



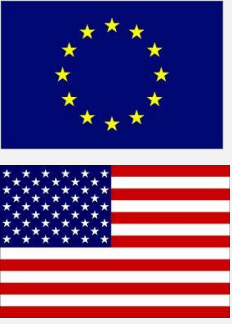
Olgularla Hepatit B tedavisi

Uz.Dr. Alpay Arı

İzmir Bozyaka Eğitim ve araştırma Hastanesi

Sunum içeriği

- Hepatit B tedavisi
 - Ulusal ve uluslar arası kılavuzlar
- S.U.T sorunları
 - Olgular
- Sorunlu olgu gurubu
 - Olgular
- Kaynakça

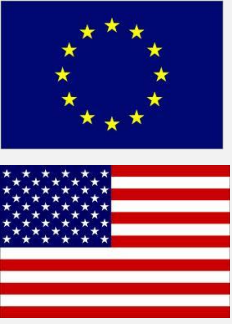


Kronik Hepatit B Tedavi ne zaman?

- HBV DNA > 20 000 IU/ml (100 000 kopya/ml)
- ALT > 2 x ULN
- HBe, Anti HBe durumu önemli değil
- HBsAg pozitif



- Karaciğer biopsi **yapılmadan** tedavi verilebilir.
- Potent antiviraller tercih edilmelidir.



Kronik Hepatit B

Tedavi ne zaman?



- HBV DNA > 2 000 IU/ml (10 000 kopya/ml)
- ALT > 1 x ULN
- HBe, Anti HBe durumu önemli değil
- HBsAg pozitif



- Karaciğer biopsi **yapılmalıdır.**
- Orta-ağır inflamasyon yada belirgin fibrozis varlığında tedavi verilmelidir.



Kronik Hepatit B

Tedavi ne zaman?

- HBsAg pozitif
- HBe, Anti HBe önemli değil
- ALT önemli değil
- HBV DNA > 2 000 IU/ml (10 000 kopya/ml)



- Karaciğer biopsisi
 - İnflamasyon $\geq$ 6/18 yada
 - Fibrozis $\geq$ 2/6 (Ishacc)
- **Tedavi verilebilir. (S.U.T)**



Kronik Hepatit B

Tedavi ne zaman?



- Tedavi sınırlamaları
 - Oral antiviraller
 - Başlangıç HBV DNA < 10 000 000 kopya/ml
 - Lamivudin, telbivudin
 - Başlangıç HBV DNA > 10 000 000 kopya/ml
 - Entekavir, Tenofovir
 - İnterferonlar.
 - **ALT > 2 x ULN**
 - HBeAg negatif, Anti HBe pozitif
 - HBV DNA < 10 000 000 kopya/ml
 - HBeAg pozitif
 - HBV DNA < 1 000 000 000 kopya/ml

Olgu 1. S.U.T

- Erkek
- 58 yaş
- HBsAg pozitif
- HBe Ag negatif, Anti HBe pozitif

	0	3 ay	6 ay
ALT	38	248	62
HBV DNA (kopya/ml)	1680	289547	16879
Trombosit 1000 x /mm ³	168	137	150

Bu hasta tedavi edilmeli midir?

- Kesinlikle evet
- Mutlaka biopsi sonucu görülmelidir

Karaciğer Biopsisi sonucu

- Nekroinflamasyon: 3/18
- Fibrozis: 1/6

Bu hasta tedavi edilmeli midir?

- Kesinlikle evet
- İzlenmelidir

Hastanın izlemi

	9 ay	12 ay	15 ay	16 ay
ALT	124	47	381	97
HBV DNA (kopya/ml)	268795	57896	1896755	
Trombosit 1000 x /mm ³	140	156	132	

- Tekrar biopsi
 - Nekroinflamasyon:12/18
 - Fibrozis:4/6

- ALT iki kattan yüksek, yüksek HBV DNA değeri olan hastaların biopsi koşuluna uymadığı durumlarda S.U.T. hasta için ciddi sonuçlara yol açabilir

Olgu 2. S.U.T

- Erkek
- HBsAg pozitif
- HBe Ag negatif
- Anti HBe pozitif

	0	3 ay
ALT	74	248
HBV DNA (IU/ml) (x 5= kopya)	722	1922

Olgu 2

- Karaciğer biopsisi
 - Nekroinflamasyon: 7/12
 - Fibrozis: 3/6

Bu hasta tedavi edilmeli midir?

