

Özel Konakta Kronik Hepatit B Tedavisi

Füsun Zeynep Akçam

SDÜ Tıp Fakültesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

Kronik hepatit B yönetiminde özel hasta grubu

- Koinfeksiyonlar
- Dekompanse siroz ve karaciğer yetmezliği
- Ekstrahepatik belirtiler
- Akut hepatit B
- Çocuk ve adölesan yaş grubu
- Hamile kadın
- IV ilaç bağımlıları
- Diyaliz ve böbrek nakli hastaları
- Sağlık çalışanları
- Yerli halk

Kronik hepatit B yönetiminde özel hasta grubu

- Koinfeksiyonlar
- Dekompanse siroz ve karaciğer yetmezliği
- Ekstrahepatik belirtiler
- Akut hepatit B
- Çocuk ve adölesan yaş grubu
- Hamile kadın
- IV ilaç bağımlıları
- Diyaliz ve böbrek nakli hastaları
- Sağlık çalışanları
- Yerli halk

Kronik hepatit B yönetiminde özel hasta grubu

- Koinfeksiyonlar
- Dekompanse siroz ve karaciğer yetmezliği
- Ekstrahepatik belirtiler
- Akut hepatit B
- Çocuk ve adölesan yaş grubu
- Hamile kadın
- IV ilaç bağımlıları
- Diyaliz ve böbrek nakli hastaları
- Sağlık çalışanları
- Yerli halk

Koinfeksiyonlar

- HBV/HIV koinfeksiyonu
- HBV/HDV koinfeksiyonu
- HBV/HCV koinfeksiyonu
- HBV/TB koinfeksiyonu

HBV/HIV koinfeksiyonu

- Özel kılan iki yönü var

HIV HBV infeksiyonunun seyrini olumsuz etkiliyor

- Karaciğer hastalığı daha hızlı ilerlemektedir. HBV monoinfeksiyonuna göre siroz ve karaciğer kanseri gibi ciddi komplikasyonlar daha genç yaşlarda görülmektedir
 - Monoinfektelerde %2-5 olan kronikleşme oranı bu bireylerde 5 kat daha fazla

HBV'nin HIV progresyonunda rolü gösterilememiştir

- İkinci olarak, tek başına HIV ile infekte hastalara göre daha HBV ile koinfekte HIV hastalarında antiretroviral tedavinin başlanması sonrasında hepatotoksisite gelişimi için daha yüksek risk vardır

HBV/HIV koinfeksiyonu

- HIV pozitif her hasta HBV açısından araştırılmalıdır
- HBsAg negatif hastalarda occult infeksiyon araştırılmalıdır
- HBsAg pozitif her hastada HDV varlığı araştırılmalıdır

HBV/HIV koinfeksiyonu

- İlk olarak hepatit B için tedavi endikasyonu olup olmadığının belirlenmesi gerekmektedir
 - HIV pozitif kronik hepatit B'nin tedavisi ve ilaç seçiminde hastalara ait bazı parametreler dikkate alınmaktadır
 - Transaminaz düzeyleri (ALT, AST)
 - HBV DNA viral yük
 - HBeAg varlığı
 - Karaciğer fibroz evreleme (karaciğer biyopsisi)
 - Karaciğer ultrason
- İkinci olarak HIV infeksiyonunun durumuna göre uygun tedavi seçilmelidir

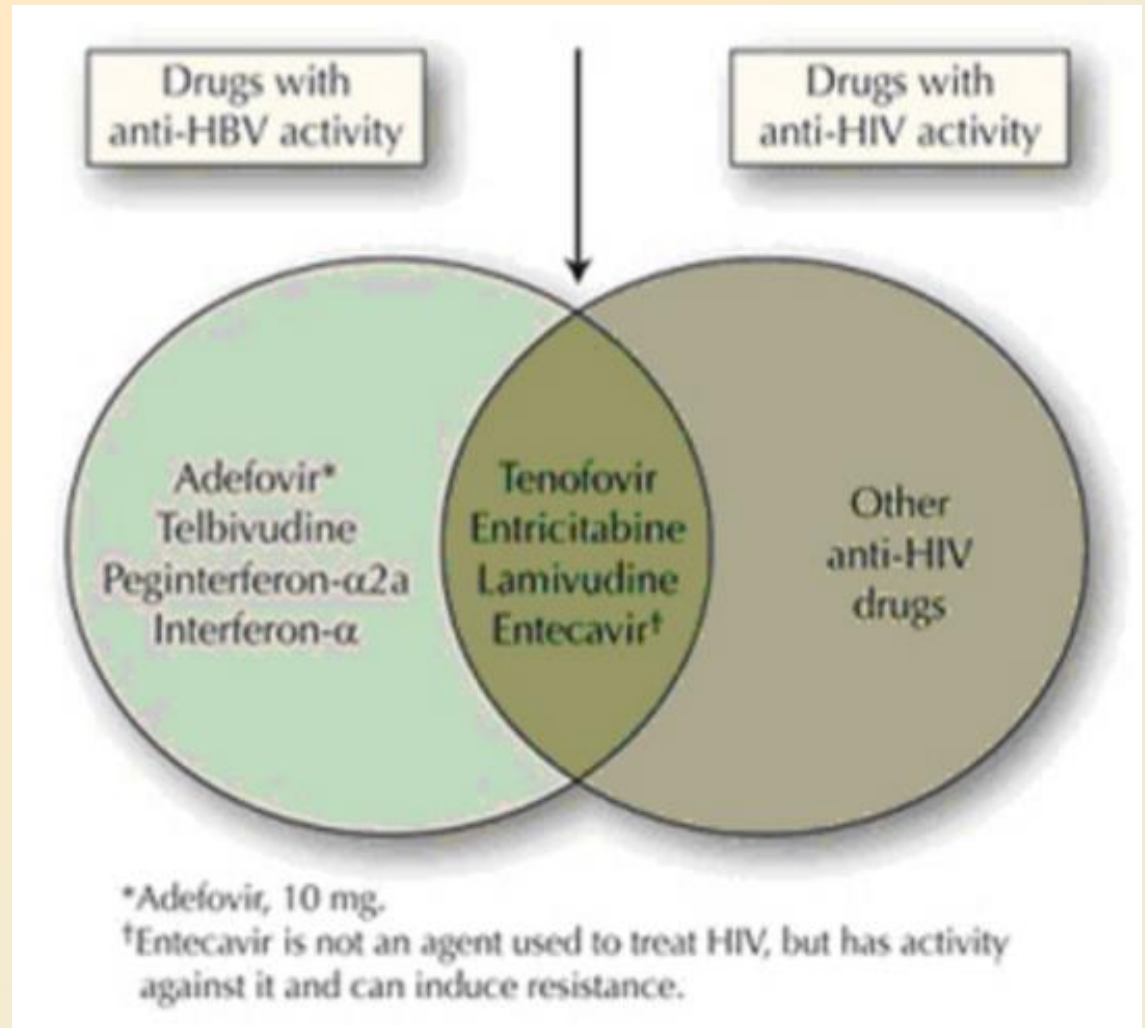
Siroz veya ileri fibroz
HBV DNA>2000IU/mL
İki kat yüksek ALT değerleri

