

Olgu Sunumu

Dr. Deniz Özkaya

**Karşıyaka Devlet Hastanesi-İZMİR
Enfeksiyon Hastalıkları Servisi**

Olgu

- Muş, Malazgirt doğumlu, Ev hanımı
- 27 yaşında, kadın hasta
- Diş tedavisi için gittiği sağlık merkezinden, devlet hastanesine sevk
- 12.11.2007 tarihinde Enfeksiyon Hastalıkları polikliniğine başvuru

Öykü

- 2001: İlk hamilelik (HbsAg pozitifliği)
- 2006: İkinci hamilelik .. 5 yıl kontrolsüz
- İkinci hamileliliğinin son trimestrinde;
 - ALT: 156 IU/L, AST: 144 IU/L
Sağlık ocağından.....Devlet hastanesine sevk
 - Doğuma son bir ay kalması nedeniyle herhangi bir tedavi önerilmediği,
 - Bu konuda şu an için yapılabilecek bir müdahalenin söz konusu olmadığı,
 - Kliniğinde bozulma olması durumunda gerekirse daha üst merkeze sevkinin düşünülebileceği,
 - Doğum sonrası kontrol

01.05.2006 (İkinci Gebelik Süreci)

ALT: 156, AST: 144

Devlet Hastanesine
sevk

Doğum sonrası
kontrol

20.11.2006 (Doğumdan 6 ay sonra)

ALT: 52, AST: 47

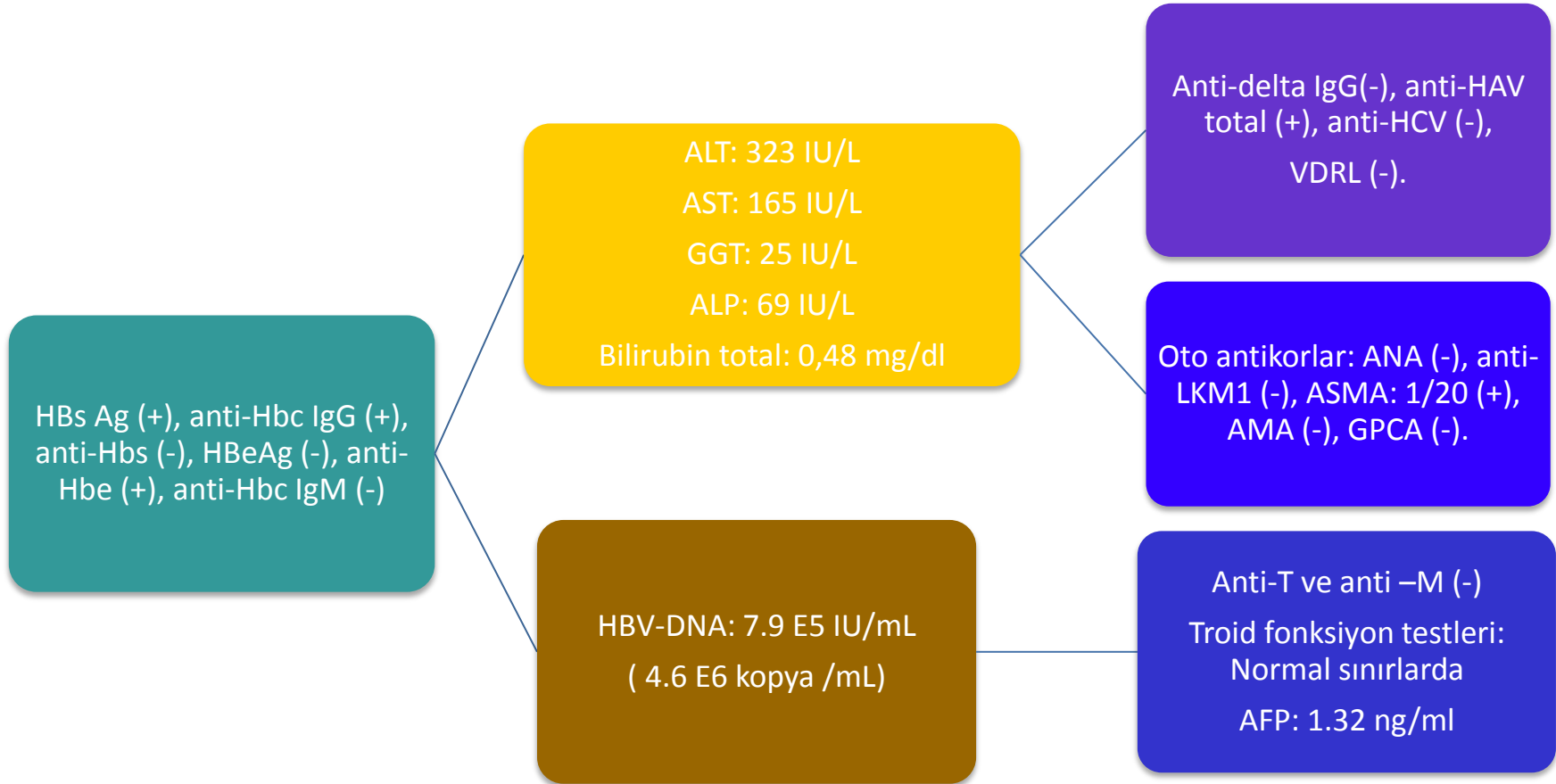
9.ay:ALT:60,AST:61

12.ay:ALT:62,AST:49

Ekim 2007 Diş Tedavisi

Diş tedavi
merkezinden taşıyıcı
olduğunun
öğrenilmesi üzerine
devlet hastanesine
sevk...

İlk Başvuru Bulguları



Olgu

- 165 cm, 78 kg (BMI: 28.6)
- Tüm sistem muayeneleri olağan sınırlar içinde
- Ek hastalık tanımlanmadı,
- Operasyon ve kaza öyküsü yok,
- Aile öyküsünde;
Anne, baba ve kardeşi hepatit B taşıyıcısı,
Eşi geçirerek bağışıklanmış,
İki çocuğu aşılanarak bağışıklık kazanmış
Diğer iki kardeşi aşılama programına alındı.

