

HEPATİTLER

KLİMİK GÜZ OKULU 2012

*YETERLİK
SINAVINA
HAZIRLIK*

31 EKİM - 3 KASIM 2012

PALOMA PASHA RESORT HOTEL, ÖZDERE / İZMİR



Prof. Dr. Necla TÜLEK

Viral Hepatitler

Majör ajanlar

- HAV
- HBV
- HCV
- HDV
- HEV

Minör ajanlar

EBV, CMV
HSV, VZV
Kızamık, Kızamıkçık
Coxsackie B
Adenovirus
KKKA
Sarı humma

Geçiş Yolları

	HAV	HBV	HCV	HDV	HEV
Fekal-oral	+	-	-	-	+
Perkutan	+	+	+	+	-
Perinatal	-	+	+	+	-
Seksüel	+	+	+	+	-

Akut Viral Hepatitlerde Patoloji

- Mononükleer hücre infiltrasyonu
- Hepatik hücre nekrozu
- Kupfer hücrelerinde hiperplazi
- Değişen derecede kolestaz
- Ağır olgularda köprüleşme nekrozu

Akut Viral Hepatit

- İnkübasyon dönemi
- Prodromal (preikterik) dönem
- İkterik dönem
- Konvalesan dönem

İnkübasyon Dönemi

- HAV: 15-45 gün (30)
- HBV: 30-180 gün (60-90)
- HCV: 15-160 gün (50)
- HDV: 30-180 gün (60-90)
- HEV: 14-60 gün (40)

Akut Viral Hepatit

Preikterik Dönem

- Sistemik ve nonspesifik semptomlar
 - Grip benzeri
 - ▣ Ateş, boğaz ağrısı, baş ağrısı.....
 - İştahsızlık, halsizlik, bulantı, kusma, karın ağrısı...
 - Serum hastalığına benzer tablo (HBV)
- 1-2 hafta kadar

Tam iyileşme:

A,E: 1-2 ay

B,C: 3-4 ay

İkterik Dönem

- Klinik sarılık
- Sarılıktan 1-5 gün önce idrar renginde koyulaşma
- Hasta daha iyi hissedebilir
- Ateşte gerileme
- Kaşıntı
- F.M.: HM (hassasiyet), SM(%10-20)
 - ▣ Servikal LAP (%10-20)
 - ▣ Ensefalopati, konfüzyon, letarji.....

Akut Viral Hepatit Klinik Seyir

- Asemptomatik
- Semptomatik
 - ▣ Anikterik
 - ▣ İkterik; kolestatik
 - ▣ Relaps (HAV)
- Subfulminan
- Fulminan (A,B, D,E)
- Kronik (B,C,D,E)

Akut Hepatit Laboratuvar Bulguları

- Periferik kan sayımı
 - Lökopeni, lenfositoz
 - Atipik lenfositler
- ESH; N
- Serum bilirubin; 5-20 mg/dl
- Direkt bil = indirekt bil
- ALT > AST; 400-4000 İÜ
- Alk. fosfataz; hafif yükselme
- PTZ normal
 - Ağır hepatitte uzar

Akut Hepatit Ayırıcı Tanı

İnfeksiyonlar

- Bakteriyel infeksiyonlar:
 - Tifo, bruselloz, Lyme, Q ateşi, tularemi, riketsiyoz, leptospiroz, sekonder sifiliz, sepsis, tbc
- Parazitik infeksiyonlar
 - Toksokariyaz, fasiola hepatika, sıtma, amibiyaz, şistozomiyaz, leishmania

Diğer

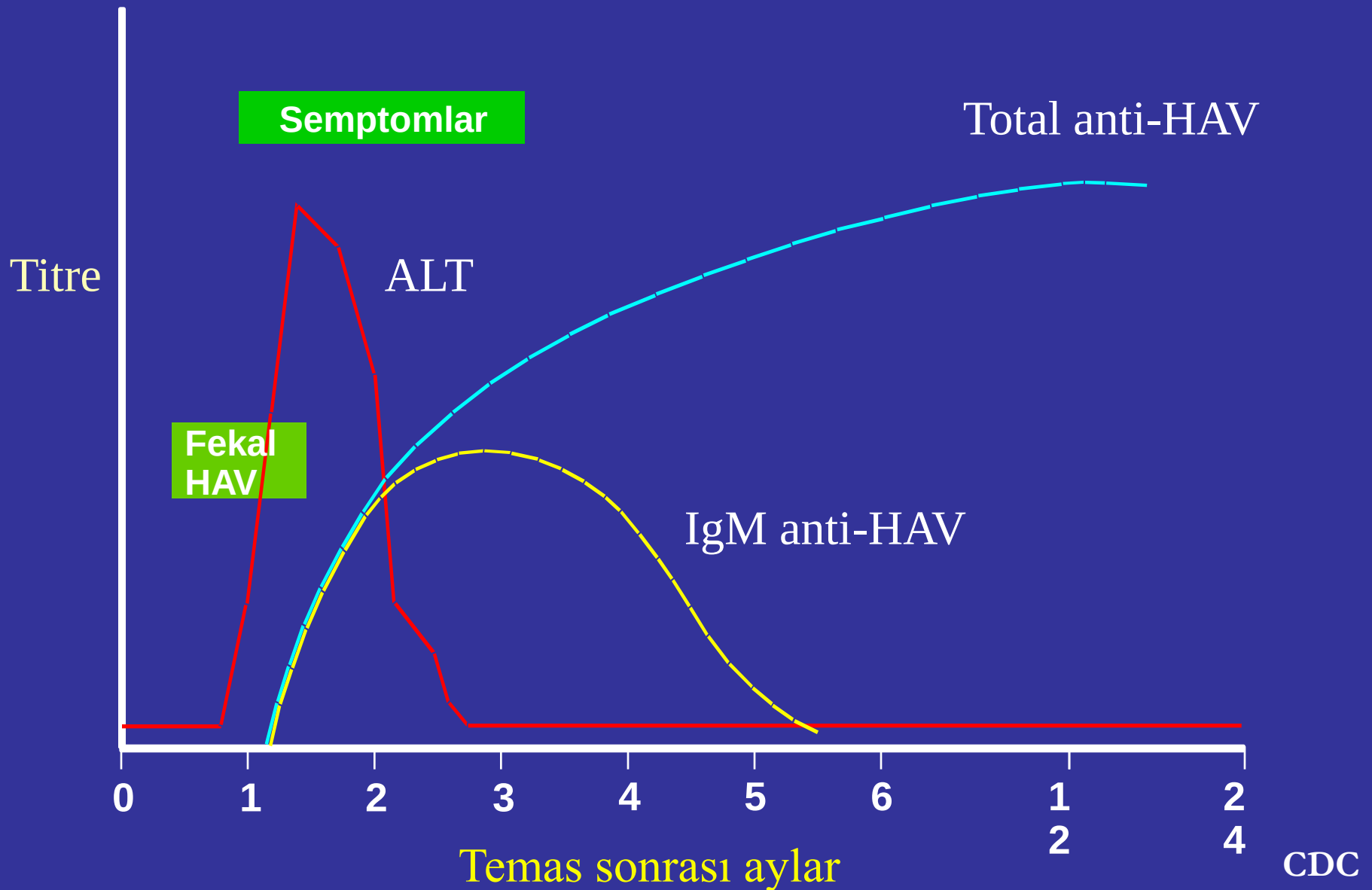
- Kolanjit, kolesistit
- İlaça bağlı hepatit
- Toksinlere bağlı hepatit
- İskemik hepatit, vasküler
- Otoimmün hepatit
- Metabolik nedenler
- Gebelik yağlı karaciğeri
- HELLP sendromu
- Tümör

Kronik hepatit akut alevlenme

Serolojik Tanı

- Anti-HAV IgM
- HBs Ag ve anti-HBc IgM
- Anti-HCV

Hepatit A , Tipik Serolojik Seyir



Hepatit E Virus İnfeksiyonu

Kronikleşebilir???

Liu L, Hepatogastroenterol, 2011

Semptomlar



ALT

IgG anti-HEV

IgM anti-HEV

Dışkıda virüs



0

1

2

3

4

5

6

7

8

9

0

1

2

3

Temas sonrası haftalar

CDC

Titre

Akut Viral Hepatit Tedavi

- ❑ Semptomatik dönemde istirahat
- ❑ Semptomatik dönemde alkol kısıtlama
- ❑ Özel diyet gerekmez, dengeli beslenme
- ❑ Narkotik, hipnotik ajanlardan kaçınma
- ❑ Özel durumlar haricinde izolasyon gerekli değil

Akut Viral Hepatit İzlem

- Düzenli FM
- Karaciğer büyüklüğü
- Mental durum
- İkter
- KCFT, Bil, PTZ (haftada iki kez)
- Uzun süreli izlemde hepatit göstergeleri

Akut Viral Hepatitte Hastaneye Kabul

- Oral alım bozukluğu
- Bilirubin > 20 mg/dl
- Hipoglisemi
- Hipoalbüminemi
- PTZ de gitgide artan uzama
- Mental değişim, letarji
- Uyum eksikliği
- Diğer kronik hastalıkların varlığı

Fulminan Hepatit Bulguları,

HAV:<%0,1, HBV:% 1-4, HCV:çok nadir (HBV ko-infeksiyonu),
HDV: %2-20, HEV: <%1 (gebelerde %20)

- Bilirubin> 20 mg/dL(hızla yükselme)
- Bilinçte değişim
- Asit gelişimi
- Hiperventilasyon
- Hipoglisemi
- Albuminde azalma
- INR'de uzama; koagülasyon faktörleri 5,7'de azalma
- Transaminazlarda düşme ile birlikte karaciğer boyutunda küçülme.

Fulminan Hepatit Tedavisi

Sıvı-elektrolit dengesi
Kan şekeri kontrolü
İdrar çıkışı kontrolü
Laktuloz
Simetidin
Vitamin K 1 mg/gün
Sadece kanama varsa TDP
Gerekirse antibiyotik
Sedatiften kaçınma



Kötü prognoz:

<10 yaş, >40 yaş

PTZ>50 sn

Serum kreatinin> 2.3 mg/dL, oligüri

Akut Karaciğer Yetmezliği

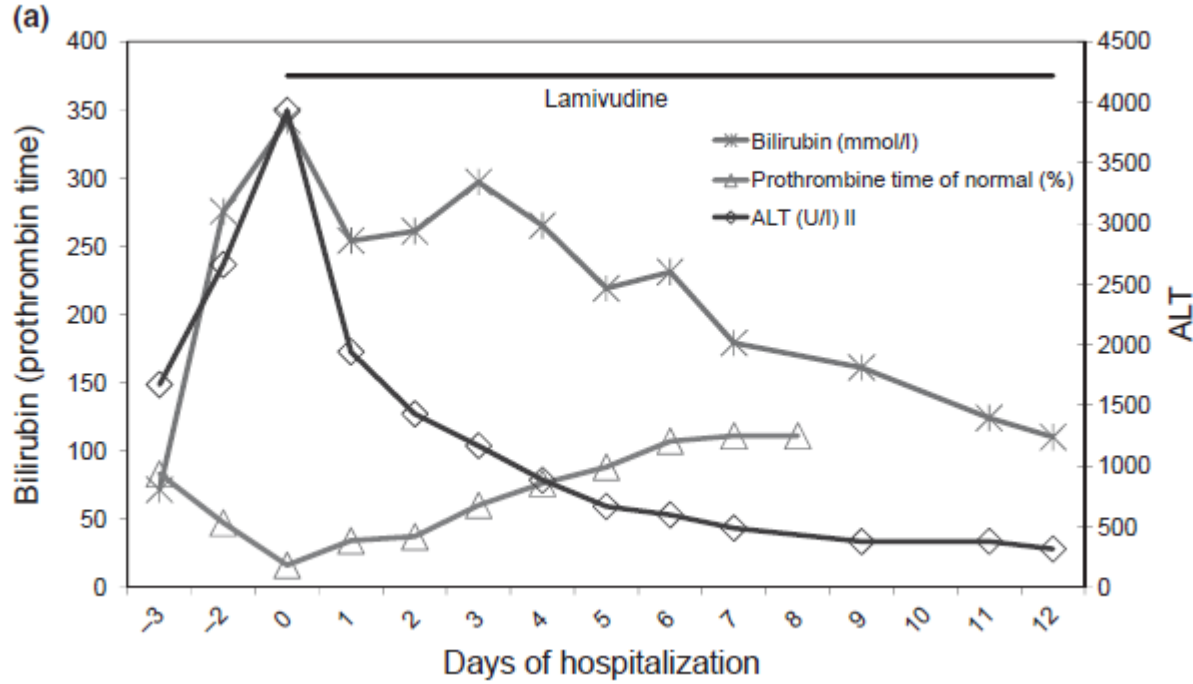
- Alttaki hastalığın 26 haftadan daha kısa olduğu
- $\text{INR} > 1,5$
- Herhangi bir derecede ensefalopati

Akut karaciğer yetmezliği tedavisi yoğun bakım ünitesinde, multidisipliner olarak ve transplantasyona ulaşılabilir bir merkezde yapılmalı

Akut Viral Hepatitte Spesifik Tedavi

- Akut HAV ve HEV için yok
- Akut HCV infeksiyonunda önerilir
- Akut viral hepatit B'de
 - ▣ Kronikleşme oranı düşük
 - ▣ Şiddetli-fulminan olgu oranı az
 - ▣ Rutin antiviral gereksiz
- Akut ağır HBV'de lamivudin HBV-DNA'yı azaltıyor
 - ▣ ALT, HBsAg kaybı, HBe serokonversiyon üzerine etkisi yok
 - ▣ Fulminant karaciğere gidişi, hastalık süresini kısaltarak etkileyebilir
 - ▣ Rutin tedavi persistansı artırır mı??
- **Fulminan HBV'de transplantasyon öncesi**

Şiddetli Akut Hepatit B'de Lamivudin Tedavisi



Şiddetli akut hepatit B:

□ En az ikisi

■ Bilirubin ≥ 10 mg/dl

■ INR ≥ 1.6

■ Hepatik ensefalopati varlığı

Lamivudin alanlarda survival %78

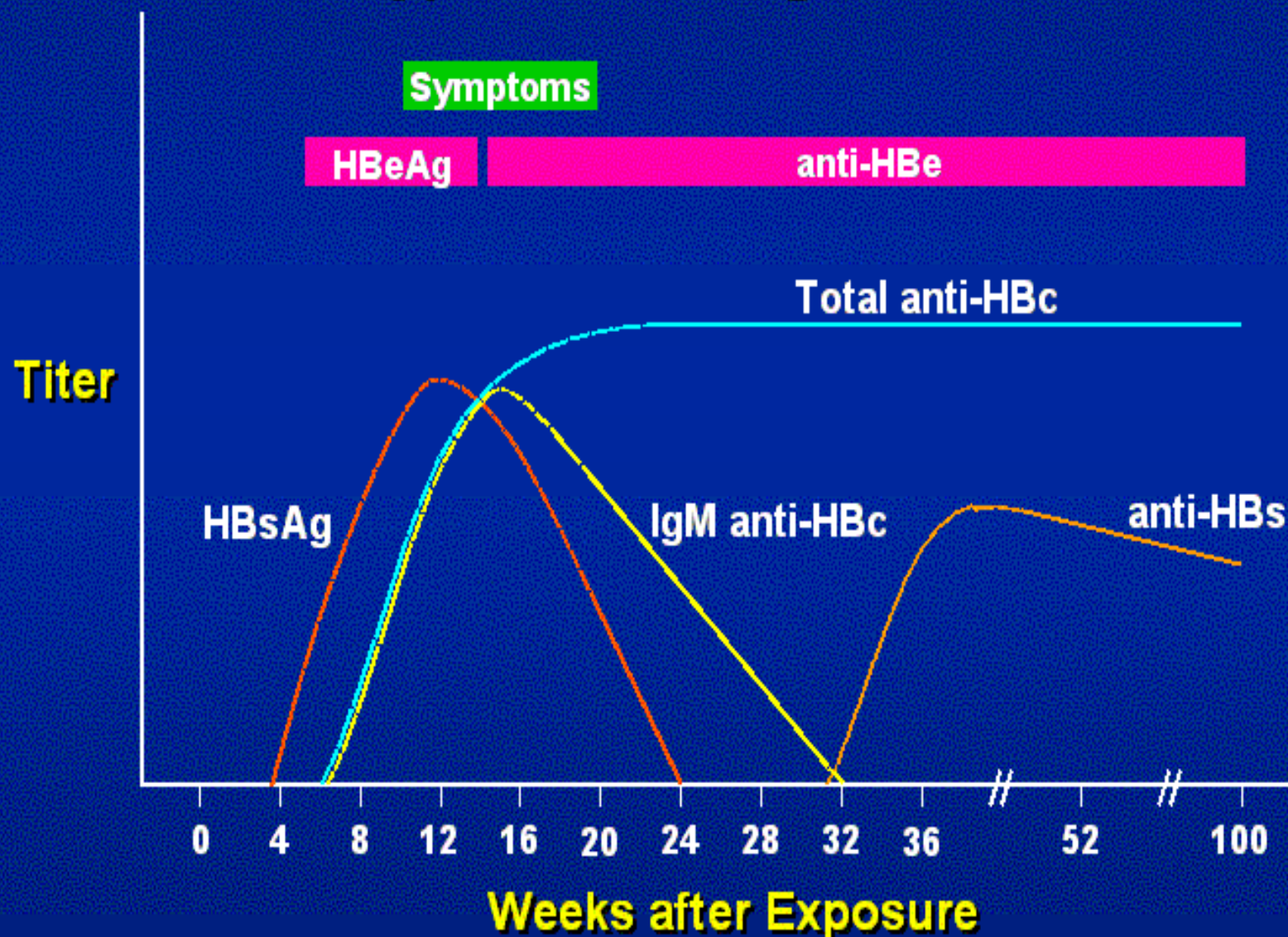
Daha önce almamışlar da %20

Şiddetli Akut Hepatit B

- Lamivudinin erken başlanması önemli
- Diğer antivirallerle ilgili yeterli veri yok
- Olgular sunumları ümit verici
- Randomize çalışma etik değil
 - Gözlemsel çalışma
- KHB gibi tenofovir veya entekavir kullanılabilir (C1)
- Tedavi süresi net değil
 - Anti-HBs serokonversiyonu sonrası 3 aya, anti-HBe serokonversiyonu sonrası 12 aya dek verilebilir. (C2)