HBV/HIV koinfeksiyonu

- Erken ART başlanması önerilmektedir
 - HIV viral yükünün azalması ve immün sistemdeki düzelme ile karaciğerdeki progresyonun (fibroza ilerlemenin) azaldığı gösterilmiştir
 - HBsAg pozitif her hastada CD4 seviyesinden bağımsız olarak ART başlanması önerilmektedir
- HBV'ye bağlı hepatit alevlenmesi ve dekompanstasyon riski oldukça arttığından ART'nin sonlandırılması önerilmemektedir
- ART başlanan hastalar ilk aylarda dikkatle izlenmelidir. İmmün rekonstrüksiyon inflamatuvar sendrom (IRIS) ve ardından karaciğer enzim yükselmeleri sonrası dekompanstasyon gelişebilir

HBV/HIV koinfeksiyonu

- PegINF alfa
- Lamivudin (3TC)
- Telbivudin (LdT)
- Emtrisitabin (FTC)
- Entekavir (ETV)
- Adefovir (ADF)
- Tenofovir (TDF)



HBV/HIV koinfeksiyonu

İlaç	Doz	HBV etkinliği	Direnç bariyeri	HIV etkinliği		Maliyet
PegINF alfa 2a	180 µg haftada 1 kez	Orta	?	+	Orta	Yüksek
PegINF alfa 2b	1.5 µg/kg haftada 1 kez	Orta	?	+	Orta	Yüksek
Lamivudin (3TC)	300 mg/gün	Orta-yüksek	Düşük	+	Yüksek	Düşük
Telbivudin	600 mg/gün	Yüksek	Düşük	-	Net değil	Yüksek
Emtrisitabin (FTC)	200 mg/gün	Orta	Düşük	+	Yüksek	Düşük
Entekavir	0.5 mg/gün	Yüksek	Yüksek	+	Zayıf	Yüksek
Adefovir	10 mg/gün	Zayıf	Orta	-	Yok (10 mg)	Yüksek
Tenofovir (TDF)	300 mg/gün	Yüksek	Yüksek	+	Yüksek	Düşük (Asya ülkeleri dışında)

↑
WHO 2015

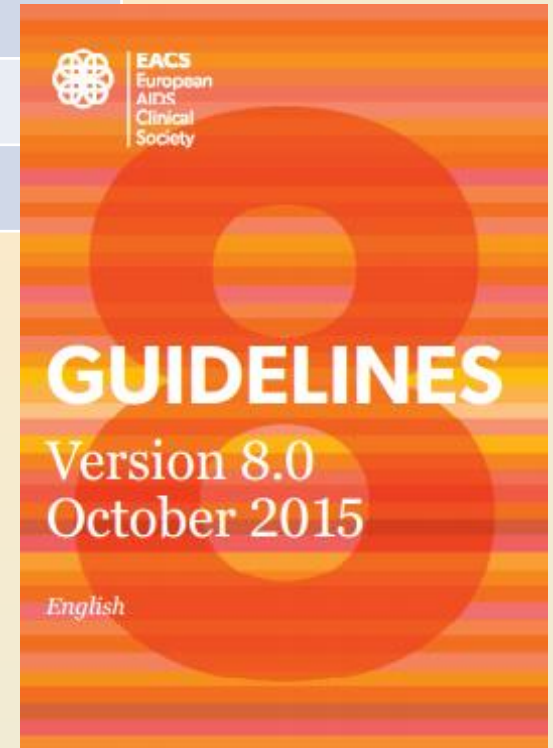
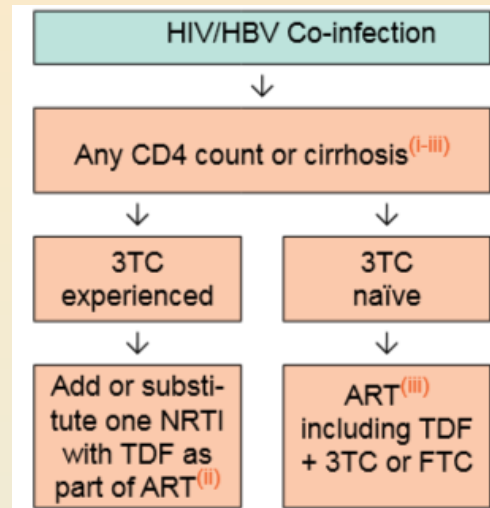
↑
WHO 2015

European AIDS Clinical Society (EACS) 2015

HBV/HIV koinfeksiyonu

- Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. World Health Organization 2015
 - Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2013.

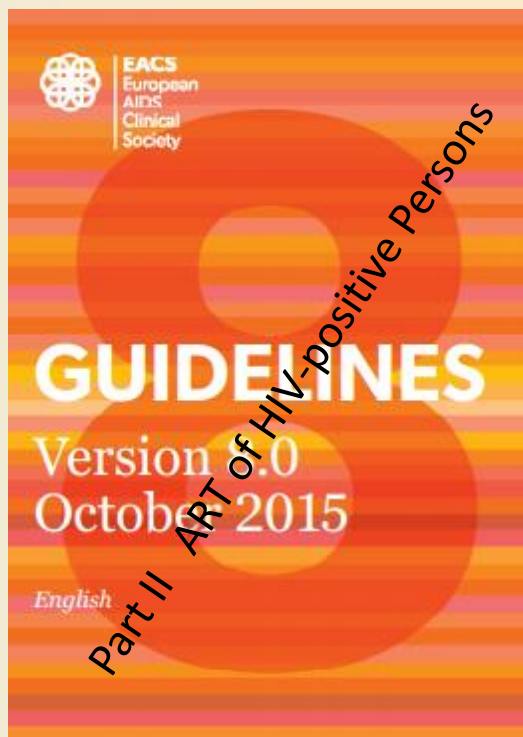
İlk tercih tedavi	Alternatif tedavi
TDF+3TC(ya da FTC)+EFV ✓	AZT+3TC+EFV
	AZT+3TC+NVP
✓	TDF+3TC(ya da FTC)+NVP



HBV/HIV koinfeksiyonu

- HBV için optimal tedavi süresi bilinmemektedir
- ART'nin bir parçası olarak veriliyorsa ömür boyu önerilmektedir
- ART kombinasyonundaki NA omurganın değişme ihtiyacı varsa HBeAg pozitiflerde antiHBe serokonversiyonu geliştikten en az 6 ay sonra, HBeAg negatiflerde HBsAg serokonversiyonu elde edildiğinde HBV tedavisi kesilebilir
- Enzim yükselmesi ve dekompanseasyona yol açabileceğinden dolayı sirozlularda etkili antiHBV tedavinin kesilmesi önerilmemektedir

