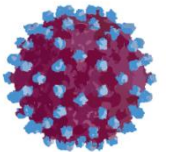


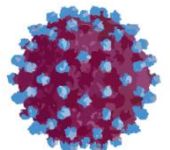
Olgular ile Kronik Hepatit B Tedavisi

Dr. Ziya Kuruüzüm
DEÜTF Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji AD



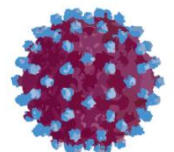
Olgu - 1

- YT, 1960, erkek, elektrikçi
- İki yıldır ellerde atopik dermatit/IgE yüksekliği nedeniyle izleniyor
- Amalizumab (Xolair) tedavisi başlanıyor (dış merkez)
- İlk dozdan sonra HBsAg (+) bulunuyor
- Enfeksiyon hastalıklarına yönlendiriliyor



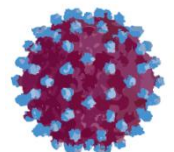
Olgu - 1

- Herhangi bir yakınması yok
- Özgeçmiş; Özellik yok, bulaş (?)
- Soygeçmiş; Siroz ya da HCC öyküsü yok
- Fizik muayenesi; Normal

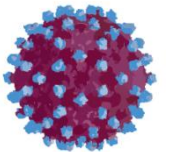


Laboratuvar

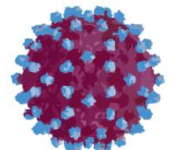
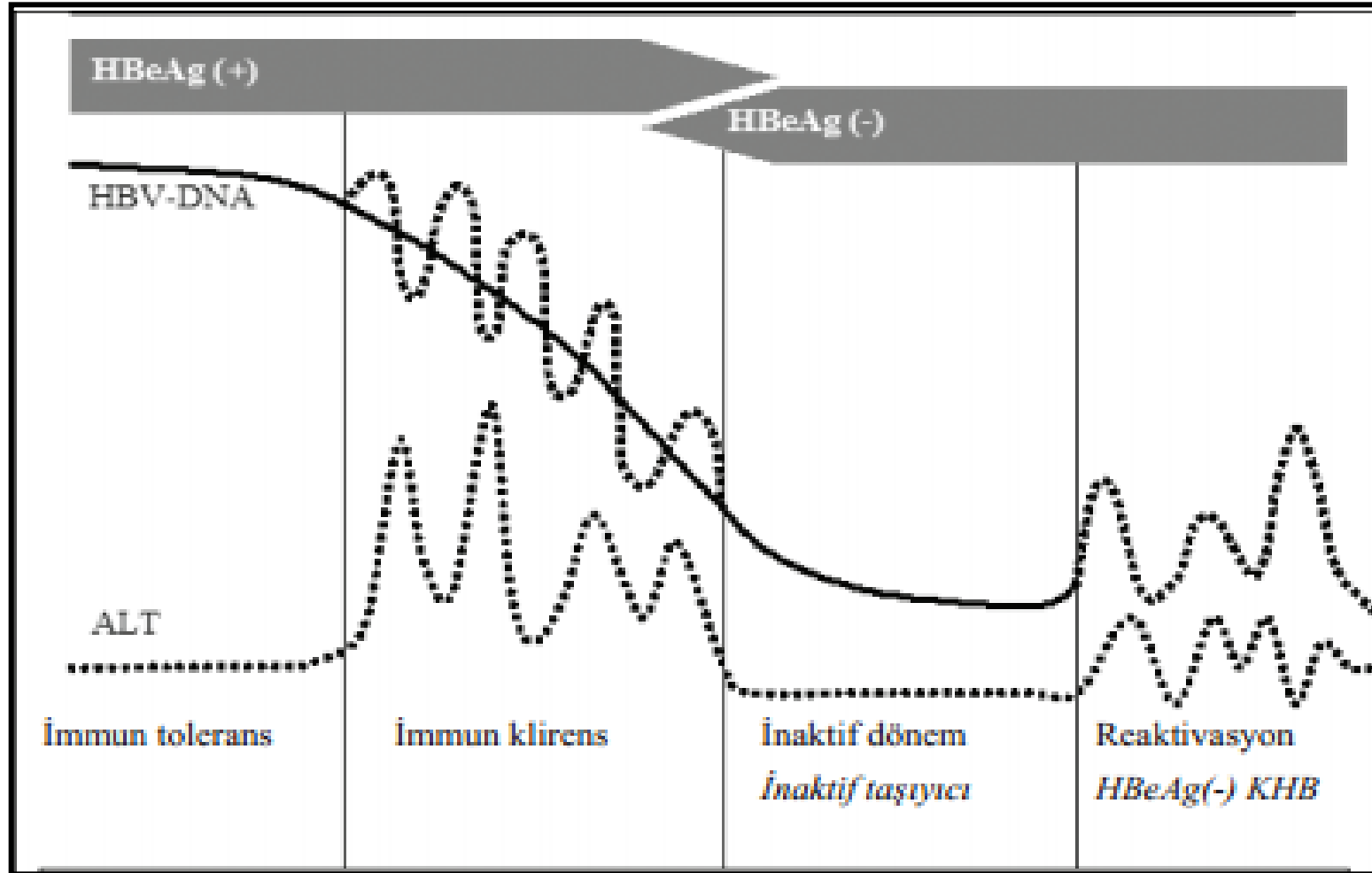
- Hemogram normal
- AST: 22 U/L
- ALT: 18 U/L
- HBsAg (+), HBeAg (-)
- Ko-enfeksiyonu yok
- HBV DNA 4129 IU/ml
- Batın USG: Normal