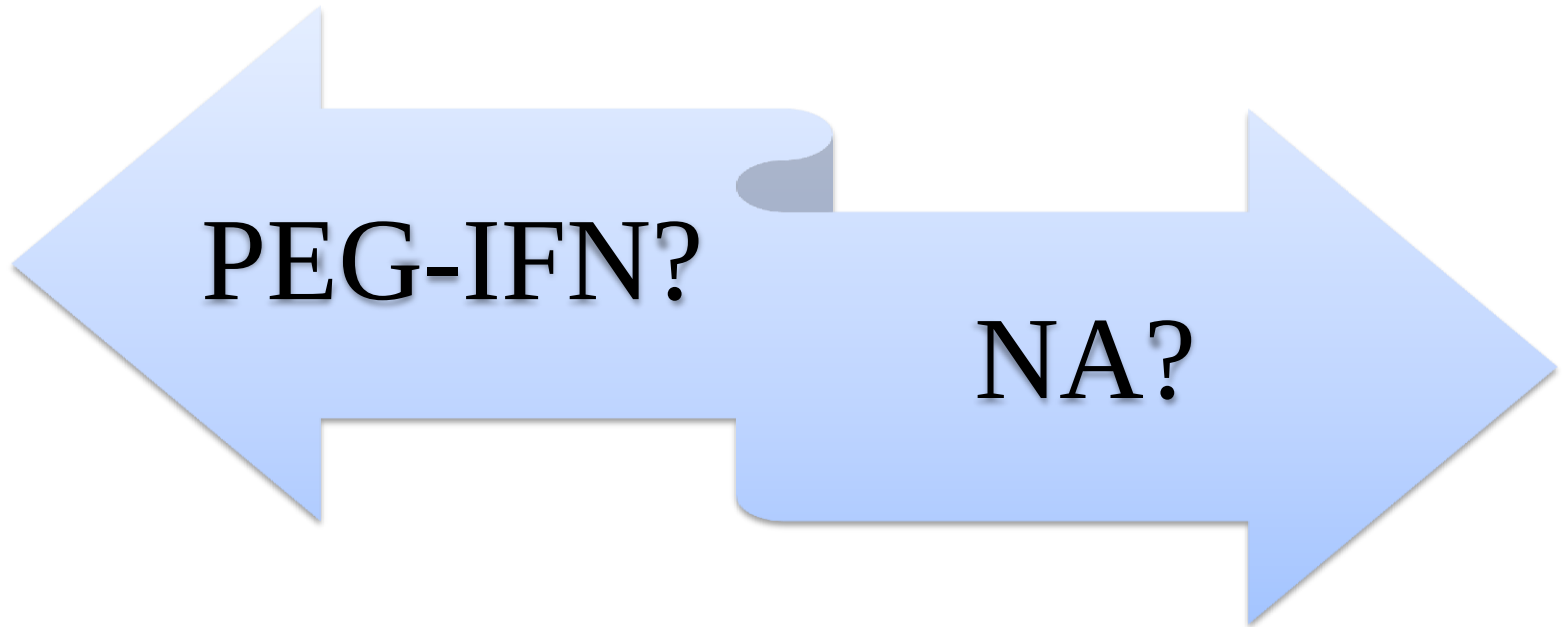
Karaciğer İğne Biyopsisi (10.01.2008)

Knodell HAI: $3+4+3+1=11$

Altı aydan uzun
süren ALT yüksekliği
olması üzerine

Evre:2

Tedavi Seçimi



Hangi hastaya, hangi tedavi, ne zaman başlanmalı

- **Tedavinin doğru bir şekilde yönlendirilebilmesi için;**
- Hastanın laboratuvar ve biyopsi sonuçlarının
- Bireysel özelliklerinin
- Hastalığın doğal seyrini bilmek son derece önemlidir

HBV tedavisinin hedefleri

- Kronik hepatit B'de tedavinin altın standart hedefi HBsAg klirensi ve anti-Hbs serokonversiyonunun sağlanmasıdır.

Hepatit B immün temelli bir hastalıktır

- Kronikleşme...
 - Düşük IFN üretimi yetersiz hücresel immün cevap
 - HBV doğrudan sitopatik etkili değildir.
 - KC'e olan harabiyeti immün yanıt aracılığıylaadır.
 - HBV sitokinlerin özellikle IFN'ların üretimine engel olur.
- Alfa interferonlar, hücresel immün yanıtı uyarırlar

Tedavi Hedefleri

INTERFERON

Tedavisiz Kalıcı Yanıt
(immun kontrol)

=

Düşük viremi
ALT normal düzeyde

İmmun kontrol var,
antiviral tedaviye gerek yok

ORAL ANTİVİRAL

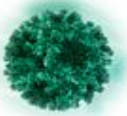
Tedaviyle sürdürülebilir
yanıt

(viral kontrol)

=

Tam viral baskılanma
ALT normal düzeyde

İmmun kontrol yok,
antiviral tedavi sürekli
olmalı



Peg-İFN tedavisi ve oral antiviral ilaçlar arasında HBsAg serokonversiyonu farklılık göstermektedir.

HbeAg(-) KHB'li hastaların 48-52 haftalık peg-İFN ve nükleoz(i)d analogları ile yapılan tedavi sonrası sonuçların karşılaştırılması

	PEG-IFN	Nucleoside analogues			Nucleotide analogues	
	PEG-IFN-2a	Lamivudine	Telbivudine	Entecavir	Adefovir	Tenofovir
Dose*	180 µg	100 mg	600 mg	0.5 mg	10 mg	245 mg
HBV DNA <60-80 IU/ml (%)	19	72-73	88	90	51-63	93
ALT normalisation* (%)	59	71-79	74	78	72-77	76
HBsAg loss (%)	4	0	0	0	0	0

İdeal PEG-IFN Adayı Hasta

Virus

- HBeAg (+),
- Düşük Viral Yük ($<10^7$ IU/ml) ,
- Genotip A

Karaciğer

- Yüksek serum ALT ($>3 \times \text{NÜS}$),
- Biyopside yüksek aktivite skoru ($>A2$),
- Biyopside presirotik evre

Hasta

- Genç,
- Komorbiditeleri olmayan,
- Yan etkilere dayanabilecek
- İlerde hamile kalmak isteyen kadın

IL28B

- IL28B genotipi CC (Hbeag+/- ve genotip D hastalarda tedaviye iyi cevap geni)

Hasta Özellikleri

- **HBV-DNA** değerinin yüksek olmaması : **7.9 E5 IU/mL**
(4.6 E6 kopya /mL) (düşük viral yük ($<10^7$ IU/ml),
- **ALT**'nin yüksek olması : **323 IU/L** ($> 3 \times \text{NÜS}$),
- **Biyopsi**de yüksek aktivite skoru:
Knodel HAI: 3+4+3+1=11
- ($>A2$) ve biyopside presirotik evre saptanması,
- Genç: **27 yaşında**
- Komorbiditeleri yok,
- Yan etkilere dayanabilecek,
- İlerde **hamile kalmak isteyen kadın**