Adverse Effects of ARVs & Drug Classes



	Skin	Digestive	Liver	CV	Musculo-skeletal	Genito-urinary	Nervous	Body fat	Metabolic	Other
NRTIs										
ABC	Rash ⁺	Nausea ⁺ Diarrhoea ⁺		IHD						*Systemic hypersensitivity syndrome (HLA B*5701 dependent)
ZDV	Nail pigmentation	Nausea	Steatosis		Myopathy, Rhabdomyolysis			Lipoatrophy	Dyslipidaemia, Hyperlactaemia	Anaemia
d4T		Pancreatitis	Steatosis				Peripheral neuropathy		Dyslipidaemia, Hyperlactaemia	
ddI			Steatosis, Liver fibrosis	IHD					Hyperlactaemia	
3TC										
FTC										
TDF ^(III)					↓ BMD, Osteomalacia ↑ Fractures risk	↓ eGFR, Fanconi syndrome				
NNRTIs										
EFV	Rash		Hepatitis				Depression, Sleep disturbances, Headache, Suicidal ideation		Dyslipidaemia, Gynaecomastia	↓ plasma 25(OH) vitamin D, Teratogenesis
ETV	Rash									
NVP	Rash ⁺		Hepatitis ⁺							*Systemic hypersensitivity (CD4 count and gender-dependent)
RPV	Rash		Hepatitis			↓ eGFR ^(IV)	Depression, Sleep disturbances, Headache			
PIs										
ATV ^(V)		Nausea and Diarrhoea ^(II)	Hyperbilirubinaemia, Jaundice, Cholelithiasis			↓ eGFR, Nephrolithiasis			Dyslipidaemia	
DRV ^(V)	Rash					Nephrolithiasis			Dyslipidaemia	
FPV ^(VI)	Rash			IHD					Dyslipidaemia	
IDV ^(VI)	Dry skin, Nail dystrophy		Jaundice	IHD		Nephrolithiasis		↑ Abdominal fat	Dyslipidaemia, Diabetes mellitus	
LPV				IHD		↓ eGFR			Dyslipidaemia	
SQV ^(VI)									Dyslipidaemia	
TPV ^(VI)			Hepatitis				Intracranial haemorrhage		Dyslipidaemia	

HBV/HDV koinfeksiyonu

- **HDV-HBV akut koinfeksiyonu**

- HBV monoinfeksiyonuna göre akut hastalık daha ciddi seyir gösterir. Karaciğer yetmezliği gelişimi için artmış risk (%2-%20) söz konusudur. Kronikleşme oranı akut HBV infeksiyonunda olduğu gibidir

- **HDV-HBV süperinfeksiyonu**

- Sonradan kazanılan HDV infeksiyonu sıklıkla kronikleşmektedir. Siroza ilerlemenin de daha yaygın olduğu düşünülmektedir

HBV/HDV koinfeksiyonu

- HDV baskın ortak
- Kalıcı HDV replikasyonu, tedavi gerekliliği için en önemli belirleyici faktördür
- Pegile interferon (pegIFN) HDV'ye karşı etkili olduğu bilinen tek ajandır
- Nükleoz(t)id analogları HDV replikasyonu üzerinde sınırlı etkiye sahiptir
- Optimal tedavi süresi de iyi tanımlanmamıştır. Bu konuda yeni terapötik ajan ve stratejilere ihtiyaç duyulmaktadır

Hepatitis B and Delta Virus: Advances on Studies about Interactions between the Two Viruses and the Infected Hepatocyte

Katja Giersch¹ and Maura Dandri^{*1,2}

¹Department of Internal Medicine, Center for Internal Medicine, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany; ²German Center for Infection Research (DZIF), Hamburg-Lübeck-Borstel site, Germany

Table 1. Interaction between HBV, HDV, and the infected target cell

Interaction	Effect	Reference
HDV-HBV interaction		
L-HDAg ↔ S-HBsAg	HDV assembly	92, 93
S/L-HDAg ↔ HBV enhancers Enh1/2	HBV suppression	97
HDV-interaction with host factors		
L-HDAg ↔ DNA dependent RNA-polymerase II	HBV suppression	96
L-HDAg ↔ genes of SRE-dependent pathway	HBV suppression	95
S/L-HDAg ↔ MxA	Induction innate immune responses, HBV suppression	97
HDV ↔ ISGs, signaling genes, cytokines	Induction innate immune responses, HBV suppression	107
HBV-interaction with host factors		
HBsAg ↔ NFκB, TNF-α, ER-stress pathway	Translocation of HDV from nucleus to ER, HDV assembly	94
HBsAg ↔ TLR signaling	Suppression TLR signaling	110, 111
HBeAg ↔ TLR2	Impairment innate immune responses	109
HBV ↔ cellular DNA methyltransferases	Epigenetic modifications	115, 116
HBx protein ↔ innate signaling pathways	Impairment innate immune responses	117
HBV ↔ STAT translocation	Impairment IFN signaling	112, 113

HBV/HDV koinfeksiyonu

- Yeni ajan ve stratejiler
- Prenilasyon inhibitörleri ve HBV giriş inhibitörleri gibi alternatif tedavi seçenekleri erken klinik çalışmalarla test edilmektedir

Geliştirilmekte olan bileşikler

Compounds in Development for Chronic Hepatitis B

Updated January 15, 2016

FAMILY/DRUG NAME	MECHANISM	COMPANY	STATUS
Interferons - Mimic naturally-occurring, infection-fighting immune substances produced in the body			
Intron A (Interferon alfa-2b)	Immunomodulator	Merck, Whitehouse Station, NJ	FDA Approved 1991
Pegasys (Peginterferon alfa-2a)	Immunomodulator	Genentech, South San Francisco, CA	FDA Approved 2005
There are other brands of interferon approved for HCV treatment, but they have not been FDA-approved for HBV: Wellferon (Glaxo), Roferon (Hoffman-La Roche), and Infergen (Amgen)			
Nucleoside Analogues - Interfere with the viral DNA polymerase enzyme used for hepatitis B virus reproduction			
Epivir-HBV (Lamivudine)	Inhibits viral DNA polymerase	GlaxoSmithKline, Philadelphia, PA	FDA Approved 1998
Hepsera (Adefovir Dipivoxil)	Inhibits viral DNA polymerase	Gilead Sciences, Foster City, CA	FDA Approved 2002
Baraclude (Entecavir)	Inhibits viral DNA polymerase	Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ	FDA Approved 2005
Tyzeka (Telbivudine)	Inhibits viral DNA polymerase	Novartis, Switzerland	FDA Approved 2006
Viread (Tenofovir)	Inhibits viral DNA polymerase	Gilead Sciences, Foster City, CA	FDA Approved 2008
Clevudine (L-FMAU)	Inhibits viral DNA polymerase	Bukwang, South Korea Eisai, Japan	Approved S. Korea 2006 (Levovir)
Tenofovir alafenamide (TAF)	Prodrug of Tenofovir	Gilead Sciences, Foster City, CA	Phase III