Ne yapalım?

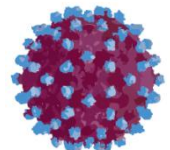


Kronik Hepatit B'nin Fazları

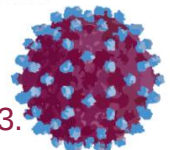
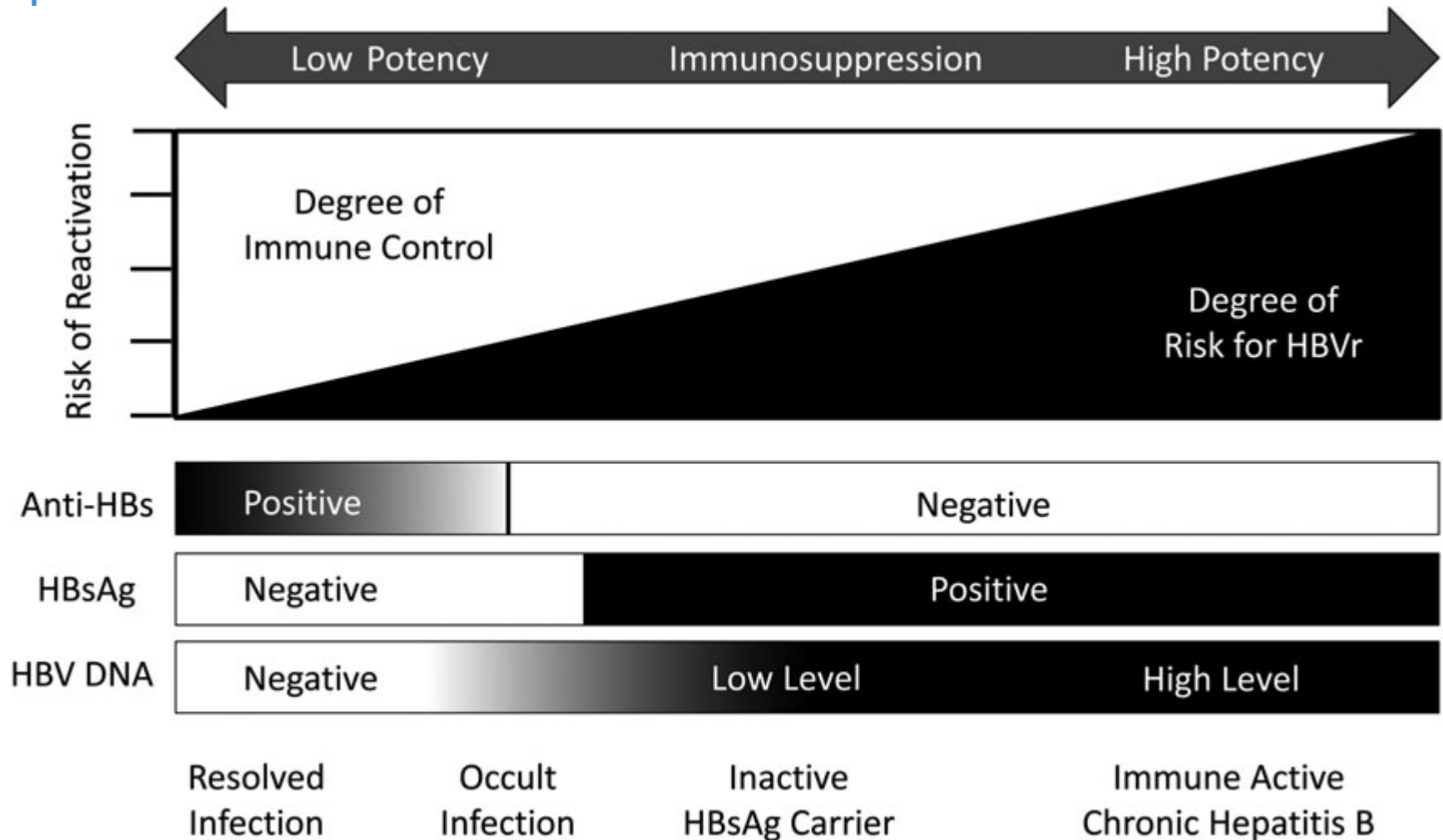