Tedavi

- Pegile-İnterferon α - 2a 180 mcg/ 0.5 ml/
haftada 1 kez SC. 48 hafta süreyle

Tedavi Yönetimi (30.01.2008)

Pegile- İFN- α -
2a 180 mcg/
0.5 ml

Başlangıç
(Hemogram,
KCFT, HBV-
DNA)

7. Gün
(Hemogram,
KCFT)

28 gün.
Hemogram,
KCFT

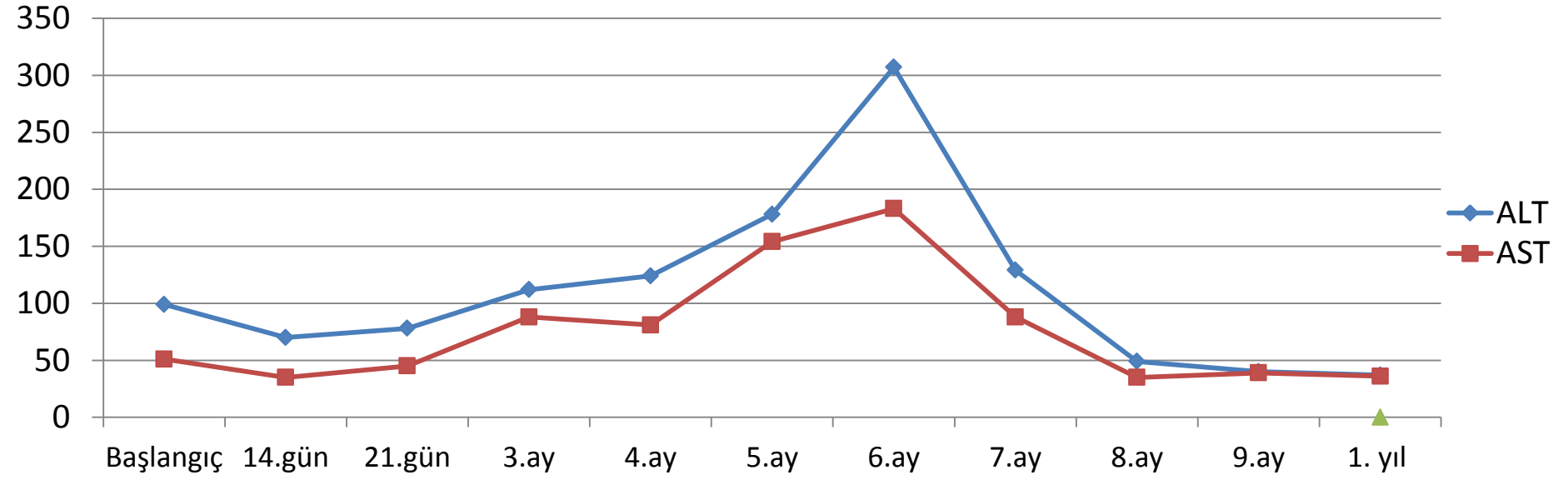
3.Ay
6.Ay,9.Ay,12.ay.
(Hemogram,
KCFT, HBV-
DNA)

Tedavi Süresince Laboratuvar Parametreleri

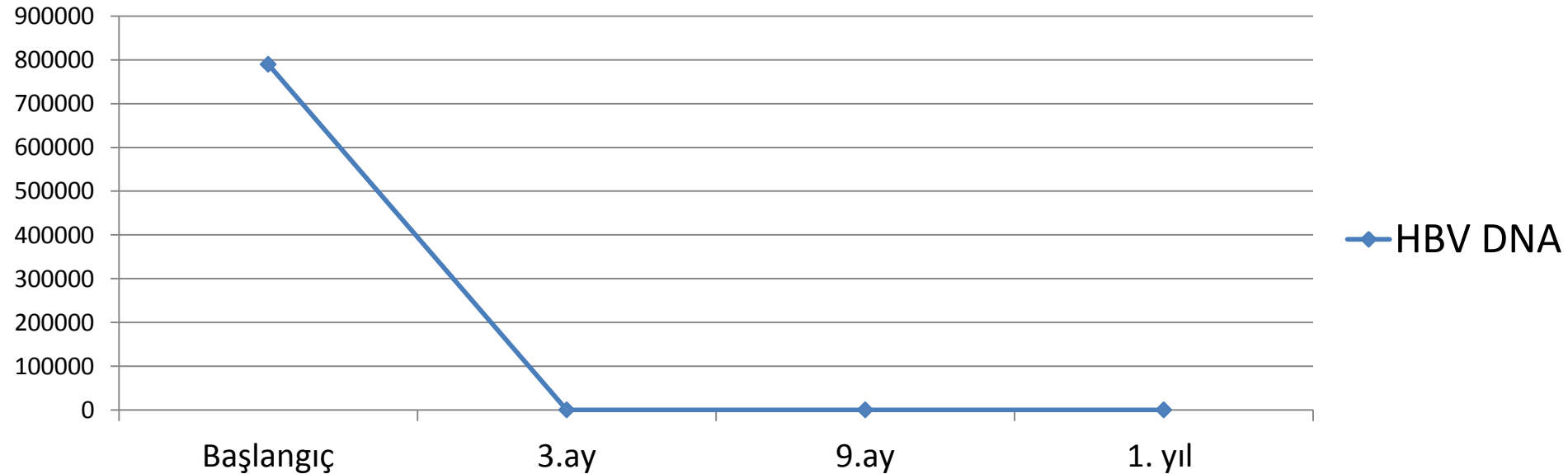
Günler	ALT (IU/L)	AST (IU/L)	HBV DNA (IU/ml)
Başlangıç	99	51	7.9E+5
14. Gün	70	35	-
21. Gün	78	45	-
3. Ay	112	88	1.29E+1
4. Ay	124	81	-
5. Ay	178	154	-
6. Ay	307	183*	-
7. Ay	129	88	-
8. Ay	49	35	-
9. Ay	40	39	<1.20E+1
12. Ay	37	36	Virüs saptanmadı

*(Son 3 aydır OKS kullanım öyküsü)