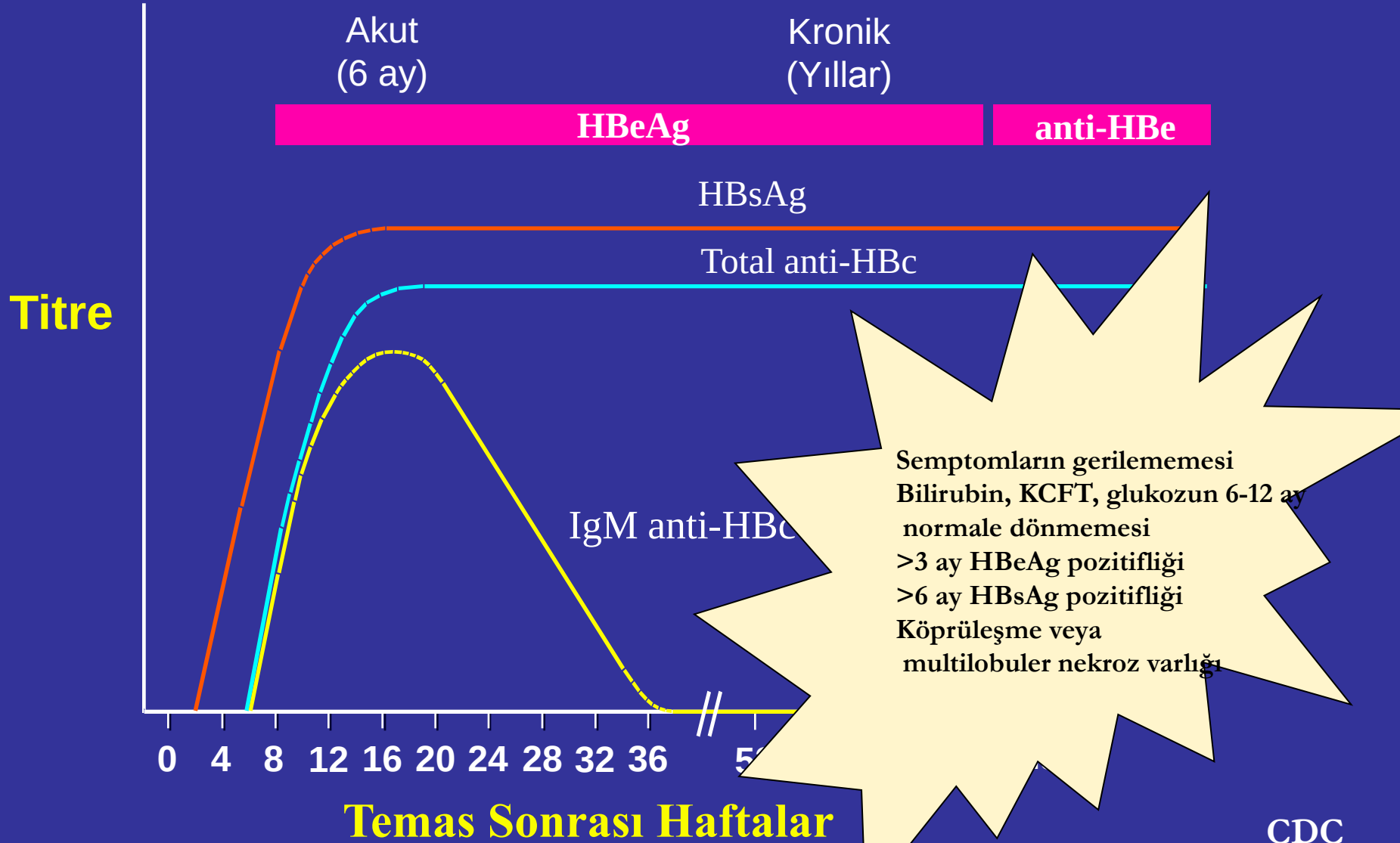
Acute Hepatitis B Virus Infection with Recovery

Typical Serologic Course

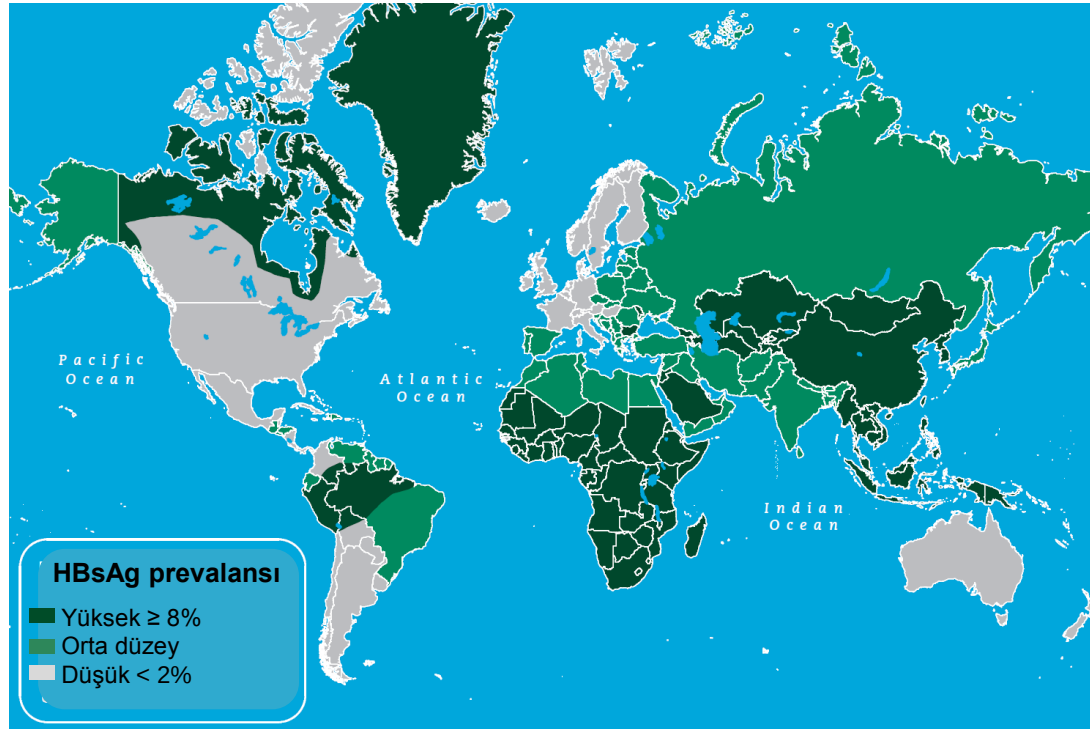


Kronik Hepatit B İnfeksiyonuna Gidiş

Tipik Serolojik Seyir



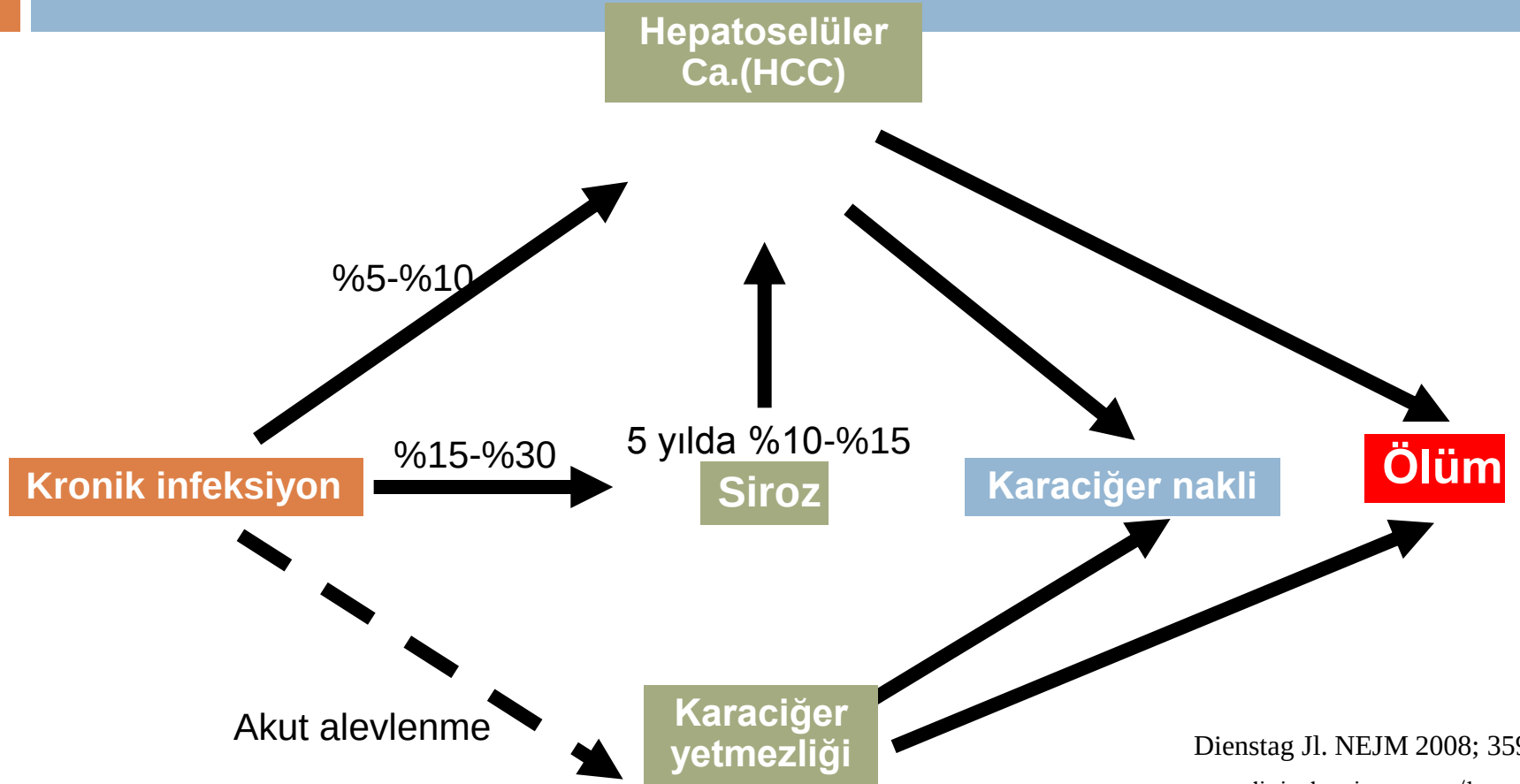
Hepatit B



- 350 milyon kişi infekte
- 2 milyar kişi karşılaşmış

World Health Organization. Hepatitis B Fact Sheet. Centers for Disease Control and Prevention. CDC Health Information for International Travel 2012. New York: Oxford University Press; 2012.

Kronik HBV İnfeksiyonunun Seyri



Dienstag JI. NEJM 2008; 359;14.

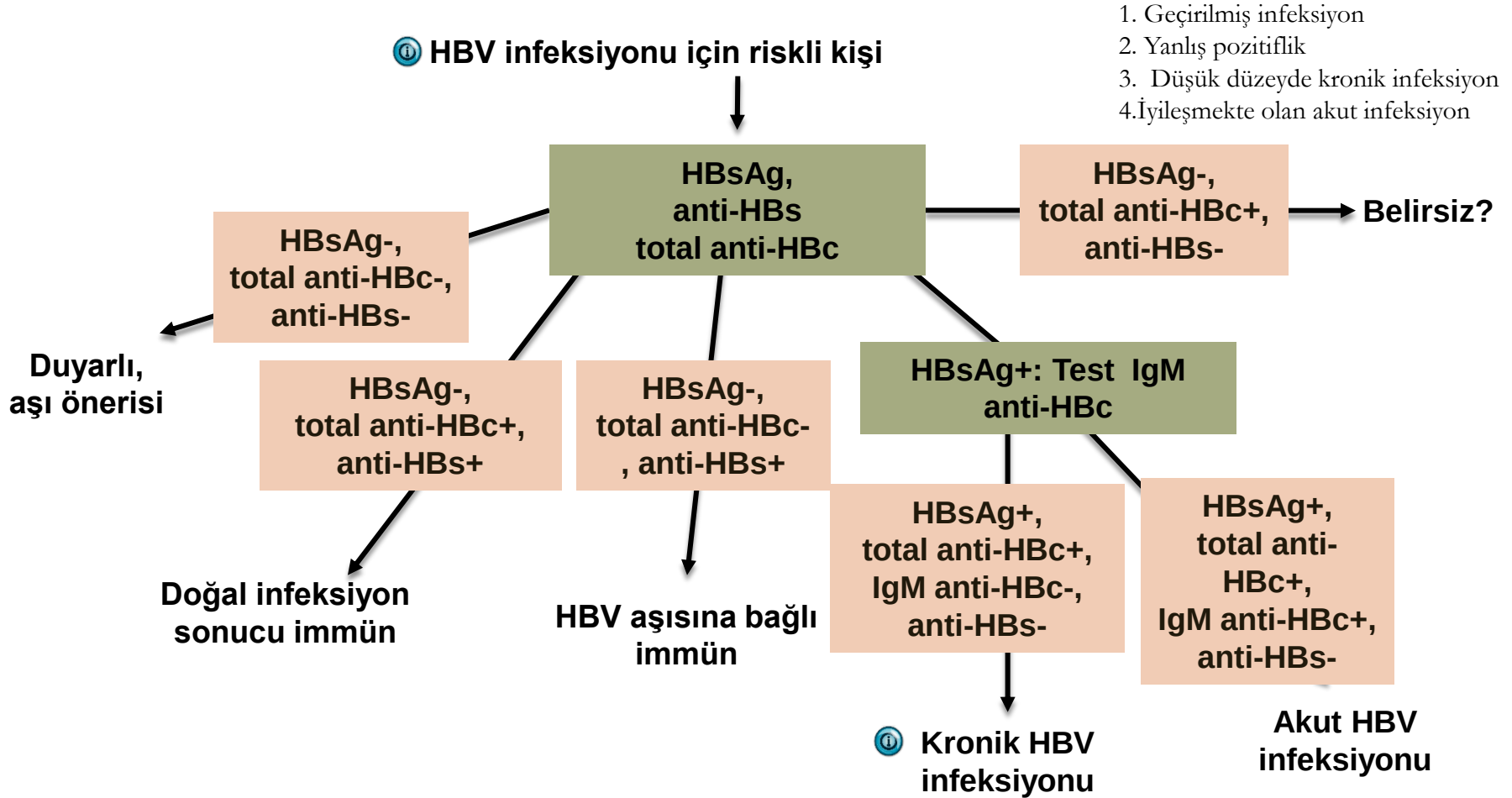
www.clinicaloptions.com/hepatitis

Klinik seyir	Yenidoğan	Çocuk %	Erişkin %
Kronik taşıyıcılık	90	20	< 5
İyileşme	10	80	> 95

Kimlerde HBV Taraması Yapılmalı?

