

Olgu sunumları ile KRONİK HEPATİT B

**14. ULTRASONOGRAFİ EŞLİĞİNDE
UYGULAMALI KARACİĞER BİYOPSİSİ
KURSU,
VHÇG, Mersin, 2015**

Doç.Dr. Elif Şahin Horasan
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kronik hepatit B

- Tüm dünyada önemli bir sağlık sorunudur
- 350-400 milyon kişi HBsAg taşıyıcısıdır
- 15-20 milyon kişi Delta hepatit
- Siroz, HSK , transplantasyon adaydırlar
- Tüm dünyada HSK etyolojisinde
- %54 HBV,
- %31 HCV dir.

Kronik Hepatit B

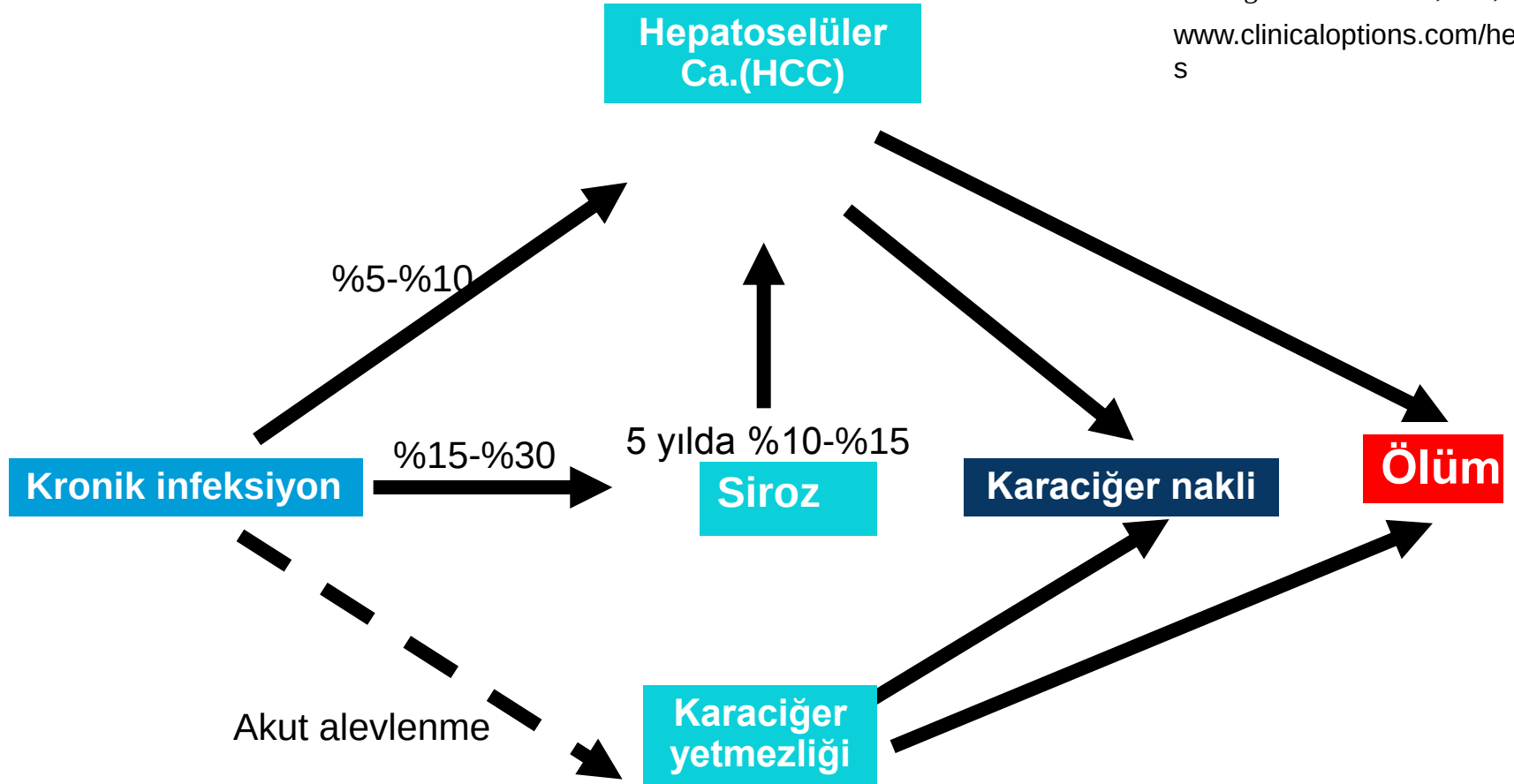
- KHB infeksiyonu dinamiktir
- genellikle asemptomatik seyir gösterir,
- taşıyıcı yada kronik hastayı tanımlanması ve
- tedavi ihtiyacı olan hastaların belirlenmesi amacı ile

bu hastaların takibi oldukça önem taşımaktadır.

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

Olgu

- 44 yaşında erkek , evli, bir çocuğu var
- 4 yıldır bilinen HBsAg pozitifliği var
- Eşi ve çocuğu negatif
- Kardeşi Hepatit B taşıyıcı
- Bir yıldır takipte karaciğer enzim yüksekliği var
- Fizik muayenede normal bulgular

Kronik Hepatit B-Başlangıç değerlendirme

- Anamnez
- Fizik muayene
- Tam kan sayımı,
- KCFT, total protein, albumin, protrombin zamanı
- AFP
- Batın USG
- HbsAg, AntiHBs, HbeAg, AntiHBe, AntiHbcIgG, HBVDNA

HBV infeksiyonun doğal seyrini etkileyen faktörler;

- Konak (yaş, immun durumu)
- viral faktörler (genotip, viral mutasyonlar, HBV replikasyon seviyesi)
- diğer virus koinfeksiyonları (HCV;HDV;HIV) HAV profilaksi
- ko-morbid durumların varlığı (alkol kullanımı, obezite)

