurulması k.c inflamasyonunda gerilemeye neden olur. Bu da ancak anti viral tedavilerle sağlanır.**

•  
•  
•

**Günümüzde Hepatit B virus infeksiyonunda bilinen ilaçlar;**

**\*interferon alfa(İFN a)**

**\*lamivudin(LAM)**

**\*Adefovir dipivoksil**

**gibi nukleotid ve nukleozid analoglarıdır.**

•  
•  
•

**Tedavinin planlanabilmesi için sirozun evrelerinin bilinmesi gerekir.**

**Karaciğer sirozu:**

**a-Kompanse siroz**

**1-histolojik siroz dönemi (portal hipertansiyon yok, biyopsi de evre 4 fibroz)**

**2-aşıkâr siroz dönemi (portal hipertansiyon yerleşmiş,özofago-gastrik varisler ve hipersplenizm var)**

**b- dekompanse siroz**



- 
- 
- 

## **İFN 'nun kontr endike olduđu durumlar:**

**-Trombosit sayısı < 50 000/ mm<sup>3</sup>**

**-Lökosit sayısı < 2000 mm<sup>3</sup>**

## **İFN nun kalıcı yanıtını azaltan durumlar:**

**-hasta yaşı**

**-infeksiyonun süresi**

**-ilerlemiş sirozun varlığı**

- 
- 
- 

**Dekompanse siroz olgularında İFN  
kontrendike' dir**



- 
- 
- 

## \*Nukleotid ve nukleozid analogları:

- belirgin portal hipertansiyonlu olgularda

- dekompanse sirozda

anti viral tedavide nukleozid analogları kullanılır

## LAMİVUDİN:

**Doz: 100 mg/ gün oral kullanılır**

**Dekompanse hastalarda LAM dozu kreatin düzeyine göre ayarlanmalı.**

**Aktif formu lamivudin trifosfat, deoksisitidin trifosfat ile yarışarak HBV DNA sentezini durdurur.**

**Sorun: tedavi sırasında gelişen mutant şuşlar ve hepatik ataklar.**

**LAM direnci ilk yıl için % 43.5 saptanmıştır.**

**Ortalama olarak LAM direnci 6 aydan sonra başlar**

**LAM tedavisinde optimal süre ve gelişen dirençli şuşların transplantasyon yapılan hastalarda prognozu nasıl etkilediği bilinmemektedir.**

- 
- 
- 

**‘Tranplantasyondan önce ne zaman LAM tedavisi başlanmalı’ sorusu pratikte önemli değil.**

•  
•  
•

## Adefovir dipivoksil:

**Doz: 10 mg/gün oral kullanılır**

**\*HBV reverz transkriptaz ve HBV polimerazın güçlü bir inhibitörü**

**\*LAM tedavisi süresince gelişen YMDD mutantlarına karşı etkili**

**\*3 yıla varan tedavi süresince ilaca karşı direnç görülmemiş**

**\*Dekompanse hastalarda serum kreatinin seviyelerinde artış yapıyor.Böbrek yetmezliği vakalarda kontrendike**

**\*Dekompanse sirozlarda İLK SEÇENEK DEĞİL**

- 
- 
- 

## Diğer ilaçlar:

-Famsiklovir

-Gansiklovir

sonuçlar iyi değil

-Entecavir

-Tenofavir

sonuçlar ümit verici

**SONUÇ: Karaciğer sirozunda etkin tedavi karaciğer transplantasyondur. Hasta yaşam kalitesini arttırmak ve mortaliteyi düşürmek amacı ile LAM tedavisi uygulanabilir**

# HEPATİT B VE KARACİĞER NAKLİ

Ülkemizde karaciğer nakline giden hastalar içinde en büyük gurup HBV infeksiyonudur.

HBV profilaksisi yapılmadığı durumlarda transplantasyon sonrası kısa sürede büyük bir kısımda hastalık tekrar ortaya çıkar.

Nakil öncesi fulminan hepatit ve HDV infeksiyonunun varlığının nakil sonrası HBV infeksiyon riskini azalttığı belirtilmektedir.