- HBsAg prevalansı $\geq 2\%$ olan bölgelerde doğanlar
- Aminotransferaz düzeyleri sürekli yüksek olanlar
- İmmunosupresif tedavi gerekenler
- Eşcinseller
- Çoklu cinsel partneri olanlar veya CYBH öyküsü olanlar
- Mahkumlar, ıslahhane sakinleri
- Damar içi uyuşturucu kullananlar
- Diyaliz hastaları
- HIV- veya HCV-infekte kişiler
- Gebeler
- HBV infekte kişilerin aile üyesi, ev halkı ve cinsel partneri
- Sık kan ve kan ürünü alanlar
- Organ, doku vericileri
- Bakımevlerinde yaşayan ve çalışanlar

HBV İnfeksiyonunda Tanı



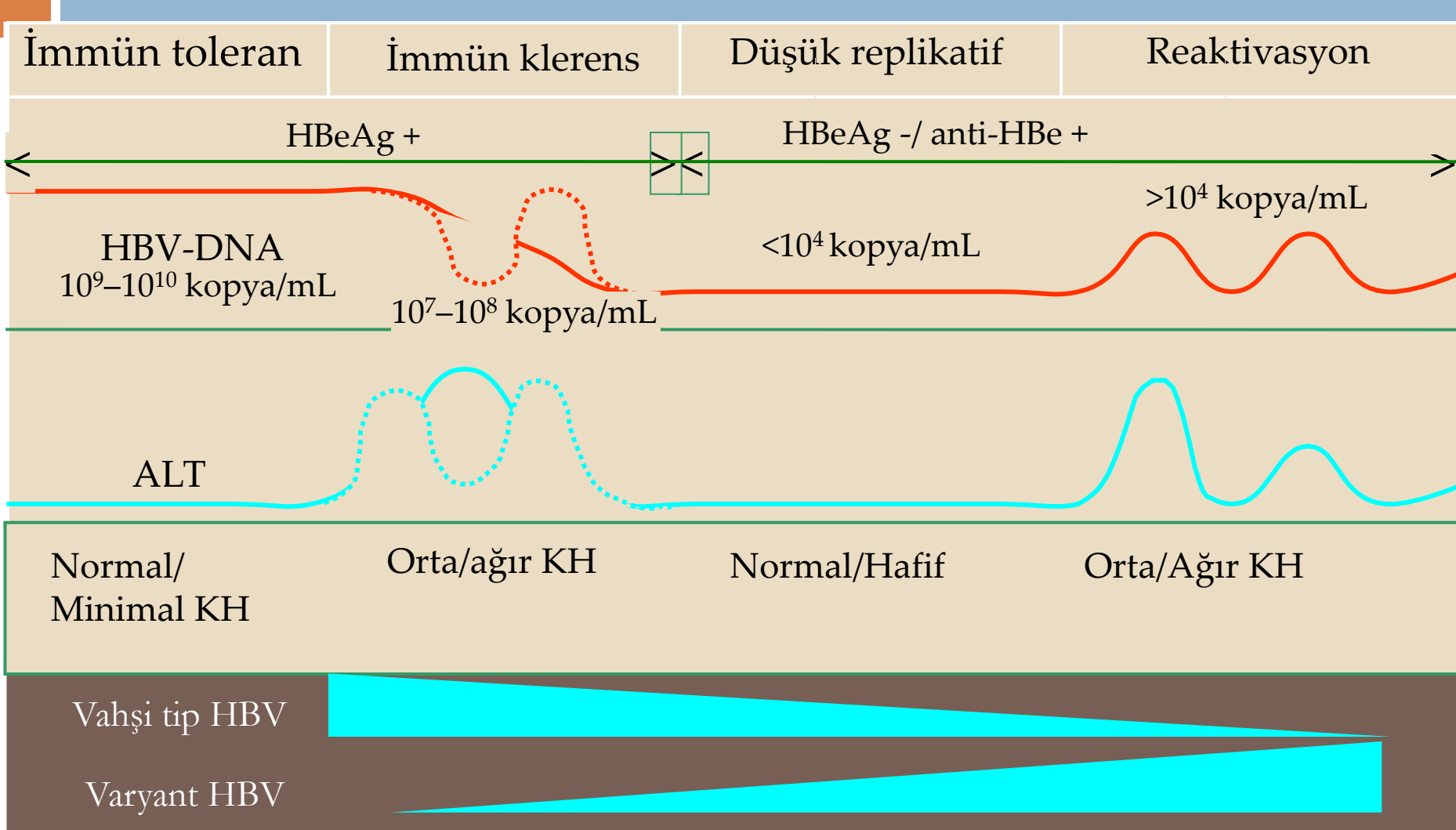
Kronik HBV İnfeksiyonu Düşünülen Hastalarda Başlangıç Testler

- Karaciğer hasar tespiti için tam kan sayımı, hepatik panel, total protein/albumin,PTZ
- HBV replikasyonu için HBe, anti-HBe, HBV-DNA
- Ko-infeksiyonları tespit ya da dışlamak için anti-HCV, anti-HIV, anti-HDV
- Anti-HAV IgG
- HCC taramak için USG ve AFP
- Karaciğer evrelendirme için biyopsi
- Genotip, kor-prekor mutasyon

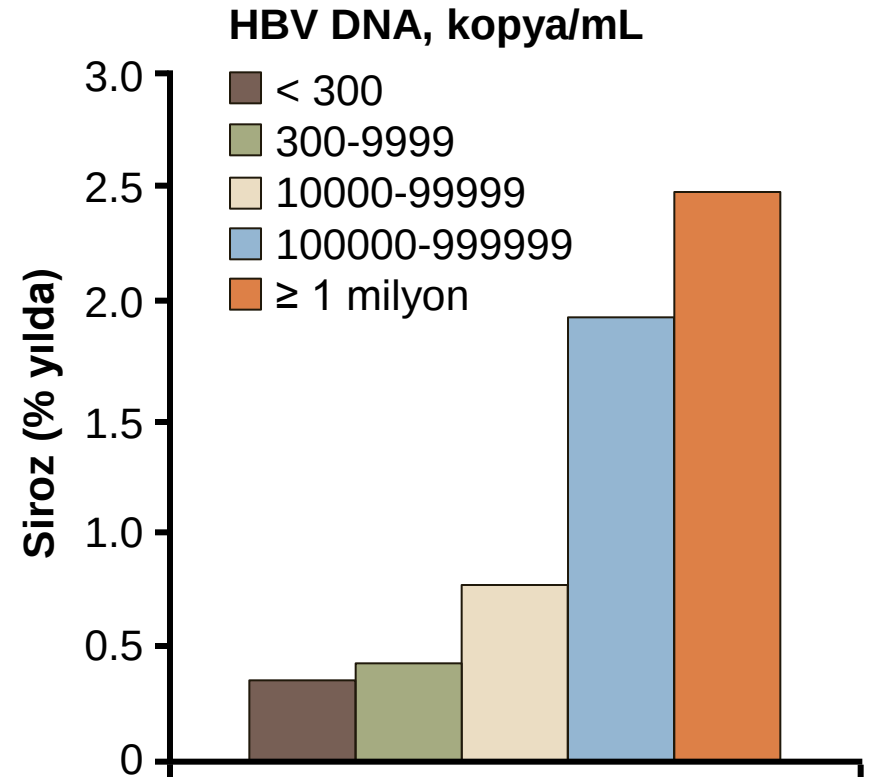
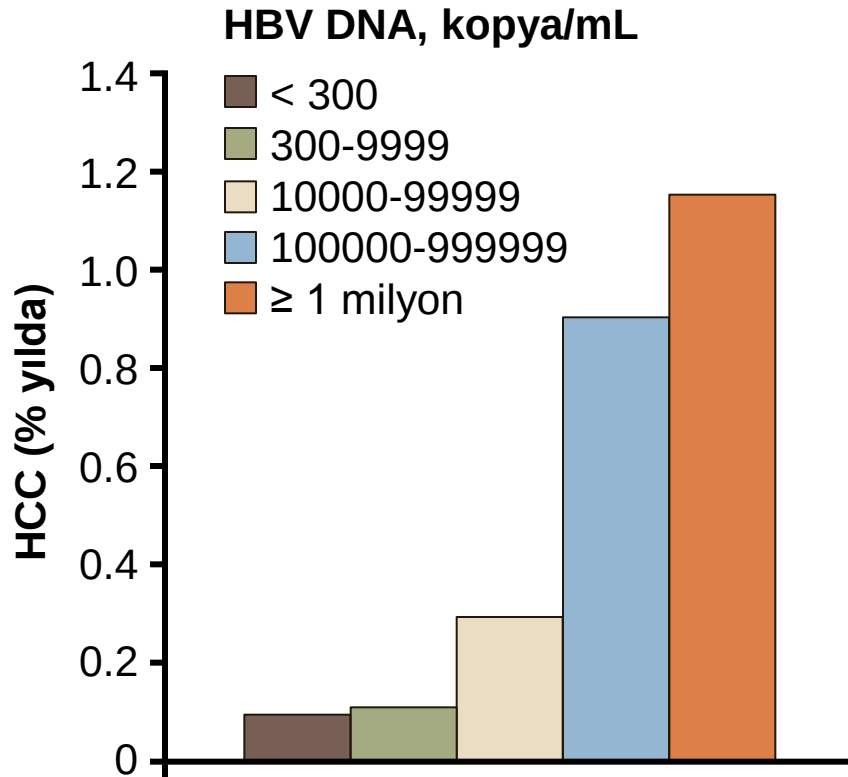
1. Lok AS, et al. Hepatology. 2009;50:661-662.

2. Weinbaum CM, et al. MMWR Recomm Rep. 2008;57(RR-8):1-20.

Kronik Hepatit B İnfeksiyonunun Evreleri



REVEAL Çalışması: Serum Başlangıç HBV DNA Düzeyi ve HCC-Siroz Riski



1. Chen CJ, et al. JAMA. 2006;295:65-73.
2. Iloeje UH, et al. Gastroenterology. 2006;130:678-686.

Kronik Hepatit B İnfeksiyonunda Tedavi Hedefleri

Viral Replikasyonun baskılanması

- Serum HBV DNA' nın tespit edilemez düzeye inmesi
- HBeAg  anti-HBe serokonversiyonu
- HBsAg  anti-HBs serokonversiyonu

Karaciğer hastalığının remisyonu

- Serum ALT düzeylerinin normalleşmesi
- Karaciğerde nekroinflamasyonun azalması

Klinik düzelme

- Siroz, karaciğer yetmezliği ve hepatoselüler Ca. gelişmesi riskinde azalma
- Yaşam süresinin artması

HBV Tedavisi Ne Zaman?

Yarar

Riskler

Hastanın yaşı, tercihi,
maliyet

Yan etkiler
İlaç direnci

- Tedavi edilmezse olabilecek sonuç
 - Hastalığın aktivitesi, dönemi
 - 10-20 yıl içinde siroz/HCC riski



Kronik HB'de Tedavi Önerileri

Rehberler	HBeAg Pozitif		HBeAg Negatif	
	HBV DNA, IU/mL	ALT	HBV DNA, IU/mL	ALT
EASL 2012	➤ 20000	2> ULN N; >30 y, HCC-siroz öyküsü biyopsiye göre	20000 ➤ 2000-20000	2> ULN N (3 yıl izlem, biyopsi ya da non invaziv yöntemle fibroz(C2))
APASL 2008	≥ 20000	> 2 x ULN	≥ 2000	> 2 x ULN
		N:40Y üstü pozitif biyopsi		≥ N:40 yaş üstü pozitif biyopsi
AASLD 2009	>20000	➤ > 2 x ULN ➤ 1-2 N(biyopsi; yaş>40 veya aile HCC öyküsü)	≥ 20000 ≥ 2000-20000	≥ 2 x ULN veya pozitif biyopsi 1-2 N(biyopsi)
VHSD 2011	> 2000	> N ve pozitif biyopsi	≥ 2000	>N veya pozitif biyopsi(35 Y,ileri k.c. Hst?)

ALT yüksekliği?

- Referans değerleri değişmekte
 - ▣ E: 4-60 IU/L; K: 6-40 IU/L
 - ▣ E: 0-55 IU/L; K: 0-40 IU/L
- AASLD ve US tedavi algoritmalarında tedavi kararı verirken
 - ▣ E; 30 IU/L
 - ▣ K;19 IU/L

Kronik Hepatit B Tedavisinde Kullanılan Ajanlar

İmmünomodulator ajanlar

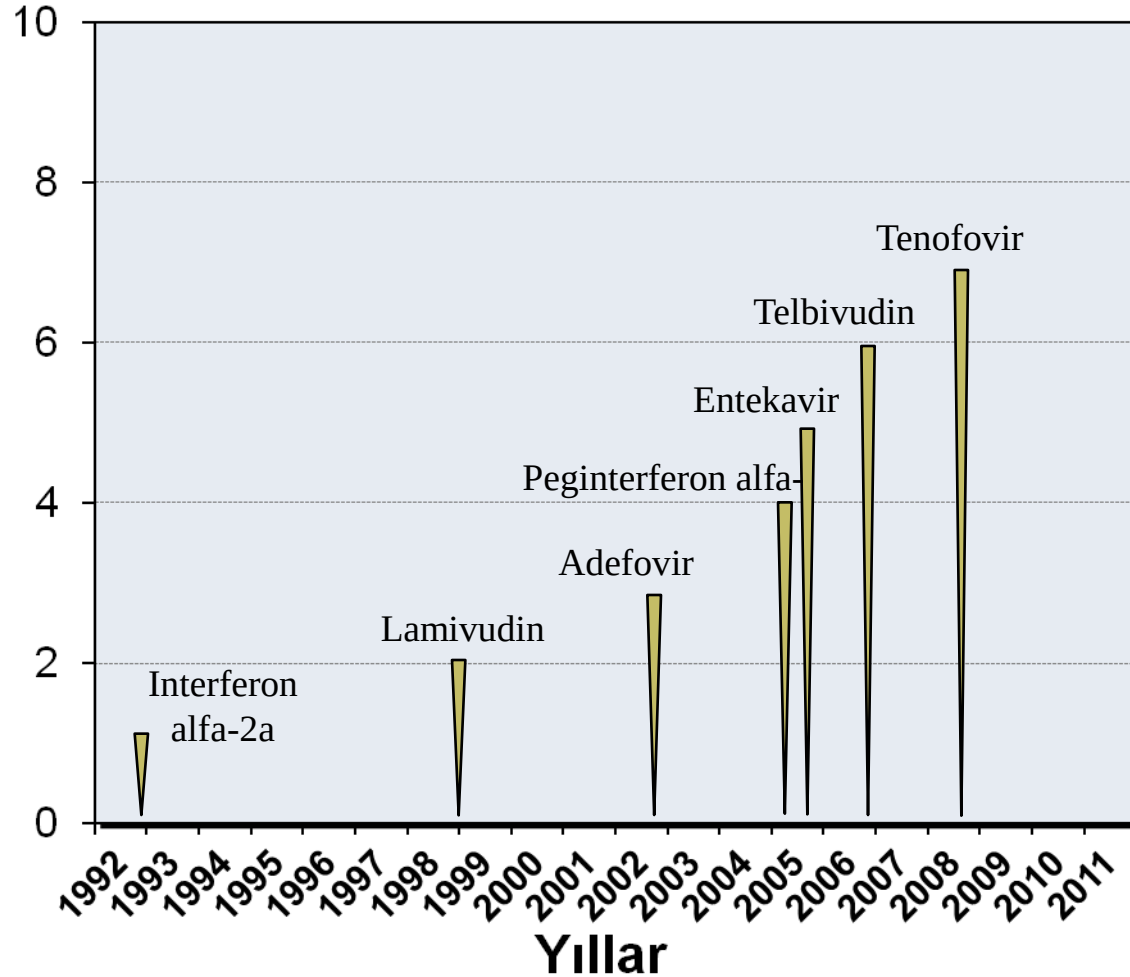
- Standart interferon- α
- Pegile interferon- α
- Thymosin $\alpha 1$

Nükleozid analogları

- Lamivudin
- Telbivudin
- Entekavir
- Clevudine
- Emtricitabine

Nükleotid analogları

- Adefovir dipivoksil
- Tenofovir disoproksil fu



FDA onayına göre

PegIFN

+

- Tedavi süresi belli
- **Direnç yok**
- Daha yüksek HBeAg kaybı
- Daha yüksek HBsAg kaybı
- Uzun süreli etki

-

- SC kullanım
- Yan etki sıklığı
- Siroz, gebelik, akut hepatit B ve immunosupreselerde kontrendikasyon

Nükleoz(t)id Analogları

+

- PO kullanım
- Yan etki az
- Daha hızlı etki

-

- Uzun süreli kullanım gerekliliği
- Uzun süreli kullanımda yan etki?
- **İlaç direnç potansiyeli**

Nükleotid ve Nükleozid Analoglarının Etki Mekanizması

İnfektif HBV partikülleri

Lamivudin

Adefovir

Entekavir

Tenofovir

İnfektif HBV partikülleri

Parsiyel Çift -
sarmal DNA

DNA
polimeraz

(-)-DNA

RT

HBsAg
kapsid

Sarmalanmış
Pre-geom mRNA

cccDNA

mRNA A(n)

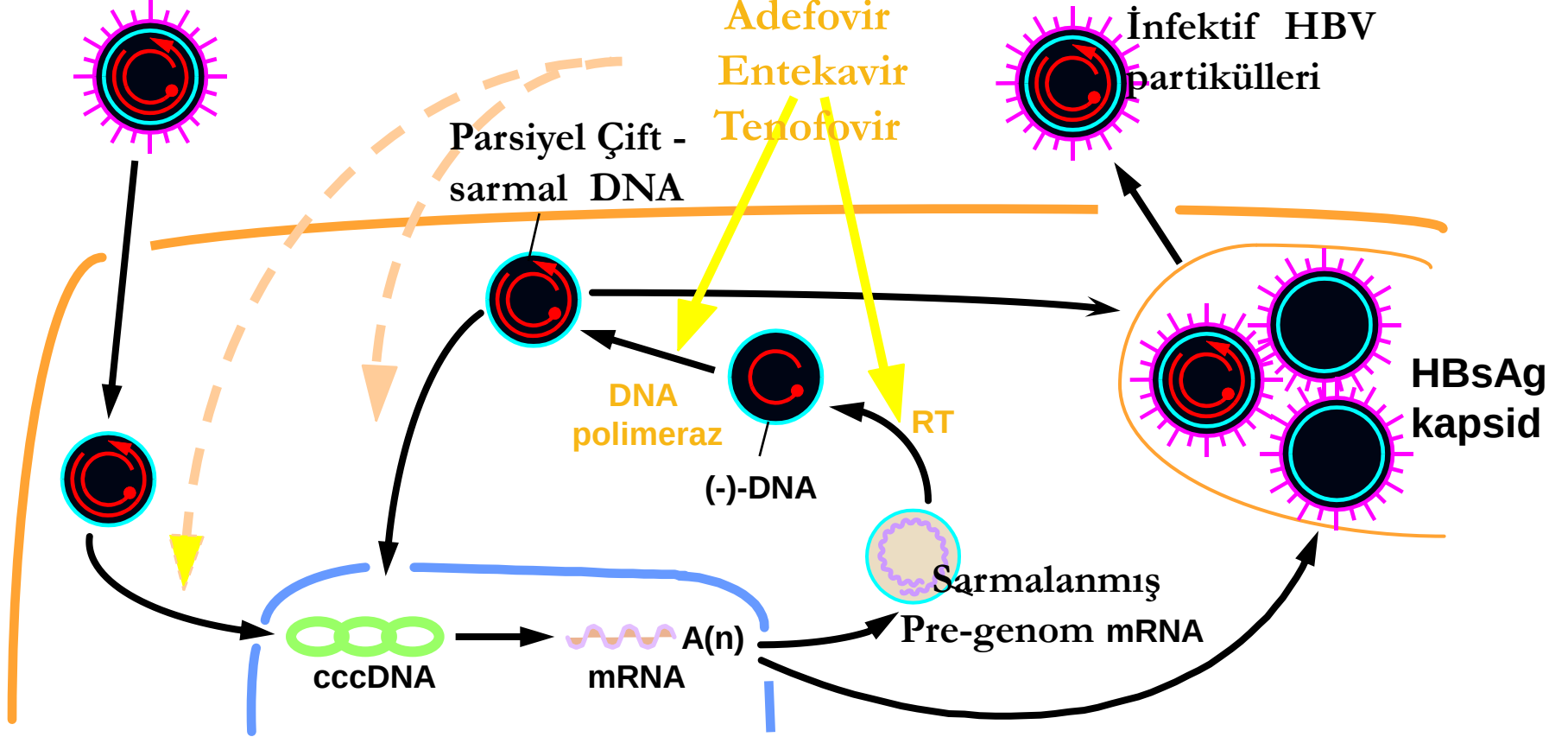


Table 2. Results of main studies for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B at 6 months following 12 months (48 or 52 weeks) of pegylated interferon alpha (PEG-IFN) and at 12 months (48 or 52 weeks) of nucleos(t)ide analogue therapy.

