

Farklı Tedavilerle Başarısızlık Yaşanmış Kronik Hepatit B Olgusu

Dr. Deniz Özkaya

Karşıyaka Devlet Hastanesi- İZMİR

KLİMİK-2015

Kronik Hepatit B Tedavisinde Tedavi Başarısını Etkileyen Faktörler

Hasta

Eşlik eden hastalıklar:
**(İmmünsüpresyon,
Böbrek yetmezliği,
DM, Ko-infeksiyonlar)**
Gebelik,
Yaşlılık,
Düzenli Kontrol,
Bilinçlenme,
İş Durumu,
İletişim/Dil,
Kullandığı diğer ilaçlar,
Sosyal yaşam/Ulaşım
Madde bağımlılığı
Moral/motivasyon
Tedaviye uyum
İlaç yan etkileri

Hekim

İletişim,
Bilgilendirme
İlaç seçimi,
Takip
Tedaviye uyum

Sistem

SGK

Virüs

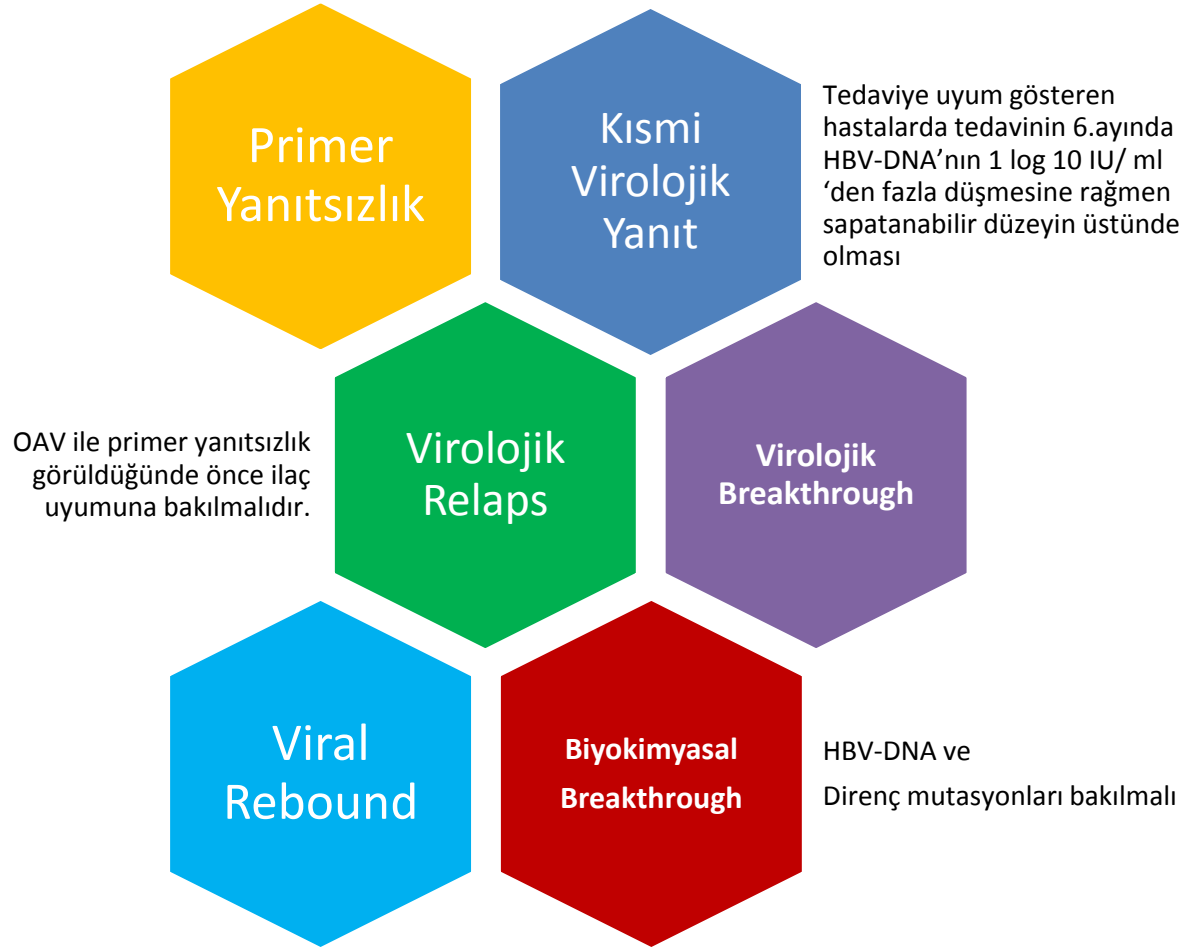
Yüksek viral yük
**Tedavi sırasında
antivirallere karşı gelişen
direnç**