Hasta;Test Sonuçları

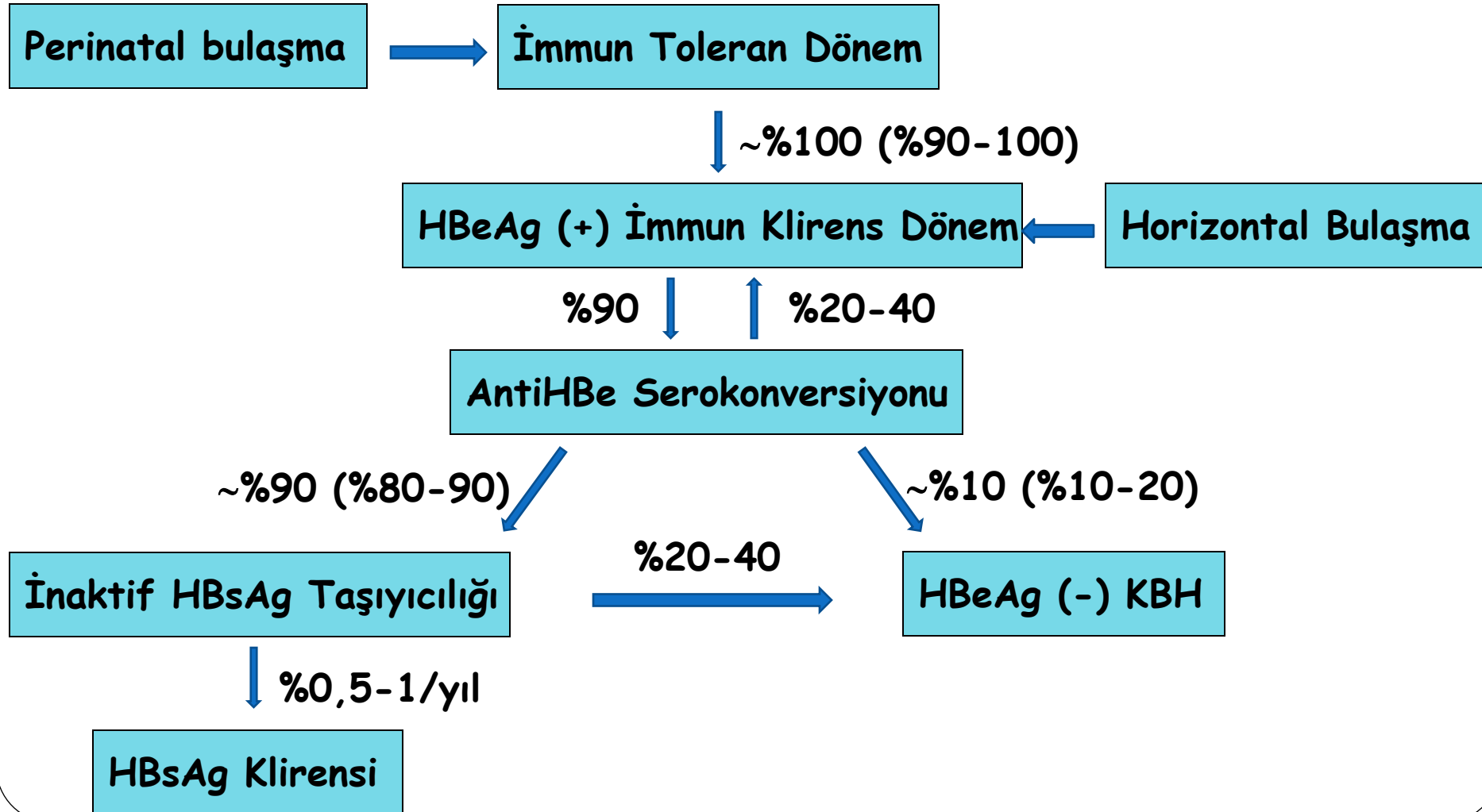
- Tam Kan: N
- **ALT: 272 (41 U/L)**
- **AST: 107 (38 U/L)**
- T.bil/direkt bil: 0,5/0,2mg/dL
- T.protein: 7,2 g/L
- Albümin: 4,3 g/L
- PTZ: 12,2 sn
- Üre: 20 mg/dL
- Kreatinin: 0,98 mg/dL
- Alkalen fosfataz: 72 U/L (30-270)
- GGT: 16 U/L (0-38)
- AFP: 5,6 IU/ml (0-11)
- Batın USG: Özellik yok
- **HBsAg: (+)**
- Anti-HBc total (+)
- HBeAg (-)
- **Anti-HBe (+)**
- AntiHBcIgM (-)
- Anti-HCV (-)
- HAV-IgG (+)
- Anti-HIV (-)
- **HBV DNA: 15 milyon I.U/mL**

Hastada ne düşünürsünüz?

- Ne planlarsınız?

KRONİK HBV ENFEKSİYONUNUN DOĞAL SEYRİ

McMahon BJ. Hepatology 2009;49:45-55.



İmmun toleran dönem;

- HbeAg pozitif,
- HBV replikasyon hızı yüksek,
- Alaninaminotransferaz (ALT) normal,
- karaciğer fibrosis ve nekroinflamasyonunun düşük olduğu dönemdir.
- ALT 3-6 ay aralıklarla bakılmalı, yükselirse daha sık bakılmalıdır.

HBeAg(+) İmmun reaktif dönem;

- HBeAg pozitifliği,
- immün toleran faza göre daha düşük replikasyon hızı,
- sürekli yüksek veya dalgalanmalar gösteren aminotransferaz düzeyleri,
- orta veya ciddi şiddette karaciğer nekro inflamasyonu ve bir önceki faza göre daha hızlı progresyon ile karakterizedir
- ALT 3-6 ay aralıklarla bakılmalı, tedavi ihtiyacı açısından izlenmelidir

İnaktif HBV taşıyıcılık durumu;

- 6 aydan uzun süreli HbsAg pozitifliği
- HBeAg negatif,
- anti-HBe pozitif,
- DNA seviyesi PCR ile ya çok düşük (DNA< 2000 IU/ml) veya saptanamaz düzeylerdedir.
- ALT seviyesi sürekli normaldir.
- Biyopside nekroinflamasyon yoktur veya minimal düzeydedir, genellikle normal histoloji şeklindedir

İnaktif HBV taşıyıcılık tanımı;

- HBV DNA düzeyi dalgalanma nedeni ile tek ölçümü ile inaktif HBsAg taşıyıcısı tanısı koyulmamalıdır.
- Hastalar ilk yıl 3 ay arayla ALT yönünden izlenmelidir.
- ALT seviyesi normal devam eden olgularda ise 6-12 ayda bir ALT düzeyi ölçülmelidir.
- HBV DNA düzeyi ; 6-12 ay ara ile ölçülmelidir.
- Transaminazlarda yükselme saptanırsa HBV-DNA bakılmalıdır

İnaktif HBV taşıyıcılık durumu;

- kalıcı biyokimyasal iyileşme oldukça yüksek,
- siroz ve HSK gelişme riski ise düşüktür.
- Yaklaşık %20- 30'unda izlem sırasında hepatit B'nin spontan reaktivasyonu olabilir.
- Düzenli ALT testleri (her 3-6 ayda bir) reaktivasyonu saptamak için önerilir

Kronik Aktif Hepatit B Tanı Kriterleri

- 6 aydan uzun süreli HBsAg pozitifliği
- Yüksek HBV DNA düzeyi
>10⁴-5 kopya/ml
- HBeAg + >20 000 IU/ml (10⁵ kopya/ml)
- HBeAg - >2 000 IU/ml (10⁴ kopya/ml)
- Sürekli veya aralıklı yüksek ALT/AST (> NÜS, ≥2 NÜS)
- KC biyopsisinde orta veya ciddi nekroinflamasyon
- KNOVELL HAI >4-6 ya da fibrozis skoru ≥2

HBeAg (-) KHB;

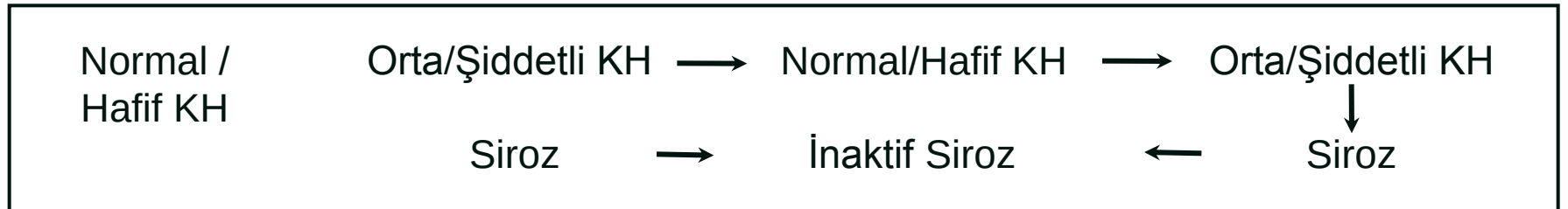
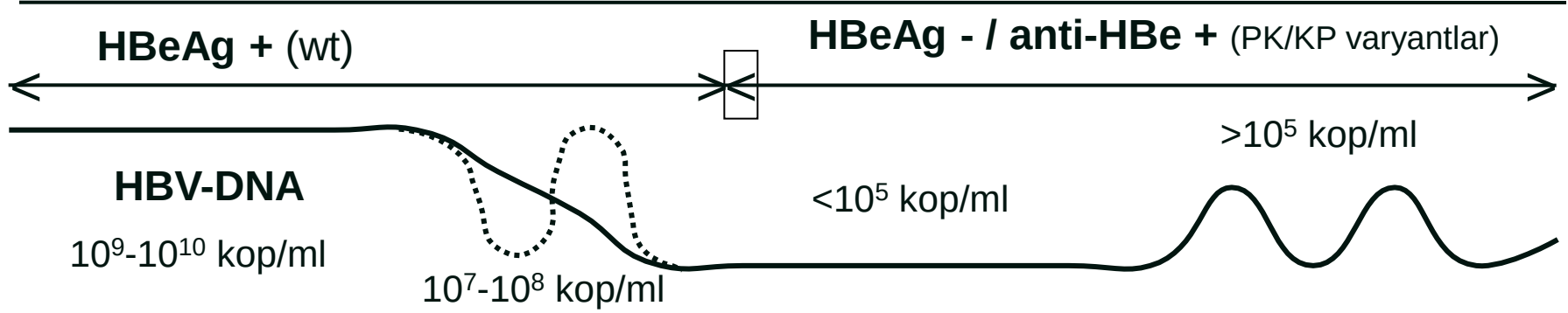
- HBVDNA ve ALT seviyelerinde dalgalanmalar gösteren periyodik reaktivasyonla karakterizedir.
- HBeAg negatif KHB hastalarından gerçek inaktif HBV taşıyıcılığını ayırt etmek önemlidir.
- Bu dönemde aktivite dalgalanmalarını saptamak için,
inaktif taşıyıcılıkta olduğu gibi
minimum 1 yıl boyunca
her 3-4 ayda bir ALT ve DNA bakılması gerekir.

