

HANGİ HASTALAR NASIL TAKİP VE TEDAVİ EDİLMELİ?

DR GÜLE ÇINAR AYDIN
AFYONKARAHİSAR DEVLET HASTANESİ

AKUT HEPATİT B

- ◉ %20 semptomatik
- ◉ %1 akut karaciğer yetmezliği

- ◉ İstirahat
- ◉ Alkol kısıtlaması
- ◉ Dengeli beslenme
- ◉ Narkotik, hipnotik ajanlardan kaçınma

- Antiviral kullanımı, virus yükünün düşürülmesiyle karaciğer yetmezliği tablosunun ilerlemesinin önlenmesi, özellikle de karaciğer nakli yapılamayacak durumlarda morbidite ve mortalitenin azaltılmasında yararlı olabilir.

- Akut karaciğer yetmezliği tablosu gelişen her hasta karaciğer nakline adaydır ve bu açıdan değerlendirilmelidir.
- Akut karaciğer yetmezliği tedavisi yoğun bakım ünitesinde, multidisipliner olarak ve transplantasyona ulaşılabilir bir merkezde yapılmalıdır.

FULMINAN HEPATIT TEDAVISI

- ◉ Sıvı-elektrolit dengesi
- ◉ Kan şekeri kontrolu
- ◉ İdrar çıkışı kontrolu
- ◉ Laktuloz
- ◉ Simetidin
- ◉ Vitamin K 1 mg/gün
- ◉ Sadece kanama varsa TDP
- ◉ Gerekirse antibiyotik
- ◉ Sedatiften kaçınma

- ◉ Lamivudin HBV-DNA'yı azaltıyor.
- ◉ ALT, HBsAg kaybı, HBe serokonversiyon üzerine etkisi yok.
- ◉ Kısa dönemdeki tirozin-metionin-aspartat-aspartat (YMDD) mutasyon oranı düşük
- ◉ Maliyeti düşük
- ◉ Transplantasyona hazırlık aşamasında, yetmezlik sürecine olumlu etki göstermekte; ayrıca hastaların çoğunda nakil gerekmeksizin klinik tabloda hızlı düzelme sağlamaktadır.
- ◉ Erken başlanması önemli

- Tenofovir ve entekavir akut yetmezlikte başarıyla kullanılmıştır.
- Olgu sunumları
- Randomize kontrollü çalışmalar yok
- Özellikle KHB'nin alevlenmesi durumunda kullanımının yararlı olduğu vurgulanmıştır .

- Tedavinin ne kadar süreceđi net değildir.
- AntiHBs serokoversiyonundan sonra en az 3 ay
- HBsAg kaybı olmayan olgularda ise anti-HBe serokonversiyonundan sonra en az 12 ay

KRONİK HEPATİT B

KHB tedavisinde esas amaç serum HBV DNA düzeyini sürekli baskılamak ve saptanabilir değerlerin altında tutmaktır.

- Hastalığın progresyonuyla oluşabilecek siroz, karaciğer yetmezliği ve hepatoselüler kanser gibi komplikasyonları önlemek
- Hastanın yaşam kalitesini ve süresini artırmak

- ◉ Serum ALT düzeylerinin normalleşmesi
- ◉ Karaciğerde nekroinflamasyonun azalması
- ◉ Virus replikasyonunun baskılanması
- ◉ HBV DNA'nın negatifleşmesi
- ◉ HBe Ag Anti Hbe serokonversiyonu ve HBs Ag Anti HBs serokonversiyonu
- ◉ Siroz, karaciğer yetmezliği ve hepatoselüler kanser gelişmesi riskinde azalma
- ◉ Yaşam süresinin artması