Wild tip infeksiyon ile precor mutant tip infeksiyon arasında rekürrens ve organ yetmezliği açısından fark bulunmamıştır.

## Transplant sonrası rekürrensi arttırıcı nedenler:

- dolaşımdaki mevcut virionlar
- immunosupresyonda kullanılan prednisolon
- artmış viral proteinlerin direk sitopatik etkisi

**Rekürrens ortaya çıkan hastalarda hastalık hızlı ve agresiv seyreder.Klinik olarak ağır hepatite ,fibrosize ve graft yetmezliğine yol açar**

**Mortalitenin artmasına yol açar**

**Nakilden aylar sonrası kronik viral hepatit bulguları ortaya çıkar ve hızla siroz gelişir**

# Tedavi:

## a-transplant öncesi

### (rekürrensi önlemeye yönelik tedavi)

**Alfa interferon:yan etkileri nedeni ile kullanımda yeri yok**

**HBIg :fazla bir değeri yok**

**Nukleozid analogları:**

**LAM:-HBV replikasyonunu inhibe eder**

**-HBV DNA düzeylerini düşürür**

**-yan etkisi az**

**-kullanımı kolay**



- 
- 
- 

**-dekompanse hastalarda bile kullanılabilir**

**-böbrek yetmezliği olmadıkça doz ayarlanmasına gerek yok**

**sorun: YMDD mutantlarına sebep olması ve transplant sonrası bu mutant suşlarla önemli klinik sorunlar ortaya çıkmaktadır**

**Dirençli suşların gelişmesi ilacın kullanım süresi ile paralel gider**

**Bizim ülkemiz için;HBV DNA sı ve/veya HBeAg antijeni (+) olan ileri evre sirozlu tüm hastalara lamivudin tedavisi önerilir.**

## B-transplantasyon sonrası (rekürrensin önlenmesi)

### Anti HBsIg(HBIg) profilaksisi:

**HBIG , HBV nin yüzey antijenine karşı oluşturulmuş poliklonal hiper immün antikordur**

**-etki mekanizması belli değil**

**-sadece profilaktik amaç için kullanılabilir**

**-tedavi maliyeti çok yüksek**

**-sık enjeksiyon gerektirir(adale ağrıları,civa toksisitesi)**

- 
- 
- 

## Lamivudin:

trasplant hastalarda tek başına kullanımla ilgili birçok çalışma var

## HbIg +LAM:

- yüksek riskli hastalarda daha uygun
- düşük doz HbIg kullanılarak maliyet azaltılabilir
- Ülkemizde de Ege üniversitesinde bu tip bir çalışma var

•  
•  
•

## C-Trasplant sonrası dönemde oluşan rekürren veya edinilmiş HBV infeksiyonu:

-**linik olarak ağır bir tablo**

-**prognoz kötü**

-**hızlı klinik seyir**

-**virus eradikasyonu mümkün değil**

-**lamivudin ile kısmi başarı**

-**mutant suş ile infeksiyon çok daha ciddi**

# **DİYALİZ VE RENAL TRANPLANT HASTALARDA HEPATİT B TEDAVİSİ**

**Diyaliz hastalarında HBV infeksiyonu bilinenden çok daha fazladır.**

**Batı ülkelerinde çok fazla sorun olmamakla beraber Türkiye için büyük sorundur.**

**1977 de CDC nin yayınladığı Hemodiyaliz üniteleri için HBV infeksiyonundan korunma önerilerine uyulması çok önemlidir.**

**1980 den beri HBV aşı zorunluluğu ile hastaların yarısında bağışıklık sağlanmış.**

•  
•  
•

**HBV taşıyıcı diyaliz hastalarında kronik karaciğer hastalığı gelişme riski fazladır**

**Fakat gelişen kronik hepatit seyri yavaş ve genel olarak iyi huyludur.**

## **TEDAVİ:**

**Amaç:Transplantasyon öncesi ve sonrasında sirozun önlenmesidir.**

## **A-Alfa İFN**

**Az sayıda çalışma ile iyi sonuçlar alınmakla beraber bu ilaca karşı diyaliz hastalarında tolerans son derece düşüktür**