Karaciğer

Hepatik alevlenmeler
Siroz

Tedavi Başarısızlıkları

(Tam Olmayan Viral Baskılanma)



SKG/SUT Türkiye Kurallarına Göre

HBV DNA $<10^7$ k/ml (2×10^6 IU/ml)

Telbuvidin

Lamivudin



24.Haftada HBV DNA < 50 IU/ ml ise

TDV/LAM

ile Devam



antiviral cevap yetersizliği / direnç gelişmesi ihtimali

Tenofovir

Entekavir

HbsAg kaybı

PEG-IFN ile 5 yıl
sonra %11

HbeAg (+)
TDF/ETV ile
7.yılda %11

HbeAg (-)
İlk 5 yılda HbsAg
Klirensi yok

HbsAg negatifleşmesi için gerekli olan süre 36-52 yıl

Tedavi Uyumu

- KHB tedavisi nedeniyle NA kullanan hastaların 4.yılında kümülatif uyumsuzluk oranları;
 - Adefovir kullanan hastalarda yaklaşık %10,
 - Entekavir kullananlarda da %12 düzeyinde saptanmıştır

Ha NB, Garcia RT, et al. Medication nonadherence with long- term management of patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. Dig Dis Sci. 2011;56(8):2423–2431.

- PubMed, Embase, the Cochrane Library ve Web of Knowledge veri tabanları taranarak yapılan kapsamlı bir çalışmada NA tedavi uyumu
%81-91 arasında

Lievelde FI, van Vlerken LG, Siersema PD, van Erpecum KJ. Patient adherence to antiviral treatment for chronic hepatitis B and C: a systematic review. Ann Hepatol. 2013; 12(3):380-391.

Tedaviye uyum eksikliği, viral yük azalmasına ilaç direncinden daha erken dönemde olumsuz katkı sağlamaktadır.

Olgu

- 1944, Akhisar doğumlu, kadın hasta
- Ocak 2008'de Karşıyaka Devlet Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları polikliniğine başvuru
- 2004 yılında halsizlik ve yorgunluk nedeniyle başvurduğu bir sağlık kuruluşunda

HBV infeksiyonu tanısı

Olgu

- Bir eğitim ve araştırma hastanesinin gastroenteroloji polikliniğine üç yıl önceki ilk başvurusunda;

ALT: 114 IU/L, AST: 89 IU/L,

HBV-DNA (Hibridizasyon): 4 pg/ml
(1 pg/ml: 283000 kopya/ml, 1 pg/ml: 49000 IU/ml)

1.132.000 kopya/ml, 196.000 IU/ml

Karaciğer iğne biyopsisi: Knodell: HAI: 3+3+3+3=12

Eylül 2004'te

Lamivudin tedavisi başlanmış

Üç ay sonra ilk kontrol

- ALT: 29 IU/ml, AST: 32 IU/ml
- Üç yıl süreyle sorunsuz olarak takip
- Ocak 2007'de HBV-DNA negatif
- Aralık 2007'de KCFT artışı
- Karşiyaka Devlet Hastanesine başvuru

