

Kronik Hepatit B Tedavisinde Zor Vakaların Yönetimi

Uz. Dr. Eyüp Arslan

Vaka

- N.T, 68 Y, Erkek, Batman
- 10.11.1999 yılında HBs Ag pozitifliği
 - DM ve diyabetik nefropati
 - 15 yıldır DM, oral anti-diyabetik
 - BUN; 80, Kreatinin; 2.5

N.T.

- ALT;296 IU/L, AST/IU/L ;123
- T.protein;8.3, Albumin; 4.0
- Hb; 11.7, Plt; 135 bin
- HBs Ag; pozitif, Hbe Ag pozitif
- HBV DNA; 4051 pg/ml
- USG; Kc 157 mm, periportal ekojenitede minimal artış

Ne yaparsınız?

N.T.

- Hasta karaciğer biyopsisini kabul etmiyor

HBV ve Böbrek Sorunları

HBV ile ilişkili böbrek sorunları

- HBV nedeniyle böbrek hasarı (örn. membranöz glomerüler nefrit)
- Böbrek fonksiyon bozukluğu ve NA dozlaması üzerindeki etkisi
- NA ile ilişkili toksisite

N.T.

- ALT;296 IU/L, AST/IU/L ;123
- T.protein;8.3, Albumin; 4.0
- Hb; 11.7, Plt; 135 bin
- HBs Ag; pozitif, Hbe Ag pozitif
- HBV DNA; 4051 pg/ml
- USG; Kc; 157 mm, periportal ekojenitede minimal artış

Bu hastada öneriniz nedir?

- Tedavi başlamak
- 3 ay aralarla kontrole çağırmak
- Biyokimyasal ve virolojik parametreleri izlemek, sonra tedaviyi düşünmek

N.T.

- 16.01.2001(1 yıl sonra); lamivudin başlanıyor

Hastayı ne sıklıkta HBV DNA ile takip edersiniz?

1. Devamlı 3 ayda bir
2. Devamlı 6 ayda bir
3. Yüksek genetik bariyerli bir ilaç ile HBV DNA negatifleşinceye kadar 3 ayda bir, sonra 6 ayda bir

HBV DNA düzeylerinin izlenmesi

- HBV DNA düzeylerinin izlenmesi tedavinin başarısızlığını ve direnci saptamakta ve ayrıca aşağıdakilerin birbirlerinden ayırt edilmesinde de çok önemlidir:
 - Primer yanıtızsızlık
 - *12. haftada HBV DNA'da $<1 \log_{10}$ düşüş*
 - Parsiyel virolojik yanıt
 - *HBV DNA'da $\geq 1 \log$ IU/mL düşüş olur; ancak tedavi devam ederken PCR ile HBV DNA saptanabilir düzeydedir*
 - Antiviral direnç nedeniyle virolojik kırılma
 - *En düşük noktaya göre HBV DNA'da $\geq 1 \log$ IU/mL'lik onaylanmış artış*
 - *Çoğunlukla antiviral direnç veya tedaviye yeterli uyumun gösterilmemesi nedeniyle*