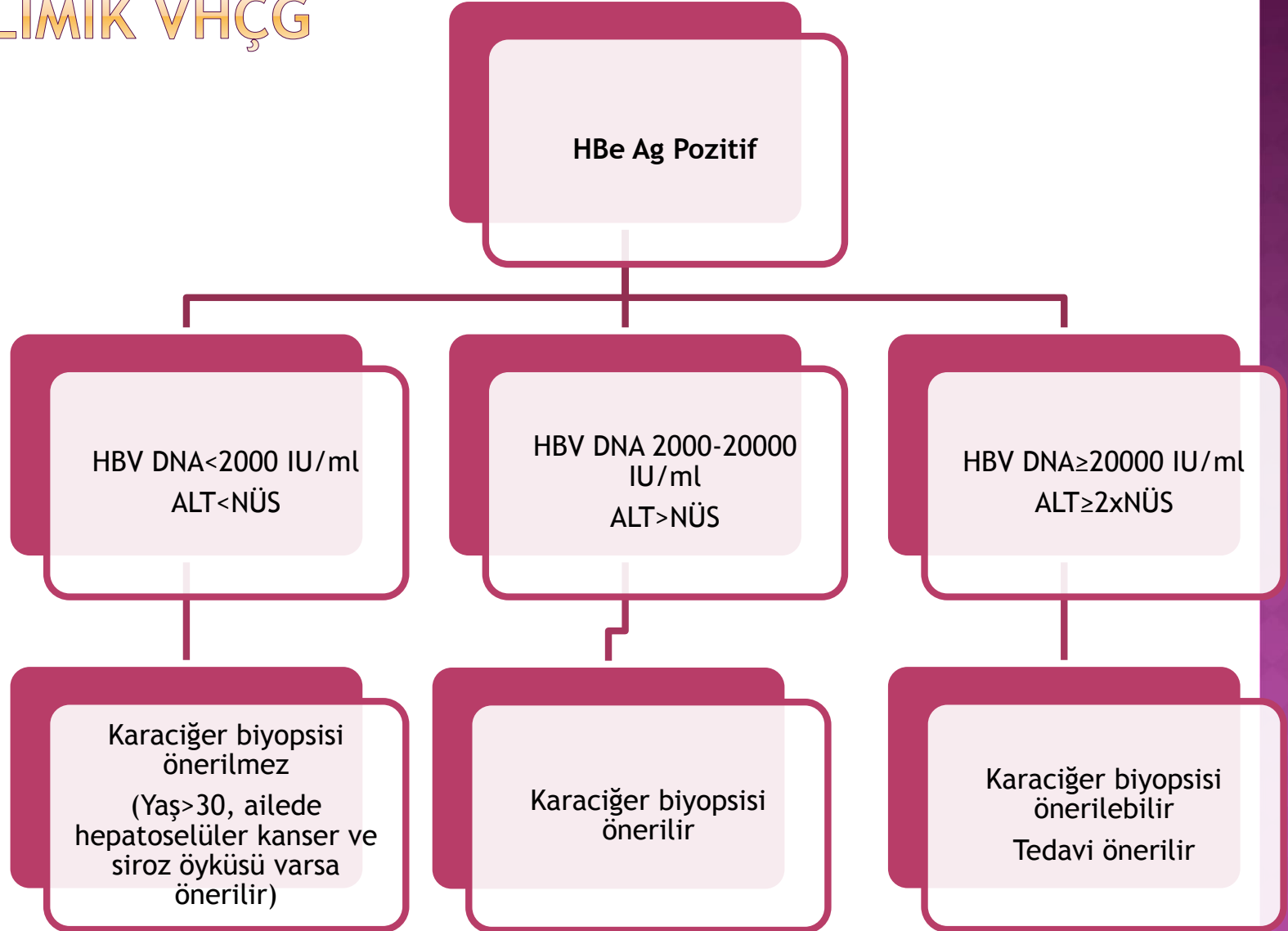
- HBeAg ve anti-HBe durumu belirlenmelidir.
- HBV DNA titreleri, HBeAg negatif hastalarda HBeAg pozitif hastalardan daha düşüktür.
- HBeAg negatif hastalarda uzun süre tedavi gerekeceğinden antiviral ilaçların potensi ve direnç riski HBeAg pozitif hastalardan daha önemlidir.

- En ideal tedavi sonlanım noktası, anti-HBs serokonversiyonlu ve serokonversiyonsuz uzun süreli HBsAg kaybıdır.
- HBV DNA negatifliği ise en çok istenen bir sonraki sonlanım noktasıdır.
- HBeAg-pozitif hastalarda özel olarak bu antijenin kaybolmasının prognozla ilişkili olduğu gösterildiğinden, uzun süreli anti-HBe serokonversiyonu olumlu bir basamaktır.