TEDAVİ VE TAKİP



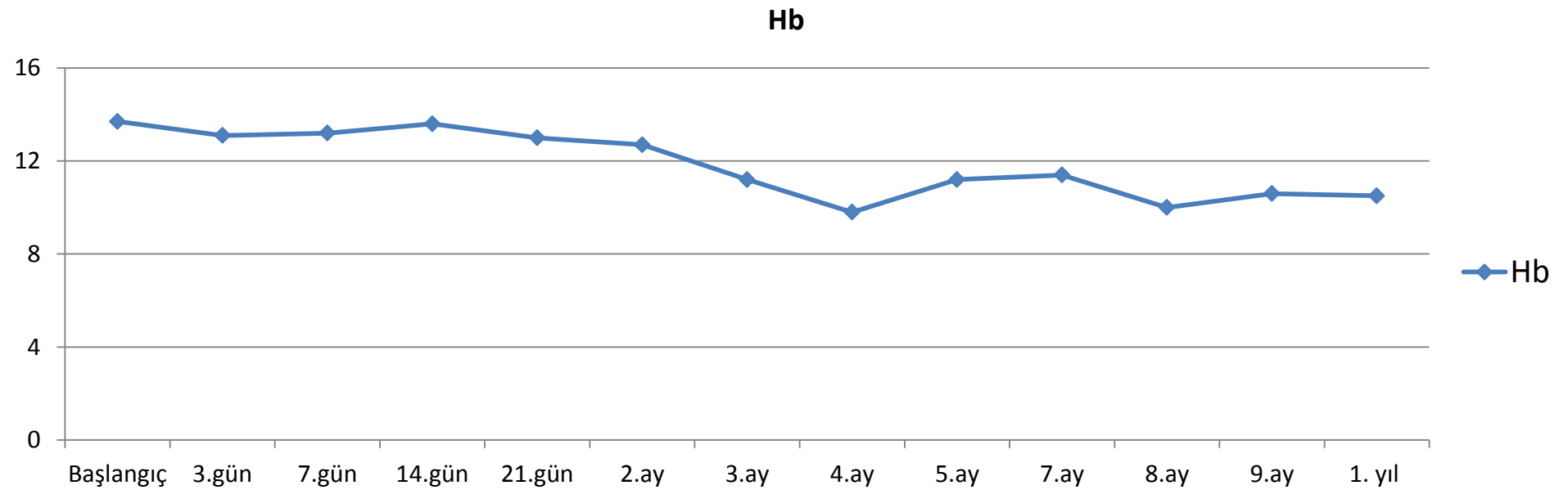
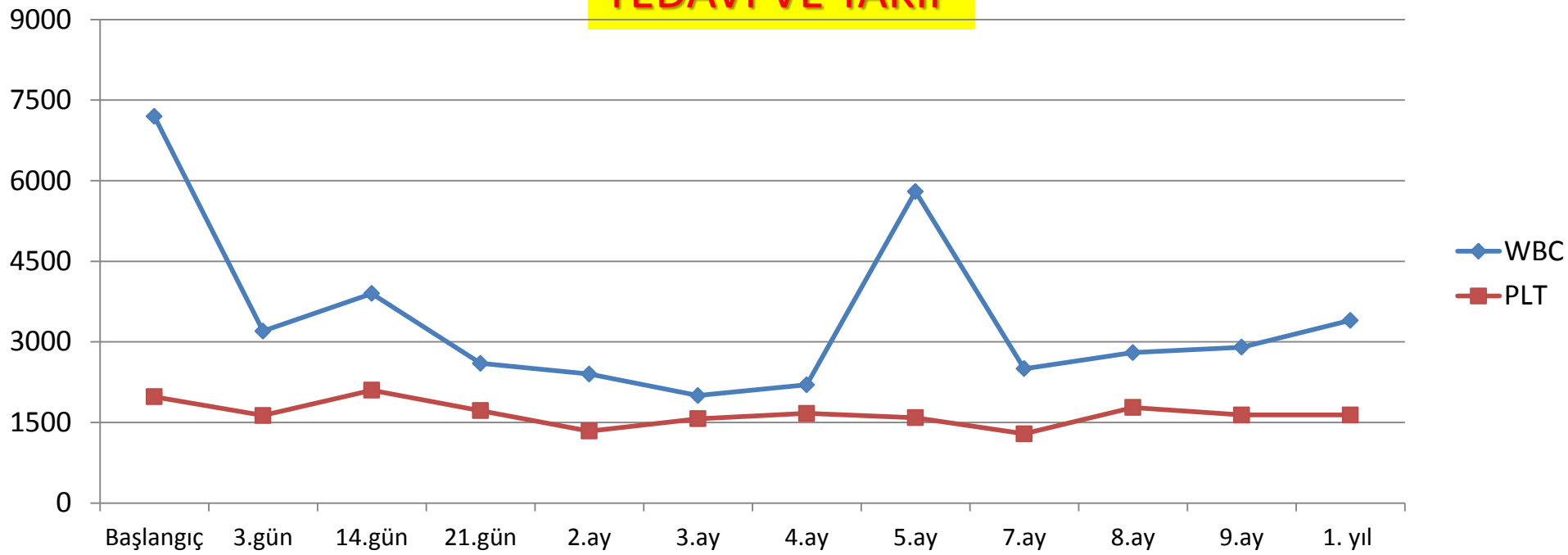
HBV DNA



Tedavi Süresince Laboratuvar Parametreleri

Günler	Beyaz Küre (/uL)	Hemoglobin (g/dL)	Trombosit (IU/ml)
Başlangıç	7.2x10 ³	13.7	198x10 ³
3.Gün	3.2x10 ³	13.1	163x10 ³
7.Gün	3.5x10 ³	13.2	156x10 ³
14.Gün	3.9x10 ³	13.6	210x10 ³
21.Gün	2.6x10 ³	13.0	172x10 ³
2.Ay	2.4x10 ³	12.7	134x10 ³
3. Ay	2.0x10 ³	11.2	157 x10 ³
4. Ay	2.2x10 ³	9.8	167x10 ³
5. Ay	5.8x10 ³	11.2	159x10 ³
7. Ay	2.5x10 ³	11.4	129x10 ³
8. Ay	2.8x10 ³	10.0	178x10 ³
9. Ay	2.9x10 ³	10.6	164x10 ³
12. Ay	3.4x10 ³	10.5	164x10 ³