- **Fizik Muayene;** 165 cm , 92 kg
- Tüm sistem muayeneleri normal sınırlarda

- **Özgeçmiş;**
- 17 yıldır Tip II DM..... insülin
- 10 yıldır HT..... antihipertansif
- 2 yıldırantidepresan (Obsesif/kompulsif kişilik bozukluğu)
- 15 yıl önce histerektomi operasyonu
- Bir çok kez diş tedavisi

- Aile öyküsü
- Anne ve iki kardeşinde HBV infeksiyonu
- Anne, siroz nedeniyle ex
- Kardeşi, KHB'ye bağlı hepatosellüler Ca nedeniyle opere

Serolojik ve biyokimyasal göstergeler

HBsAg: Pozitif

Anti-HBs: Negatif

Anti-HBc IgG: Pozitif

HBeAg: Negatif

Anti-HBe: Pozitif

Anti-delta: Negatif

Anti-HCV: Negatif

Anti-HAV Total: Pozitif

Anti-HIV: Negatif

VDRL: Negatif

Tiroid FT: Normal

Oto-antikorlar: Negatif

Alfa-fetoprotein: 2.14 ng/ml

HbA1c: %9.3

ALT:58 IU/ml

AST:55 IU/ml

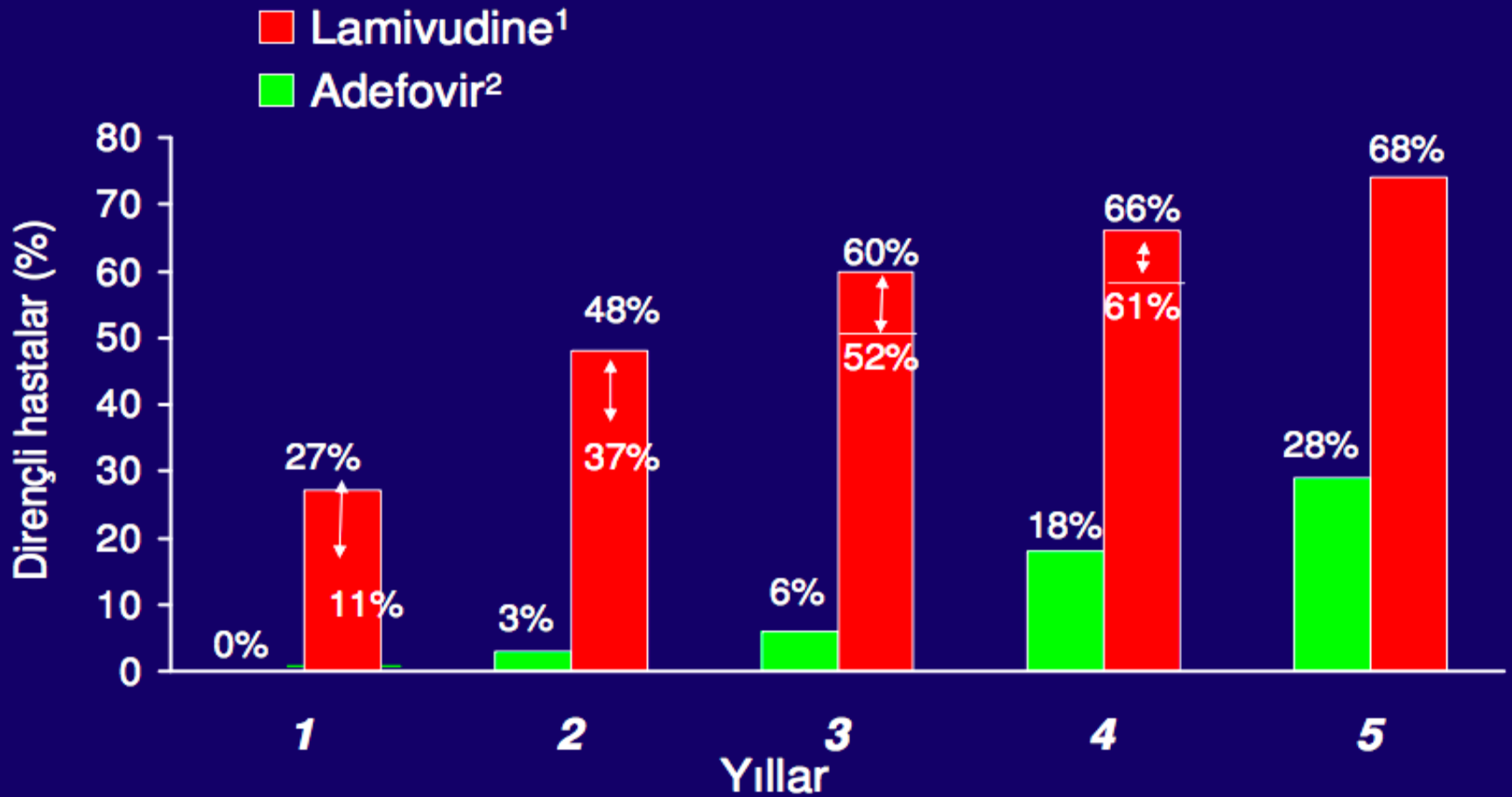
Batın Ultrasonografisi

- Karaciğer normal boyutta ,
- Parankim ekojenitesi grade 1 yağlanma ile uyumlu ,
- Sağ böbrek medüller sünger böbrek ile uyumlu ekojenitede,
- Sol böbrek alt kalikste 1,5x2,5 cm arası 3 adet taşa ait hiperekojen görünüm,
 - Kist, ektazi ayırımı yapılamayan kistik alanlar

Takip

- Bir ay sonra kontrol
- ALT: 233 IU/ml, AST: 198: IU/ml
- HBV-DNA: 1.1×10^7 kopya/ml

HbeAg Negatif KHB'de Lamuvidin ve Adefovir'e Direnç Oranları



¹Papatheodoridis et al, Hepatology 2002, 2005 & Di Marco et al, Hepatology 2004;

²Hadziyannis et al Hepatology 2005