•  
•  
•  
**-doz ayarlaması gerekebilir**

**-k.i. inhibisyonu yapabilir**

**-tedavi süresince Hb 7.5 gr/dl üzerinde tutulmalı**

**-lökosit sayısı 1500'ün altına, trombosit sayısı 50 000'nin altına indiğinde doz %50 azaltılmalı**

**-lökosit sayısı 1000'nin altına, trombosit sayısı 25 000'nin altına indiğinde tedavi kesilmeli**

**Tedavi öncesinde serum ALT/AST değerleri yüksek ve HBV DNA düzeyleri 200 pg/ml nin altında olan hastalarda tedaviye yanıt olasılığı daha YÜKSEKTİR**

## LAM:

-KHBV infeksiyonu olan tüm vakalarda transplantasyon öncesi lamivudin düşünölmeli

-atılımı böbrek yolu ile olduğu için doz ayarlanmalıdır

kreatinin klirensi	günlük doz(mg)
> 50 ml/dk	100
30-50 ml/dk	50
15-30 ml/dk	25
5-15 ml /dk	15
< 5 ml/dk	10



•  
•  
•  
**Nakil öncesi yavaş bir gidiş sergileyen kronik hepatit böbrek transplantasyon sonrası immunsupressif ilaçlar nedeni ile şiddetlenir ve hızla siroza döner**

**KBH infeksiyonu akut graft rejeksiyonuna yol açmaz.  
Renal transplantasyon hastalarında en önemli iki faktör  
-viral replikasyon**

**-Karaciğer histopatolojisi' dir**

**TEDAVİ:**

**İFN: oldukça etkili**

**rejeksiyon riskini arttırır\***

**ideal bir tedavi şekli değil**

## LAM:

-etkili ve güvenli

-YMDD mutasyonu gelişebilir

-tedavi süresince sık aralıklarla ALT ve HBV DNA izlenmeli

KHB infeksiyonu olan hastalarda renal transplant sonrası en kötü tablo 'fibrozan kolestatik hepatit 'dir Fatal seyirlidir.

Renal transplant olacak KHB infeksiyonlu vakalara lamivudin ne zaman başlanmalıdır?????

# İMMUN SUPRESİF HASTALARDA KRONİK HEPATİT B TEDAVİSİ

## HIV İLE KO-İNFEKTE HASTALARDA KRONİK HEPATİT B TEDAVİSİ

Bu ko- infeksiyonda kronik B hepatitin doğal seyri değişmektedir.

-Kronikleşme daha sık

-HBV replikasyonu veya HBeAg pozitifliği sık

-Viremi düzeyi artmış

-Viral replikasyon durdurulamadığı takdirde fatal seyirli

•  
•  
•  
**HIV pozitif hastalarda kronik B hepatit tedavisi yeterince incelenmemiştir.**

**-Vaka sayısı az**

**-Çalışmaların çoğu randomize değil**

**-tedavi sonrası karaciğer histolojisi değerlendirilmemiş**

**En çok çalışma yapılan ilaçlar: İnterferon Alfa ve Lamivudin'dir**

**İFN alfa:**

**İnterferon alfa mono terapisi önerilmez.**

**Geniş çalışmalara ihtiyaç var**

## Lamivudin:

- Hem HIV hem de HBV replikasyonunu inhibe eder
- yapılan retrospektif çalışmalarda LAM tedavisindeki hastalarda 2-4 yıl sonra HBV direnci %50 ve %90 dır
- CD4 sayısındaki azalma ,vücut kitle indeksi ve LAM tedavi süresi, HBV direncinin ortaya çıkma riskindeki artışla ilişkili bulunmuştur
- HIV infeksiyonunda günde iki kez 150 mg kullanılır
- Doz iyi tolere edilir
- LAM tedavisinin kesilmesinden sonra HBV DNA hızla artar,bazı vakalarda KHB akut olarak alevlenir