**İmmünotoleran
Faz**

**İmmün
Klirens Fazı**

İnaktif Taşıyıcı

**Reaktivasyon
Fazı**



**HBeAg +
Kronik Hepatit**

İnaktif Taşıyıcı

**HBeAg -
Kronik Hepatit**

Kronik HBV İnfeksiyonunda Biyopsi

- Tedavi endikasyonu olan hastalarda
- Tedavi ya da tedavi olmama konusunda belirlenen önerilere tam olarak uymayan hastada karar vermede

Biyopsi amaç

- Karaciğer hastalığının şiddetini belirlemek
- Diğer karaciğer hastalıklarını dışlamak
(karaciğer yağlanması, alkolik karaciğer)

Biyopsi gerekmeyen koşullar:

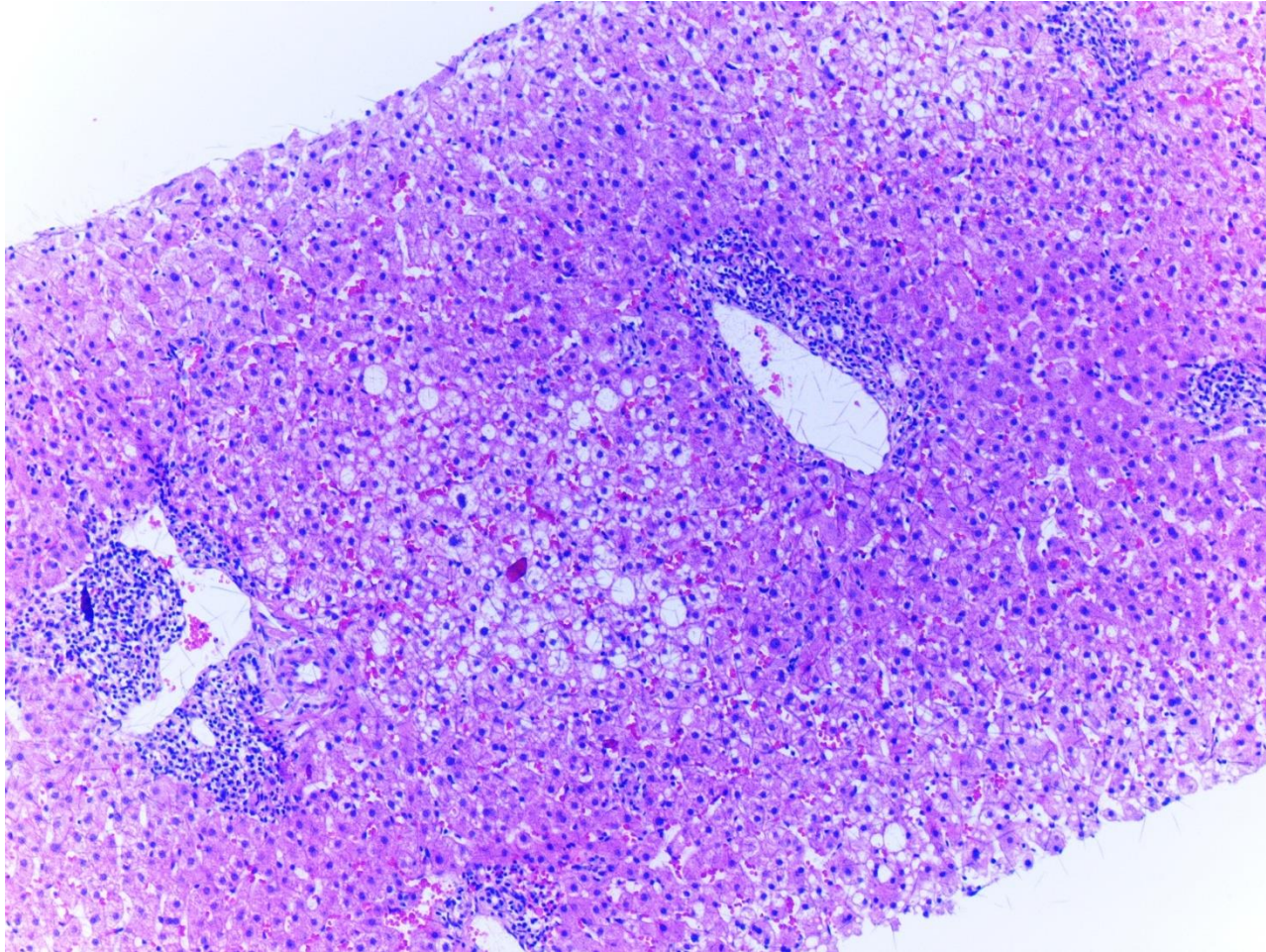
Siroz

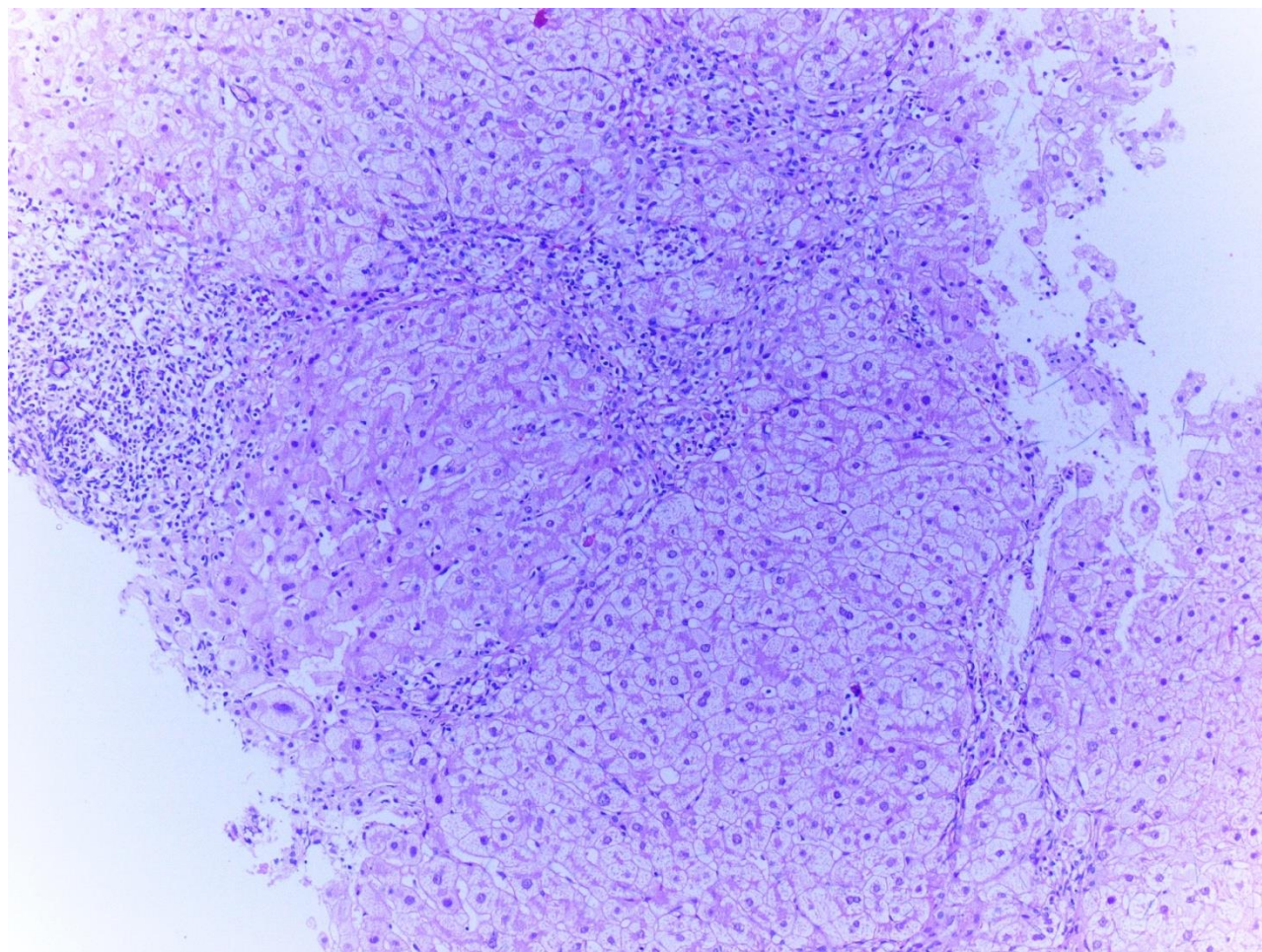
Aktivite ve evreden bağımsız tedavi kararı