İnaktif HBV taşıyıcılığı

- ◆ HBV DNA; negatif ya da çok düşük düzey (+)
- ◆ AST ve ALT; sürekli normal (3-4 ay arayla ve bir yıl boyunca)
- ◆ Siroz ya da HCC riski “immunolojik kontrol” nedeniyle çok düşük
- ◆ 6 ay arayla kontrol (ilk yıldan sonra)

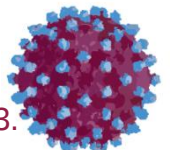


HBV Reaktivasyon (HBVr) Riski



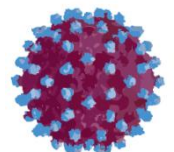
Reaktivasyon Risk Değerlendirmesi

- Kronik hepatit B: HBV DNA (+)
 - ◆ Orta veya minimal potent immünsüpresiflerle bile aktivasyon
- Geçirilmiş hepatit B
 - ◆ HBsAg (-), Anti-HBc Total (+) ± Anti-HBs (+)
 - ◆ Ancak yoğun immünsüpresiflerle aktivasyon
- Kronik hepatit B > İnaktif taşıyıcı > Geçirilmiş hepatit B



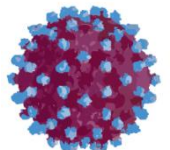
Reaktivasyona Neden Olan Ajanlar

- Kortikosteroidler
- Rituksimab
- Ofatumumab
- İnfliksımab
- TNF- α
- Metotreksat
- 6-Merkaptopürin
- Azathiopürin



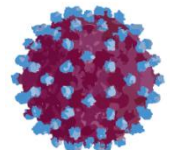
TNF- α İnhibitörleri

- Otoimmün hastalıklar (İBH, RA, Psöriasis)
 - ◆ Infliximab**
 - ◆ Adalimumab**
 - ◆ Etanercept
- Ek immünsüpresiflerle risk artışı var
 - ◆ HBsAg (+): % 39
 - ◆ HBsAg (-): % 5



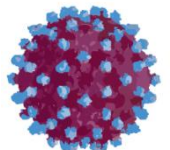
İmmunsupresif tedavi ya da kemoterapi öncesi preemptif tedavi (EASL - 2012)

- ◆ “Biyolojik yanıt baskılayıcıları” kullanımında HBV reaktivasyon riski **yüksek**
- ◆ Rituximab ± steroid
- ◆ Adaylar mutlaka HBsAg ve anti-HBc açısından önceden taramalı (A1)
- ◆ Seronegatifler aşılanmalı (A1)
- ◆ HBV DNA düzeyi ölçülmeli