TEDAVİ VE TAKİP



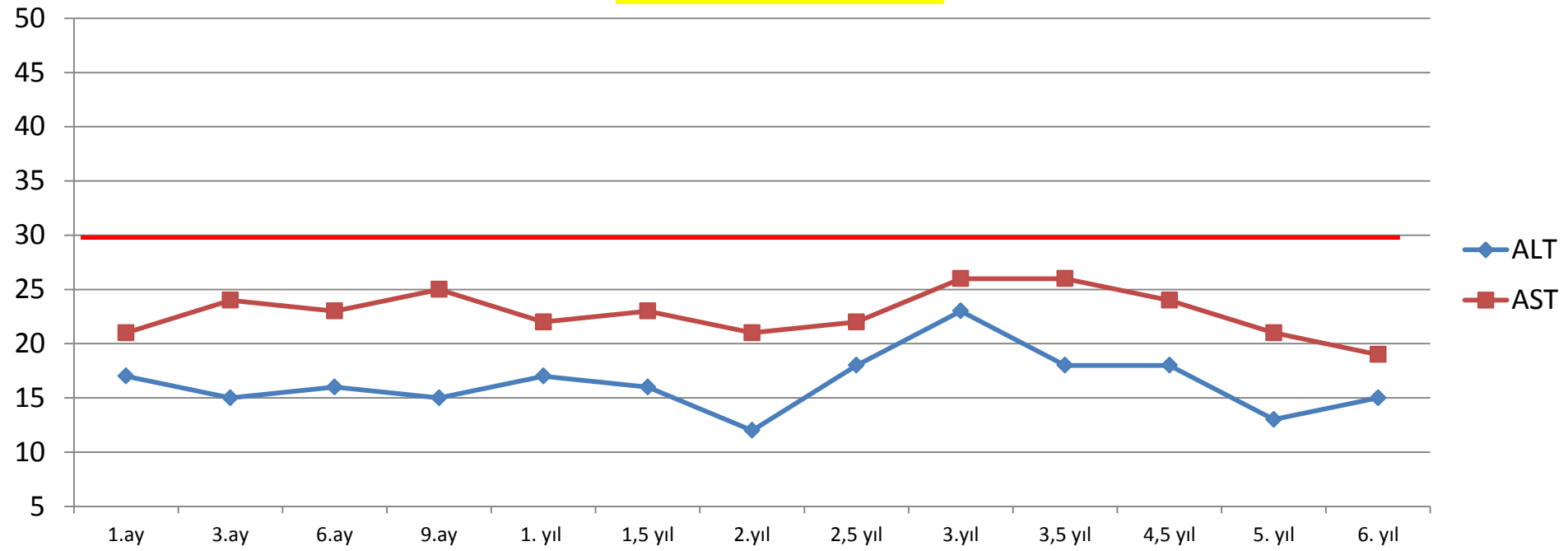
Yan etkiler

- Hastada ilk 3 ay yan etki yok.
- 3 ay sonra;
 - Kilo kaybı,
 - Saç dökülmesi,
 - Ağlama nöbetleri,
 - İştahsızlık,
 - Yemek kokularına karşı tiksinti,
 - Halsizlik,
 - Yorgunluk

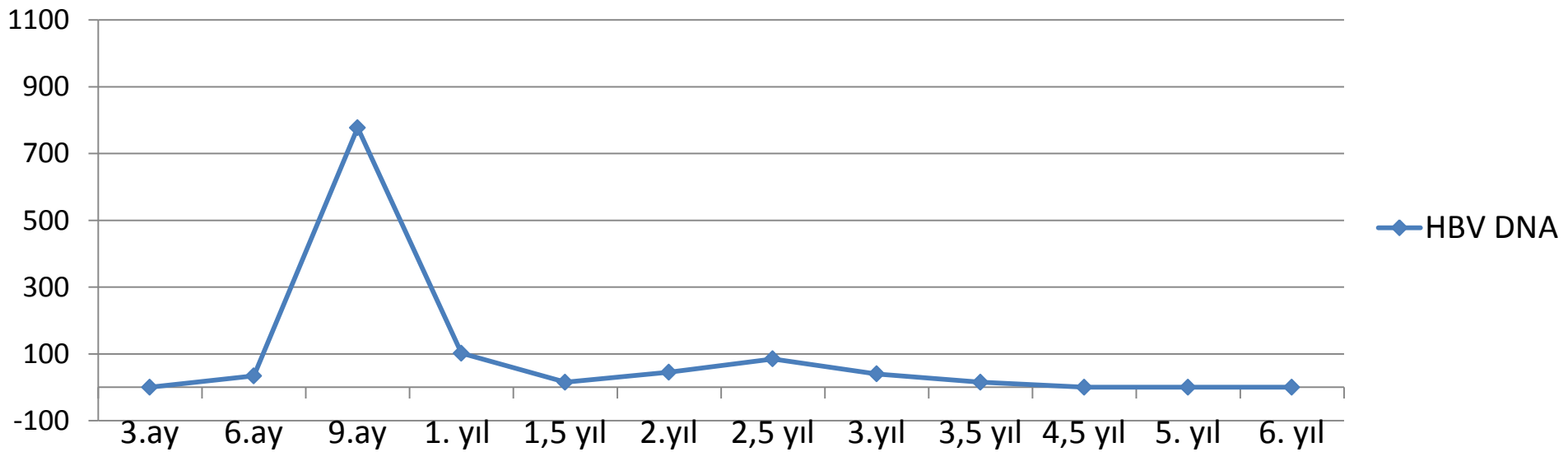
Süre	B.K (/uL)	Hb (g/dL)	Trombosit (IU/ml)	ALT (IU/L)	AST (IU/L)	HBV DNA (IU/ml)
1. ay	-	-	-	17	21	
3. ay	5.2x10 ³	10.3	207x10 ³	15	24	Saptanmadı
6. ay	-	-	-	16	23	3.40E+1
9. ay	-	-	-	15	25	7.77E+2
12. ay	5.6x10 ³	9.9	211x10 ³	17	22	1.02E+2
18. ay	6.9x10 ³	10.4	230x10 ³	16	23	<2.00E+1
24. ay*	6.8x10 ³	10.5	199x10 ³	13	21	4.51E+1
30. ay	8.1x10 ³	12.3	145x10 ³	18	22	8.50E+1
36. ay	5.4x10 ³ /	14.2	175x10 ³	23	26	3.98E+1
42. ay	5.6x10 ³	14.0	198x10 ³	18	26	<2.00E+1
54. ay**				18	24	Saptanmadı
60. ay***				13	21	-
72.ay				15	19	-

*(24. ayda 3. çocuğuna 1.5 aylık hamile) ** (54. ayda HBsAg: Pozitif, Anti-HBs: Negatif), *** (HBsAg: Negatif, AntiHBs: (+))