	PEG-IFN		Nucleoside analogues			Nucleotide analogues	
	PEG-IFN-2a	PEG-IFN-2b	Lamivudine	Telbivudine	Entecavir	Adefovir	Tenofovir
Dose*	180 µg	100 µg	100 mg	600 mg	0.5 mg	10 mg	245 mg
[Ref.]	[63]	[64]	[63, 65-68]	[68]	[67]	[69, 70]	[70]
Anti-HBe seroconversion (%)	32	29	16-18	22	21	12-18	21
HBV DNA <60-80 IU/ml (%)	14	7	36-44	60	67	13-21	76
ALT normalisation# (%)	41	32	41-72	77	68	48-54	68
HBsAg loss (%)	3	7	0-1	0.5	2	0	3

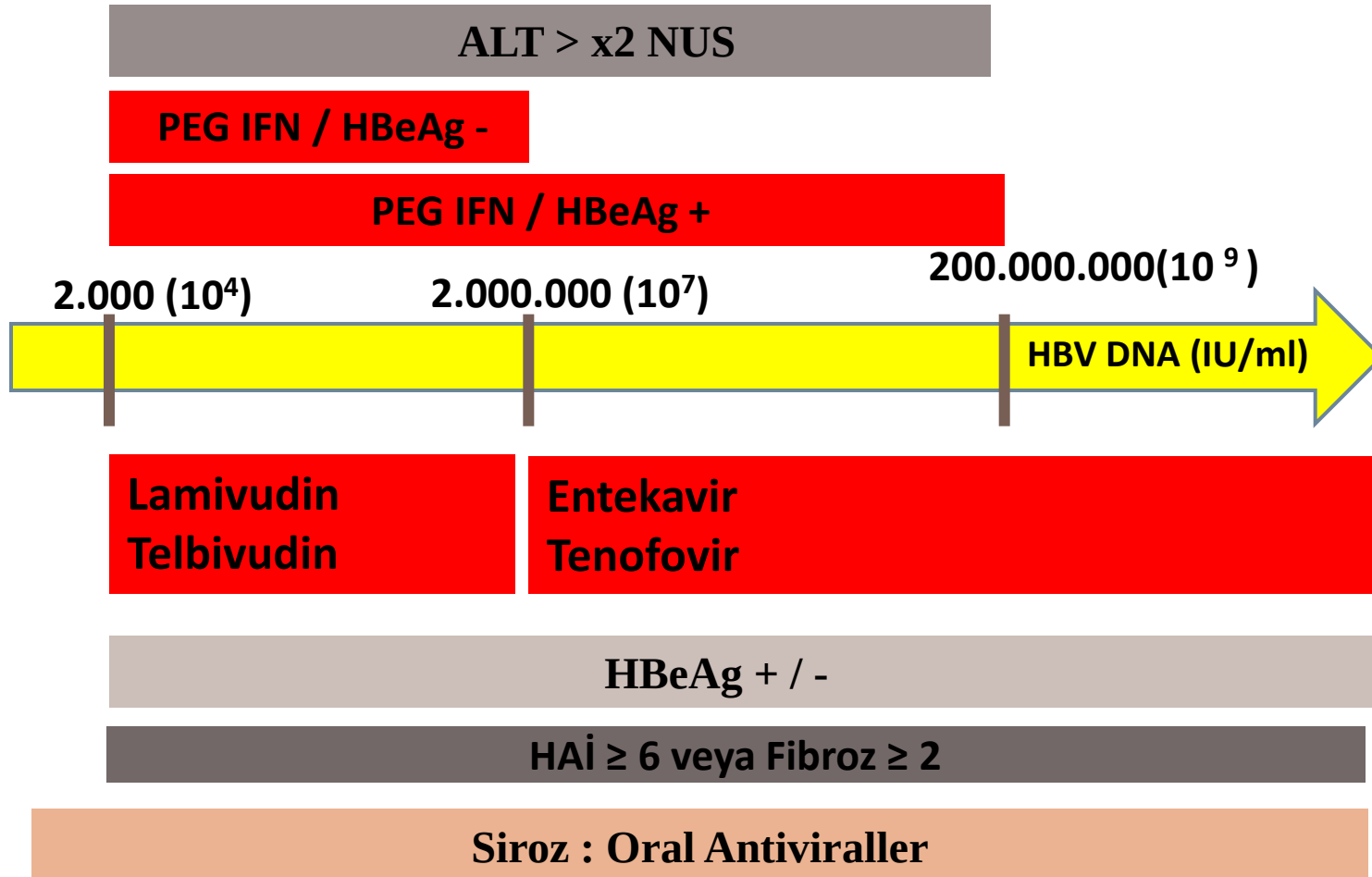
*PEG-IFN were given as percutaneous injections once weekly and nucleos(t)ide analogues as oral tablets once daily.

#The definition of ALT normalisation varied among different trials (i.e. decrease of ALT to ≤ 1.25 -times the upper limit of normal (ULN) in the entecavir or ≤ 1.3 -times the ULN in the telbivudine trial).

Kronik HB'de İlk Seçenek Tedavi

- PegIFN alfa
 - Gebelik, kemoterapi, profilaksisi, dekompanse siroz , otoimmün hastalık, akut enfeksiyon, kontrolsüz ağır depresyon veya psikozda kullanılmaz
- Oral nukleoz(t)it analogları
 - Entecavir veya
 - Tenofovir

Sağlık Uygulama Tebliği



Tedavi Monitörizasyonu

İNTERFERON

	Tam kan, karaciğer biyokimyasal testler	HBV DNA, TSH	HBeAg, Anti-HBe	HBsAg
Tedavi süresince	4 hf.da bir İlk ay haftada)	12 hf.da bir	24 hf.da bir	6 ayda
Tedavi sonu	12 ve 24 haftada			

ANTİVİRAL

	Biyokimyasal testler	HBV DNA	HBeAg, Anti-HBe	Serum Kreatinin	HBsAg
Tedavi süresince	12 hf.da bir	12-24hf.da bir	24 hf.da bir	12 hf.da bir*	6-12ayda bir

Tedavi İzlemi

- **Biyokimyasal yanıt:** ALT'nin normal değerlere inmesi
 - Yüksek N: Üst sınırın 0,5-1 katı
 - Düşük N: Üst sınırın <0,5
 - Hafif artış: Üst sınırın 1-2 katı
- **Virolojik Yanıt:** Serum HBV-DNA'nın tespit edilemez düzeye inmesi (PCR), antiviraller için)
 - AntiHBe serokonversiyonu
- **Karaciğerde histopatolojik düzelme**
 - Fibrozda artış olmadan nekroinflamasyonun ≥ 2 azalması
- **Sürdürülebilir virolojik yanıt:** Tedavi sonlanmasından sonra 6-12(EASL2012) ay serum HBV-DNA <2,000 IU/ml (10^4 kopya/ml) ve HBeAg serokonversiyonu
- **Tam yanıt:** Sürdürülebilir virolojik yanıt ile birlikte HBsAg seroklirensi

- **Biyokimyasal kırılma:** ALT'nin N seyredirken, N'in üst değerinden yükselmesi
- **Primer yanıtsızlık:** Uyumlu bir hastada tedavinin 12.haftasında HBV DNA seviyesinde <1logIU/mL azalma (IFN; belirsiz; EASL)
- **Viral kırılma(breakthrough):** Serum -seviyesinin elde edilen düzeyden >1logIU/ml artışı
- **Sekonder yanıtsızlık:** Uyumlu bir hastada virolojik kırılma
- **Klinik kırılma(breakthrough):** ALT seviyesinde artış veya histopatolojik kötüleşme ile olan virolojik kırılma
- **Hepatik alevlenme:** Serum ALT seviyesinin ≥ 5 kat artışı (üst N'den) AASLD: 10 kat veya bazalin iki katı
- **Hepatik dekompanseasyon:** Serum bilirubin ve PTZ süresinde artışla birlikte k.c fonksiyon bozukluğu veya asit gibi komplikasyon oluşmu
- **Virolojik sekme:** Serum HBV DNA seviyesinin yanıt elde edildikten sonra tedavi öncesi değerlerine çıkması veya >20000 IU/mL artışı
- **İlaç Direnci:**

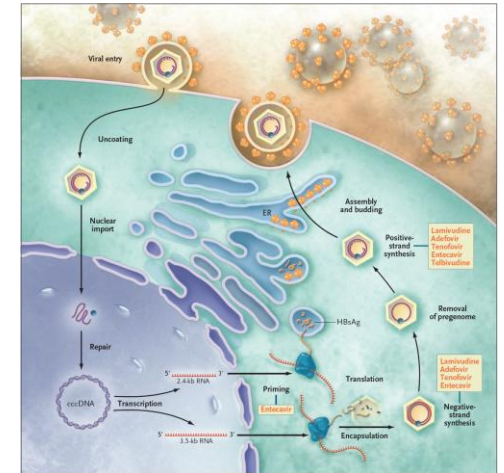
KHB Tedavi Başarısızlığının Nedenleri

- Tedaviye uyum yetersizliği
- Metabolik nedenlere bağlı ilaç etkinsizliği
- Dirençli HBV varyantlarının seçimi- mutasyonlar

- Prekor-kor

- **Tedaviyle indüklenen mutasyonlar**

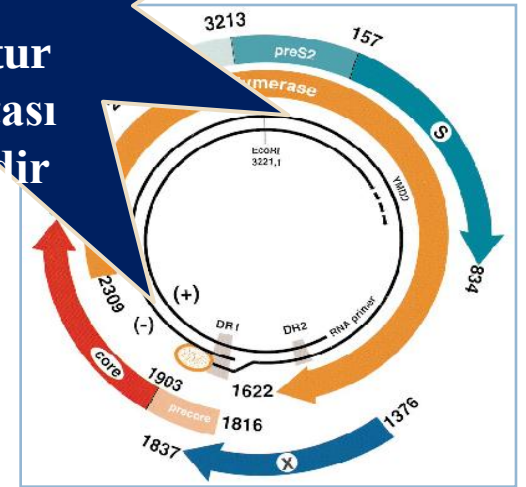
- cccDNA persistansı



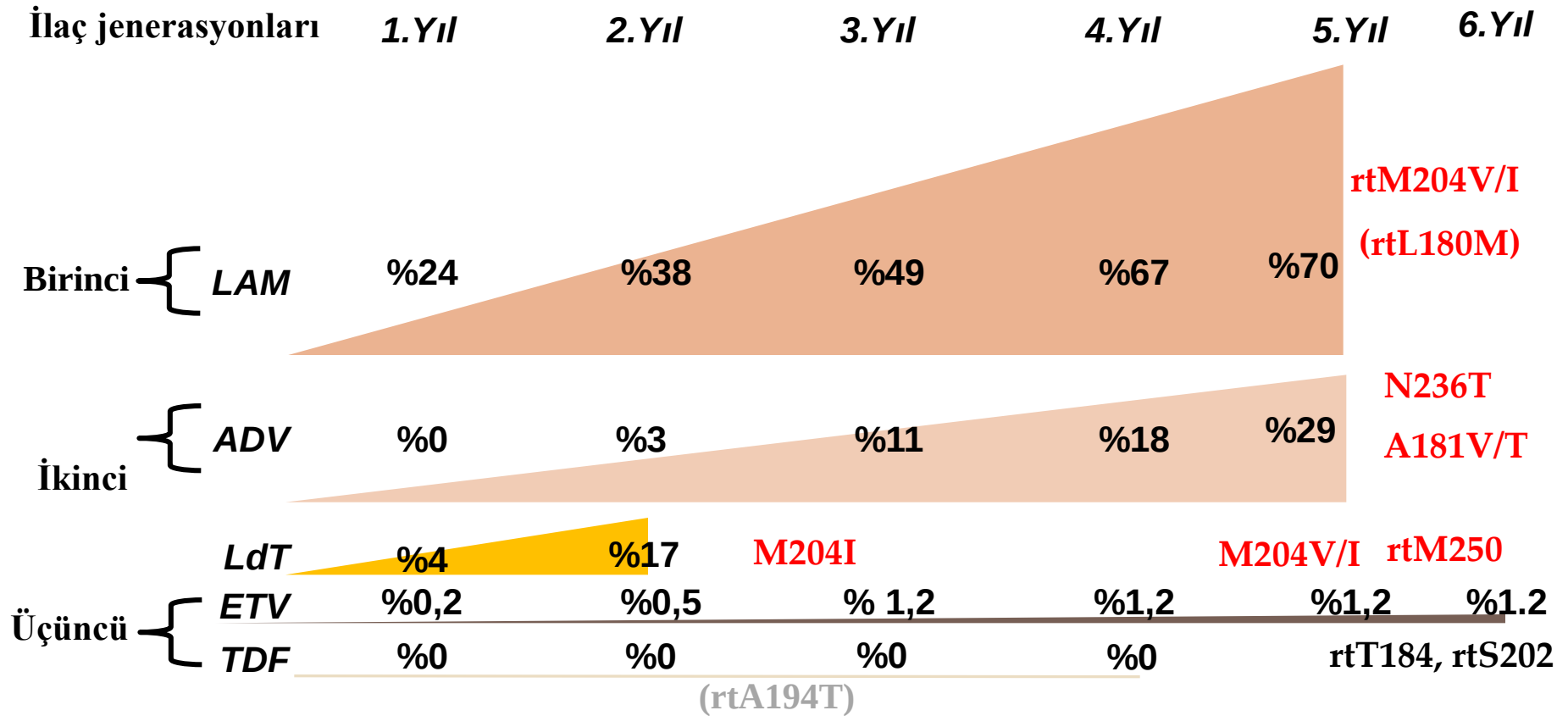
Direncin Ortaya Çıkışını Kolaylaştıran Faktörler

- Tedavi öncesi yüksek serum HBV-DNA düzeyi
 - Mutasyon sıklığı
 - Mutant virüsün replikasyon hızı
 - Direnç gelişimi için genetik predispozisyon
- Viral supresyonun hızı (subpopülasyon)
- Tedavi süresi
- Daha önce antiviral kullanımı
- Ardışık antiviral tedavi

Viral revers transkriptaz hataya eğilimlidir
Düzeltilme fonksiyonu yoktur
Replikasyon hatası olmaya eğilimlidir



Naif Hastalarda Nükleozid/Nükleotid Analoglarına Direnç Hızı



EASL. J Hepatol. 2009;50:227-242.

Snow-Lampart A, et al. Hepatology. 2011;53:763-773.