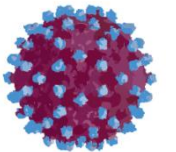


EASL Special Conference - 2015

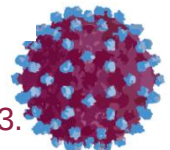
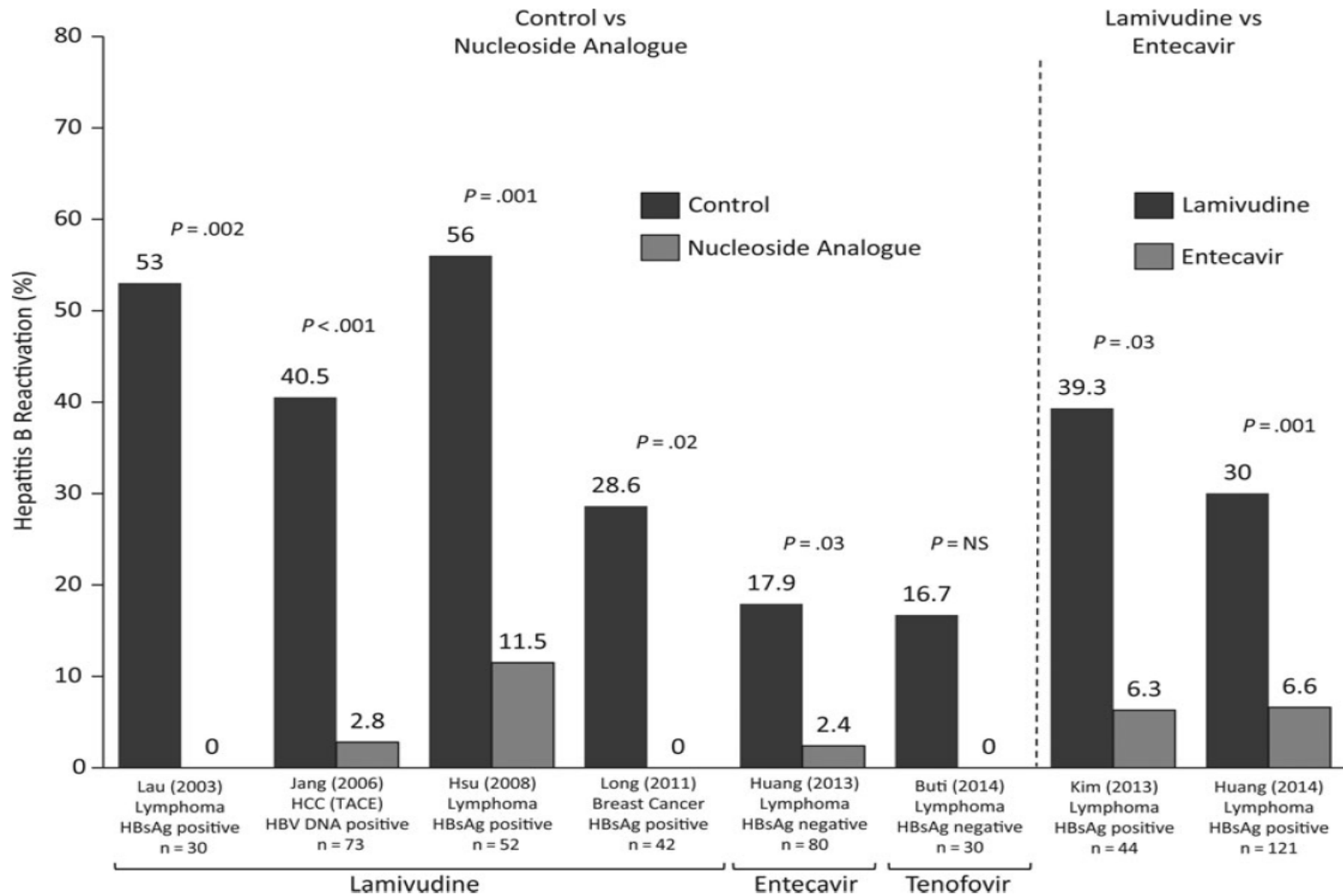
- ◆ İnaktif HBsAg taşıyıcılarına immunsupresif rejime bakılmaksızın antiviral profilaksi verilmeli
- ◆ HBsAg (-), anti-HBc (+) ve HBV DNA (-) hematolojik kanserli ve/veya rituksimab alan hastalara anti-HBs düzeyine bakılmaksızın profilaksi verilmeli



Nasıl tedavi edelim?