CMX157	Prodrug of Tenofovir	ContraVir Pharmaceuticals, Edison, NJ	Phase II
AGX-1009	Prodrug of Tenofovir	Agenix, Australia	Phase I, China
Non-Nucleoside Antivirals - Interfere with proteins involved in viral reproduction			
Myrcludex B	Entry Inhibitor	Hepatera, Russia with Myr-GmbH, Germany	Phase II for HBV and HDV
ARC520	RNAi gene silencer	Arrowhead Research, Pasadena, CA	Phase II/III
NVR 3-778	Capsid inhibitor	Novira Therapeutics, Doylestown, PA	Phase IIa
Morphothiadin mesilate (GLS4)	Capsid inhibitor	Sunshine Lake Pharma of HEC, China	Phase II
IONIS-HBVRx (ISIS-HBVRx)	Antisense drug	ISIS Pharma (w/ GSK), Carlsbad, CA	Phase II
SB 9200 HBV	Small molecule nucleic acid hybrids or "SMNH"	Spring Bank Pharma, Milford, MA	Phase II
Rep 2139-Ca	HBsAg release inhibitor	REPLICor Inc., Canada	Phase II
AIC 649 (Bay 41-4109)	Capsid Inhibitor	AiCuris, Germany	Phase I
TKM-HBV	RNAi gene silencer	Tekmira, Canada	Phase I
IONIS-HBV-LRx (ISIS-GSK6-LRx)	Ligand Conjugated Antisense (LICA) Technology	ISIS Pharma (w/ GSK), Carlsbad, CA	Phase I
Alinia (Nitazoxanide)	Small molecule	Romark Labs, Tampa, FL	Preclinical
CpAMS	HBV Core Protein	Assembly Biosciences, NY, NY	Preclinical
ALN-HBV	RNAi gene silencer	Alnylam, Cambridge, MA	Preclinical
CPI-431-32	Cyclophilin inhibitor	Ciclofilin Pharma, San Diego, CA	Preclinical
Hepbarna	RNAi gene silencing	Benitec, Australia	Preclinical
OCB-030	Cyclophilin inhibitor	Arbutus Biopharma (formerly Tekmira), Canada	Preclinical

Non-Interferon Immune Enhancers - Boost T-cell infection-fighting immune cells and natural interferon production

ABX 203	Therapeutic vaccine	ABIVAX, Paris, France	Phase IIb/III
GS-4774	Therapeutic vaccine	Gilead Sciences with Globe Immune, Louisville, CO	Phase II
GS-9620	TLR7 agonist	Gilead Sciences,	Phase II

RG7795 (formerly ANA773)	FAMILY/DRUG NAME		MECHANISM		COMPANY		STATUS	
CYT107 (Interleukin-7)	Hepatitis Delta Virus (HDV) Drug Watch							
INO-1800	Myrcludex B		Entry Inhibitor (Targeting NTCP)		Hepatera, Russia with Myr-GmbH, Germany		"Orphan Drug Designation" by US FDA and EMA for HDV	
NCT01641536								
TG 1050	Lonafarnib		Prenylation Inhibitor		Eiger BioPharmaceuticals, Palo Alto, CA		Phase II for HDV	
CYT-003								
Hepatitis Delta Vir	Rep 2139		HBsAg Release Inhibitor		REPLICor, Canada		Phase II for HDV	
Myrcludex B	(Targeting NTCP)		Myr-GmbH, Germany		FDA and EMA for HDV			
Lonafarnib	Prenylation Inhibitor		Eiger BioPharmaceuticals, Palo Alto, CA		Phase II for HDV			
Rep 2139	HBsAg Release Inhibitor		REPLICor, Canada		Phase II for HDV			



Management of hepatitis delta: Need for novel therapeutic options

Prenilasyon inhibitörü

- Prenilasyon; bazı moleküllerin bazı proteinlere bağlanarak bu proteinlerin membranlarla ilişkisini artıran biyokimyasal işlemdir
 - Farnesil ve geranylgeranyl, izoprenoid molekülü bağlayarak C terminale yakın bir yerde cystein rezidüsüne bağlanarak bu proteinlerin membranlarla ilişkisini artırmaktadır
- Prenilasyon HDV'nin yaşam döngüsü için önemli bir basamak. Bu basamağı kontrol etmek HDV enfeksiyonunu kontrol etmede ve replikasyonu engellemede önemli bir araç olabilir
- Lonafernib, hepatit delta hastalarında virüs seviyesini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiş bir prenilasyon inhibitörüdür
 - Genomik HDV riboziminin kendi klevaj bölgesi ve kök I bölgelerine bütünleyici olan antisens oligodeoksiribonükleotitleri, genomik HDV ribozim faaliyetlerini inhibe edebilir



Management of hepatitis delta: Need for novel therapeutic options

Giriş inhibitörü

- HBV ve HDV human sodium taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP) aracılığı ile hepatosite giriyor
- Myrcludex B; sentetik N-asetillenmiş preS1 lipopeptidi
- Myrcludex B, bulaşıcı viriyonlarla reseptör bağlama için mücadele ederek NTCP'nin reseptör fonksiyonu engelliyor
- NTCP'nin metabolik fonksiyonu üzerinde önleyici etkileri kanıtlanmış olan başka bileşikler var
 - İrbesartan
 - Ezetimibe
 - Ritonavir
 - Siklosporin A

HBV/HCV koinfeksiyonu

- Nisbeten sık görülmektedir
 - Endemik bölgelerde ve parenteral geçiş için riski olan bireylerde
- İn vitro hücre modeli eksikliğinden dolayı intrasellüler ortak yolları henüz açıklığa kavuşturulamamıştır
- Ciddi seyirli karaciğer hastalığı ve hepatosellüler karsinoma gelişimi ile ilişkilidir
 - Monoinfekte hastalara göre daha riskli

HBV/HCV koinfeksiyonu

- Baskın virüs tespit edilmelidir
- Sıklıkla kronik hepatitten HCV sorumludur
- Baskın virüs tedavi edilmelidir
- Diğer virüsün reaktivasyonu açısından hastaların izlemi sürdürülmelidir

Mıstık R et al. Özel konaklarda ve özel durumlarda kronik hepatit yönetimi. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşı raporu

Caccamo G et al. Hepatitis BWorld J Gastroenterol 2014 28;20(40): 14559-67 virus and hepatitis C virus dual infection

HBV/HCV koinfeksiyonu

TOPIC HIGHLIGHT

WJG 20th Anniversary Special Issues (9): Hepatitis B virus

Hepatitis B virus and hepatitis C virus dual infection

World J Gastroenterol 2014 October 28; 20(40): 14559-14567
ISSN 1007-9327 (print) ISSN 2219-2840 (online)

- HBsAg/antiHCV pozitif hastalarda virolojik profiller çalışılmalıdır
- HCV RNA negatif olanlar (sıklıkla görülen) HBV monoinfekte gibi düşünülerek tedavi kararı verilmelidir
- HCV RNA pozitif olup inaktif HBsAg taşıyıcıları HCV monoinfeksiyonu gibi düşünülerek tedavi edilmelidir
- Her ikisinin de aktif olduğu durumlarda PegIFN+RBV kombinasyonu en fazla deneyimin olduğu tedavi
- Sonuçlar monoinfekte hastalardaki sonuçlarla benzer
- PegIFN+RBV+NA üçlü tedavi

HBV/HCV koinfeksiyonu

J Gastroenterol Hepatol. 2015 Oct 19. doi: 10.1111/jgh.13203. [Epub ahead of print]

Long-term efficacy of Peg-interferon/ribavirin with and without lamivudine therapy for HBeAg-positive hepatitis B and C dual-infection.