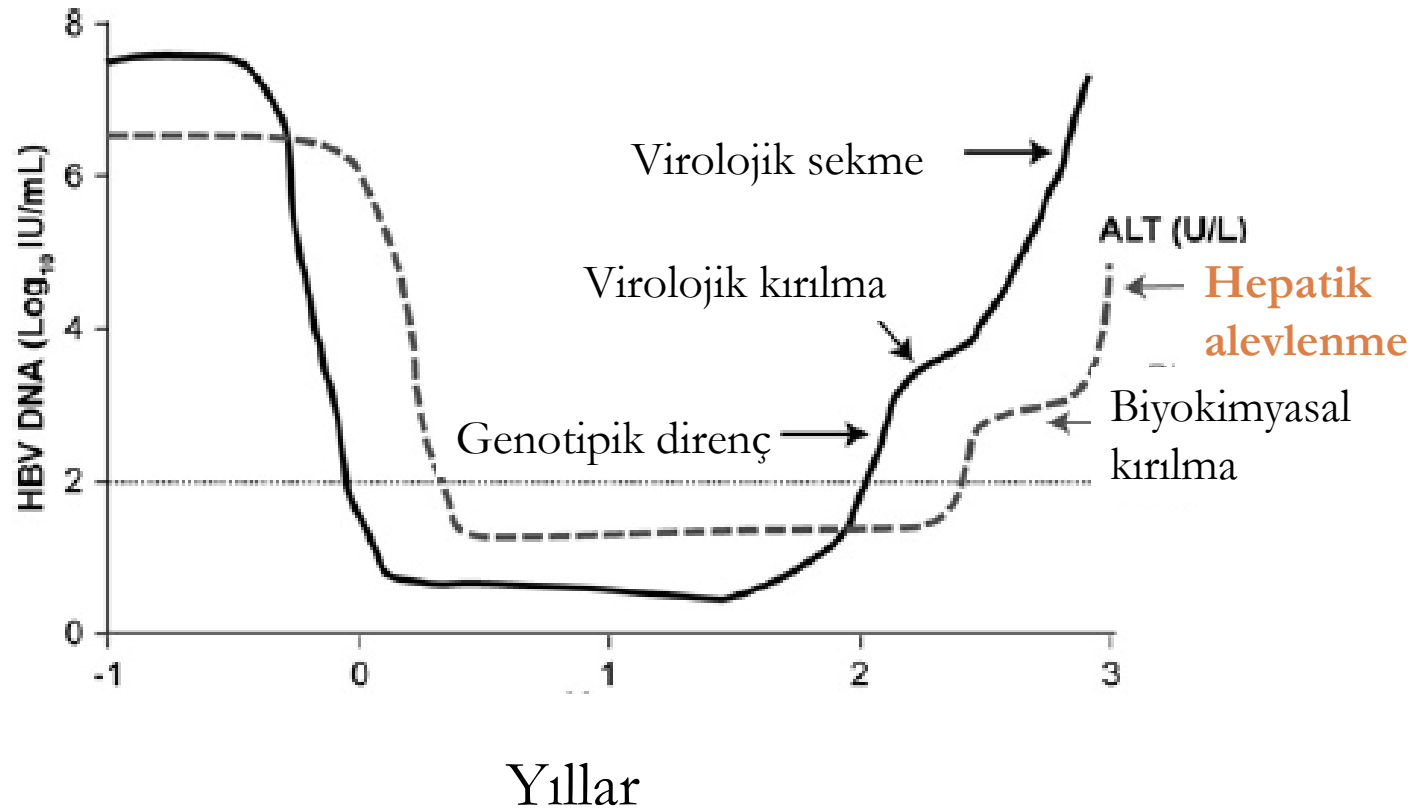
Tedavi başlarken direnci azaltacak yaklaşımlar

Gereksiz tedavi uygulamaktan kaçınmalı

Antiviraller akılcı kullanılmalı

Potent ve genotipik direnç oranı az olan antiviraller tercih edilmeli

Antiviral Direncin Bulguları



Direnç Testleri Ne Zaman Yapılmalı?

Tedavi Öncesi

- Mevcut rehberlerde önerilmiyor
- Antiviral tedavi alan bir hastadan kazanılmadıkça
- Hepatik dekompensasyonu olanlarda yapılabilir

Tedavi Süresinde

- Virolojik kırılma olmadan önerilmez
- HBV-DNA ile izlem

Virolojik Kırılma Olduğunda

- HBV DNA'da $\geq 1 \log_{10}$ artış olduğunda
- **ÖNCE HASTA UYUMUNU GÖZDEN GEÇİRMEK GEREKİR**

Oral Antivirallerle Çapraz Direnç

Table 5. Cross-resistance data for the most frequent resistant HBV variants. The amino-acid substitution profiles are shown in the left column and the level of susceptibility is given for each drug: S (sensitive), I (intermediate/reduced susceptibility), R (resistant) [139].

HBV variants	Level of susceptibility				
	Lamivudine	Telbivudine	Entecavir	Adefovir	Tenofovir
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	S	S	R	S
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

Direnç	Öneri	Kanıt düzeyi
LAM veya Telbivudin	Tenofovire geçiş Yoksa Adefovir ekle	B1 C1
ADV	Öncesinde NA naiv ise ETV / TdF'e geçiş Viral yük yüksekse ETV Öncesinde LAM direnci varsa TdF+NA	B1 C2 C1
ETV	TdF'e geçilir / eklenir	C1
TdF	? ETV / LdT / LAM / Emtrisitabin eklenir Öncesinde LAM td yoksa ETV'e geçiş Öncesinde LAM dirençli ise ETV eklenir	C2 C2 C2

EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection

European Association for the Study of the Liver*

EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol (2012), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2012.02.010>

Kısmi yanıtta:

Lamivudin ve telbivudinde 24 haftada

Adefovirde 48 haftada

Entekavir veya tenofovire geç

Entekavir veya tenofovir kullanıyorsa; tam bilinmiyor.

HBV-DNA azalmıyorsa başka bir ajan eklenebilir (C1)

Kombinasyon Tedavisi

- Mevcut rehberler rutin olarak önermemektedir:
 - ▣ İlaç direnci karaciğer yetmezliğini ağırlaştıracak şekilde
 - ▣ Dekompansasyon siroz
 - ▣ Karaciğer nakli sonrası
 - ▣ Hasta temelli yaklaşım

Sirozlu Hastalarda Tedavi

- HBV-DNA pozitif olması yeterli
- Tercih tenofovir veya entekavir
 - ▣ Tedavi sürekli olmalıdır.
 - ▣ IFN hepatit alevlenmesine yol açabilir.
 - ▣ Dekompanse sirozlarda transplantasyon.

Gebelerde HBV İnfeksiyonu

- HBIg ve aşı kullanımıyla bebeğe geçişte %85 önleniyor
 - ▣ Yetersizlik HBV-DNA(> 7.3 log₁₀ IU/mL) olan Hbe Ag (+) kişilerin bebeğinde
- Hafif karaciğer hastalığı, düşük viremi
 - ▣ Gebelik sonrası tedavi
- Orta karaciğer hastalığı, siroz yok
 - ▣ Gebelik öncesi tedavi, gebelikte kesilebilir
- İleri karaciğer hastalığı
 - ▣ Tedavi başlanır, gebelikte de devam edilir
- Hafif karaciğer hastalığı, yüksek viremi (10⁷)
 - ▣ Son trimesterde kategori B ilaçlarla tedavi (önceki çocukta pozitiflik de önemli)

Wedemeyer H, et al. Dtsch Med Wochenschr. 2007;132:1775-1782.

EASL HBV Guidelines. J Hepatol. 2009;50:227-242.

Buchanan C, et al. Clin Liver Dis. 2010;14:495-504

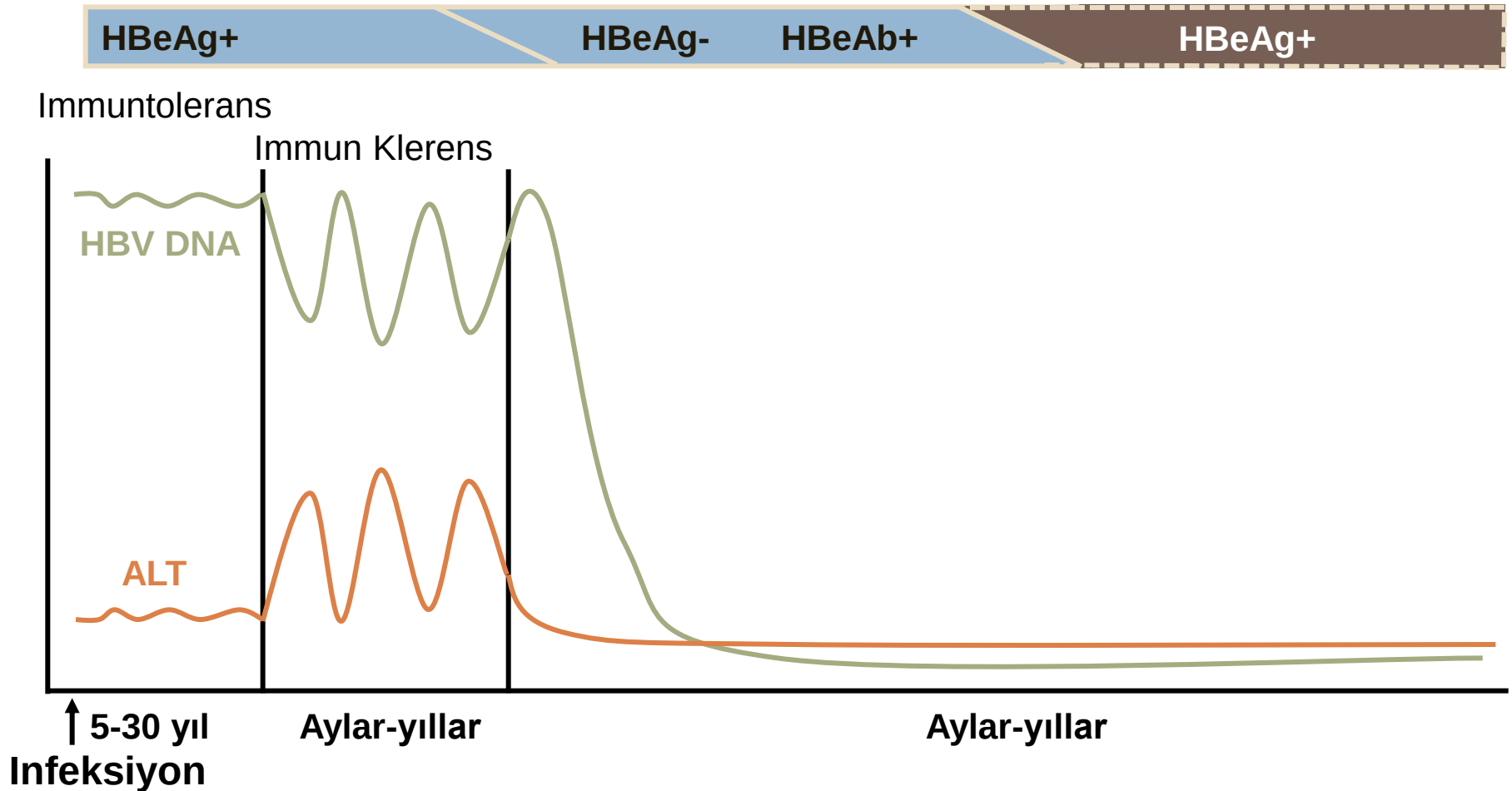
Kronik Hepatit B Reaktivasyon

- Daha önce inaktif veya HBV infeksiyonu kontrol altında olan bir kişide HBV- DNA'da hızla yükselme (ALT'de yükselme , sarılık, karaciğer yetmezliği; *acute-on-chronic liver failure*)
- HBsAg pozitif ve/veya anti-HBc pozitif kişilerde
- Üç evresi var:
 - ▣ HBV-DNA'da yükselme, HBeAg, HBsAg titresinde yükselme, HBe serokonversiyonun tersine dönüşümü
 - ▣ Hastalık aktivitesi; ALT yüksekliği (>3 kat)sarılık, semptomlar
 - ▣ Yatışma
 - Klirens görülebilir

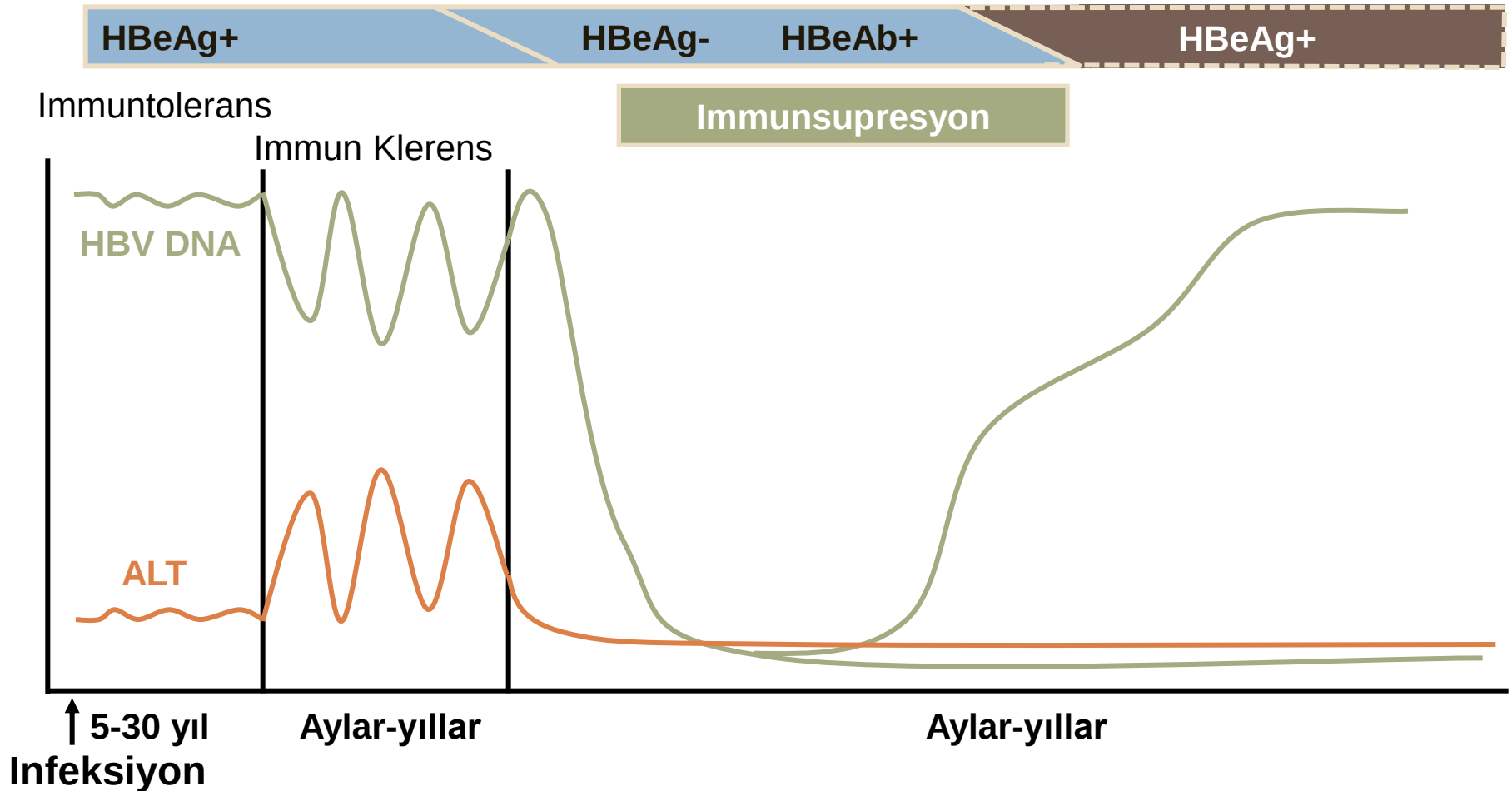
HBV Reaktivasyon Nedenleri

- Spontan (4 yıllık izlemde %15-37)
- Progresif immun yetmezlik (HIV infeksiyonu)
- Antiviral tedavinin ani kesilmesi
- Kanser kemoterapisi
- Otoimmün veya alerjik koşullar için immunosupresyon
- Steroid kullanımı
- Lösemi-lenfoma
- **Transplantasyon**
- Ko-infeksiyonlar
- Hepatotoksik ilaç, bitkiler

HBV Reaktivasyonu



HBV Reaktivasyonu



HBV Reaktivasyonu

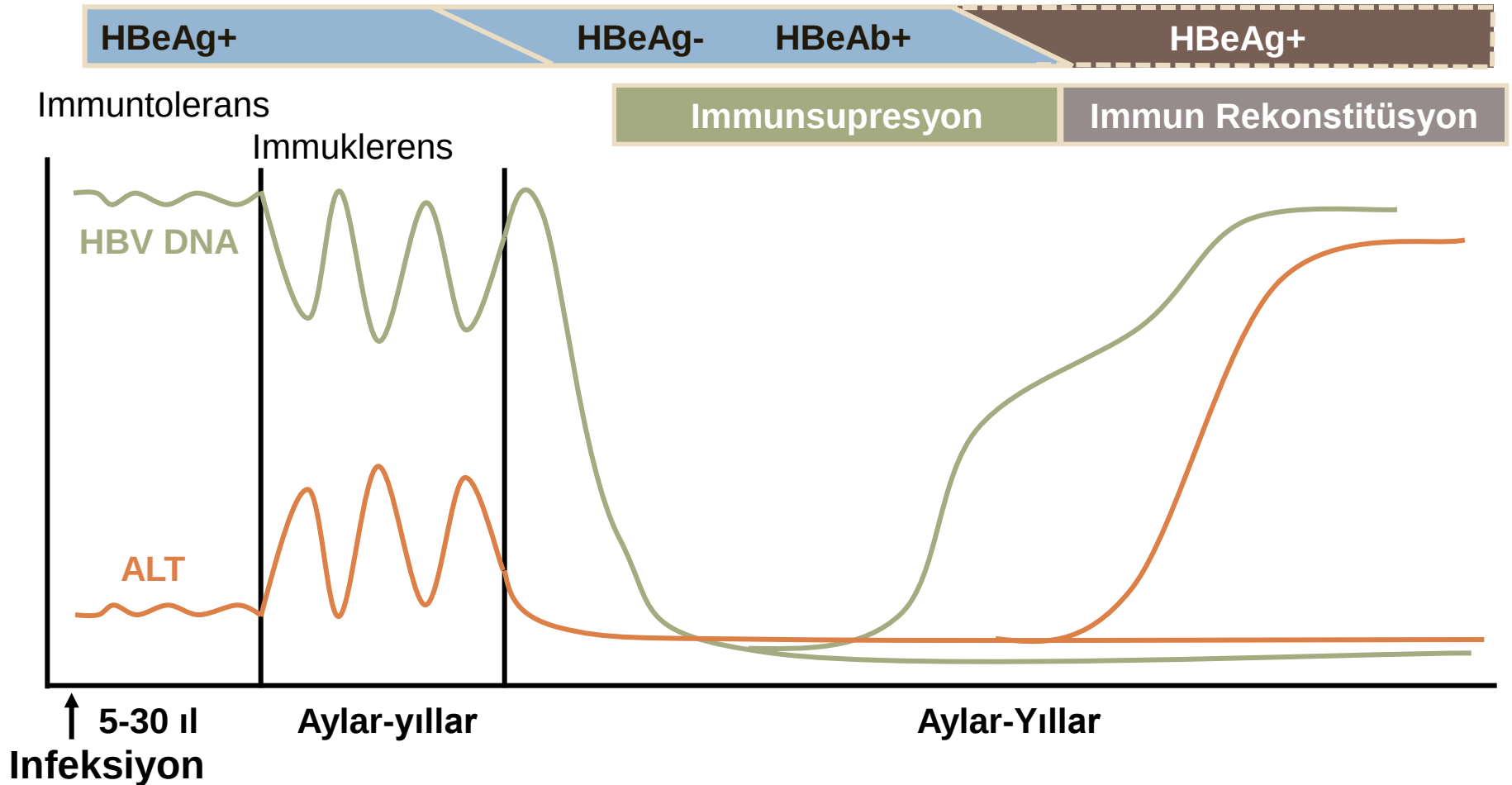


Table 1 Comparison of the serological markers in acute HBV and in exacerbation of chronic HBV infections