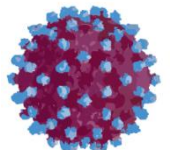


HBV Reaktivasyon Riski İçin Profilaksi



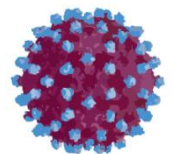
Tedavi seçimi

- ◆ Optimal seçenek ?
- ◆ En çok deneyim **LAM** ile
- ◆ HBV DNA < 2000 IU/ml hastalarda, reaktivasyon, morbidite ve mortalite riski düşük (**B1**)
- ◆ Yüksek HBV DNA düzeyine sahip olgularda ise yüksek antiviral etkinlik ve yüksek genetik bariyere sahip ajanlar kullanılabilir (**C1**)



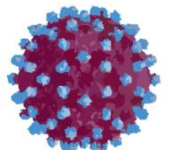
Profilaksi

- TNF 245 mg/gün başlandı



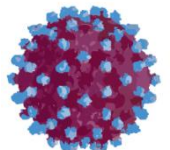
Tedavi süresi

- ◆ İmmünesupresif tedavi aldığı sürece ve kesildikten sonra 12 ay boyunca (A1)



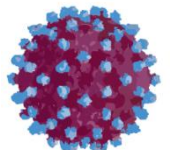
Sonuç

- HBV reaktivasyonu immünsüpresif tedavinin sık görülen bir komplikasyonudur
- Ölüme varan ciddi klinik seyir görülebilir
- İmmünsüpresif tedavi öncesi olgular mutlaka HBV göstergeleri açısından taranmalıdır
- Tedavi öncesi başlanan antiviraller reaktivasyonu anlamlı olarak azaltmaktadır



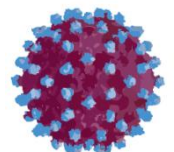
Olgu - 2

- BT, 1976, kadın, ev hanımı
- On yıl önce hamileliği sırasında HBsAg (+) bulunuyor ve dış merkezde izleniyor
- Son bir yıldır tarafımızca izleniyor
- Halsizlik yakınması var
- Özgeçmiş; Özellik yok
- Soygeçmiş; Anne ve iki kardeşinde de HBV (+)
- Fizik muayenesi; Normal



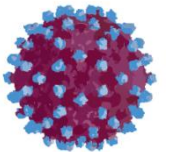
Laboratuvar

- Hemogram normal
- AST: 19 U/L, ALT: 18 U/L
- Albumin 4,3 g/dl, Globulin 2,1 g/dl
- HBsAg (+), HBeAg (-)
- Ko-enfeksiyonu yok
- HBV DNA 100,477 IU/ml
- Batın USG: Normal



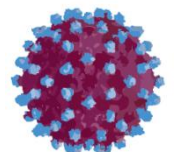
Karaciğer biyopsisi

- Karaciğer biyopsisi kararı alınıyor

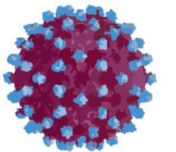


Karaciğer Biyopsisi

- Karaciğer biyopsisi (25.08.2011);
 - ◆ Peri-portal veya peri-septal interfaz hepatiti: 1
 - ◆ Konfluen nekroz: 1
 - ◆ Fokal nekroz: 2
 - ◆ Portal enflamasyon: 3
 - ◆ HAl: 7 /18
 - ◆ Fibrozis: 0

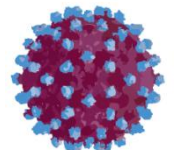


Ne yapalım?



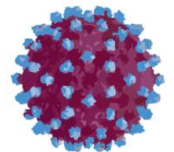
Seenekler

- 1. Tedavisiz izlerim
- 2. Lamivudine başlarım
- 3. Telbivudin başlarım
- 4. Entekavir başlarım
- 5. Tenofovir başlarım
- 6. PEG-IF başlarım



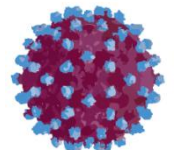
Karar

- Tedavisiz izlem kararı alınıyor



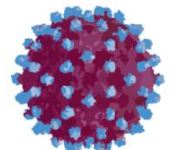
izlem

- Bir ay sonra;
- Halsizlik yakınması var
- AST: 68 U/L, ALT: 120 U/L
- HBV DNA 8,516,782 IU/ml
- Aktivasyon?