Yeh ML^{1,2,3}, Hsieh MY¹, Huang CI⁴, Huang CF^{1,2,5}, Hsieh MH^{2,6}, Huang JF^{1,2}, Dai CY^{1,2,3}, Chuang WL^{1,2,7,8}, Yu ML^{1,2,9,7,8}.

DOI: 10.1111/jgh.13203

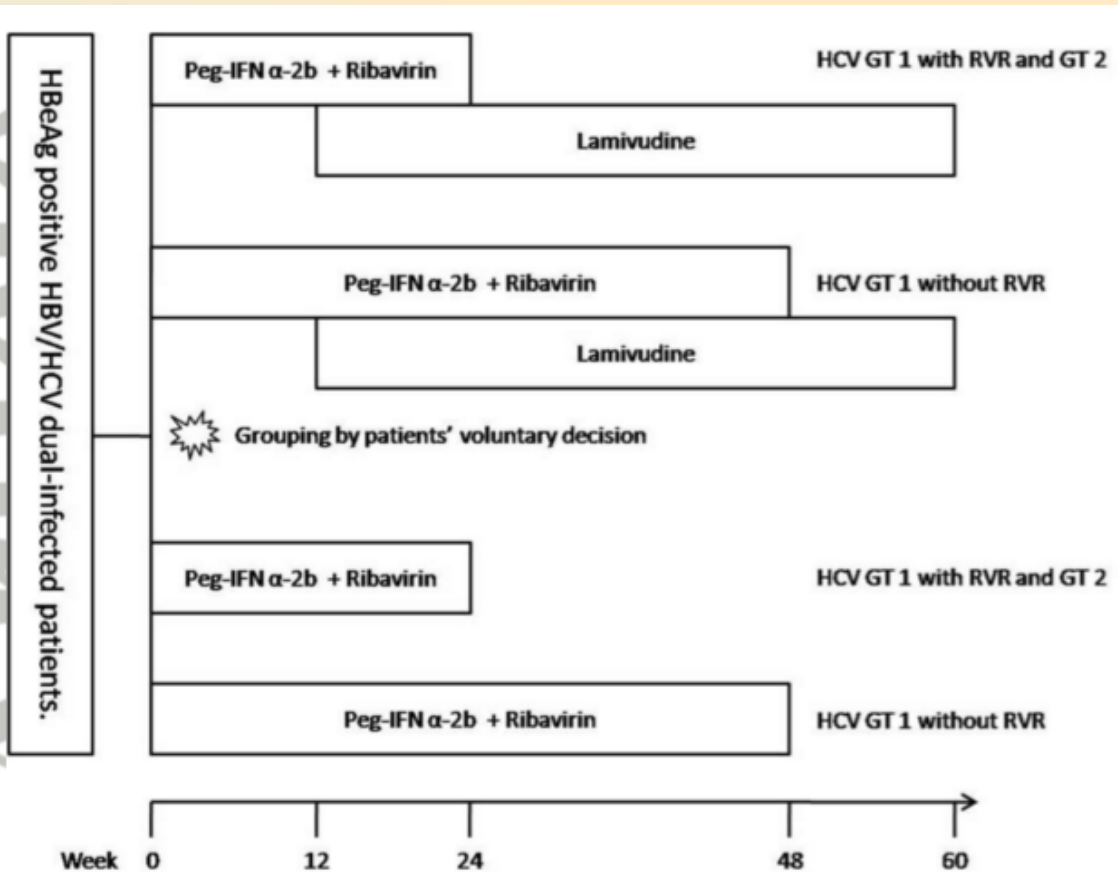


Figure 1. Study protocol.

- 2002-2013 yılları arasında 3 merkezden 247 HBV+HCV
- HCV RNA pozitifliği ile birlikte 6 aydan uzun süreli HBsAg
- HBeAg pozitif HBV DNA >20,000IU/mL ALT> 1-10 kat ola 9 hasta bu çalışmaya dahil ediliyor
- Gebelik, emzirme, başka viral infeksiyon varlığı, sitopeni (Hb<12mg/dL,WBC<1500hücre/m³, Plt<90,000hücre/m³),karaciğer yetmezliği (Child-Pugh ≥7) ve ek hastalığı olması dışlanma kriteri
- PegIFN α2b 1,5µg/kg/hafta+RIB 1000-1200mg/gün +/- Lamivudin
- RVR= HCV RNA <50 IU/mL 4. hafta tedavi

Long-term efficacy of Peg-interferon/ribavirin with and without lamivudine therapy for HBeAg-positive hepatitis B and C dual-infection.

Yeh ML^{1,2,3}, Hsieh MY¹, Huang CI⁴, Huang CF^{1,2,5}, Hsieh MH^{2,6}, Huang JF^{1,2}, Dai CY^{1,2,3}, Chuang WL^{1,2,7,8}, Yu ML^{1,2,9,7,8}.

n/N	All	LAM/Peg-IFN/RBV	Peg-IFN/RBV	P
RVR	9/9 (100)	5/5 (100)	4/4 (100)	
EVR	9/9 (100)	5/5 (100)	4/4 (100)	
EOTVR	9/9 (100)	5/5 (100)	4/4 (100)	
SVR	7/9 (77.8)	5/5 (100)	2/4 (50)	0.167
GT 1	4/4 (100)	3/3 (100)	1/1 (100)	
GT 2	3/5 (60)	2/2 (100)	1/3 (33.3)	0.400
3-yr durability of SVR	7/7 (100)	5/5 (100)	2/2 (100)	

RVR, rapid virological response; EVR, early virological response; EOTVR, end of treatment virological response;

SVR, sustained virological response; GT, genotype.