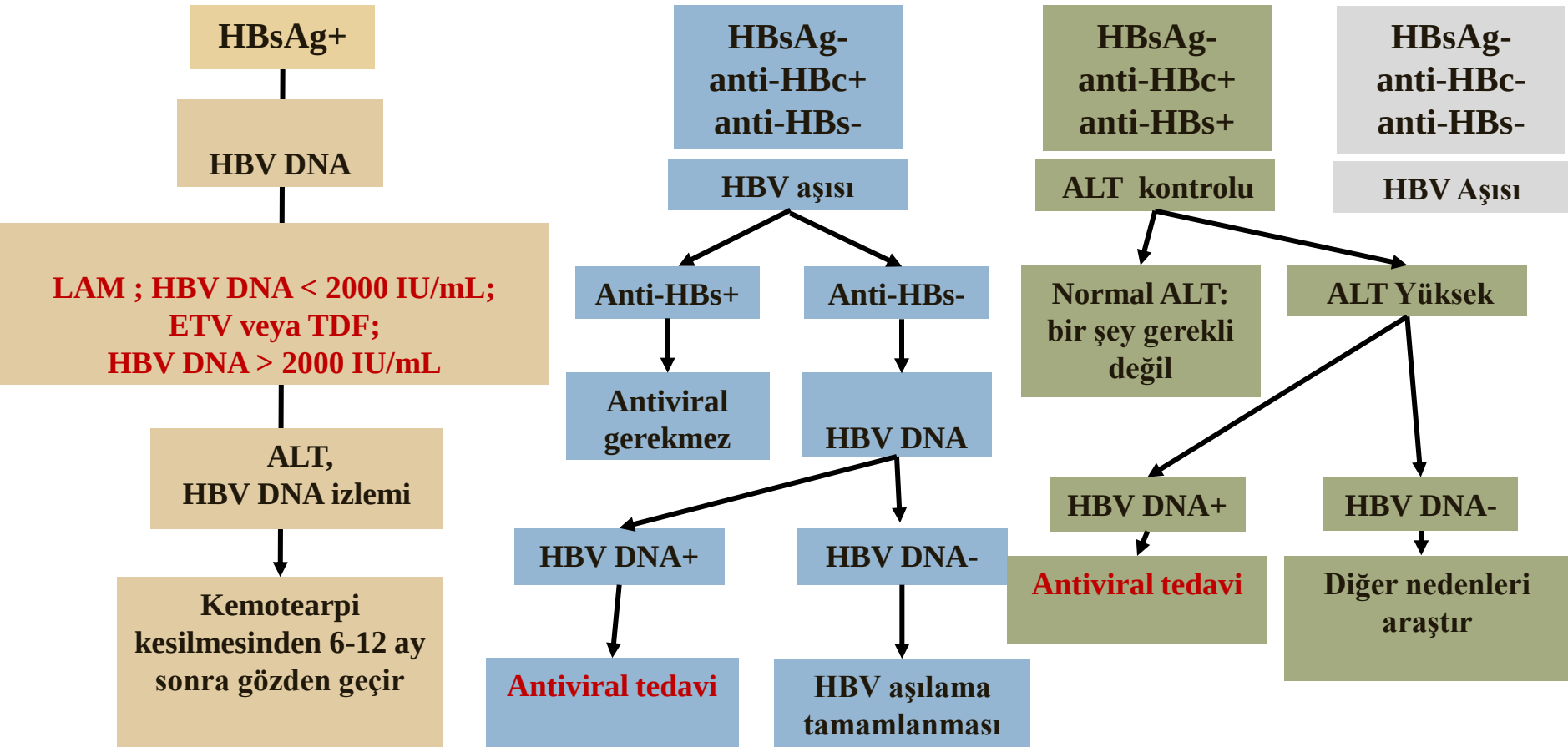
Serological markers	Acute infection	Chronic exacerbation	Comments
HBeAg	-	+	Not different, and also not helpful in infections with HBeAg-negative strains
Anti-HBe	-	+	Low sensitivity and specificity, and also not helpful in infections with HBeAg-negative strains
Anti-HBe level, and complexes of HBeAg/anti-HBe	↓	↑	Not helpful in infections with HBeAg-negative strains
IgM anti-HBc	> 1:1000	< 1:1000	Low sensitivity, specificity, NPV and PPV
Sample/cutoff ratio for IgM anti-HBc	> 10	< 10	High sensitivity, specificity, NPV and PPV
Anti-HBc avidity index	< 0.7	> 0.7	High sensitivity, specificity, NPV and PPV
HBsAg	↓	↑	Useful in HBeAg-negative cases
HBV-DNA	< 0.5 pg/mL ≤ 141500 copies/mL	> 0.5 pg/mL ≥ 141500 copies/mL	Sensitivity: 96% Specificity: 86%

Han Y - *J Gastroenterol Hepatol* - 01-NOV-2008;
23(11): 1728-33

Reaktivasyonun Önemi

- Tedaviye rağmen mortalite yüksek
 - ▣ Akut hepatit bulguları
 - ▣ Karaciğer yetmezliği, ölüm
 - ▣ Mortalite: %4-60
- Tanıda gecikme,
- Tanıda yanlışlık
- Tedavide gecikme, yetersizlik
- Transplantasyon gerekebilir

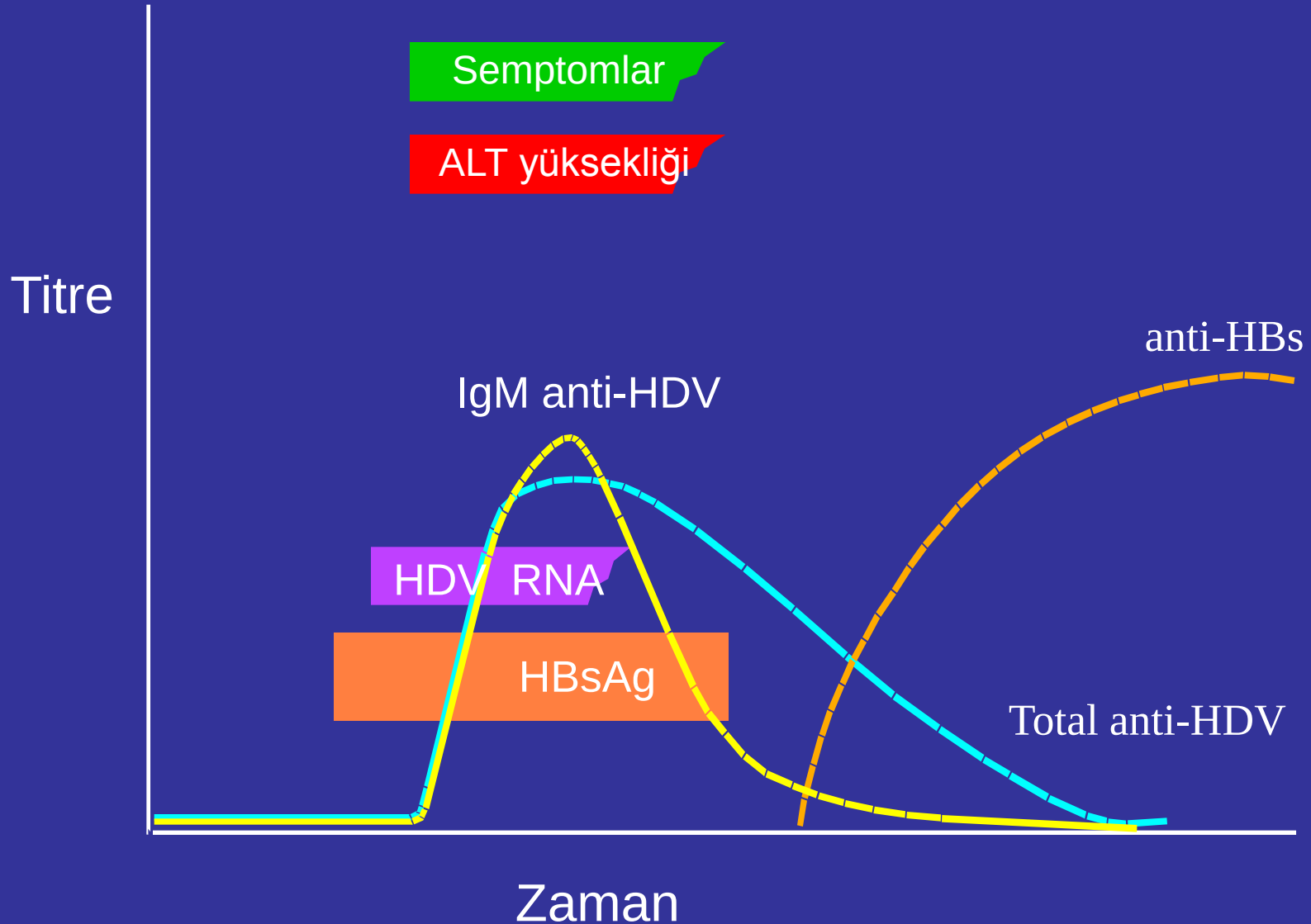
Kemoterapi-İmmunosupresif Tedavi Alacaklarda Yaklaşım



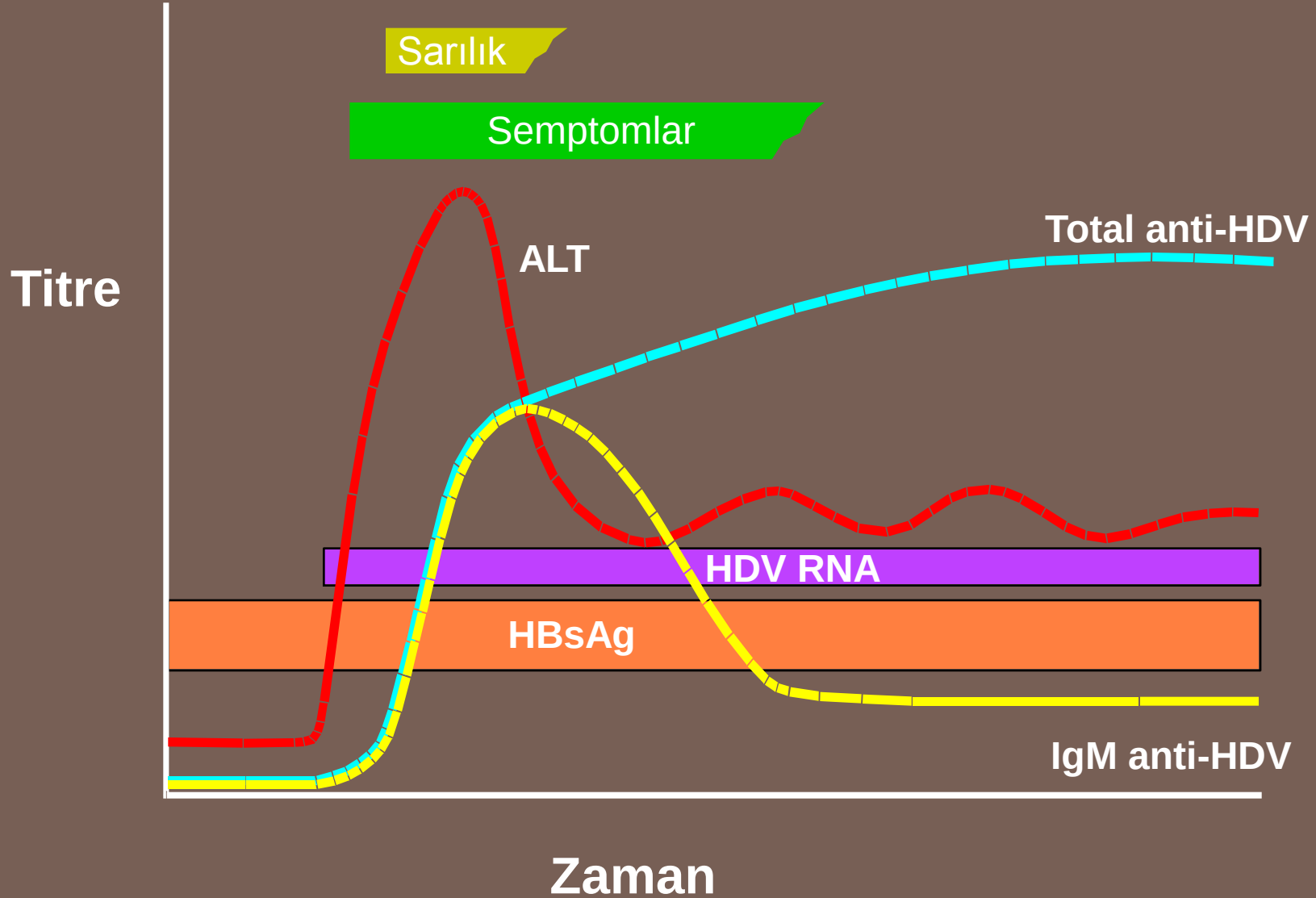
Tedavide Antiviral Kullanımı

- HBV DNA düzeyine göre
 - ▣ HBV DNA < 2000 IU/mL: lamivudin dahil herhangi bir ajan
 - ▣ HBV DNA > 2000 IU/mL: entekavir veya tenofovir
- İmmunosupresif tedavi süresi
 - ▣ > 12 ay ise: entekavir veya tenofovir
- HBV DNA ve ALT her 1-3 ayda bir kontrol edilmeli
- Kemoterapiden hemen önce veya beraber verilmeli
- Bazal HBV DNA > 2000 IU/mL ise KHB gibi tedavi
- Bazal HBV DNA < 2000 IU/mL ise 12 ay sonra kesilebilir
 - ▣ Aylık HBV-DNA ve ALT kontrolü