Lamivudin direnç testi

- Line Probe Assay (LIPA) Testi v2.0

rt80 LI

rtL180M

rtM 204 I(YIDD) mutasyonları

Mart 2008'de

LAM+Adefovir tedavisi başlandı

Takip

Tedavinin

- Birinci ayında;
ALT normalizasyonu
- Altıncı ayında;
HBV-DNA: 1.97E+1 IU/ml
- İkinci yılında;
HBV-DNA: Negatif.

Renal fonksiyonlar için risk faktörleri

- DM (diabetik nefropati??) 10 yıl ve üzerinde
- Hipertansiyon
- Medüller sünger böbrek
- Ürolitiazis

Takip

Başlangıç GFR düzeyi hesaplandı.

Renal fonksiyonlar ilk yıl: Dört haftada bir,
Daha sonra 3 ayda bir olacak şekilde takip edildi.

İlk 3 yıl biyokimyasal ve virolojik değerlendirmeler normal

Tedavinin 3. yılında;

ALT: 49 (0-34) IU/ml,

üre: 45mg/dL,

kreatinin: 1.2 mg/dL

Nefroloji birimine sevk!!

- **Kontrastlı Batın BT :**

Sağ ve sol böbrek orta ve alt pol kaliksleri içerisinde multiple taşlarla birlikte, sol böbrek orta ve alt polünde renal parankimin ölçülemeyecek oranda incelme gösterdiği saptandı.

- Tam idrar analizi: Normal
- 24 saatlik idrarda protein: 100 mg/gün (albuminüri)

- Evre-1: GFH'nin iyi korunduğu ancak proteinürisi/albuminürisi olan hasta veya böbrek görüntülemesinde değişikliklerin bulunduğu durumlardır.

KBY, hesaplanan GFH'a göre evrelendirilmiř.

National Kidney Foundation (NKFKDOQI)-2004

- Kreatininde 0.1mg/mL'lik progresyon
- Karaciğer fonksiyon testlerinde artış
- HBV-DNA: 2.88 E+1 IU/ml
- ilaç kullanımı düzenli, uyumsuzluk yok..