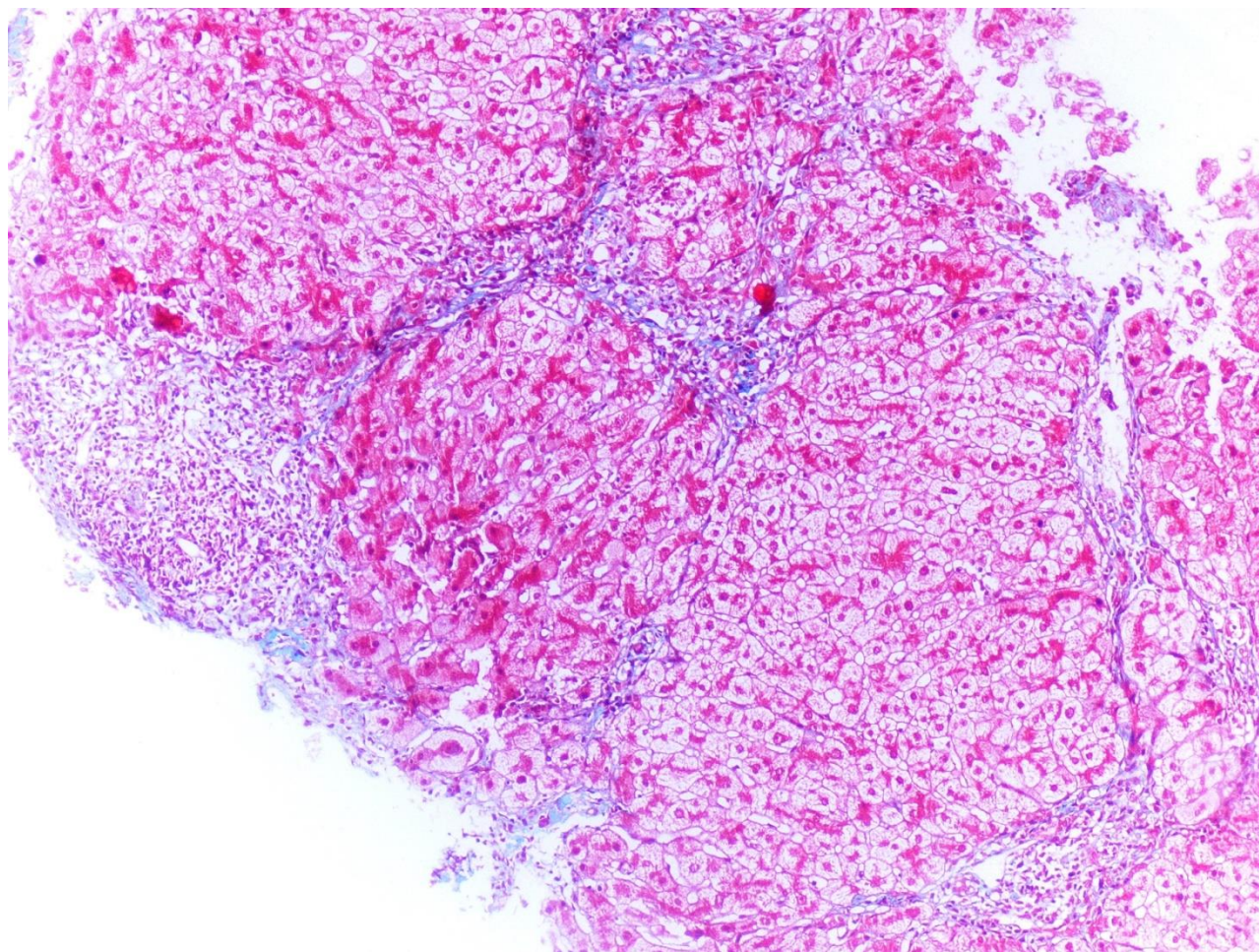
- **Hastamıza**

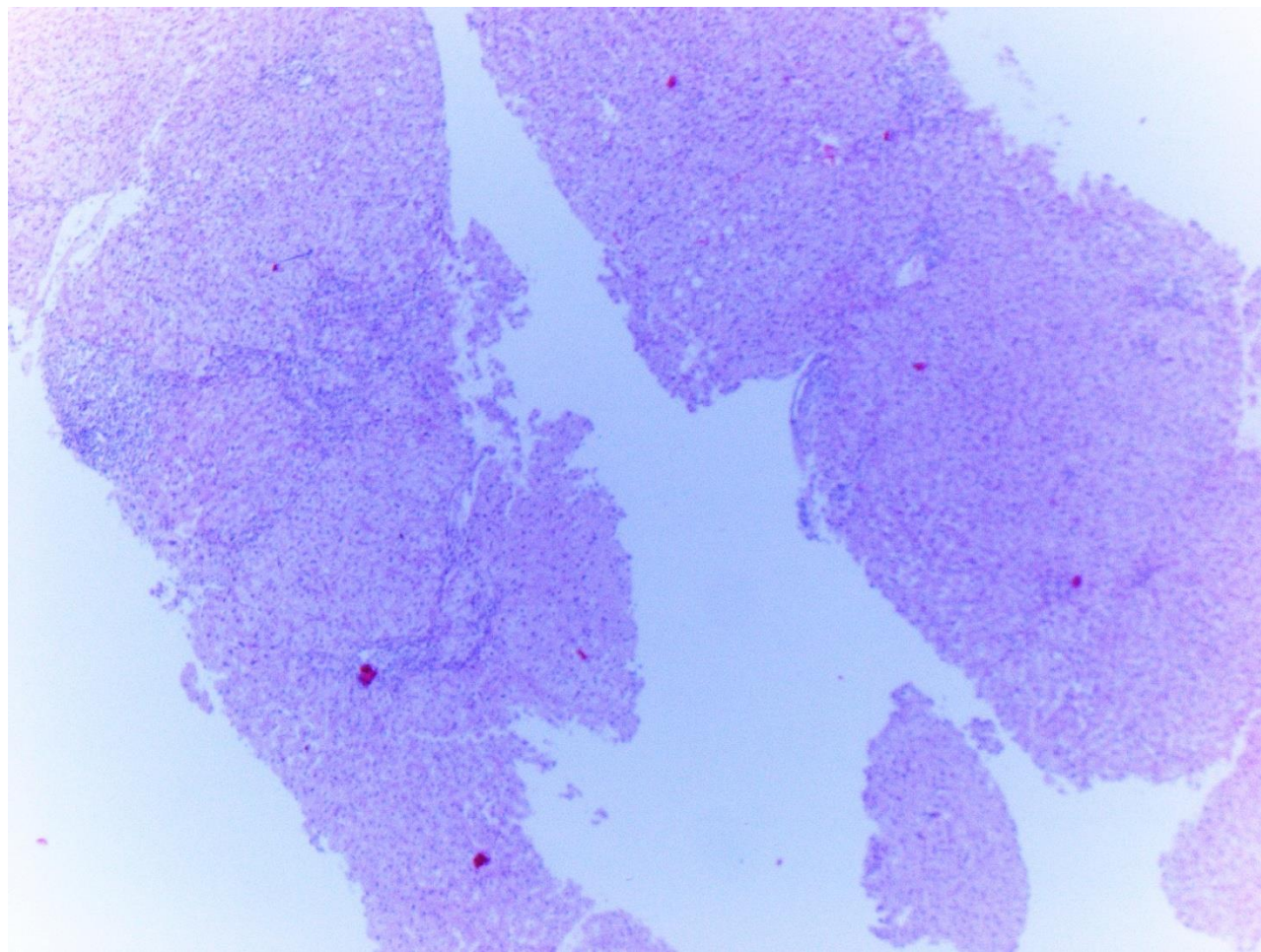
17.09. 2009 tarihinde biyopsi yapıldı.