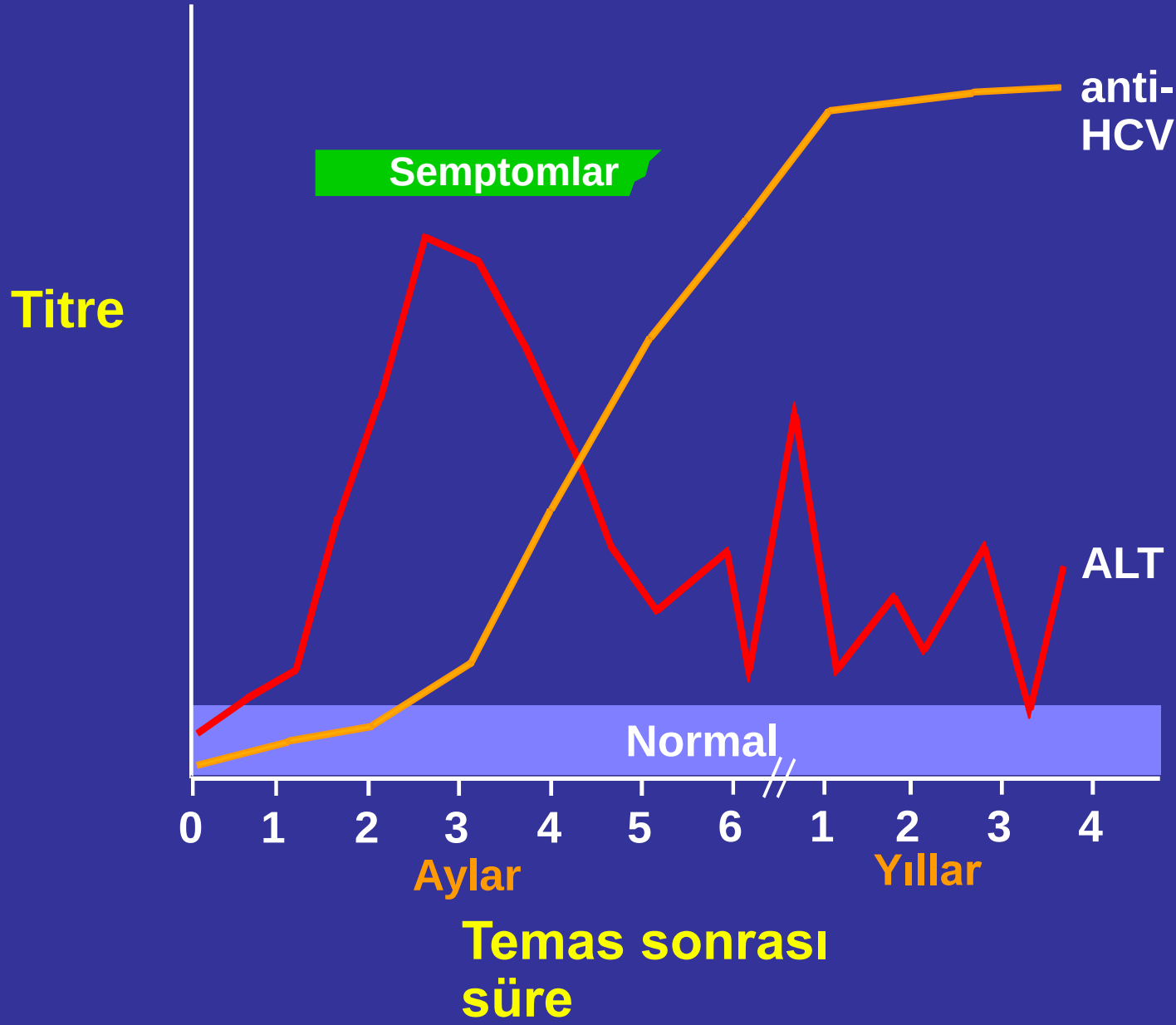
HBV - HDV ko-infeksiyonu



HBV - HDV Süperinfeksiyonu



Hepatit C Virüs Enfeksiyonu



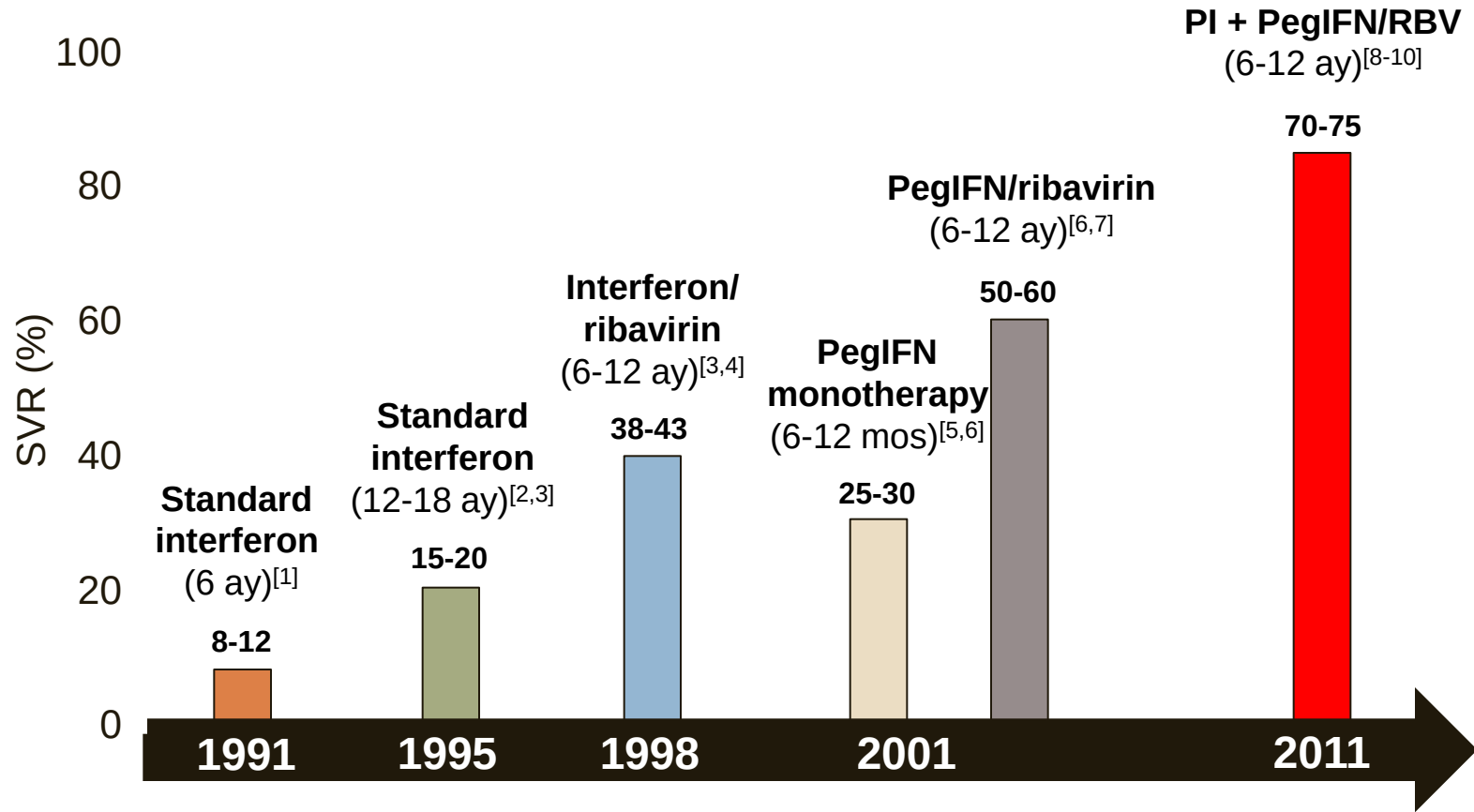
Akut Hepatit C

- İnfeksiyonun alınışından 6 ay içinde gelişen
- ALT yükselmesi (>10 kat; 2-20 kat)
- HCV-RNA pozitif, anti-HCV negatif
- Son 12 ayda anti-HCV negatif, HCV-RNA negatif kişilerde
- Öykü önemli

Akut Hepatit C Tedavisi

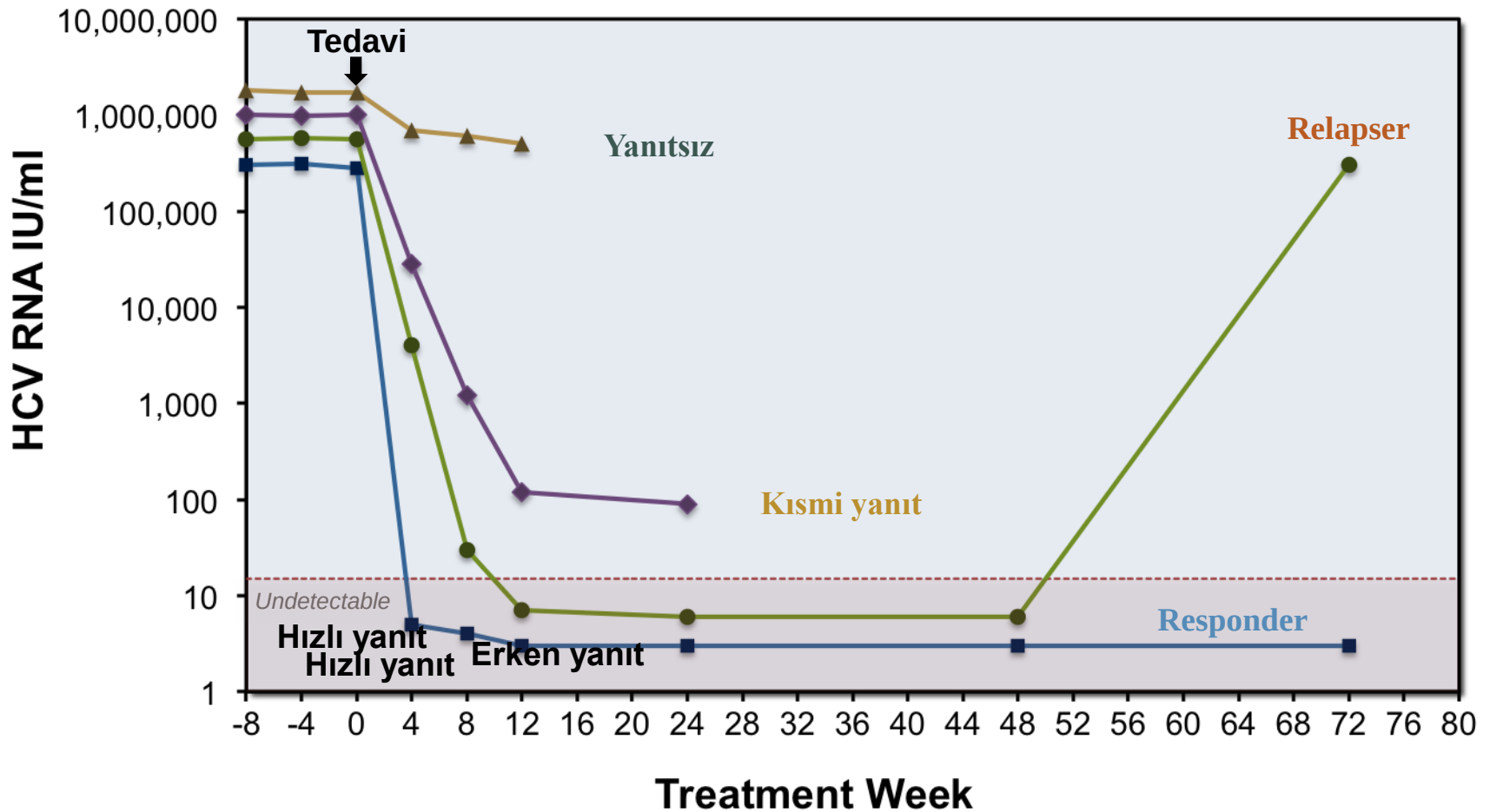
- 8-12 hafta beklenmeli
- Pegile interferon-alfa
- Süre 24 hafta

Kronik HCV İnfeksiyonunda Tedaviler



1. Carithers RL Jr., et al. Hepatology. 1997;26(3 suppl 1):83S-88S. 2. Zeuzem S, et al. N Engl J Med. 2000;343:1666-1672. 3. Poynard T, et al. Lancet. 1998;352:1426-1432. 4. McHutchison JG, et al. N Engl J Med. 1998;339:1485-1492. 5. Lindsay KL, et al. Hepatology. 2001;34:395-403. 6. Fried MW, et al. N Engl J Med. 2002;347:975-982. 7. Manns MP, et al. Lancet. 2001;358:958-965. 8. Poordad F, et al. N Engl J Med. 2011;364:1195-1206. 9. Jacobson IM, et al. N Engl J Med. 2011;364:2405-2416. 10. Sherman KE, et al. N Engl J Med. 2011;365:1014-1024.

HCV Tedavisinde Virolojik Yanıta Göre Değerlendirme



Kronik HCV tedavi yaklaşımı

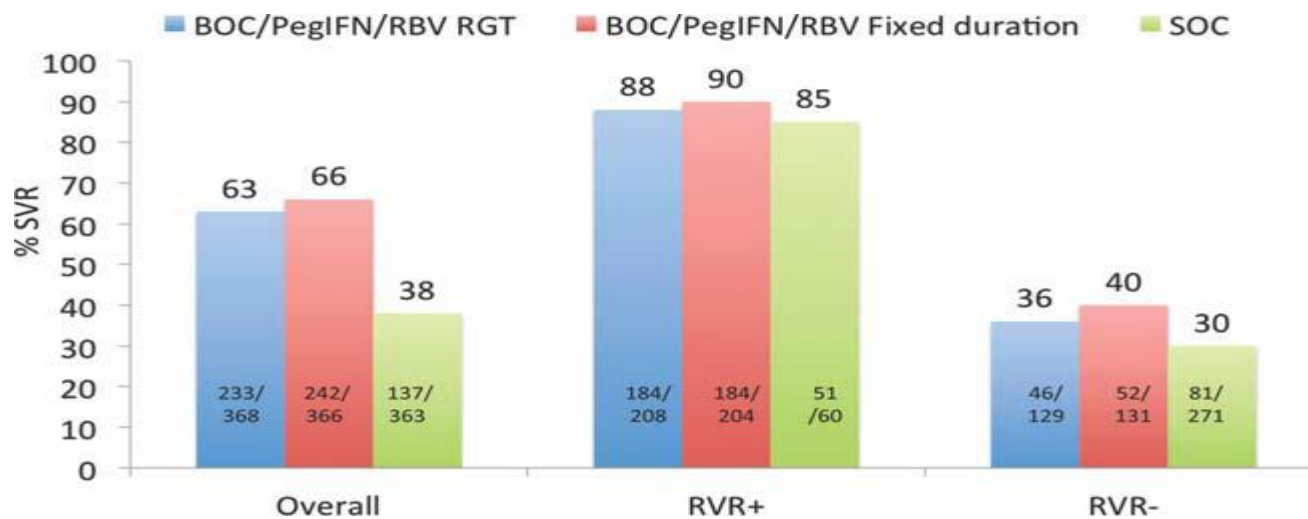
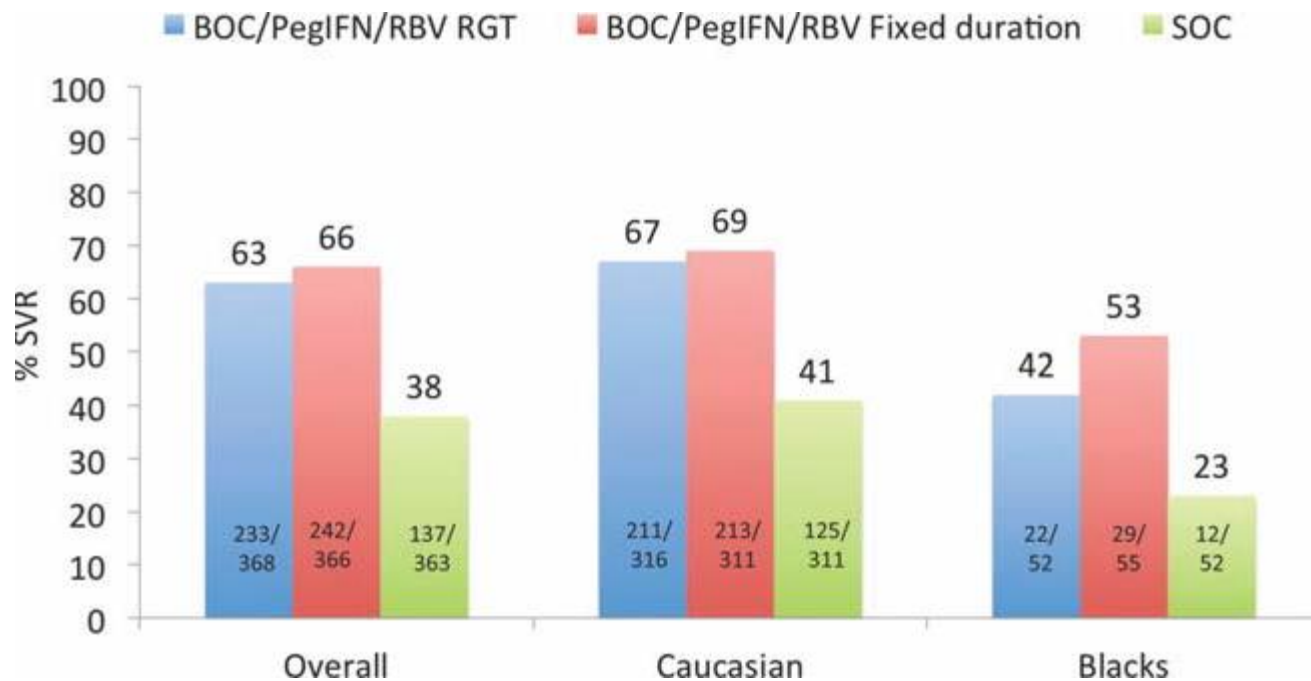
- Genotip 1,4,5,6 için 48 hafta IFN+ribavirin
- Genotip 2, 3 için 24 hafta IFN+ribavirin