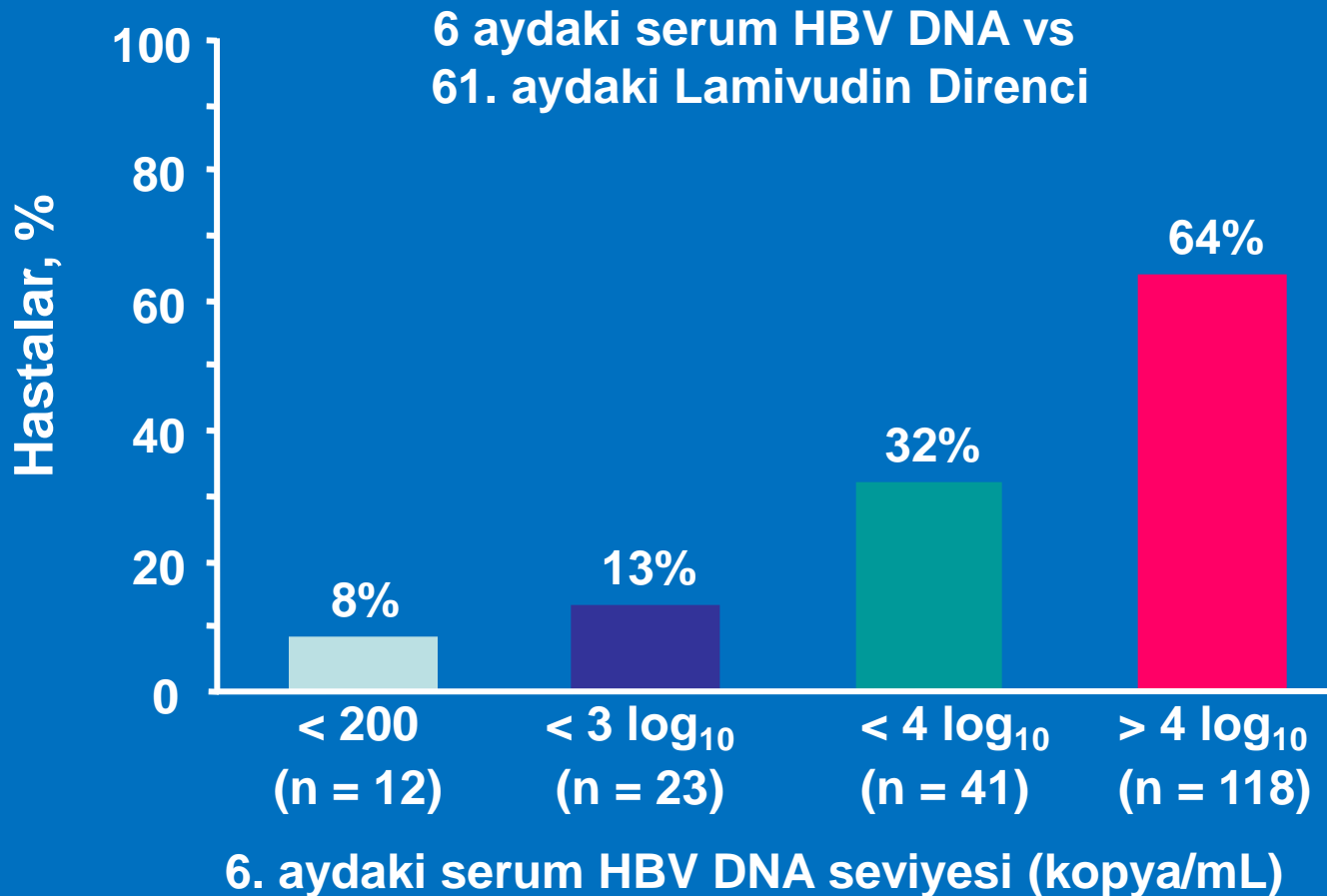
EASL kılavuzları: HBV DNA düzeylerinin izlenmesi

- 12. Haftada ve daha sonra da her 12-24 haftada bir HBV DNA izlenmelidir

N.T.

- Kontrollere gelmiyor
- Tedavinin 10.ayı (22.11.01);
 - HBe Ag negatif, Anti-HBe; düşük pozitif
 - HBV DNA; negatif,
 - ALT;normal
 - BUN; 37, kreatinin; 2.0, AKŞ;172