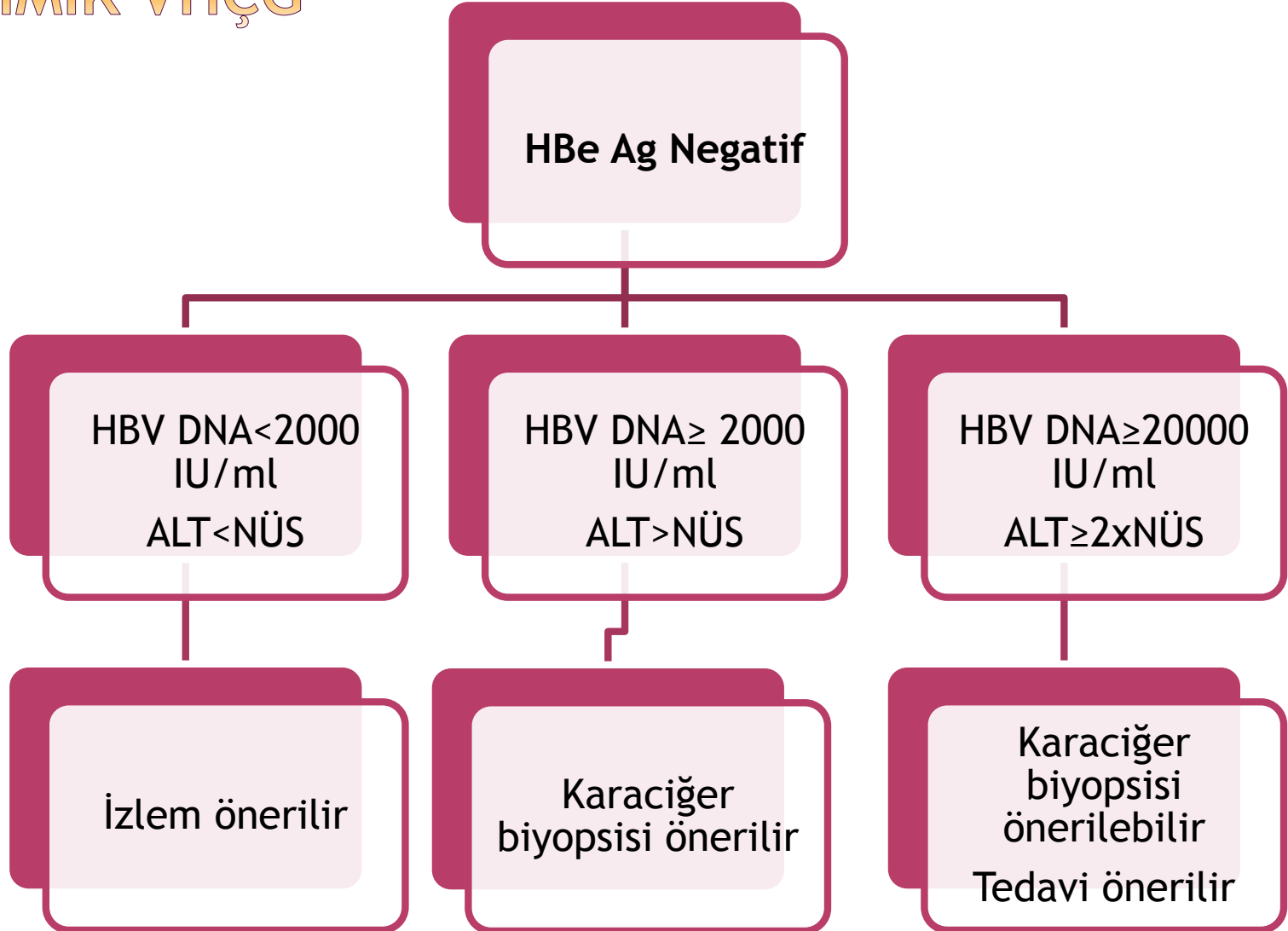
REHBERLER...

	HBe Ag pozitif		HBe Ag Negatif	
	HBV DNA IU/ml	ALT ve Karaciğer biyopsisi	HBV DNA IU/ml	ALT ve Karaciğer biyopsisi
EASL	>2000	> NÜS veya normal ve orta-şiddetli HAİ ve/veya orta düzey fibroz	>2000	> NÜS veya normal ve orta-şiddetli HAİ ve/veya orta düzey fibroz
APASL	≥20 000	≥ 2xNÜS	≥2000	≥ 2xNÜS
AASLD	>20 000	> 2xNÜS veya anlamlı biyopsi	≥20 000	> 2xNÜS veya anlamlı biyopsi
KLİMİK VHÇG	≥20 000	≥ 2xNÜS	≥20 000	≥ 2xNÜS

KLİMİK VHÇĞ



KLİMİK VHÇĞ



- ◉ İmmüntoleran hastalar
Tedavi önerilmez, takip edilmelidir
- ◉ İnaktif taşıyıcılık
Tedavi gerekli değildir
1 yıl süresince ALT ve HBV DNA 3 ay aralıklarla izlenmeli,
tanı doğrulanınca izlem aralıkları açılabilir.
- ◉ KHB alevlenmesi
Yakın takip, gerekirse gecikmeden tedavi
- ◉ Kronik karaciğer hastalığı
HBeAg pozitif/negatif, ALT $\geq 2 \times \text{NÜS}$, HBV DNA ≥ 20.000 IU/ml
ise tedavi verilir