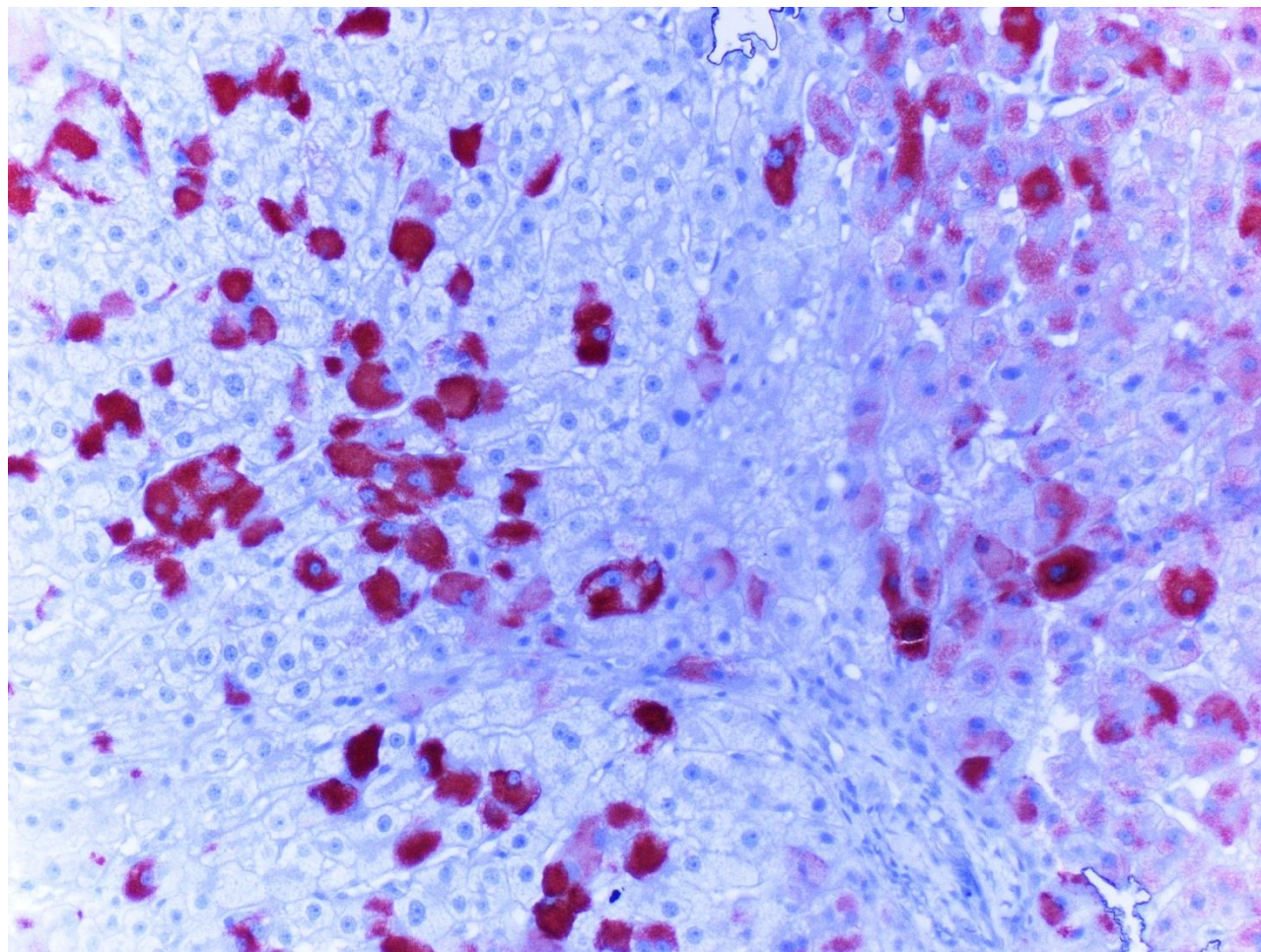
- **Hastamızda ALT> 2 xNUK**
- **HBV DNA ; 15000000**
- **Biyopsi sonucu;**
- **Modifiye hepatik aktivite indeksi: 10/18**
- **Evre 5/6**











Tedavi amaçları

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. gelişme riskinde azalma
- Yaşam süresi ve kalitesinin artması

- Tüm rehberlere ve SUT a göre tedavi endikasyonu var.
- Hangi ilaç??

Kronik Hepatit B Tedavisinde Kullanılan Ajanlar

İmmünomodulator ajanlar

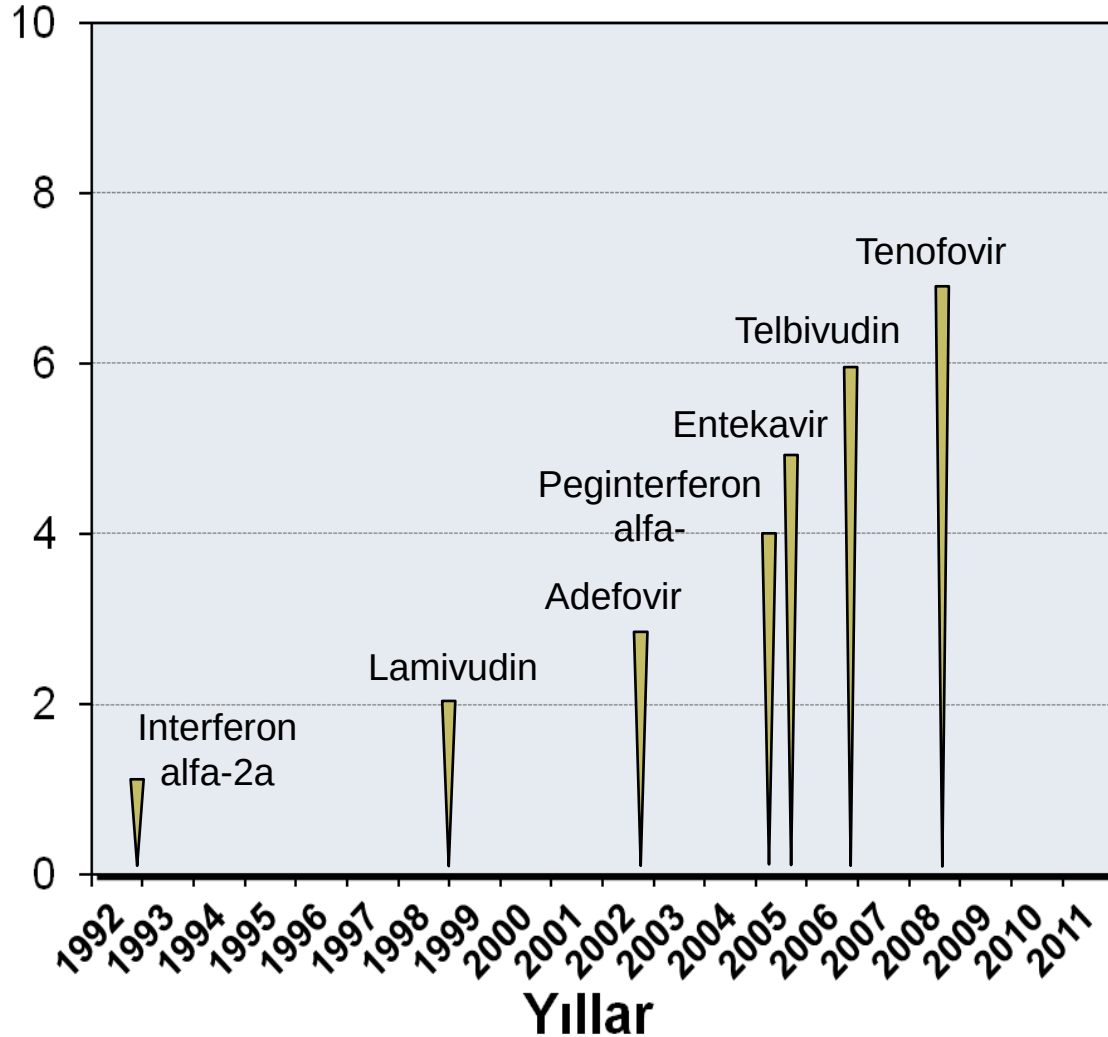
- Standart interferon- α
- Pegile interferon- α