Daha Erken HBV Supresyonu Daha Az Lamivudin Direnci

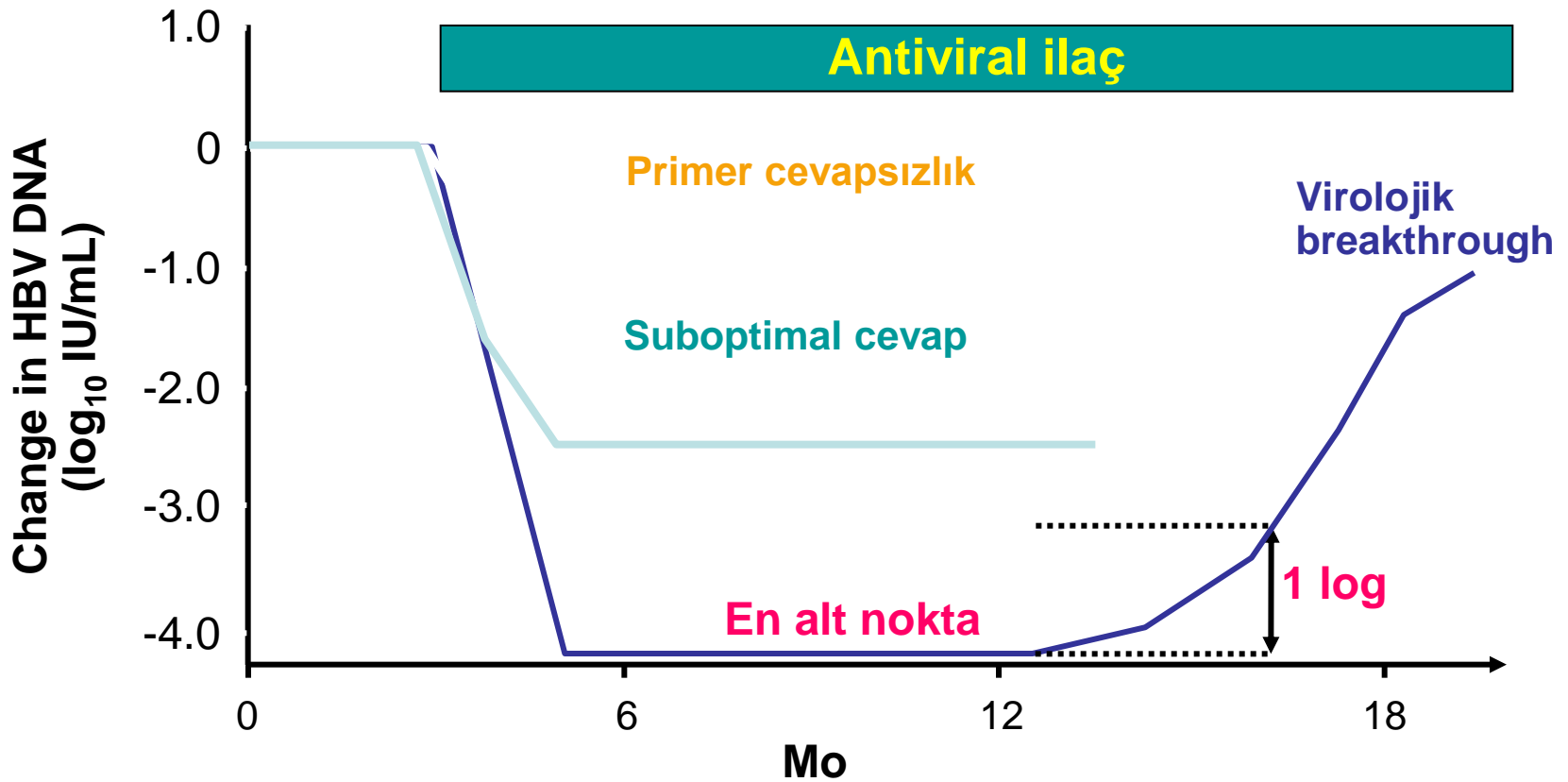


- 28.02.2003 Kontrole geliyor
 - Tedavinin 24. ayında hasta tedavisini kesmiş
- 6 ay sonra;
 - ALT: 179, AST: 85
 - HBV DNA; 6.3×10^6 k/ml
 - HBe Ag; Pozitif

HBeAg reversion – Reappearance of HBeAg in a person who was previously HBeAg negative, anti-HBe positive. AASLD 2009

Hastanın durumunu nasıl yorumlarsınız?

Oral Tedaviye “İstenmeyen” Virolojik Cevaplar



Ne yaparsınız?

- Tedavisiz izlem
- Adefovir

- 2.3.2004
 - Adefovir
- Tedavinin 4. ayı;
 - ALT;41
 - HBV DNA; Negatif
- 7.10.2004
 - USG; Normal, karaciğer parankimi homojen
 - HBV DNA; Negatif
 - HBe Ag; pozitif
- Tedavinin 11.ayı
 - Böbrek fonksiyonlarında bozulma, amilaz yüksekliği
 - Tedavi stoplanmış

Siz ne yapardınız?