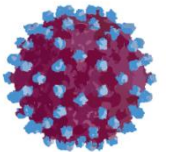


izlem

- Bir ay sonra;
- Halsizlik yakınması var
- AST: 23 U/L, ALT: 35 U/L
- SUT değişiyor (05.11.2011)

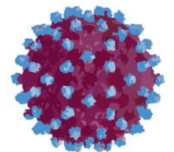


Ne yapalım?



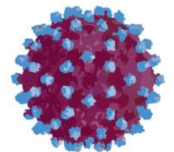
Karar

- Tedavisiz izlem kararı alınıyor



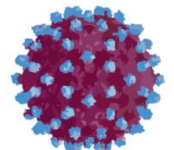
izlem

- Hasta kontrollere gelmiyor



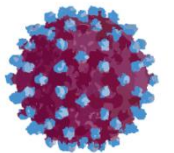
izlem

- Hasta yedi ay sonra kontrole geliyor
- “Memleketinde” yedi ay önce tenofovir başlanmış
- Yedi haftalık gebe
- Gebe olduğunu öğrenince ilacı kesmiş



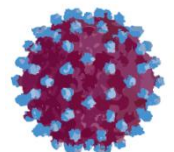
izlem

- Gebeliđi boyunca ayrıca paroxetine (paxera), gentamisin ve diklofenak sodyum kullanımı da var

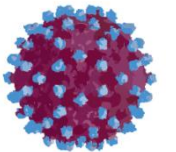


Laboratuvar

- Hemogram normal, lökosit $15,300 \text{ mm}^3$
- AST: 17 U/L, ALT: 19 U/L
- HBsAg (+)
- HBV DNA 5,589 IU/ml
- Batın USG: Normal

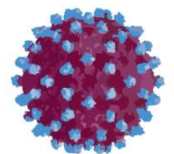


Ne yapalım?



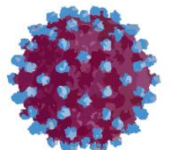
Karar

- Kullandığı ilaçların teratojenite risk değerlendirmesi için hasta Tıbbi Farmakolojiye yönlendiriliyor
- Kadın Hastalıkları ve Doğum konsültasyonu isteniyor



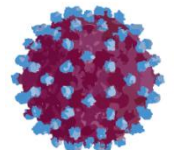
FDA Gebelik Kategorisi -A

- **Kontrollü çalışmalar risk göstermemektedir;**
- Gebe kadınlarda uygun şekilde tasarlanmış kontrollü klinik çalışmalarda gebeliğin herhangi bir trimesterinde fetal anomali riski gösterilememiştir



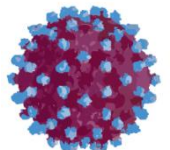
FDA Gebelik Kategorisi -B

- İnsanda riskle ilgili bir kanıt yok;
- Gebe kadınlarda uygun şekilde tasarlanarak yapılmış kontrollü çalışma **bulunmamaktadır**, hayvan çalışmaları ise fetal risk göstermemektedir
- Fetusta hasar riski uzaktır, ancak bir olasılık vardır!



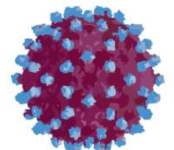
FDA Gebelik Kategorisi -C

- Risk dışlanamaz;
- Gebe kadınlarda uygun şekilde tasarlanarak yapılmış kontrollü çalışma bulunmamaktadır; hayvan çalışmaları ise fetal risk göstermektedir veya hayvan çalışmaları bulunmamaktadır.
- Gebe kadınlarda yapılan çalışmalarda fetal risk bildirilmiştir, ancak herhangi bir teratojen faktöre maruz kalmayan gebelerdeki malformasyon oranı dikkate alındığında risk istatistiksel anlamlılık göstermemektedir.