- Kesinlikle evet
- İzlenmelidir
- HBV DNA testi yenilenmelidir

- En son HBV DNA: 9810 kopya/ml

- HBV DNA değeri 10000 kopya (2000 IU/ML) altında olup sirotik yada presirotik hastalarda S.U.T. kararları hasta için ciddi sonuçlar yaratabilir.

S.U.T (SGK)



Hasta bazında istisnalara çözüm



Düzenleyici $\neq$ Tedavi edici



Olgu 3a.

- Kadın
- 30 yaşında
- HBsAg pozitif
- HBe Ag pozitif
- ALT: 82 U/L
- HBV DNA: 25 987 548 kopya/ml
- 6 aylık izlem sonrası Karaciğer biopsisi:
 - Nekroinflamasyon: 7/18
 - Fibrozis: 1/6

Olgu 3a.

- Hasta biopsi raporunu getirdiğinde hamile olduğunu söylüyor?

Ne yapalım?

- Hamileliği sonlandırmasını önerelim
- Tedavi başlayalım
- Tedavisiz izleyelim
- Tedavi verelim ama hemen değil

Tedavi adayı gebe

- Gebe akut alevlenme olasılığı nedeniyle yakından izlenmeli
- Tedavi mümkün olursa ikinci ve hatta üçüncü trimester ertelenmeli
- Son üç ayda mutlaka ilaç verilmeli
 - Tedavi amaçlı
 - Bebeği koruma amaçlı

Tedavi adayı gebe

- Yüksek HBV DNA değerleri varlığında
 - Özellikle son trimesterde intrauterin enfeksiyon
 - Doğum sırasında artmış bulaş riski mevcut

Olgu 3b.

- Kadın
- 30 yaşında
- HBsAg pozitif
- HBe Ag pozitif
- ALT: 82 U/L
- HBV DNA: 25 987 548 kopya/ml
- 6 aylık izlem sonrası Karaciğer biopsisi:
 - Nekroinflamasyon: 7/18
 - Fibrozis: **5/6**

Ne yapalım?

- Hamileliği sonlandırmasını önerelim
- Tedavi başlayalım
- Tedavisiz izleyelim
- Tedavi verelim ama hemen değil

Tedavi adayı yüksek fibrozisli gebe

- Yüksek fibrozis
 - Gebelik sırasında yaşanacak komplikasyon oranı yüksek, gebelik olmadan hasta uyarılmalı
 - Gebe, olası alevlenmeler durumunda ölümcül komplikasyonlar yaşayabilir
 - Gebenin tedavi edilmesi öncelikli

Tedavi adayı yüksek fibrozisli gebe

- Yüksek fibrozis
 - Gebenin bütün risklerden haberi olması durumunda ve alınacak karara aktif katılımı sağlanırsa tedavi ilk trimester dahil antiviral başlanabilir
 - Eğer tedavi kararı verilemediyse alevlenmeler nedeniyle çok sıkı izlem ile ikinci trimestere kadar tedavi ertelenebilir.

Hangi tedavi?

- İnterferon
- Tenofovir
- Entekavir
- Adefovir
- Telbivudin
- Lamivudin

Gebelikte antiviraller

Antiviral	Gebelik kategorisi
Adefovir	C
Entekavir	C
Lamivudin	C
Tenofovir	B
Telbivudin	B
Peginterferon alfa 2a	C
Interferon alfa 2b	C

Gebelikte antiviraller

- İnterferonlar
 - Gebe için kontraendike
 - Abortif etki
 - Antiproliferatif etki
 - Fetüse nörotoksik etki
 - İnterferon kullanan gebelik çağındaki hastalar tedavi sırasında ve sonraki altı ay boyunca hamile kalmamaları konusunda uyarılmalı