## Adefovir dipivoksil(ADV):

- Bir nukleozid analogu olan adefovirin prodroğudur
- İntrasellüler olarak adefovir , aktif adefovir difosfata fosforilize olur
- Viral DNA polimerazı selektif güçlü olarak inhibe eder
- wild tip ve pre-core mutant HBV' na etkili
- devam eden bir çalışmada HIV/HBV ko-infekte olgularda 10 mg/gün ADV ve 150 mg x 2 gün LAM veriliyor . HBV DNA konsantrasyonu anlamlı bir şekilde düşüyor
- iyi tolere edilir
- günde 10 mg ADV nin HIV replikasyonuna etkisi yok

- 
- 
- 

## Tenofovir disoproksil fumarat(TDF):

**-Bir nükleotid transkriptaz inhibitörü**

**-oral olarak kullanılır**

**-HIV enfeksiyonu tedavisinde 300 mg/gün kullanılır**

**-anti HBV etkisi çalışmalarında gösterilmiş**

**-LAM dirençli HBV enfeksiyonunda kullanılır**

## **İMMUNSUPRESİF TEDAVİ, KEMOTERAPİ ALAN HASTALARDA KHB TEDAVİSİ**

**HBV genomunda kortikosteroidlere yanıtı, replikasyonu direk olarak uyaran bir bölge mevcuttur.**

**-HBV ile infekte hastalarda immunsupresif tedavi; kortikosteroidleri ve azathiopirini minimum tutacak şekilde olmalıdır**

**-Bu gurup hastalarda LAM tedaviye eklenmeli**

**-Doz 100 mg /gün veya 150 mg /gün olmalı**

**-LAM tedavisine bağışıklık sistemi yeniden yapılanana kadar (en az 4 ay) devam edilmeli**



## FULMİNAN HEPATİT B TEDAVİSİ

- HBV infeksiyonunun core ve pre core mutantlarının gelişmesi fulminan seyre yol açar
- artmış viral replikasyon ve konakçı faktörleri önemli
- bazı hastalarda başlangıçta HBsAg saptanamaz(%12-55)
- HBV DNA negatif olabilir

### Tedavi:

- destek tedavi
- karaciğer transplantasyonu

Foskarnet bir çalışmada bildirilmiş (yüksek doz)

- - 
  -
- İnterferonun tedavide yeri olmamakla beraber siklosporin ile beraber kullanılan çalışma var**
- LAM 100 mg/gün çalışmaları var**

**Karaciğer transplantasyonu en etkin tedavi**



# ÖZEL VAKALARDA KRONİK HEPATİT C TEDAVİSİ



# HEMODİYALİZ HASTALARINDA HEPATİT C VİRUS İNFEKSİYONU

## Diyaliz hastalarında infeksiyon:

-genellikle sessiz

-hızlanmış

-asemptomatik ileri hastalık ve siroz (%5-10)