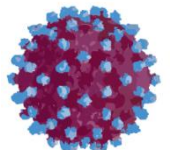
FDA Gebelik Kategorisi -D

- Risk için pozitif kanıt;
- Gebe kadınlarda uygun şekilde tasarlanarak yapılmış kontrollü çalışmalar ve/veya pazarlama sonrası gözlemlerde fetal risk saptanmıştır
- Daha güvenilir başka bir ilacın kullanılamayacağı ya da etkin olamadığı hayatı tehdit eden bir durumda veya ciddi bir hastalıkta ilacın kullanımı kabul edilebilir



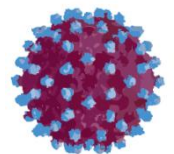
Önemli Soru(n)lar

- **Kronik hepatit B nedeniyle antiviral kullanılırken gebe kalınabilir mi?**
- **Antivirallerin teratojenik etkileri var mıdır?**
- **Antiviral tedavi gebelik öncesi kesilmeli midir?**



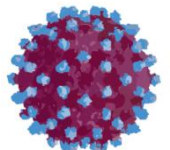
Antiviraller ve Gebelik Kategorileri

- Telbivudin: B
- Tenofovir: B
- Lamivudin: C
- Adefovir: C
- Entekavir: C



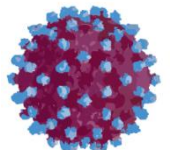
Antiretroviral Gebelik Kayıt Programı

- HIV (+) gebeler
- Gebeliğin ilk trimestirinde kullanım (+)
- LAM kullanan 3966 gebeden doğan 122 (%3.1) bebekte,
- TNF kullanan 1219 gebeden doğan 27 (%2.2) bebekte anomali (+)
- Her iki antiviralle elde edilmiş olan oranlar, genel popülasyonda görülen teratojenite oranlarına benzerdir



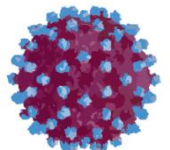
Gebelik ve Antiviral Tedavi Yaklaşımları

- En fazla antiviral kullanımı LAM ile dir
- Kronik hepatit B nedeniyle antiviral kullanırken gebe kalan kadınlarda tedavi endikasyonları tekrar gözden geçirilmelidir (C1)
- Aynı öneri, gebelerde ilk kez saptanan kronik hepatit B için de geçerlidir (C1)
- İleri fibrozlu veya sirozlu olgularda tedavi kesinlikle sürdürülmelidir, ancak antiviral gözden geçirilmelidir (C1)
- ETV ve ADV kategori B olan bir ilaca değiştirilmelidir (C1)



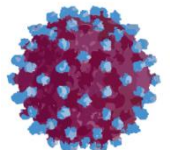
Karar

- Tenofovir (B)
- Diklofenak sodyum (C)
- Paroxetine (D)
- Gentamisin sülfat (D)
- Perinatoloji Konseyi kararı doğrultusunda tıbbi nedenli terminasyon



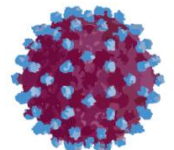
Olgu - 3

- MC, 1952, kadın, ev hanımı, Ayvalık
- İki aydır karın şişliği, uyku, halsizlik, yorgunluk, yan ağrısı
- Beş yıl önce TAH/BSO sırasında HBsAg (+) bulunuyor ama izlenmiyor
- Son iki aydır yakınmalarının başlamasıyla izleniyor
- Değerlerinin yüksek çıkmasıyla ileri izlem ve tedavi için yönlendiriliyor



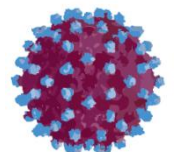
Olgu - 3

- Özgeçmiş; Kalp yetmezliği, HT, Astım
- Soygeçmiş; Anne ve ablası da sirozdan ex
- GD iyi, obez, sistem muayeneleri olağan



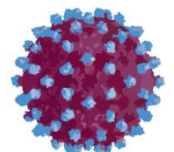
Laboratuvar

- Hemogram; Lökosit 4600 mm³, Eritrosit 4,100,000 mm³, Hb 14,1 g/dl, Htc %41, Trombosit 51,000 mm³
- PZ 15,47 sn
- AST: 598 U/L
- ALT: 690 U/L
- ALP: 200 U/L
- GGT: 89 U/L
- T. Bil: 1,64 mg/dl
- Alb: 3,6 gr/dl
- Glb: 4,6 gr/dl

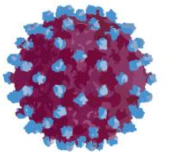


Laboratuvar

- HBsAg (+), HBeAg (-), Anti-HBc IgM (-),
- Ko-enfeksiyonu yok
- HBV DNA 84,828 IU/ml

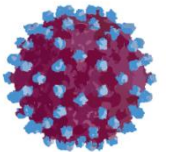


- Kc 165 mm, ondüle konturlu, ekojenitesi ince granüler, sol lob keskinliği azalmış ve hipertrofik, fokal lezyon yok. Dalak 182 mm. Asit yok.