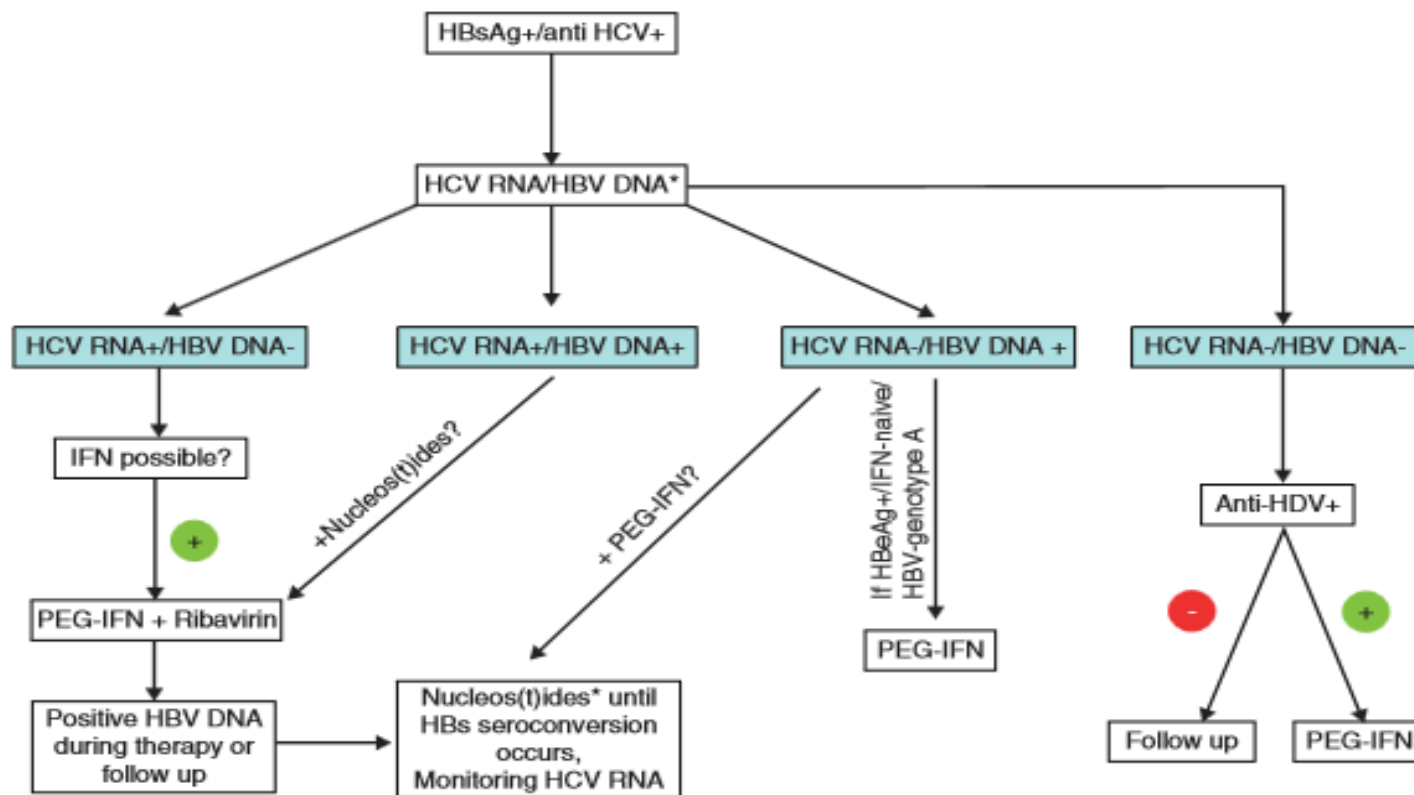
	All (n = 9)	LAM/Peg-IFN/RBV (n = 5)	Peg-IFN/RBV (n = 4)	p
HBeAg loss				
End of Peg-IFN/RBV	2 (22.2)	2 (40.0)	0 (0)	0.444
End of LAM	5 (55.6)	5 (100)	0 (0)	0.008
		5 (100)	0 (0)	0.008
		0(0)	0 (0)	
End of LAM	1 (11.1)	1 (20.0)	0 (0)	1.000
6 months post-LAM	1 (11.1)	1 (20.0)	0 (0)	1.000
HBV DNA <2000 IU/mL				
End of Peg-IFN/RBV	4 (44.4)	4 (80.0)	0 (0)	0.048
End of LAM	5 (55.6)	5 (100)	0 (0)	0.008
6 months post-LAM	2 (22.2)	2 (40.0)	0 (0)	0.444

±NA olan çalışmalar etik bulunmuyor
NA'larının birbirleriyle karşılaştırıldığı çalışmalar yapılmalıdır

Treatment of HBV/HCV coinfection

Andrej Potthoff, Michael P Manns[†] & Heiner Wedemeyer
Hannover Medical School, Medizinische Hochschule Hannover, Department of Gastroenterology,
Hepatology and Endocrinology, Carl Neuberg Str. 1, D-30625 Hannover, Germany