- Sonlandırırıldım
- Devam ederdim
- Farklı bir tedavi planlardım

Renal yetmezlikte Adefovir dozu

- $Cl_{cr} \geq 50$ mL/dk: Doz ayarlamasına gerek yok
- Cl_{cr} 20-49 mL/dk: 10 mg her 48 h
- Cl_{cr} 10-19 mL/dk: 10 mg her 72 h

Lamivudin başlanmış

- 3 ay sonra(24.09.2005)
 - ALT; 116
 - HBV DNA; 8×10^6 k/ml
 - Lamivudin başlanmış
- Lamivudinun 9.ayı
 - ALT;28
 - HBV DNA; 6.90×10^2 k/ml
- Lamivudinun 16. ayı
 - ALT;33
 - HBV DNA; >70 k/ml
- Lamivudinun 3.yılı
 - ALT;109
 - HBV DNA; 6.16×10^8 IU/ml
 - Direnç yok
 - Kc. Biyopsisini kabul etmiyor

Ne yaparsınız?

- Lamivudine devam ederim
- Tedaviyi deęiřtiririm

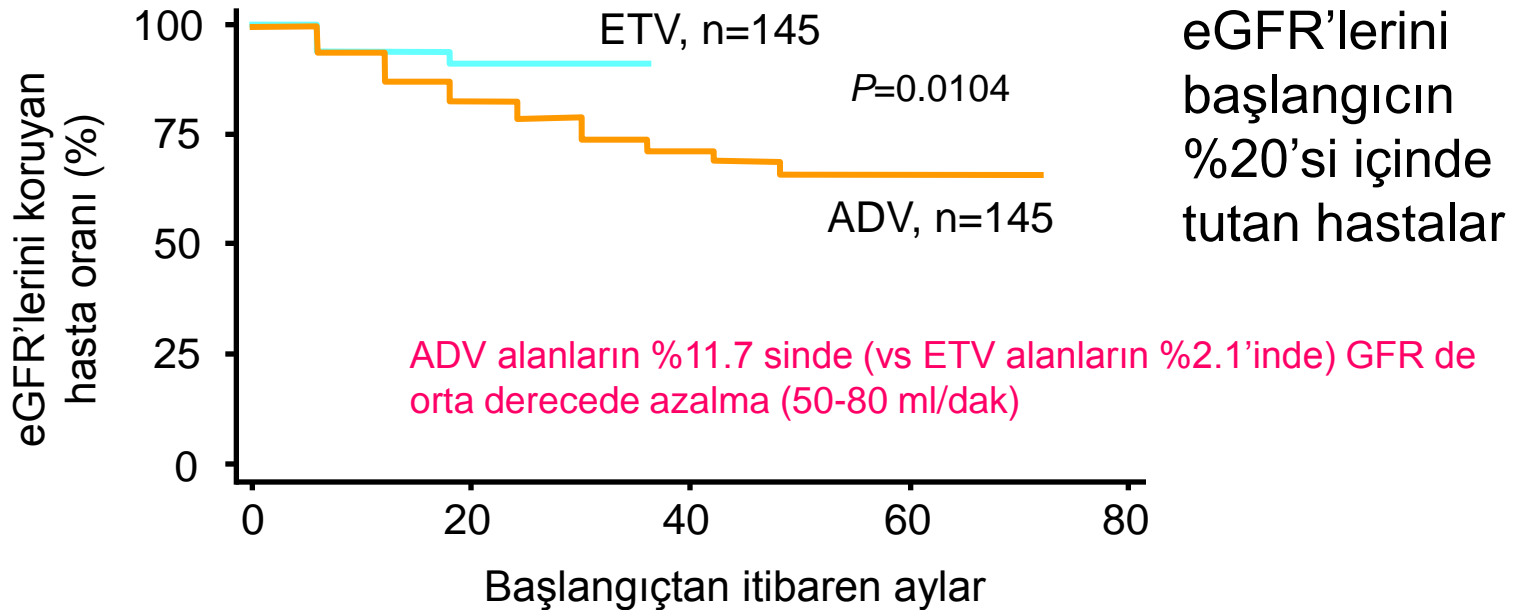
- Entekavir 1 mg
 - 2.6.2008
- Entekavir 3.ay
 - BUN; 26, Kreatin;1.9
 - ALT;34
 - HBV DNA; 2.97×10^3 IU/ml

Entekavire göre Adefovir kullanan hastalarda zaman içinde eGFR'de görülen düşüş

- UIABDI Böbrek Derneği uygulama kılavuzları, böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesinde sadece serum kreatinin konsantrasyonunun yeterli olmadığını söylemektedir¹
- Tahmin edilen glomerüler filtrasyon oranı (eGFR) mevcut böbrek fonksiyonunun en iyi göstergesidir²