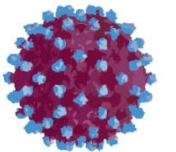


Gastroenteroloji Konsültasyonu

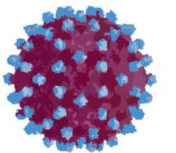
- Endoskopi istendi



Ne yapalım?

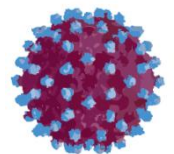


Karaciğer biyopsisi? Tedavi Kararı?



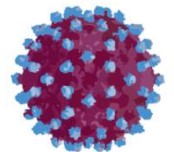
EASL - 2012

- Kompanse sirozlu hepatit B hastaları için;
- HBV DNA saptanabilir seviyede ise
- AST ve ALT sürekli normal olsa bile tedavi (B1)



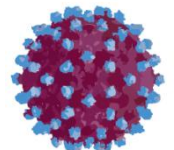
Karar

- Telbivudin 600 mg/gün başlanıyor



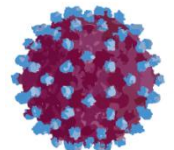
izlem

- Telbivudin 600 mg/gün başlanıyor
- İki ay içinde AST, ALT N
- HBV DNA +<32 IU/ml
- CK ılımlı düzeyde yüksek seyrediyor



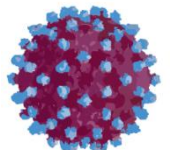
izlem

- İki yıl düzenli olarak izleniyor
- Tüm parametreler stabil
- HBV DNA +<32 IU/ml
- CK ılımlı düzeyde yüksek seyrediyor
- İki yıl izlemlere gelmiyor



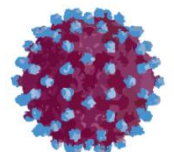
izlem

- İki yıl sonra tekrar başvuruyor
- Tedaviye devam ettiğini söylüyor



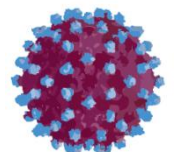
Laboratuvar

- Hemogram; Lökosit 5400 mm^3 , Eritrosit $4,550,000 \text{ mm}^3$, Hb 14,5 g/dl, Htc %43,7, Trombosit $88,000 \text{ mm}^3$
- Sedimentasyon 22/saat
- AST: 31 U/L
- ALT: 22 U/L
- ALP: 211 U/L
- GGT: 36 U/L
- T. Bil: 0,79 mg/dl
- Alb: 4,1 gr/dl
- Glb: 2,5 gr/dl

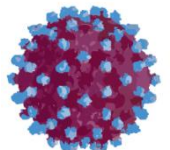


Laboratuvar

- HBsAg (+), HBV DNA (-)
- AFP: 88,24 ng/ml

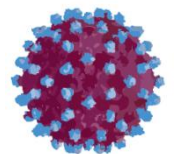


- Karaciğer sol lobu artmış boyutlarda, ondüle konturludur. Parankim ekojenitesi granüler ekopaterndedir. Karaciğer sol lobu keskinliği azalmıştır. İzlenebilen alanlarda belirgin fokal lezyon saptanmamıştır. Bulgular kronik karaciğer parankim hasarı ile uyumludur. Portal ven tromboze olarak izlenmiştir. Hepatik arter dominansi kazanmıştır. Dalak 180 mm. Asit yok.

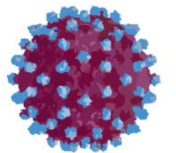


AFP

- 257,35 ng/ml (1,5 ay sonra)



- Kc sağ lobda üçüncü segmentte HCC ile uyumlu görünüm (+). Portal ven invazyonu (+).
- Yarın hepatobiliyer konseye girecek.





Sabrınız için teşekkürler