Nükleozid analogları

- Lamivudin
- Telbivudin
- Entekavir

Nükleotid analogları

- Adefovir dipivoksil
- Tenofovir disoproksil fumarat



FDA onayına göre

Kronik hepatit B tedavisi (SUT)

- (1) İlk tedaviye başlamak için;
- HBV DNA seviyesi 10.000 (10^4) kopya/ml (2.000 IU/ml) veya üzerinde olan hastalar, bu durumun belirtildiği rapor ve eki tetkik sonuçlarına (HBV DNA sonucu ve karaciğer biyopsi raporu) göre;
- a) Erişkin hastalarda; karaciğer biyopsisinde Histolojik Aktivite İndeksi (HAI) ≥ 6 veya fibrozis ≥ 2
- olan hastaların tedavisine interferonlar veya pegile interferonlar veya oral antiviraller ile başlanabilir.

İnterferonlar veya pegile interfeeronlar ile tedavi;

- Erişkin hastalarda interfeeronlar ve pegile interfeeronlar
- ALT değeri normalin üst sınırının 2 katını geçen,
- HBeAg negatif olan ve HBV DNA $\leq 10^7$ kopya/ml olan hastalar ile
- HBeAg pozitif olan ve HBV DNA $\leq 10^9$ olan hastalarda kullanılabilir.

Oral antiviral tedaviye;

- 100 mg lamivudin veya
- 600 mg telbivudin veya
- 245 mg tenofovir veya
- 0,5 mg entekavir ile başlanır.

Hastamıza Tenofovir tedavisi

başlandı

	Tedavi öncesi	3.ay	6.ay	12.ay	24.ay	108.Ay
HBVDN A	15.000.000	790 000	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
ALT	272	33	28	29	25	27

Tedaviyi ne zaman sonlandıralım?

Oral antiviral tedavinin sonlandırılması;

Oral antiviral tedavi, HBsAg negatif hastalarda Anti-HBs pozitifleştikten sonra en fazla 12 ay daha sürdürülür.

Olgu 2

- 18 yaşında bayan
- 1 yıldır biliniyor
- Aile öyküsü var
- Takiplerinde enzim yüksekliği var
- ALT: 240 U/L
- HBVDNA: 110.000.000 IU/mL üstü
- HbeAG (-)

- İmmun toleran?
- İmmun reaktif?
- Taşıyıcı?
- HbeAg (-) Kronik hepatit B?
- Ne planlarsınız?

- KC biyopsi; 5/3
- ALT: 240 U/L
- HBVDNA: 110.000.000
- pegileinterferon (temmuz 2009)
- Pegileinterferon 3. ay; 9.420 000 , ALT: 100
- Yan etki nedeniyle tedavi entekavir ile değiştiriliyor:

	Tedavi öncesi	PEGİFN- 3.ay				
HBVDN A	110.000.00 0	9.420.000				
ALT	240	100				

	Tedavi öncesi	PEGİFN- 3.ay	Entecavi r 1. ay	Entecavi r 3. ay		
HBVDN A	110.000.00 0	9.420.000	6740	261 000		
ALT	240	100	143	44		

- Entekavir 1. ayda ALT; 143; HBVDNA 6740
- Entekavir 3. ayda ALT 44 fakat DNA 261000

	Tedavi öncesi	PEGİFN- 3.ay	Entecavir 1. ay	Entecavir 3. ay	TDF 3.ay	
HBVDNA	110.000.000	9.420.000	6740	261 000	3.570.000	
ALT	240	100	143	44	42	

- Tedavi tenofovir değiştiriliyor
- TDF 3 ayda; ALT 42 DNA 3.570 000

Ne düşünürsünüz???

Nükleot(z)id Analoglarıyla Tedavide Virolojik Yanıt

Primer Yanıtsızlık

- Tedavinin 3. ayından sonra HBV DNA düzeyinde $\log_{10}$ IU/ml azalma < 1

Virolojik Yanıt

- HBV DNA düzeyinin duyarlı bir PCR yöntemiyle saptanamaz düzeye inmesi (3. ya da 6. ay)

Kısmi Virolojik Yanıt

- Tedavinin 6. ayı sonunda HBV DNA düzeyinde $\log_{10}$ IU/ml azalma > 1
- olması ama tespit edilir düzeyde olması (uyumlu bir hastada)

Virolojik Kırılma

- Serum HBV DNA seviyesinin elde edilen en düşük düzeyden $> 1 \log_{10}$ IU/ml artışı

Biyokimyasal Kırılma

- ALT'nin N seyrederken, N'in üst değerinden yükselmesi

Viral Direnç

- Primer yanıtsız veya viral kırılma

Genotipik Direnç



Viral Kırılma



Biyokimyasal Kırılma



Hepatik alevlenme

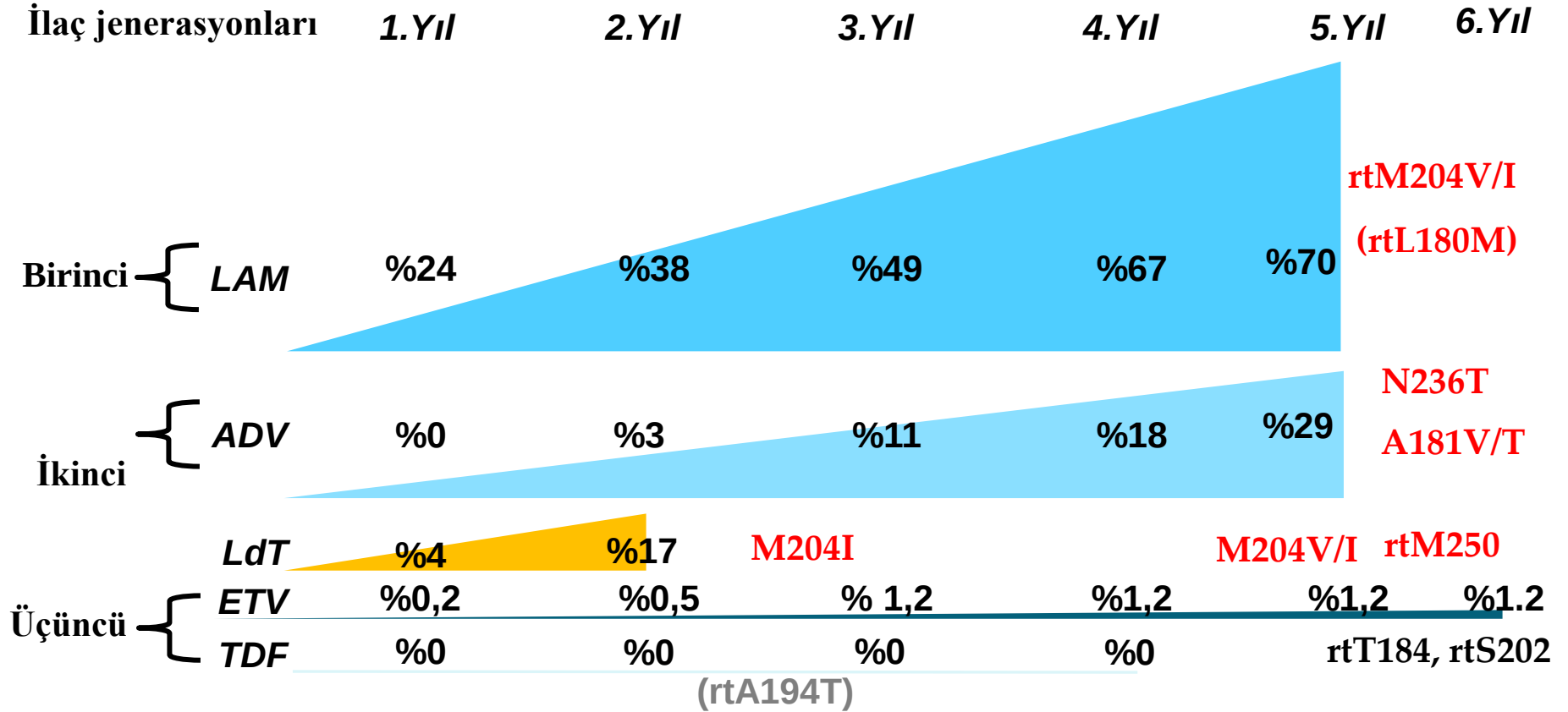
Direncin Ortaya Çıkışını Kolaylaştıran Faktörler