ASIL SORU

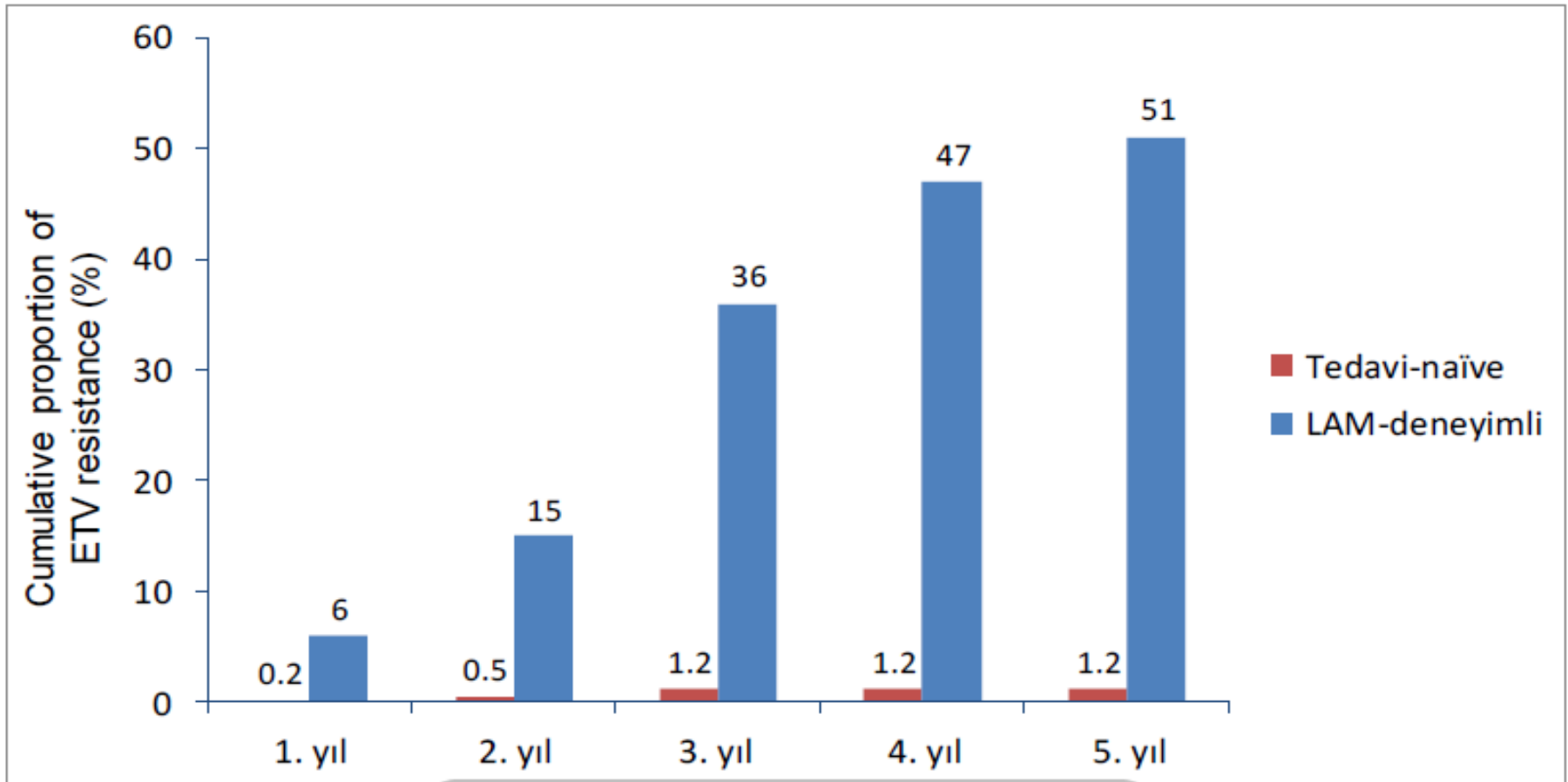
- KHB tedavisine nefrotoksik bir ilaçla devam edilmeli mi yoksa daha az nefrotoksik ya da nefrotoksik potansiyeli olmayan bir tedaviye geçilmeli mi???