-HCV (+) diyaliz hastalarının sağ kalım oranları daha düşük

-renal transplantasyondan sonra klinik hızlanabilir

**Buna karşılık tedavi imkanları kısıtlı ve başarı şansı az**

•  
•  
•  
**Akut hepatit C olgularında tedavide İFN etkilidir.**

**Kronik hepatit C olan hemodiyaliz hastalarında alfa İFN tedavisine yanıt non-üremik hastalardan farklı bulunmamış**

**Türkiye’de yapılan bir çalışmada;Renal transplant yapılan hastalarda İFN tedavisinin etkisi araştırılmış.Buna göre;**

**-HCV infeksiyonu graft sağ kalım süresini azaltmaktadır**

**-Transplantasyon öncesi İFN tedavisi bu hastalarda graft sağ kalım süresini azaltmayı önleyebilmektedir**

- 
- 
- 

## **Diyaliz hastalarında ribavirin tedavisi:**

### **Pilot çalışmalar var**

**-ribavirin böbrek yolu ile atılır**

**-doza bağımlı hemoliz yapar**

**-Hb miktarı 10 mg/dl vakalarda kontrendike**

**-kronik böbrek hastalarında ribavirin metabolitleri eritrositlerde birikiyor**

**-oluşan anemi için yüksek doz eritropoetin gerekli**

**-viremik hastalarda kullanılmamalı**

**\*Diyaliz hastalarında ribavirin kontrendike**

## **Diyaliz hastalarında İFN tedavisi:**

- monoterapi etkinliđi iyi**
- yan etkiler daha fazla**
- histopatoloji, ko-morbidite ve genotip önemli**
- uzun süre de yaraları dikkate alınmalı**
- İFN tedavisi en az bir yıl olmalı**
- hastanın tedavisi HCV RNA düzeyi ile izlenmeli**

- 
- 
- 

**SONUÇ:Kronik hepatit C olan Hemodiyaliz hastalarında optimal bir tedavi metodu henüz söz konusu değil**



## Renal transplantasyon ve HCV

Genel kanı; transplantasyon sonrası immunsupresif tedavi HCV seyri hızlandırmaktadır

Transplant öncesi karaciğer hasarı az ise hastalığın gidişi hemodiyalize göre daha iyi olabilir

**İFN tedavisi:**

-yüksek oranda akut rejeksiyon ve graft kaybı yapar

-yan etkiler çok fazla

**Sonuç: İFN kontrendike**

## **Ribavirin:**

**-yeterli veri yok**

**-kısmen emniyetli bir ilaç**

**-kullanılabilmesi için kreatinin klirensi 50 ml/dk üzerinde olmalı**

**-ribavirin monoterapisinin uzun süreli etkileri bilinmemekte**

**Bazı çalışmalarda:Böbrek nakilli hastalarda ribavirin etkin ve güvenilir bulunmamış**

## **Karaciğer transplantasyon sonrası HCV reinfeksiyonu**

**Karaciğer nakline giden tüm HCV li hastaların profilaktik veya terapatik amaçlı tedavi alması gereklidir.**

**Rekürren HCV infeksiyonu daha hızlı seyretmektedir**

**Transplant sonrası HCV RNA seviyeleri genel olarak transplant öncesi döneme göre 10-20 kat daha fazla**

**Yüksek HCV düzeyleri ile fibrosing kolestatik hepatit arasında ilişki vardır**

## **Karaciğer nakline giden hastalarda;**

**-nakil öncesi dönemde HCV tedavisi yapılarak eradikasyon sağlanır**

**-nakil sonrası erken dönemde histolojik hasar olmadan verilecek anti viral tedavi ile graft hasarının önlenmesi**

**Transplant sonrası HCV tedavisinde temel amaç;  
Graft yetmezliği gelişmesini önlemektir.**

**En iyi yöntem HCV rekürrensini önlenmesidir.**

## **Tedavi:**

- yeterli çalışma yok**
- tedaviye belirgin histolojik hasarda başlanmalı**
- tedavi seçenekleri sınırlı**
- İFN/ribavirin tedavisi direnci**
- İFN'a yanıt azlığı**

- 
- 
- 

## **Kronik hepatit C ile ko-infekte HIV hastalarında tedavi**

**Ko-infekte hastalarda HIV negatif olgulara göre daha hızlı siroza gidiş var**

**Mortalite ve morbidite artmıştır**

**KHC li hastalarda antiretroviral ilaçların hepatotoksitesi daha fazladır**

- 
- 
- 

**Bir çok çalışma; ko-infekte hastaların tedavisinin biyolojik ve histolojik yararlılığının HIV negatif hastalardan önemli bir farkı olmadığını gösterir.**

### **Tedavi:**

**Alfa İFN + Ribavirin kombinasyonu en uygun seçim**

**PEG İFN + Ribavirin kombinasyonu daha iyi tolere edilip daha iyi cevap verebilir**

- 
- 
- 

**PEG İFN alfa 2b 1.5 mg/kg**

**+**

**Ribavirin > 10.6 mg/kg optimal doz olarak özellikle genotip 1 de maksimum kalıcı virolojik cevap oranı gösterilmiştir.**