Potthoff, Manns & Wedemeyer

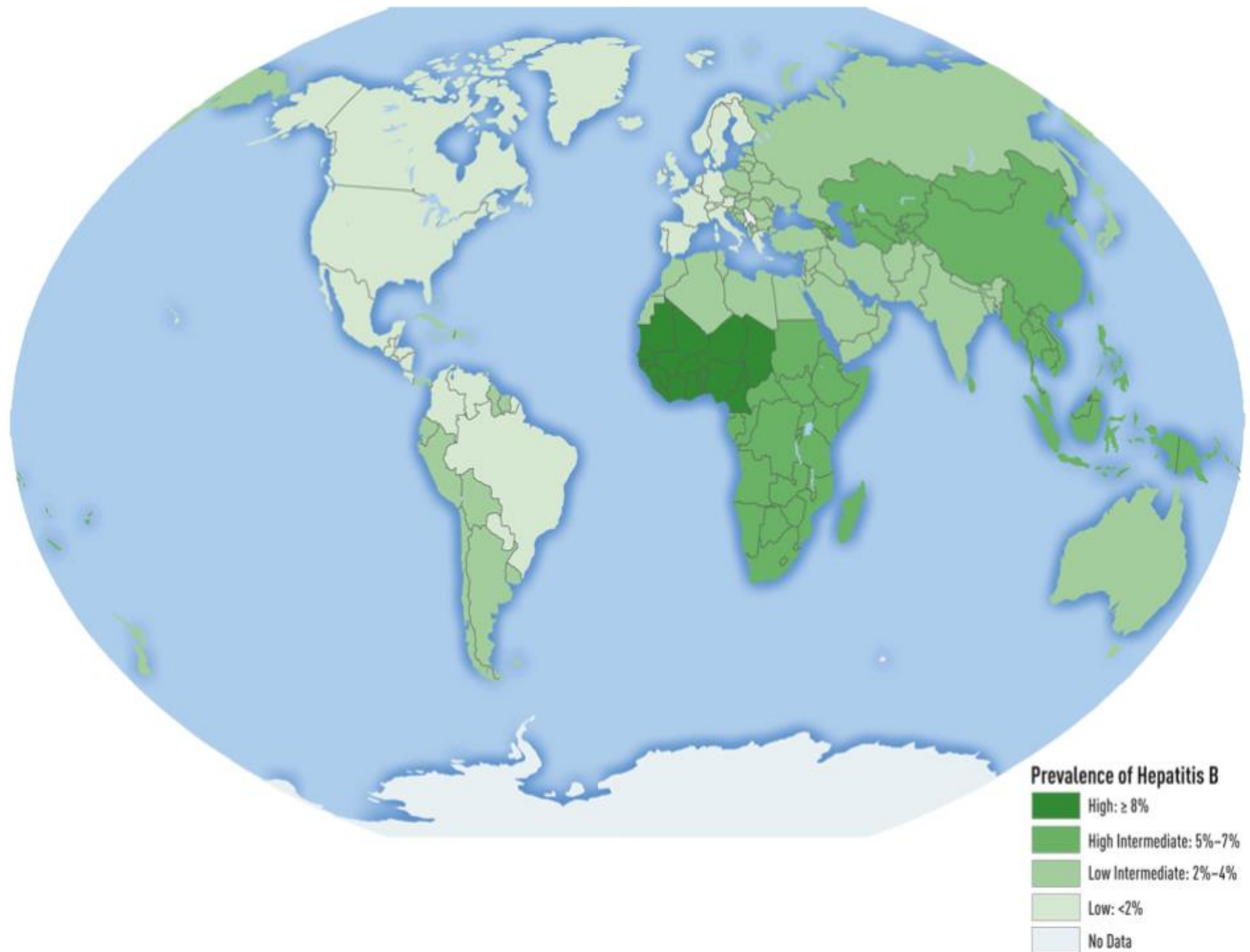


Yeni HCV tedavileri DAA ile NA kombinasyonları çalışılmalıdır

HBV/Tüberküloz koinfeksiyonu

- Her iki infeksiyonun da endemik olduğu bölgelerde, HBV infeksiyonu için riskli gruplar aynı zamanda tüberküloz için de risk altındadır
- Dört belirti tarama algoritması kullanılarak aktif tüberkülozu ekarte etmek için hastaların taranması önerilmektedir
 - Ateş, öksürük, kilo kaybı ve gece terlemesi yokluğunda aktif tüberküloz güvenle ekarte edilebilir. Aksi takdirde tüberküloz için daha ileri araştırmalar yapılması tavsiye edilmektedir
- Antitüberküloz ilaçlara bağlı hepatotoksisite HBV koinfekte hastalarda tüberküloz monoinfeksiyonunda olduğundan üç ile altı kat daha fazla görülmektedir

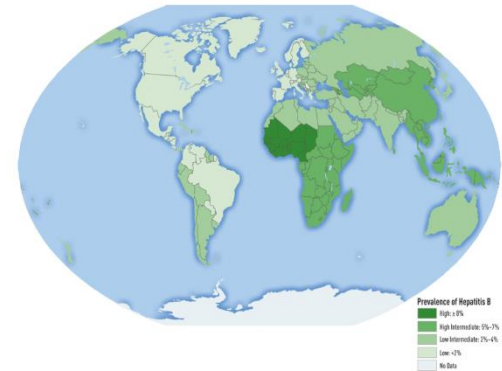
Map 3-04. Prevalence of chronic hepatitis B virus infection among adults





Global map of TB

Map 3-04. Prevalence of chronic hepatitis B virus infection among adults

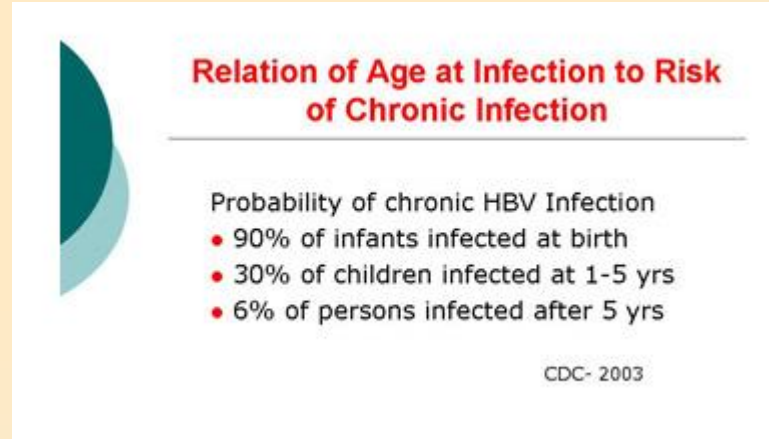


Top 10 countries with TB patients

India
China
Indonesia
Nigeria
South Africa
Bangladesh
Ethiopia
Pakistan
Philippines
Democratic Republic of the Congo

Gebelikte HBV infeksiyonu

- Neden önemli



- Tedavisiz takip edilmekte olan hasta gebe kalmak istiyor/kalıyor
- Tedavi altındayken gebe kalıyor

Gebelikte HBV infeksiyonu

- Tedavisiz takip edilmekte olan hasta gebe kaldığında
 - Her trimester başında HBV DNA ve transaminaz düzeyleri izlenmelidir
 - Karaciğer hastalığı hafif, düşük viremili hastaların tedavileri gebelik ve emirme sonrasına ertelen(ebilir)melidir
 - HBV DNA $>10^7$ ise gebeliğin 28-32. haftasında antiviral tedavi başlanması önerilir
 - Önceki çocukta bulaşma olmuş ise HBV DNA $>10^6$ olsa da antiviral tedavi önerilmelidir
 - Tedavi doğum sonrası 4. haftaya değin sürdürülmelidir

Gebelikte HBV infeksiyonu

- Gebeliğinden önce siroz veya ileri fibrozu olan hastalarda gebeliğin erken dönemlerinde de tedavi düşünülebilir

Antiviral	Gebelik kategorisi
Adefovir	C
Entekavir	C
Lamivudin	C
İnterferon	X
Telbivudin	B
Tenofovir	B

Lamivudin HIV rehberinde gebelikte ilk seçenek olarak önerilmektedir

Gebelikte HBV enfeksiyonu

- Tedavi almayken gebe kalındığında
 - İnterferon kullanılıyorsa derhal kesilmelidir
 - Oral antiviraller organogenez süresince kesilip 2. trimesterin başında tedaviye tekrar başlanabilir
 - Gebeliğin başından itibaren de devam edilebilir
 - Kategori B olan ilaçlarla devamı önerilebilir
 - Tenofovir
 - Telbivudin
 - Aile ile konuşularak birlikte karar verilmelidir
 - Anomali riski
 - Bebeğin enfekte olma ihtimali
 - Mutlaka imza altına alınmalıdır

Gebelikte HBV infeksiyonu

- Tüm HBV ile infekte gebelerin bebekleri doğumu izleyen 12. saate değin HBV aşısı ve HBIG ile aktif ve pasif olarak bağışıklanmalı, aşı şeması üç doza tamamlanmalıdır
- Perinatal bulaşı azaltmak amacıyla sezaryen önerilmemektedir
- Antivirallerin anne sütü ile besleme sırasında güvenilirliği belirsizdir