Böyle bir Hastada Yaklaşımınız Nasıl
Olurdu?

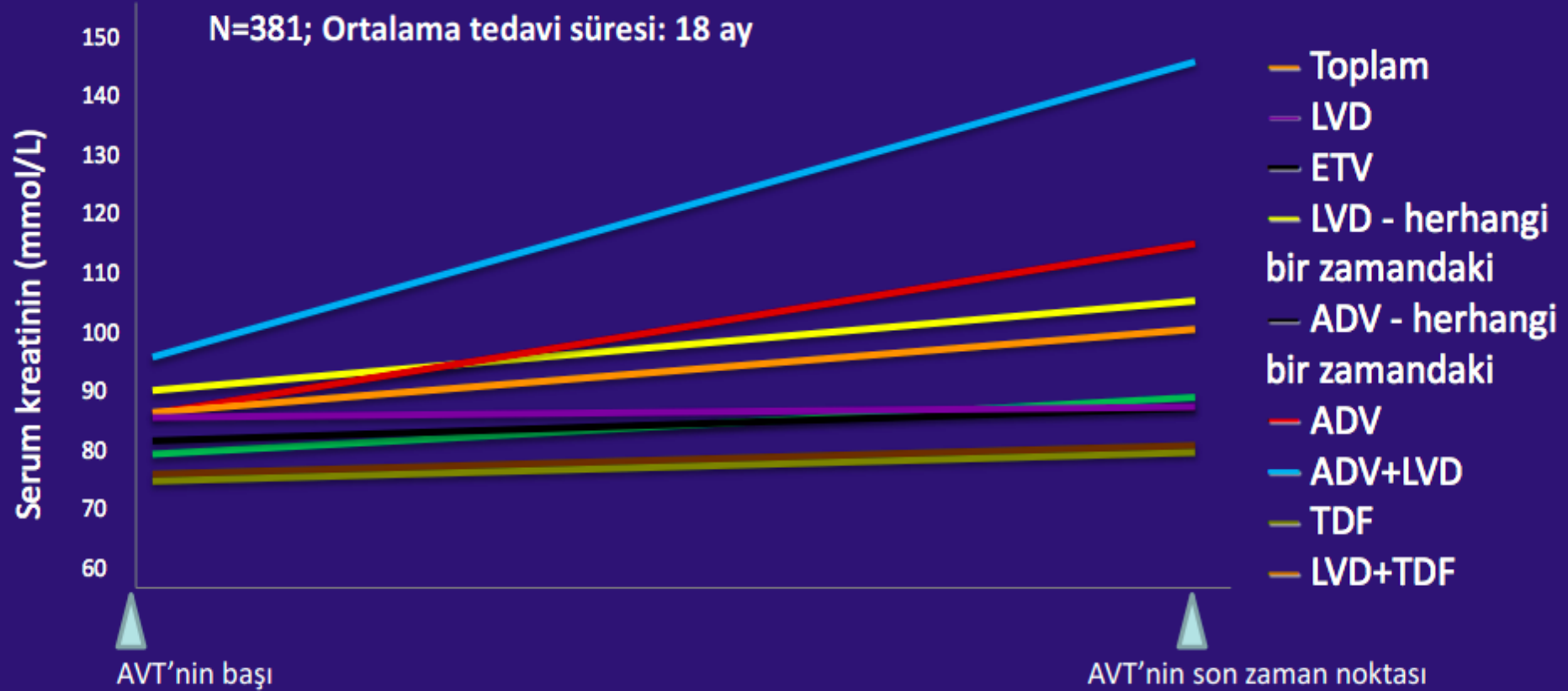
Entekavire mi geçerdiniz???

- LAM direnci, nükleozid analogu ilaç kullanımını önemli oranda sınırlamaktadır.