145 ADV alan hasta

145 yaş-cins benzerliği olan ADV almayan (ETV alan) hasta



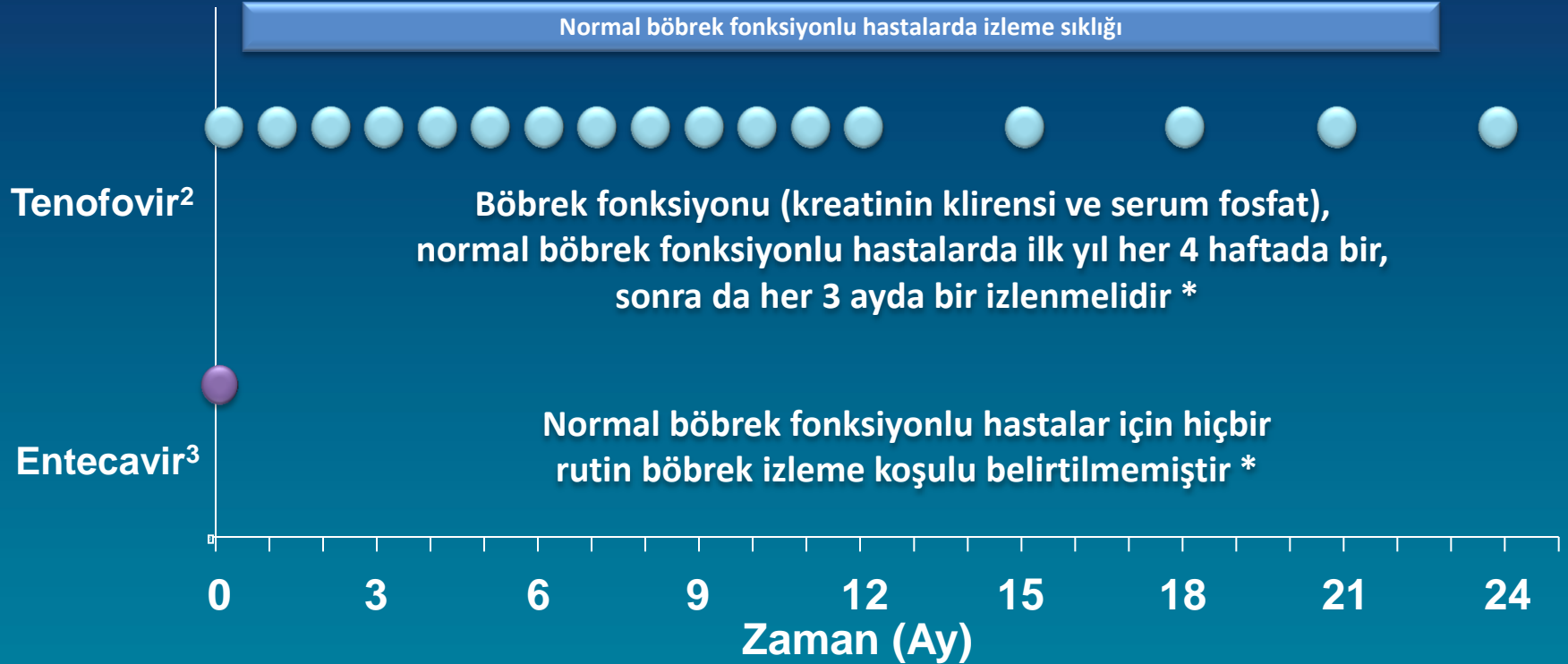
N.T.