PRACTICE GUIDELINE**AASLD Guidelines for Treatment of Chronic Hepatitis B**

HEPATOLOGY, Vol. 63, No. 1, 2016

- Lamivudin, telbivudin, tenofovir
- Rutin tedavi önerilen HBV DNA seviyesi için veriler sınırlı
 - HBV DNA >200.000 IU/mL (1 milyon=10⁶ kopya/mL) ise perinatal geçişi önlemek adına tedavi öneriliyor
 - HBV DNA <200.000 IU/mL (1 milyon=10⁶ kopya/mL) ise perinatal geçişi önlemek adına tedavi tavsiye ediliyor
- Emzirme kontrendike değil. Kullanımı önerilen antivirallerin süte geçişi minimal ve anlamlı toksisite gösterilmemiş
 - Ancak bilinmeyen risklerin olabileceği aileyle konuşulmalıdır
 - Uzun dönem güvenlik verileri yeterli değil

IV ilaç bağımlıları

- Tedavi adayları sadece virolojik ve hepatolojik değil aynı zamanda toksikolojik ve psikiyatrik değerlendirme temelinde seçilmelidir
- HBsAg pozitif madde bağımlılarında HIV, HCV ve HDV prevalansının da yüksek olması nedeniyle bu infeksiyonlara yönelik testlerin de yapılması önerilmektedir
- Tedavi kararı verilirken ve tedavide kullanılacak ilaçlar seçilirken, ulusal ve uluslararası kılavuzlara uyulmalıdır
- Doğrudan gözetim altında tedavi uygulamasının tedavi yanıtlarını artırabileceği düşünülmektedir

Renal yetmezlik

- Kronik renal yetmezliği olan kronik HBV enfeksiyonlu hastalarda tedavi endikasyonu normal renal fonksiyonu olan hastalardaki gibi
 - HBV DNA
 - HBeAg
 - Serum ALT konsantrasyonu
- Biyopsi sonrası hemoraji sık görülen bir komplikasyon olduğundan bu hastalarda transjuguler karaciğer biyopsisi yada noninvaziv elastografi önerilebilir

Renal yetmezlik

- Tolerans güclüğü nedeniyle interferon iyi bir tedavi seçeneği değildir
 - Anemi ve protein malnütrisiyonu sık
- NA ile tedavi başlamadan önce kreatinin klirensi tüm hastalarda (renal yetersizlik olmasa dahi) bakılmalıdır
- Bir veya daha fazla faktör varlığında yüksek renal risk olduğu kabul edilir
 - Dekompanse siroz
 - Kreatinin klirensi < 60 mL/dk
 - Proteinüri
 - Hipertansiyon
 - Diyabetes mellitus
 - Eş zamanlı nefrotoksik ilaç kullanımı

Renal yetmezlik

- **Adefovir**
 - Potansiyel nefrotoksik etkisi fazla
- **Entekavir**
 - İlk seçenek
- **Lamivudin**
 - En önemli sınırlayıcısı ilaç direnci
 - 1. yılın sonunda %15
 - 2. yılın sonunda %30
 - 3. yılın sonunda %50
- **Telbivudin**
 - Renal fonksiyonlarda azalma saptanmamıştır
 - Kreatin klirensini artırdığı bildirilmiştir*
- **Tenofovir**
 - Potansiyel nefrotoksik etkisi fazla

(*) Renal function is improved for chronic hepatitis B patients treated with telbivudine
Hepatology 2011;54:1044

(*)Telbivudin improves renal function in patients with chronic hepatitis B
Gastroenterology 2014;146: 138-146

Adefovir	> 50 mL/dk	20-29 mL/dk	10-19 mL/dk	Hemodiyaliz	
	Doz ayarı önerilmez	10 mg/48 saat	10 mg/72 saat	10 mg/gün diyaliz sonrası	
Entekavir	30-49 mL/dk	10-29 mL/dk	< 10 mL/dk		
	Nornal dozun %50 si yada 48 saatte bir normal doz	Normal dozun %30 u yada 72 saatte bir normal doz	Hemodiyaliz yada periton diyalizi dahil günlük dozun % 10'u yada normal doz 7 günde bir		
Lamivudin	30-49 mL/dk	15-29 mL/dk	5-14 mL/dk	< 5 mL/dk	
	İlk doz 100 mg sonrasında 50 mg/gün	İlk doz 100 mg sonrasında 25 mg/gün	İlk doz 35 mg sonrasında 15 mg/gün	İlk doz 35 mg sonrasında 10 mg/gün	
Telbivudin	> 50 mL/dk	30-49 mL/dk	< 30 mL/dk	< 5 mL/dk	Hemodiyaliz
	Doz ayarı önerilmez	600 mg/48 saat	600 mg/72 saat	600 mg/96 saat	Diyaliz sonrası
Tenofovir	> 50 mL/dk	30-49 mL/dk	10-29 mL/dk	< 10 mL/dk	Hemodiyaliz
	Doz ayarı önerilmez	300 mg/48 saat	300 mg/72-96 saat	Kesin bir öneri yok	300 mg/diyaliz sonrası

Sağlık çalışanları

CDC Home
 Centers for Disease Control and Prevention
CDC 24/7: Saving Lives. Protecting People.™

SEARCH

A-Z Index [A](#) [B](#) [C](#) [D](#) [E](#) [F](#) [G](#) [H](#) [I](#) [J](#) [K](#) [L](#) [M](#) [N](#) [O](#) [P](#) [Q](#) [R](#) [S](#) [T](#) [U](#) [V](#) [W](#) [X](#) [Y](#) [Z](#) <#>

Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)

Updated CDC Recommendations for the Management of Hepatitis B Virus-Infected Health-Care Providers and Students

Recommendations and Reports
July 6, 2012 / 61(RR03);1-12

- Standart koruyucu önlemlere uyarak mesleklerini icra ederler
- Hastalarına bilgi vermelidirler
- HBV DNA seviyelerinin ideal olarak tespit edilemeyecek düzeyde tutulması, bu sağlanamıyorsa, 2000 IU/ml'nin altında tutulması gerekmektedir
- Entekavir ya da tenofovir gibi potenet ajanların kullanılması önerilmektedir

Yerli halk



- İyi klinik uygulamalardan habersiz ve tıbbi bakıma gereğince ulaşamayan kişiler olarak düşünülmekte olup ilgi gösterilmesi ve hepatit takip programlarına alınmaları gerektiği düşünülmektedir
- Bu grup, kutup ve Amerikan yerlileri ile Yeni Zelanda ve Avustralya'daki Aborajinler ve Maoriler olarak düşünülmüştür
- Ancak her popülasyonda sağlık hizmetine ulaşması zor olanların bulunabileceği ve bunların da hepatit takip programlarında yer almaları gerektiği söylenebilir

World Health Organization 2015

©



Teşekkür ederim