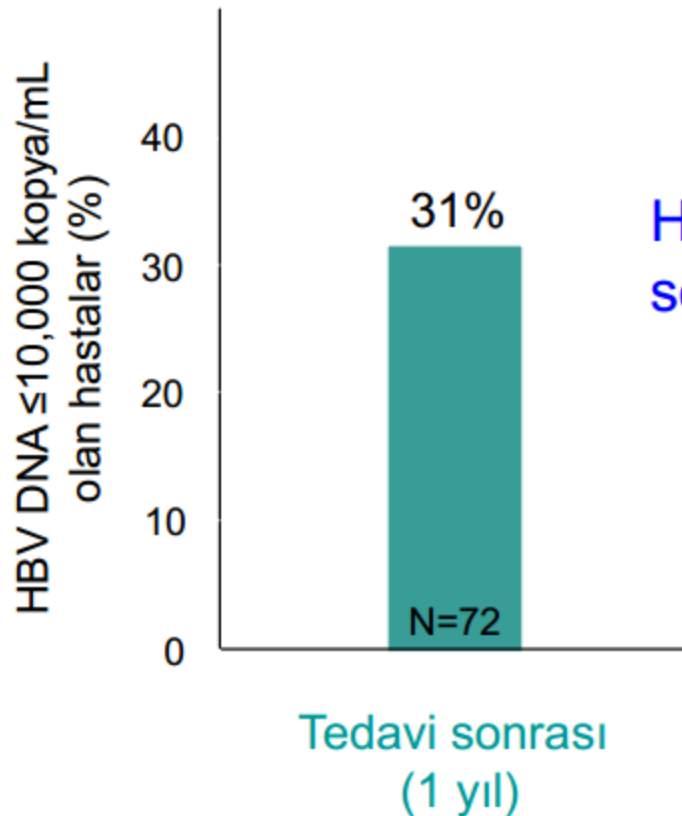
TEDAVİ SONU



HBV DNA



Peg-IFN alfa 2a ile Kalıcı İmmün Kontrol



Kalıcı İmmün Kontrol;
Hastaların %88'inde tedaviden
sonra 5. yılda devam etmiştir.

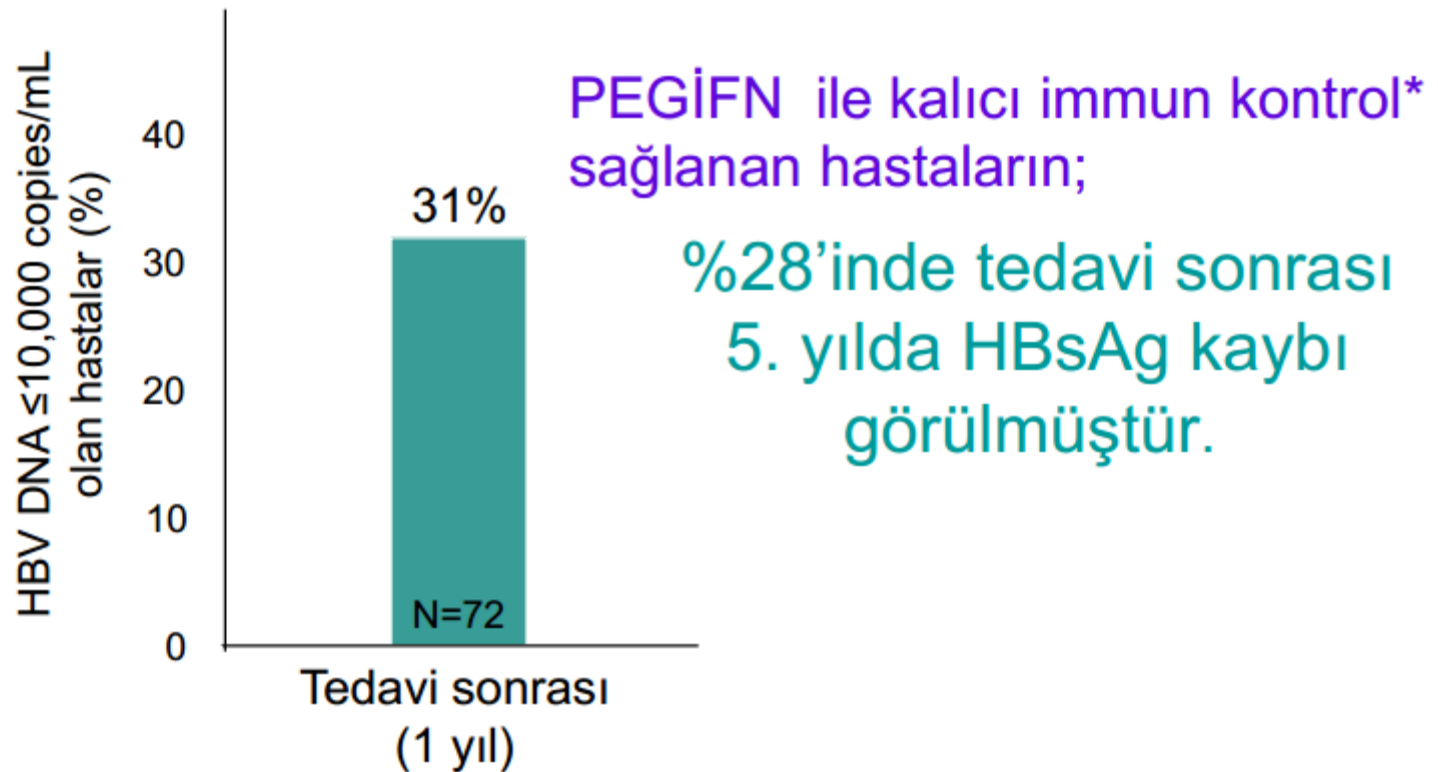
Tedavi sonu 5. yılda (60.ay)

HbsAg : Negatif

Anti-Hbs:Pozitif

Anti-Hbs serokonversiyonu

Kalıcı İmmün Kontrol ve HBsAg kaybı



İnterferon tedavisinde HBeAg ve HbsAg kaybının genotiplerle ilişkisi

- HBeAg pozitif KHB

		Genotip A	Genotip B	Genotip C	Genotip D
HBeAg kaybı	%	47	44	28	25
HBsAg kaybı	%	14	9	3	2
3. yıl HBeAg negatif*	%	96	86	67	76
3. yıl HBsAg kaybı*	%	58	14	0	6