Yenilik

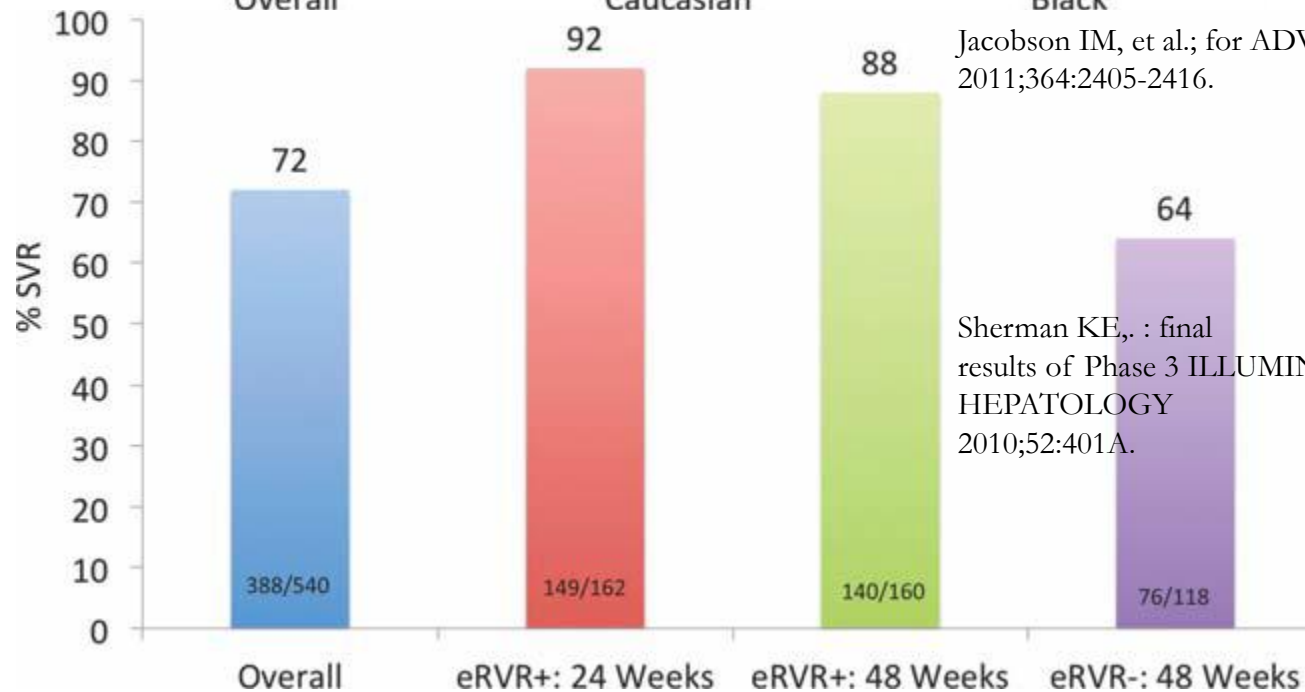
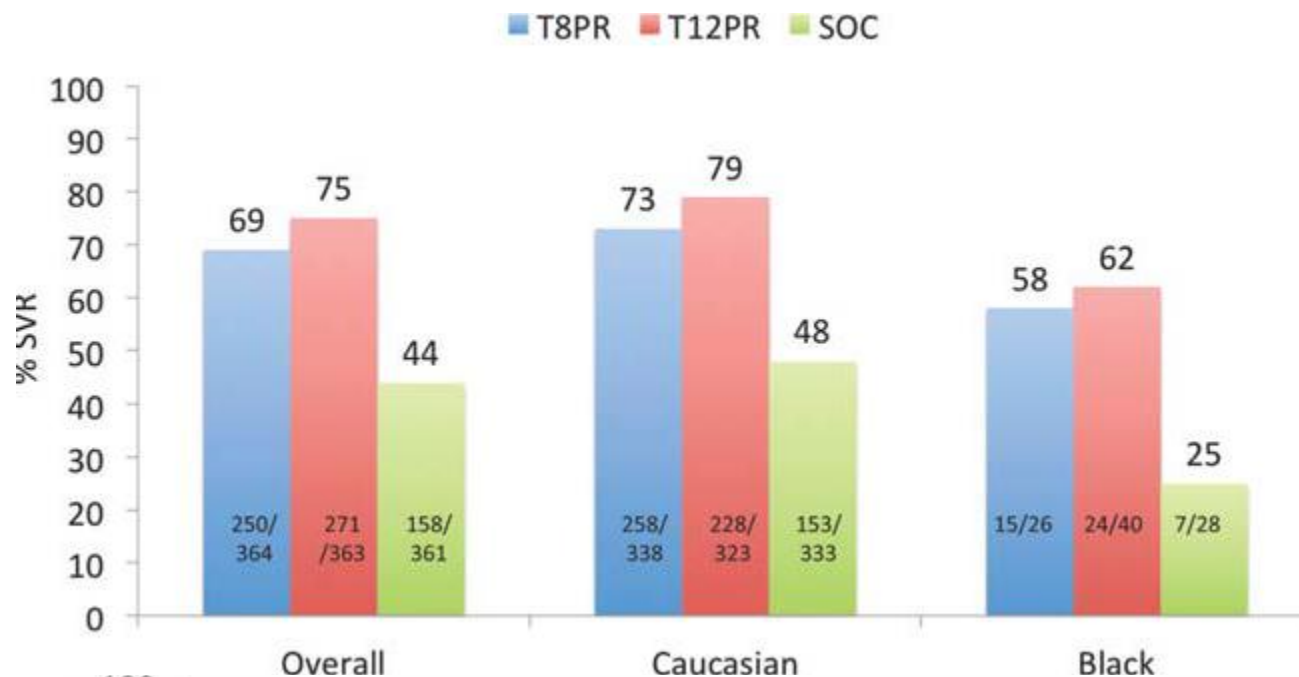
- Direkt etki eden antiviral ajanlar(DAA)
 - ▣ NS3/4A serin proteaz inhibitörleri ;Boceprevir ve telapravir
- Yanıta göre tedavi yaklaşımı
- Spontan veya tedaviyle indüklenen çeşitli tek nükleotid polimorfizmleri
- Sorunlar: Yan etki yönetimi, direnç, ilaç etkileşimi

Kronik HCV

- Genotip 2/3'de Peginterferon/ribavirin
- Genotip 1'de tedavi almayanlarda;
 - ▣ Optimal tedavi üçlü tedavi; Telapravir veya Bosepravirle birlikte interferon +ribavirin
 - ▣ Proteaz inhibitörleri yalnız kullanılmaz
 - ▣ 12. haftada HCV-RNA>100 veya 24.haftada tespit edilir düzeydeyse tedavi stop
 - ▣ Önerilen tedavi kesme koşullarına mutlak uymak gerekir
- Daha önce almış olanlarda
 - ▣ Kısmi yanıt veya relaps olanlarda üçlü tedavi
 - ▣ Yanıtsızlarda telapravirli kombinasyon ve süre uzun
 - ▣ Bocepravir verisi yok
- Birine yanıtsızsa diğeri kullanılmaz
- IL28B genotipi tedavi yanıtı için bakılabilir ama tedavi kararını etkilemez
- Anemi tedavisinde önce ribavirin dozu azaltılır



Poordad F, et al.; for SPRINT-2 Investigators. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2011;364:1195-1206.



Jacobson IM, et al.; for ADVANCE Study Team.. N Engl J Med 2011;364:2405-2416.

Sherman KE, . : final results of Phase 3 ILLUMINATE study [Abstract LB-2]. HEPATOLOGY 2010;52:401A.

HEPATIT C:

Telaprevir Yanıtı Göre Tedavi

Naif veya relaps olanlar			
HCV RNA*	Rejim		Toplam
4-12.hafta tespit edilemezse	Telaprevir 12 hafta		24 hafta
	Peginterferon + Ribavirin 24 hafta		
4 ve/veya12. haftada düşük düzeyde tespit (≤ 1000 IU/ml)	Telaprevir 12hafta		48 hafta
	Peginterferon + Ribavirin 48 hafta		
Daha önce yanıtız veya kısmen yanıt			
Tüm hastalar	Telaprevir 12 hafta		48 hafta
	Peginterferon + Ribavirin 48 hafta		

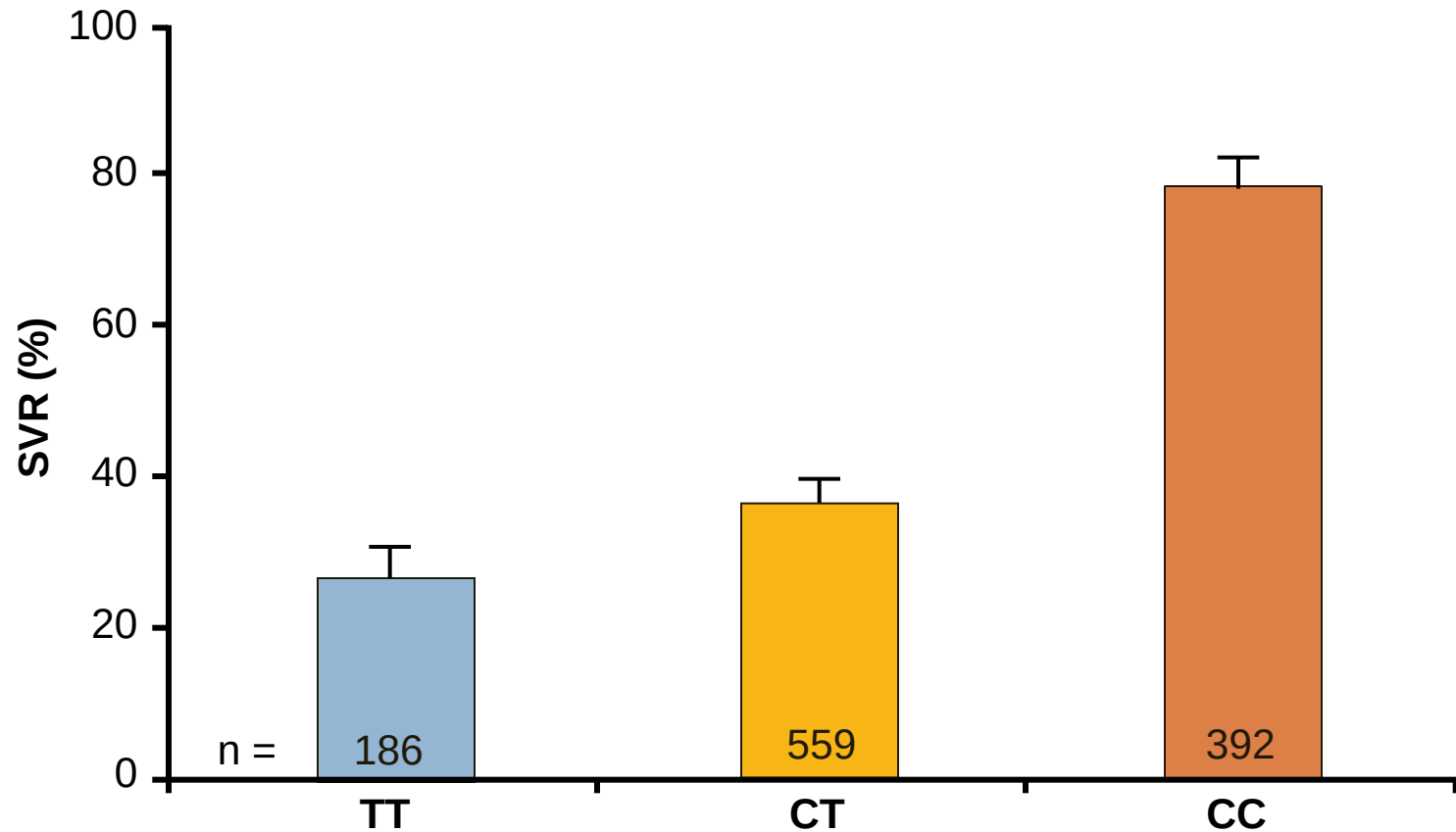
*In clinical trials, HCV-RNA in plasma was measured using a COBAS® TaqMan® assay with a lower limit of quantification of 25 IU/mL and a limit of detection of 10 IU/mL.

HEPATIT C

Boceprevir ; Yanıta Göre Tedavi

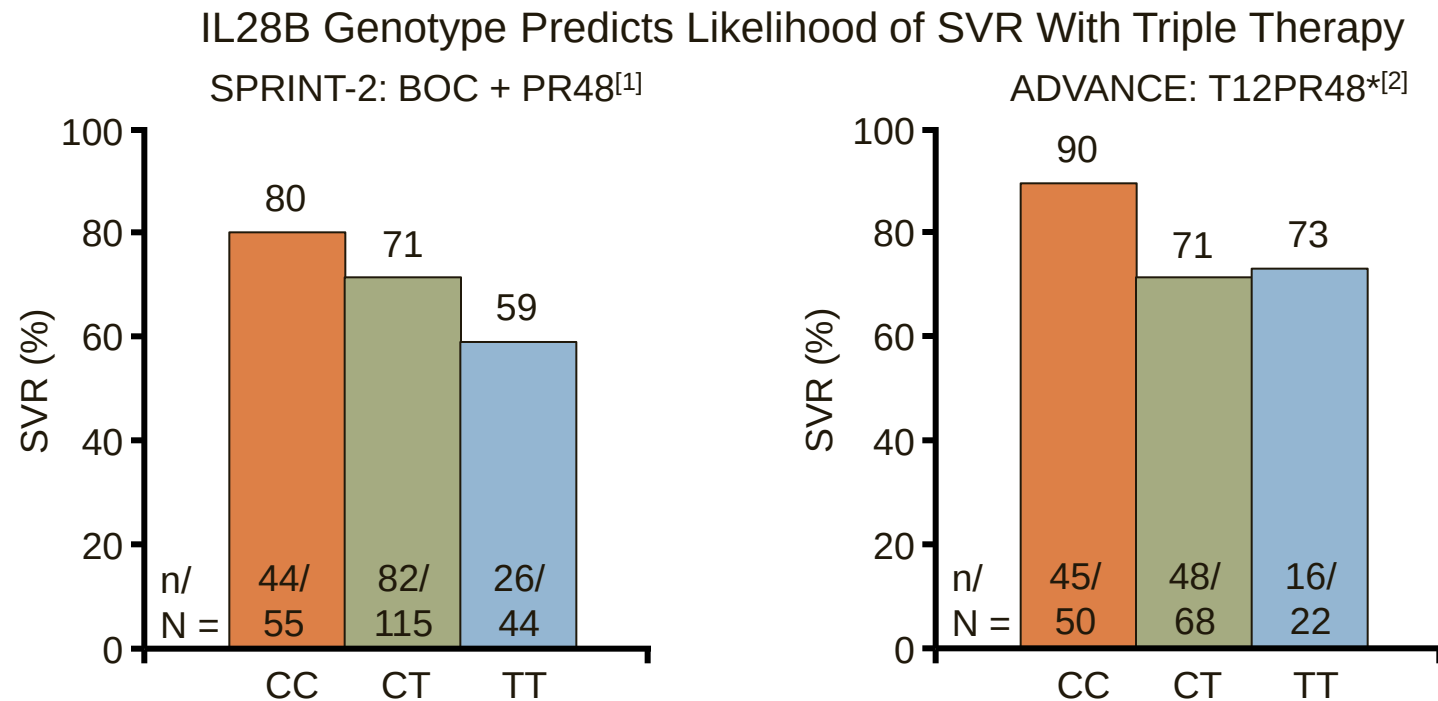
	HCV-RNA		Rejim ve Süre					
	Tedavinin 8 haftasında	Tedavinin 24 haftasında	Tedavi Skalası					
			0	4	28	36	48	
Daha önce tedavi almamış	Erken yanıt			Boceprevir-24				
	Tespit edilmeyen	Tespit edilmeyen	PegIFN + Ribavirin-28					
	Geç yanıt			Boceprevir-32				
	Tespit	Tespit edilmeyen	PegIFN + Ribavirin-48					
Daha önce kısmi yanıt veya relaps	Erken Yanıt			Boceprevir-32				
	Tespit edilmeyen	Tespit edilmeyen	PegIFN + Ribavirin-36					
	Geç yanıt			Boceprevir-32				
	Tespit	Tespit edilmeyen	PegIFN + Ribavirin-48					

IL28B Polimorfizmine Göre PegIFN/RBV Tedavi Yanıtı (IDEAL Çalışması)



IL28B Genotipi ve Sürdürülebilir Viral Yanıt İlişkisi

- Recommendation: *IL28B* genotype testing may be considered prior to therapy if more information about probability of response or treatment duration desired



**IL28B* testing in ADVANCE was in whites only.

1. Poordad F, et al. EASL 2011. Abstract 12. 2. Jacobson IM, et al. EASL 2011. Abstract 1369.

Telaprevir ve Boseprevir İlaç Etkileşimi

Drug Class	Contraindicated With BOC ^[1]	Contraindicated With TVR ^[2]
Alpha 1-adrenoreceptor antagonist	Alfuzosin	Alfuzosin
Anticonvulsants	Carbamazepine, phenobarbital, phenytoin	N/A
Antimycobacterials	www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm www.hep-druginteractions.org	
Ergot derivatives		
	ergotamine, methylergonovine	ergotamine, methylergonovine
GI motility agents	Cisapride	Cisapride
Herbal products	<i>Hypericum perforatum</i> (St John's wort)	<i>Hypericum perforatum</i>
HMG CoA reductase inhibitors	Lovastatin, simvastatin	Atorvastatin, lovastatin, simvastatin
Oral contraceptives	Drospirenone	N/A
Neuroleptic	Pimozide	Pimozide
PDE5 inhibitor	Sildenafil or tadalafil when used for tx of pulmonary arterial HTN	Sildenafil or tadalafil when used for tx of pulmonary arterial HTN
Sedatives/hypnotics	Triazolam; orally administered midazolam	Orally administered midazolam, triazolam

*Studies of drug-drug interactions incomplete.

1. Boceprevir [package insert]. May 2011. 2. Telaprevir [package insert]. May 2011.

Telaprevir + PR: Yan Etkiler

- Higher rates of rash, anemia, and anorectal signs/symptoms in TVR arms vs control

Adverse Event, %	TVR + PR RGT/48* (n = 1797)	PR48 (n = 493)
Rash	56	34
Anemia [†]	36	17
Anorectal events	29	7

*Results from patients with 8 wks and 12 wks of TVR exposure pooled. Anemia rates from T12 groups estimated to be ~ 40%.

- Anorectal symptom management
 - ▣ Fiber, loperamide, hydrocortisone, and pramoxine topical cream

Boceprevir + PR: Yan Etkiler

- Significantly higher rates of anemia, neutropenia, and dysgeusia in boceprevir arms vs control

Adverse Event, %	Boceprevir + PR RGT/48 (n = 1225)	PR48 (n = 467)
Anemia*	50	30
Neutropenia	25	19
Dysgeusia	35	16

*Anemia was managed with RBV reduction and/or epoetin alfa (43% of boceprevir + PR and 24% PR).

Anemi Yönetimi

- ▣ Ribavirin dozunda azaltma
- ▣ DAA dozu azaltılmaz, durdurulmaz, sonradan başlanmaz
- ▣ pegIFN/RBV durdurulmaz
- ▣ Hb < 10 g/dL ise yakın takip

Telaprevir



Mild



Moderate



**Severe
(> 50% BSA)**