- Mutasyon hızı
- Viral yük
- Mutant virüsün replikasyon uyumu
- Direnç gelişimi için gerekli mutasyon sayısı
- Viral supresyonun hızı (suboptimal tedavi)
 - İlacın antiviral potensi
- Tedavi süresi
- Daha önce antiviral kullanımı

KBH Tedavi Başarısızlığının Nedenleri

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

Hastalarda Nükleozid/Nükleotid Analoglarına Direnç Hızı



Dirence Yaklaşım

**LAM
direnci**

- Tenofovire geç (yoksa adefovir)

**Adefovir
direnci**

- Naifse entekavir ya da tenofovir
- LAMdirençliyse tenofovir +nükleozid analogu

Telbivudin direnci

- Tenofovire geç ya da ekle (yoksa adefovir ekle)

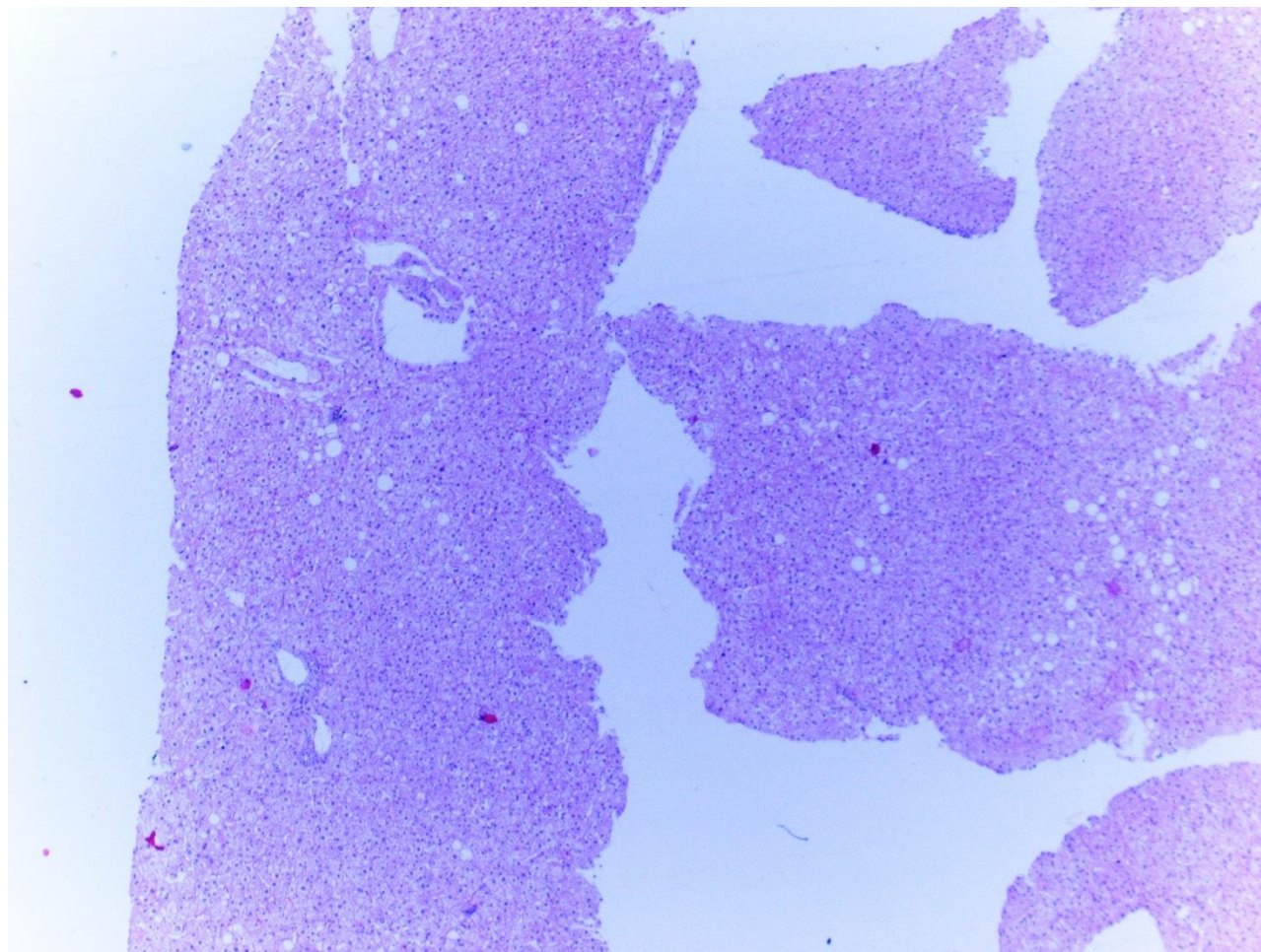
**Entekavir
direnci**

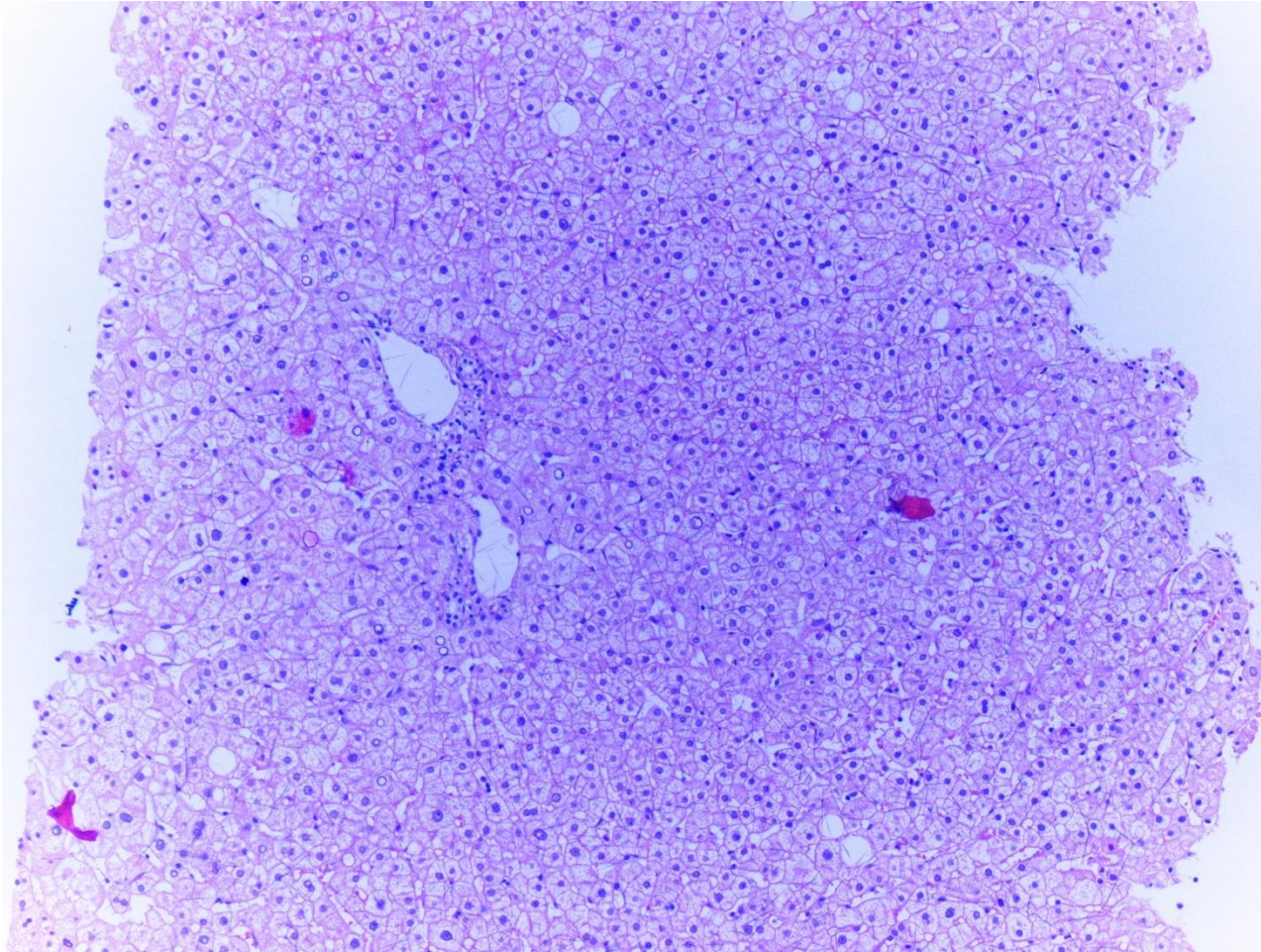
- Tenofovir ekle ya da geç

**Tenofovir
direnci**

- Henüz yok ama olursa nükleozid analogu ekle?

- **Erişkin hastalar oral antiviral tedavi altındayken;**
- a) Lamivudin veya telbivudin tedavisinin 24 üncü haftasında HBV DNA 50 IU/ml (300 kopya/ml) ve üzerinde olan hastalarda diğer antiviraller kullanılır. Ancak bu tedavilerin 24 üncü haftasında HBV DNA 50 IU/ml (300 kopya/ml) altında ise başka bir oral antiviral ajana geçilemez veya eklenemez.
- b) Oral antiviral tedavisi alan hastalarda negatif olan HBV DNA'nın pozitifleşmesi veya HBV DNA'nın 10 kat yükselmesi ile başka bir oral antiviral ajana geçilebilir veya almakta oldukları tedaviye ikinci bir oral antiviral eklenebilir.