*Tedavi sonu HBeAg kaybı olanların

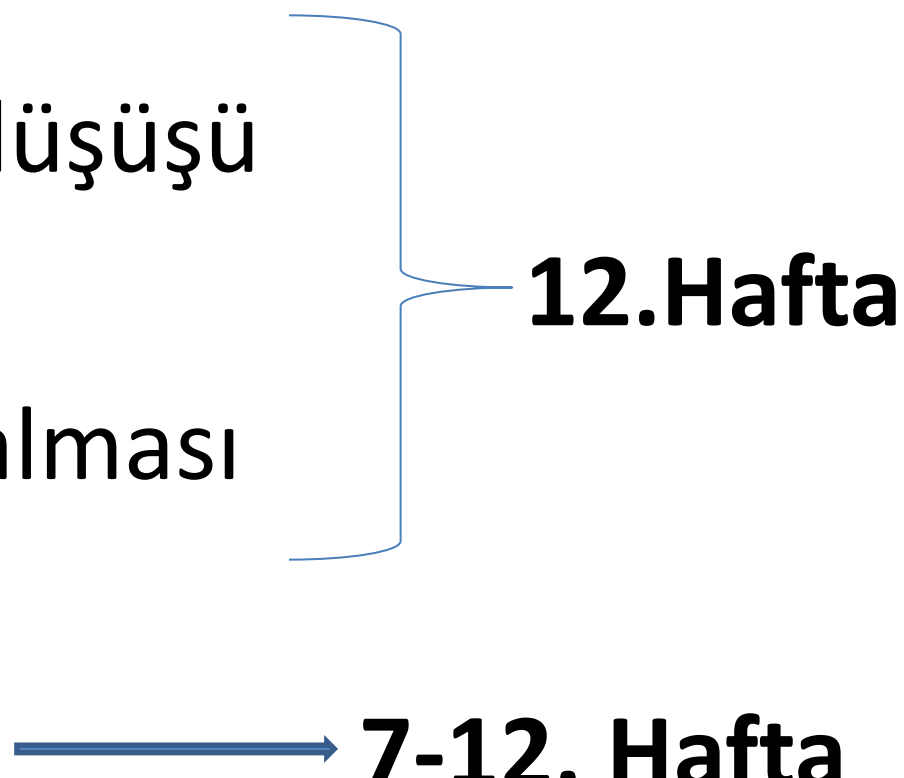
Flink HJ ve ark. Treatment with Peg-interferon alpha-2b for HBeAg-positive chronic hepatitis B: HBsAg loss is associated with HBV genotype. Am J Gastroenterol. 2006;101(2):297-303.

Buster EH ve ark. Sustained HBeAg and HBsAg loss after long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with peginterferon alpha-2b. Gastroenterology. 2008 ;135(2):459-67.

İnterferon Tedavisinin Optimizasyonu

- Tedavi öncesi yanıt prediktörlerinin değerlendirilerek **en uygun hastanın seçilmesi**
- **DOĞRU ZAMAN, DOĞRU HASTA, DOĞRU İLAÇ**
- Tedavi süresince yanıt göstergelerinin dikkatlice izlenerek **gerekli tedavi değişimlerinin zamanında yapılması**
- **MALİYET AZALTILABİLİR..**

PEG-IFN'larla Tedavi sırasında Tedavi cevabı göstergeleri

- HBV-DNA düşüşü
 - qHbsAg azalması
 - Alevlenme
- 
- 12.Hafta**
- 7-12. Hafta**

PEG-IFN'larla Tedavi sırasında Tedavi cevabı göstergeleri

IFN tedavisinde alevlenme

Tedavi sırasında ALT alevlenmeleri HBeAg kaybının ve kalıcı HBV DNA düşüşünü öngören en önemli göstergedir.

HBeAg ve HbsAg serokonversiyonu PEG-IFN'larla tedavide ALT yükselmeleri olan hastalarda gerçekleşir.

PEG-IFN'larla Tedavi sırasında Tedavi cevabı göstergeleri

- Serum HBsAg düzeyi takibi

HBsAg Düzeyi; cccDNA ve intrahepatik HBV-DNA düzeyleri ile uyumlu

- qHBsAg<50 İÜ/ml ise;
- HBsAg kaybı için duyarlılığı %82
özgüllüğü %67

HbsAg'nin 12. hafta kinetiği önemlidir.

12. hafta HbsAg seviyesi

- < 1500 IU/ml ... KVY: %52, HbsAg kaybı: %10
- 1501-20.000IU/ml ..KVY %31, HbsAg kaybı %0
- >20.000 IU/ml ... KVY %0 , HbsAg kaybı %0

PEG-IFN'larla Tedavi sırasında Tedavi cevabı göstergeleri

- Serum HBV-DNA düzeyi takibi
HBeAg (+) KHB' lerde;
- 12 .hafta: HBV DNA nın $<20,000$ IU/ml
anti HBe serokonversiyon şansı %50

(EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. European Association for the Study of the Liver. J Hepatol. 2009; 50(2): 227-42.)

- 12. hafta: HBsAg <1500 IU/ml
HBeAg serokonversiyonunun güçlü bir göstergesi

PEG-IFN'larla Tedavi sırasında Tedavi cevabı göstergeleri

- **HBeAg Negatif KHB' lerde;**
- **12. hafta**
- HBeAg(-) genotip D hastalarında;
 - HBV DNA $<2 \log_{10}$ IU/ml düşmemesi
 - HBsAg seviyesinde azalma olmaması cevapsızlık göstergesi olarak kabul edilir

Pegylated interferon in HBeAg-positive and -negative chronic hepatitis B patients: post-treatment 1-year results of three Turkish centres

Tansu Yamazhan¹, Behice Kurtaran², Hüsnü Pullukçu¹, Esmâ Yüksel³, Deniz Özkaya³, Meltem Işıkgöz Taşbakan¹, Oğuz Reşat Sipahi¹, Raika Durusoy⁴, Hasan Salih Zeki Aksu²

¹ Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ege University, Izmir, Turkey, ²Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Cukurova University, Adana, Turkey, ³Department of Infectious Diseases, Karşıyaka State Hospital, Izmir, Turkey, ⁴Department of Public Health, Ege University, Izmir, Turkey

In this study, we aimed to evaluate the 1-year post-treatment follow-up results of 112 patients who received pegylated interferon (PEG-IFN) for 52 weeks. HBeAg negativity/seroconversion and/or negative HBV-DNA at the end of the treatment were considered as response. Patients who had response at the end of treatment but had HBV-DNA breakthrough during 1-year follow-up were considered as relapse. The study group comprised 112 cases (34 HBeAg-positive, 78 HBeAg-negative). In HBeAg-positive and -negative cases, end-of-treatment response rates were 2.9% and 60.2%, whereas 1-year sustained virological response rates were 0 and 33.3%, respectively. When we compared relapse cases versus cases with response at the end of 1-year follow-up, being female and having low viral load were the two parameters associated with higher response rates (Chi-square, $P=0.028$; Mann-Whitney U test, $P=0.023$). Overall non-response rates to PEG-IFN were high (57.1%). Results in HBeAg-positive cases were disappointing.