Gebelikte antiviraller

- Hiçbir ilacın ilk trimesterde kullanım onayı yok (FDA)
- Brown. 2009 AASLD, poster 407
 - Amaç: 1989 dan beri HIV (+) gebelerde kullanılan antivirallerin (temel amaç tenofovirin incelenmesi) fetüs üzerine doğumsal anomali riskini incelemek
 - Prospektif kohort

Gebelikte antiviraller

Antiviral	Defekt/canlı doğum	Prevelans , % (%95CI)
Lamivudin	93 / 3226	2,9 (2.3 , 3.5)
Tenofovir	16 / 678	2,4 (1.4 , 3.8)
Entekavir	0 / 37	0
Adefovir	0 / 8	0
Telbivudin	0 / 3	0

Gebelikte antiviraller

- Historik kontrolle/tüm trimester verileri: fetal defekt oranlarında **istatistiksel fark yok**
- Limitasyonlar
 - Raporlama kaybı
 - Tanımlama farkları
 - Eksik raporlama
 - Doğum sonrası farkedilmeyen defektler
 - İzlem kaybı
 - Defekti saptayacak yöntem farkları

Gebelikte antiviraller

- Telbivudin ve tenofovirin 2 ve 3. trimester deneyim var
- Lamivudin C grubu olmasına rağmen bir çok çalışmada fetüs için güvenli

Olgu 3a.

- Kadın
 - 30 yaşında
 - HBsAg pozitif
 - HBe Ag pozitif
 - ALT: 82 U/L
 - HBV DNA: 25 987 548 kopya/ml
- 6 aylık izlem sonrası Karaciğer biopsisi:
 - Nekroinflamasyon: 7/18
 - Fibrozis: 1/6

Olgu 3a.

- Hastaya tenofovir başladık
- Tedavinin 1. yılı
 - HBsAg Pozitif,
 - HBeAg Pozitif
 - ALT: 20 U/L
 - HBV DNA: Negatif
- Gebe olduğunu söyledi

Ne yapalım?

- Hamileliği sonlandırmasını önerelim
- Tedaviye devam edelim
- Tedavisiz izleyelim
- Tedaviyi son trimestere kadar keselim

- Orta fibrozisli gebe
 - Tedavi kesilmesine bağlı alevlenme riskine karşın ilk trimester tedaviye ara verilmesi ve sıkı izlem en uygun seçenek
 - Tedavi ikinci ve mümkün olabiliyorsa üçüncü trimestere kadar kesilebilir
 - Üçüncü trimesterde tedavi başlanmalı

Olgu 3b.(siroz)

- Hastaya tenofovir başladık
- Tedavinin 1. yılı
 - HBsAg Pozitif,
 - HBeAg Pozitif
 - ALT: 20 U/L
 - HBV DNA: Negatif
- Gebe olduğunu söyledi

Ne yapalım?

- Hamileliği sonlandırmasını önerelim
- Tedaviye devam edelim
- Tedavisiz izleyelim
- Tedaviyi son trimestere kadar keselim

- Yüksek fibrozisli gebe
 - Gebenin zaten var olan risklere ek olarak tedavi kesilmesine bağlı ek alevlenme riski var ve annenin buna tahammülü olmayabilir.
 - En uygun öneri hastanın karara aktif katılımının sağlanması şartıyla tedavinin sürdürülmesi
 - Yapılamıyorsa ikinci trimestere kadar tedavinin kesilerek sıkı izlem yapılması

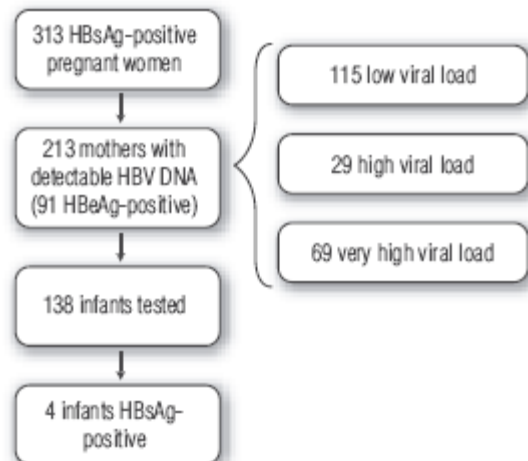
Bebek ?