- c) Tenofovir veya entekavir ile tedavi alan hastalarda birinci yılın sonunda halen "HBV DNA pozitif" olması durumunda bu iki antiviral arasında geçiş yapılabilir veya bu iki antiviral birlikte kullanılabilir.
- Oral antiviral tedavisi alan hastalarda gebelik durumunda oral antiviral değişiminde bu koşullar aranmaz.
- **Kullanılan antivirale karşı yan etki gelişmesi halinde koşul aranmaksızın başka bir antivirale geçilebilir.**
- Adefovir tedavisinde koşul aranmaksızın tenofovir veya entekavire geçilebilir.

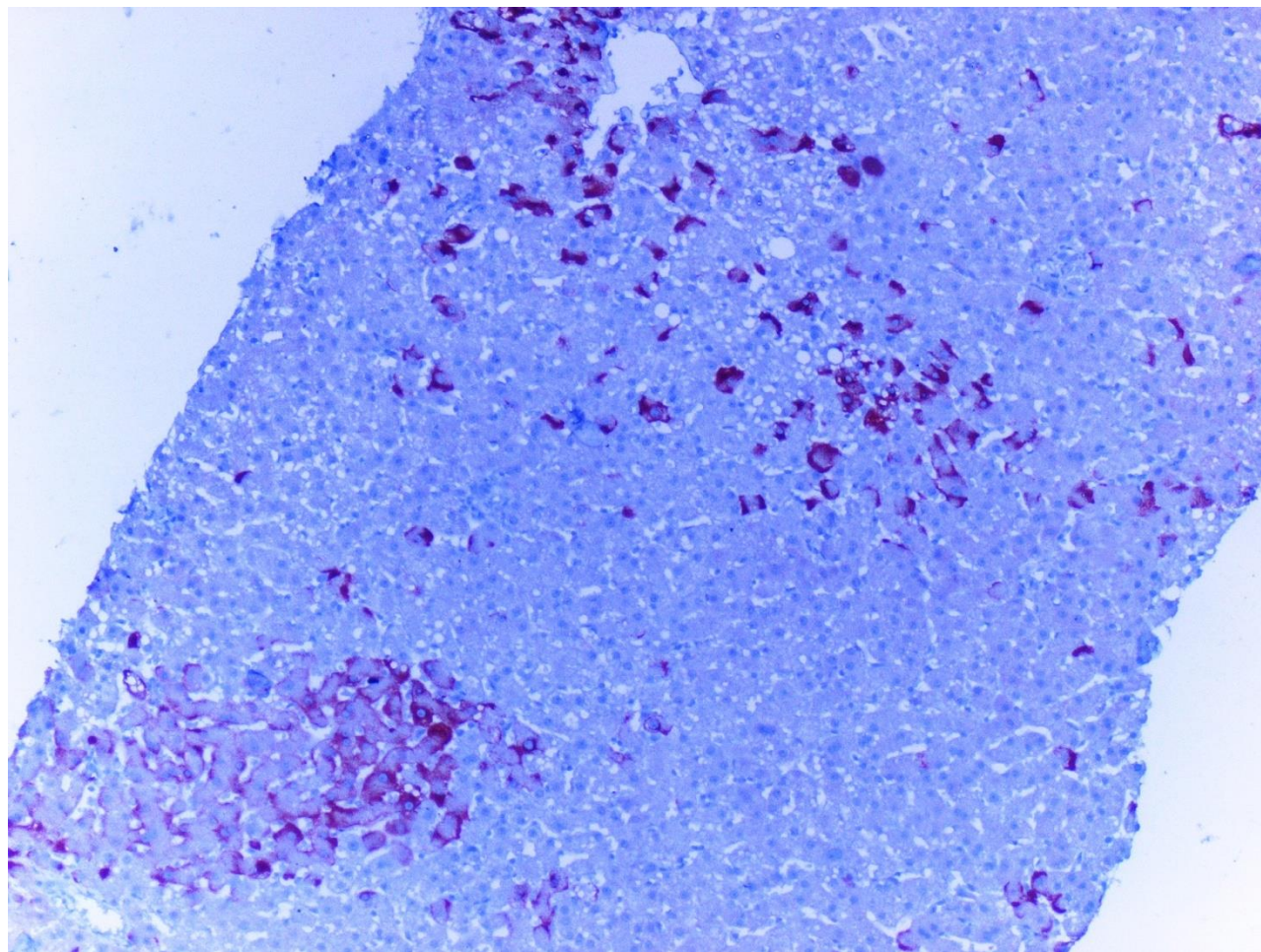




- Direnç saptanmıyor
- Uyum??

- TDF 6. ayda ALT 44, DNA 202
- 9. ayda 29, DNA 49
- 48 ayda DNA negatif ALT; 20
- Antibhbs (+)

	Tedavi öncesi	PEGİFN - 3.ay	ETC 1. ay	ETC 3. ay	TDF 3.ay	TDF 6.ay	TDF 9.ay	TDF 48.ay
HBVDN A	110.000.000	9.420.000	6740	261 000	3.570.000	202	49	Negati f
ALT	240	100	143	44	42	44	29	20



HBsAg (-) Dönem;

- HBsAg kaybolduktan sonra düşük düzey HBV replikasyonu karaciğerde devam edebilir.
- Okült HBV
HBVDNA serumda saptanamaz
karaciğerde DNA < 200 IU/ml saptanabilir)
klinikle ilişkisi çok iyi bilinmemektedir.
- immun supresyon bu hastalarda HBV reaktivasyonuna neden olabilmektedir.
- Bu nedenle izleme devam edilmelidir.

Sonuç olarak

- Kronik viral hepatiti olan hastaların ömür boyu takip edilmesi gerekmektedir.
- Çünkü bu hastaların zaman içinde tedavi gereksinimi ortaya çıkabilmektedir.
- Tedavi kararı verilirken hastanın ve hastalığın progresyonu periyodik olarak değerlendirilmeli ve sürekli izlem yapılmalıdır.

TEŞEKKÜR EDERİM