Keywords: Chronic hepatitis B, Genotype, Pegylated interferons, Primary non-responders, Secondary non-responders, Treatment response

Table 1 Patients' baseline characteristics in study group

	Gender (male/female)	Age	Compensated cirrhosis	Pre-treatment ALT	Pre-treatment HBV-DNA (IU/l)	Modified Knodell (grade)	Modified Knodell (stage)
HBeAg-positive (<i>n</i> =34)	23/11	29.0±9.4	2/34	116.7±78.4 (31–433)	9.3×10^7	6.5±2.6 (3–12)	1.4±0.8 (0–3)
HBeAg-negative (<i>n</i> =78)	54/24	39.2±10.2	/78	106.5±74.7 (22–448)	1.5×10^7	7.1±2.9 (3–14)	1.4±1.0 (0–3)
Total (<i>n</i> =112)	77/35	36.1±11.0	6/112	109.6±75.6	3.9×10^7	6.9±2.8	1.4±0.9
<i>P</i>		<0.001	0.870	0.513	0.022	0.298	0.936

Table 2 Results of the study in terms of ITT analysis

	Primary non-responders, <i>n</i> (%)	Secondary non-responders, <i>n</i> (%)	End-of-treatment response, <i>n</i> (%)	One-year sustained virological response, <i>n</i> (%)
HBeAg-positive (<i>n</i> =34)	31 (91.2)	2 (5.9)	1 (2.9)	0 (0)
HBeAg-negative (<i>n</i> =78)	19 (24.4)	12 (15.4)	47(60.2)	26 (33.3)
Total (<i>n</i> =112)	50 (44.6)	14 (12.5)	48 (42.9)	26 (23.2)
<i>P</i>	<0.001	0.221	<0.001	NA

HBeAg Negatif Genotip D Hastaları

- 128 hasta, çok merkezli, HbeAg(–), %94 genotip D,
- 48 ve 96 hafta Peg -IFN alfa 2a ile tedavi;
- 48 haftada; %12 HBV-DNA <2000 IU/ml,
% 0 HbsAg klirensi
- 96 hafta; %29 HBV-DNA <2000 IU/ml,
%6 HbsAg klirensi
- Lampertico P, Vigano M, Di Costanzo GG, et al. Randomized study comparing 48 and 96 weeks peginterferon alpha-2a therapy in genotype D HbeAg – negative chronic hepatitis B. Gut 2013; 62: 290-8.

Gebelik ve Hepatit B

- Kortizol düzeyleri 3. trimestirde pik yapar, doğumdan sonra gebelik öncesi düzeylerine hızlıca düşer.

Steroid tedavilerindeki aniden kesilme etkisi!!!

Gebelik ve Hepatit B

- HBs Ag (+) taşıyıcılarda aktif KC hastalığı gelişebilir,
- ALT gebeliğin geç döneminde ve doğum sonrası artış eğilimindedir.
- **Hepatik alevlenme**
 - Kronik hepatitte fatalite oranları %20-30'lara çıkabilir

Gebelik ve Hepatit B

- Hepatik alevlenmeler sıklıkla gebeliğin son trimestirinde (%45) veya
- Doğum sonrası 6 ay içerisinde görülür.
- Bu alevlenmeler antiviral tedavi ile önlenir.
- Gebeler bu süreçte yakından izlenmelidir.

– Borg MJ, et al. VJ Viral Hep 2008; 15: 37.

– Nguyen G, et al. Aliment Pharmacol Ther 2009; 29: 755.

Annede HBV DNA seviyesi önemli!

- HBV DNA 10^8 kopya/mL ise neonatal infeksiyonla ilişkili
- HBV DNA $>10^{7-8}$ kopya/mL ise risk artar.
- HBV DNA $>10^6$ kopya/mL bulaş için önemli sınır
 - Li XM, Yang YB, Hou HY, et al. Interruption of HBV intrauterine transmission: a clinical study. *World J Gastroenterol.* 2003;9(7):1501-1503

Annede HBV DNA seviyesi önemli!

- 1043 gebe ve infant
- HBe Ag pozitif olan bazı gebelerde immünprofilaksinin yetersiz kaldığı gözlemlendi.
- Annede HBV DNA $<10^6$ kopya/ mL ise **% 0**
- $10^{6-6.99}$ kopya /mL ise **%3.2**
- $10^{7-7.99}$ kopya/mL ise **%6.7**
- $>10^8$ kopya/mL ise **%7.6**

Zou H., Chen Y., Duan Z., Zhang H., Pan C. (2012) Virological factors associated with failure to passive-active immunoprophylaxis in infants born to HBsAg-positive mothers. J Viral Hepatitis 19: e18–25

Gebelik ve Hepatit B

İzlem

- HBeAg(+):HBV-DNA<10⁶ kopya/ml
- Anti Hbe(-):HBV-DN <10⁵ kopya/ml
- 26-28. haftalarda kontrol

Anti Viral Tedavi

- 3.trimestirde;HBV-DNA >10⁷ kopya/ml (Alevlenmeleri önlemede)
- Önceki bebeği HbsAg(+), HBV-DNA >10⁶ kopya/ml
- İlk trimestirde, ALT, HBV-DNA artışı ve /veya önemli hepatik fibroz (Metavir>F2) varlığı

Tedavi 28-30. haftalarda başlanmalı ve doğum sonrası 4 haftaya kadar sürdürülmelidir. Tedavinin sonlandırılma kararı hasta bazında değerlendirilmelidir

Sonuç

- Ülkemizde interferon tedavisine en kötü cevap veren genotip D hakimdir.
- Ancak, iyi seçilmiş vakalarda interferon tedavisiyle immün kontrol sağlanabilmekte HbsAg klirensi ve antiHbs serokonversiyonu görülebilmektedir.
- İyi seçilmiş HBeAg negatif KHB olgularında, pegIFN tedavisi ile KYY oranı %35'e ulaşılabilmektedir.

Sonuç

- Tedavi başlangıcında en iyi seçim konağın değişkenleri ile birlikte hastalığın virolojik ve klinik özelliklerinin dikkate alındığı seçimdir.
- Dikkatli seçim ve bireysel tedavi en iyiyi sağlayabilir.
- Hastaları, interferonların yan etkilerinden korumak ve yanıtı olmayan olgulara gereksiz tedavi vermemek adına, tedavi sürecindeki virolojik yanıt göstergeleri dikkatle izlenmelidir.

Sonuç

- Hepatik alevlenmeler sıklıkla gebeliğin son trimestirinde veya doğum sonrası 6 ay içerisinde görülebilmektedir.
- Gebeler bu süreçte yakından izlenmeli, ALT ve HBV DNA takipleri yapılmalıdır.
- Alevlenme saptandığında antiviral tedavi başlanmalıdır



Biz burada
oturuyoruz :D

TEŞEKKÜRLER...