- İntrauterin enfeksiyon
- Doğum sırasında bulaş
- Post partum bulaş

Bebek ?

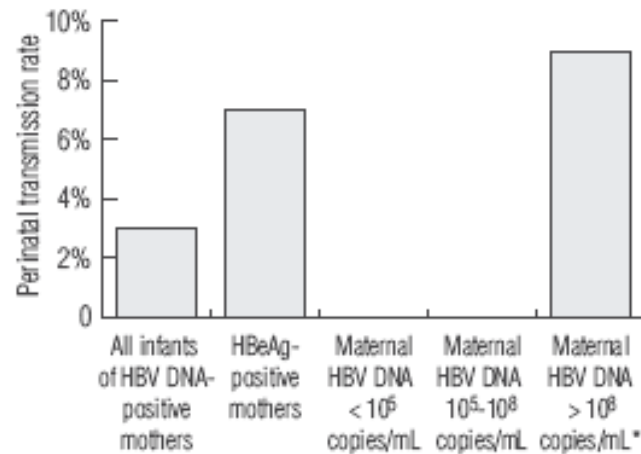
- Yüksek HBV DNA değeri? $> 10^8$ kopya/ml

2 Flow diagram of pregnant women and their infants included in our study*



HBeAg = hepatitis B "e" antigen. HBsAg = hepatitis B surface antigen. HBV = hepatitis B virus. *Viral load (HBV DNA level): low, $< 10^5$ copies/mL; high, 10^5 – 10^8 copies/mL; very high, $> 10^8$ copies/mL.

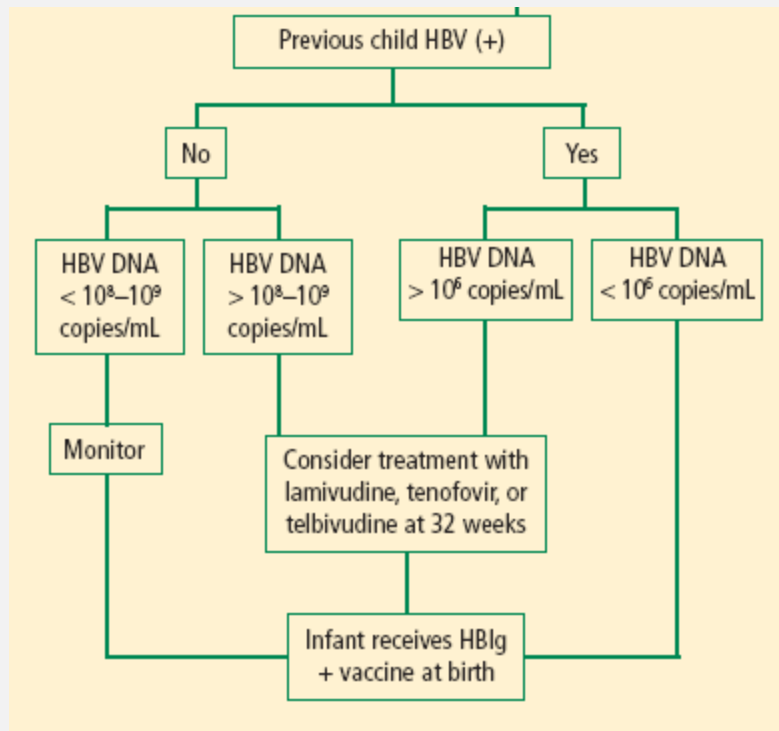
3 Perinatal transmission rates



HBeAg = hepatitis B "e" antigen. HBV = hepatitis B virus. * $P = 0.031$ from mothers with low or high compared with very high HBV DNA levels.

Bebek

- Yüksek HBV DNA değeri? (10^6 ? 10^8 ? kopya/ml)



Olgu 3 (tümü)

- Emzirme döneminde ne yapalım?