LAM dirençli hastalarda ETV direnci gelişme riski



NA ilaçları alan hastalarda serum kreatinin seviyelerinde başlangıca göre olan minimal değişimler



Adefovire maruz bırakılan hastalarda serum kreatinin düzeyleri başlangıca göre %34 arttı, kreatinin düzeyleri diğer tedavilerle (LAM, ETV, TDF) %10'dan fazla değişmedi.
Deterding K. Et al. 46. EASL 2011, Berlin, Germany. Poster 336. J Hepatol; 54(suppl 1): s1-s594.

- LAM Direncinde Ne Yapmalı
- A. Tenofovire geçmek
- B. Tenofovir eklemek

Lamivudin Direnci

AASLD	ADV veya TDF eklenir HIV ile infekte olanlarda LAM kesilir, TDF/FTC kombinasyonuna geçilir
APASL	ADV eklenebilir (IA) veya TDF'ye (IIA) veya ETV'ye geçilir (IB) İFN temelli tedavilere geçilebilir (IA), diğer antivirallere geçilebilir (IIIA)
EASL	TDF'ye geçilir, TDF yoksa ADV eklenir (B1)
VHSD	TDF eklenir veya ETV'ye geçilir

ADEFOVIR  TENOFOVIR

- Bir yıl sonra ürolitiazis nedeniyle böbrek operasyonu
- Kan şekeri, HbA1c değerleri, total kolesterol ve LDL değerlerinde yükseklik

- KHB tedavisine iyi yanıt alınan bir hastada,
- Diabetes mellitus,
- Hiperkolesterolemi,
- Hipertansiyon ve
- Yaşlılık gibi komorbiditelerin varlığı,

Renal yetmezlik riskini artırır.....

Son 3 yıldır tenofovir tedavisi

- Potasyum ve kreatinin değerlerinde artma
K:5.4mmol/L (3.6-5.1),
Kreatinin:1.2 mg/dL
GFR normal sınırlarda

Tahmin edilen glomerüler filtrasyon oranı (eGFR) mevcut böbrek fonksiyonunun en iyi göstergesidir.

Tenofovir tedavisinde doz azaltımına gidilmedi..

Adefovir/Tenofovir

- Nefrotoksisite.....proksimal renal tübüler hasar
- **Fanconi Benzeri Sendrom**
 - Metabolik asidoz, hipofosfate mi, glikozüri
- Nefrotoksisite doza bağımlı ve genellikle geri dönüşümlü
- Laboratuvar bulguları;
 - Serum kreatinin düzeylerinde artış
 - Serum fosfat düzeylerinde azalma
 - İdrar analizlerinde protein kaybı

Sonuç

- Olgumuz tedaviye uyum göstermesine karşın LAM kullanımını esnasında direnç gelişimi gözlenen bir olgudur.
- Tedavi başarısızlığı direnç gelişiminden kaynaklanmış ve bu amaçla tedaviye adefovir eklenmiştir.
- O dönemde adefovirin tercih edilme nedeni alternatif nükleotid ajanların henüz ülkemizde rutin kullanıma girmemiş olmasından kaynaklanmaktadır.
- Tenofovirin kullanımı ile olgumuzda daha az nefrotoksik bir ajan olan ve adefovire oranla daha potent ve daha yüksek genetik bariyer özelliklerine sahip bir ajan tercih edilmiştir.

Sonuç

- Tenofovir kullanımı sonucunda HBV-DNA supresyonu sağlanmasına karşın, renal fonksiyon bozuklukları gibi yan etkiler hasta için halen bir tehdit oluşturmaya devam etmektedir.
- Bu da tedavi başarısızlığına neden olmaması açısından hastanın yakın takibini ve tedavi rejiminin dikkatli düzenlenmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır.
- Özellikle nükleoz(t)id analoglarıyla tek ya da kombinasyon tedavisi alan yaşlı ve böbrek yetmezlikli hastalarda bu ilaçların uzun dönem güvenilirliği ile ilgili daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.