- Entekavir 2.yıl (6.8.2010)
 - ALT;16, BUN; 31, Kreat;1.8, Protein;7.7, Albumin;4.2
 - HBV DNA; 171 IU/ml
 - HBe Ag; negatif, anti-HBe; negatif
- Entekavir 2.5.yıl
 - HBV DNA; negatif
- Entekavir 3.yıl
 - ALT;19
 - HBV DNA; negatif
 - HBe Ag; negatif, anti-HBe; negatif

Normal böbrek fonksiyonlu hastalar için böbrek izleme koşulları

1. sıra NA'lar EASL talimatlarında önerilmiştir ¹

(Belirli alt-popülasyonlar için ek izleme gerekebilir ^{2,3/*})



* Lütfen özel izleme koşullarına ilişkin olarak (örneğin böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar (yaşlı hastalar da dahil), dekompanse siroz ve transplant hastaları için) Baraclude (entecavir) SmPC bölüm 4.2 ve 4.4'e bakın; böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar, yaşlı hastalar ve karaciğer hastalığı olan hastalar için (karaciğer nakli, dekompanse siroz ve Child-Pugh-Turcotte (CPT) skoru >9 olan hastalar gibi) Viread SmPC bölüm 4.2 ve 4.4'e bakın.² Özel izleme koşullarına ilişkin olarak lütfen bir sonraki slayta bakın.

Nükleoz(t)id analoglar için takip gereklilikleri

HBV antiviral ajanlarla takip sıklığı*†



* Rutin takip: EASL rehber ilkelerinde tavsiye edilen şekilde DNA & ALT düzeylerinin takibi.

† Renal ya da hepatik yetmezliği olan hastalarda ek takip gerekebilir.

‡ Telbivudin tedavisi sırasında hepatik fonksiyonların periyodik takibi önerilir.⁶

1. EASL Klinik Uygulama Rehber İlkeleri: Kronik hepatit B yönetimi B. *J Hepatol.* 2009;50:227-42. 2. Viread® (tenofovir) SmPC Temmuz 2009.

3. Hepsera® (adefovir) SmPC Haziran 2009. 4. Baraclude® (entekavir) SmPC Ağustos 2009. 5. Zeffix® (lamivudin) SmPC Ağustos 2009.

6. Sebivo® (telbivudin) SmPC Ocak 2010.

Nükleoz(t)id analoglarının böbrekte yarattığı toksisitenin tedavi süresince izlenmesi

Table 10. Adjustment of Adult Dosage of Nucleosid(t)e Analogue in Accordance with Creatinine Clearance

Creatinine Clearance (mL/min)	Recommended Dose	
<i>a. Lamivudine</i>		
≥50	100 mg qd	
30-49	100 mg first dose, then 50 mg qd	
15-29	35 mg first dose, then 25 mg qd	
5-14	35 mg first dose, then 15 mg qd	
<5	35 mg first dose, then 10 mg qd	
<i>b. Adefovir</i>		
≥50	10 mg dally	
20-49	10 mg every other day	
10-19	10 mg every thlrd day	
Hemodialysis patients	10 mg every week following dialysis	
<i>c. Entecavir</i>	<i>NA naïve</i>	<i>Lamivudine refractory/resistant</i>
≥50	0.5 mg qd	1 mg qd
30-49	0.25 mg qd or 0.5 mg q48 hr	0.5 mg qd or 1 mg q 48 hr
10-29	0.15 mg qd or 0.5 mg q 72 hr	0.3 mg qd or 1 mg q 72 hr
<10 or hemodialysis* or continuous ambulatory peritoneal dlalysis	0.05 mg qd or 0.5 mg q7 days	0.1 mg qd or 1 mg q 7 days
<i>d. Telbivudine</i>		
≥50	600 mg once dally	
30-49	600 mg once every 48 hours	
<30 (not requirng dlalysis)	600 mg once every 72 hours	
End-stage renal disease	600 mg once every 96 hours*	
<i>e. Tenofovir</i>		
≥50	300 mg q24 hrs	
30-49	300 mg q48 hrs	
10-29	300 mg q72-96 hrs	
<10 with dlalysis	300 mg once a week or after a total of approximately 12 hours of dlalysis	
<10 without dlalysis	No recommendation	

AASLD PRACTICE GUIDELINES**Chronic Hepatitis B: Update 2009**Anna S. F. Lok¹ and Brian J. McMahon²

This guideline has been approved by the American Association for the Study of Liver Diseases and represents the position of the Association. It has been endorsed by the Infectious Diseases Society of America.

Chronic Hepatitis B, were considered in the development of these guidelines.³⁻⁷ The recommendations suggest preferred approaches to the diagnostic, therapeutic, and preventive aspects of care. They are intended to be flexible. Specific recommendations are based on relevant pub-

*Administer after hemodialysis.

TEŞEKKÜRLER