- Tedavileri keselim
- Tedavileri uygun ilaçlarla değiştirelim
- Tedavilere devam edelim
- Bilmem ?

Gebelik ve antiviraller

- Emzirme dönemine ait veriler
 - Lamivudin, telbivudin ve tenofovir için emzirme döneminde ilacın bebeğe etkilerine ait yeterli veri olmadığından kesilmeleri önerilir
 - HIV deneyimi
 - Tenofovir iki yaş altı çocuklarda kullanılmıyor
 - Lamivudin 3 aydan sonra kullanılabilir

Gebelik ve antiviraller

- Emzirme dönemine ait veriler
 - HIV deneyimi
 - İki metanaliz emzirme döneminde lamivudin kullanımına ait veri var.
 - Bebeğe etkileri konusunda net veri yok,
 - Bebeğin etkilendiğini gösteren veri yok
 - » Siegfried N. Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. Cochrane Database Syst. Rev. 2011
 - » Stuart AS. Antiretroviral therapy (ART) for treating HIV infection in ART-eligible pregnant women. Cochrane Database Syst. Rev. 2010

Gebelik ve antiviraller

- Emzirme dönemine ait veriler
 - Kesho Bora Study group. Lancet Infect Dis. 2011
 - Gebeliğin son iki ayı ve doğum sonrası 6 ay emzirme + üçlü antiviral (LAM)
 - WHO bu çalışma ile emzirme döneminde üçlü antiviral tedavinin devamını bebeğe bulaş açısından öneriyor.

Gebelik ve antiviraller

- Uluslararası kılavuzlarda gebelikte neler yapılabileceğine dair kesin öneri yok
- Emzirme dönemine antiviral kullanımına ait ne öneri var ne de yeterli güvenlik çalışması var
- Antiviral tedavi/proflaksi kararına gebe mutlaka aktif olarak katılmalı (onam)

		1.Trimester	2.Trimester	3.Trimester	Doğum	Doğum sonrası
İnaktif taşıyıcı		Yok	Yok	Yok	HBIG + HBV aşısı	Yok
Tedavi adayı gebe	Yüksek fibrozis	LAM, TNF, sıkı izlem ile 2.(3)trimestere ulaşma	LAM, TNF, TLB	LAM,TNF,TLB	HBIG + HBV aşısı	Tedavinin devamı
	Orta fibrozis	Sıkı izlem ile 2.3.trimestere ulaşma	LAM, TNF, TLB	LAM,TNF,TLB	HBIG + HBV aşısı	Tedavinin devamı
Tedavi alan gebe	Yüksek fibrozis	Tedavinin devamı*	Tedavinin devamı*	Tedavinin devamı*	HBIG + HBV aşısı	Tedavinin devamı
	Orta fibrozis	Sıkı izlem ile 2.trimestere tedavisiz ulaşma	Tedavinin devamı*	Tedavinin devamı*	HBIG + HBV aşısı	Tedavinin devamı
İmmün toleran gebe		Yok	Yok	LAM, TNF, TLB	HBIG + HBV aşısı	Tedavinin kesilmesi
Alevlenme		LAM, TNF, sıkı izlem ile 2.trimestere ulaşma	LAM, TNF, TLB	LAM,TNF,TLB	HBIG + HBV aşısı	Tedavinin devamı
Akut hepatit B	Fulminan hepatit	Tedavi (LAM,TNF)**	Tedavi (LAM,TNF)**	Tedavi (LAM,TNF)**	HBIG + HBV aşısı	izlem
	Normal	Yok	Yok	Yüksek HBV DNA varlığında profilaksi	HBIG + HBV aşısı	izlem

*Eğer hasta adefovir ya da entekavir kullanıyorsa gebelik için güvenli ilaçlara değiştirme gerekmektedir.

**Düşük prognoz faktörleri göze alınmalı ve transplantasyon gereksinimi olabileceği unutulmamalıdır.

Kaynakça

- VHSD hepatit B kılavuzu
- AASLD, APASL, EASL hepatit B kılavuzları



TEŞEKKÜR EDERİM