SAĞLIK UYGULAMA TEBLİĞİ

IFN veya peg-IFN

- ALT > 2XNÜS
- HBeAg negatif → HBV DNA $\leq 10^7$ kopya/ml ($10^4 - 10^7$ k/ml)
- HBeAg pozitif → HBV DNA $\leq 10^9$ kopya/ml ($10^4 - 10^9$ k/ml)
- En fazla 48 hafta

Oral antiviraller

- Erişkin yaş; Lamivudin, telbivudin, tenofovir, entekavir
- 16-18 yaş; Lamivudin, tenofovir, entekavir
- Anti-HBs pozitifleştikten sonra en az 12 ay

KRONİK HEPATİT B TEDAVİSİNDE KULLANILAN AJANLAR

İmmünomodulator ajanlar

- Standart interferon- α
- Pegile interferon- α

Nükleozid analogları

- Lamivudin
- Telbivudin
- Entekavir

Nükleotid analogları

- Adefovir dipivoksil
- Tenofovir disoproksil fumarat

TEDAVIDE SEÇİLECEK AJAN

- Hızlı ve kalıcı etki göstermeli
- Genetik bariyeri yüksek olmalı
- Farklı hasta gruplarında güvenle kullanılabilirmeli
- Yan etkileri az olmalı
- Ucuz olmalı

TEDAVI IZLEMİ

◉ **Biyokimyasal yanıt:**

ALT'nin normal değerlere inmesi

Yüksek N: Üst sınırın 0,5-1 katı

Düşük N: Üst sınırın <0,5

Hafif artış: Üst sınırın 1-2 katı

◉ **Virolojik Yanıt:**

Serum HBV-DNA'nın tespit edilemez düzeye inmesi (PCR, antiviraller için)

AntiHBe serokonversiyonu

Karaciğerde histopatolojik düzelme

Fibrozda artış olmadan nekroinflamasyonun ≥ 2 azalması

◉ **Sürdürülebilir virolojik yanıt:**

Tedavi sonlanmasından sonra 6-12 ay (EASL 2012) serum HBV-DNA <2,000 IU/ml (10^4 kopya/ml) ve HBeAg serokonversiyonu

◉ **Tam yanıt:**

Sürdürülebilir virolojik yanıt ile birlikte HBsAg seroklirensi

TEDAVI IZLEMİ

- ◉ **Biyokimyasal kırılma:**
ALT'nin N seyredirken, N'in üst değerinden yükselmesi
- ◉ **Primer yanıtızsızlık:**
Uyumlu bir hastada tedavinin 12.haftasında HBV DNA seviyesinde $<1\log\text{IU/mL}$ azalma (IFN; belirsiz;EASL)
- ◉ **Viral kırılma(breakthrough):**
Serum -seviyesinin elde edilen düzeyden $>1\log\text{IU/ml}$ artışı
- ◉ **Sekonder yanıtızsızlık:**
Uyumlu bir hastada virolojik kırılma
- ◉ **Klinik kırılma(breakthrough):**
ALT seviyesinde artış veya histopatolojik kötüleşme ile olan virolojik kırılma
- ◉ **Hepatik alevlenme:**
Serum ALT seviyesinin ≥ 5 kat artışı (üst N'den)AASLD:10 kat veya bazalin iki katı
- ◉ **Hepatik dekompanseasyon:**
Serum bilirubin ve PTZ süresinde artışla birlikte kc fonksiyon bozukluğu veya asit gibi komplikasyon oluşmu
- ◉ **Virolojik sekme:**
Serum HBV DNA seviyesinin yanıt elde edildikten sonra tedavi öncesi değerlerine çıkması veya $>20000\text{ IU/mL}$ artışı

PEGİLE İNTERFERON

- PegIFN, yüksek etkinliği ve kullanım süresinin sınırlı olması nedeniyle standard interferonların yerini almıştır.
- Yanıt hızlarının yüksek olmasına karşın, uzun süreli izlemde relaps hızlarının yüksek olduğu saptanmıştır.
- HBV DNA 2000-20 000 IU/ml olan ve ALT düzeyi >2XNÜS veya karaciğer biyopsisinde orta derecede inflamasyon ve fibrozu olan genç hastalarda önerilmektedir.
- Peg-IFN için uzun dönem yanıtı öngörmede kantitatif HBsAg düzeyleri HBV-DNA'dan daha uygun bir belirteç olarak görünmektedir.
- Tedavi süresi belli
- Direnç yok
- Daha yüksek HBeAg kaybı
- Daha yüksek HBsAg kaybı
- Uzun süreli etki
- SC kullanım
- Yan etki sıklığı
- Siroz, gebelik, otoimmun hastalık, akut hepatit B, kontrolsüz ciddi depresyonu olanlar, psikoz, ciddi akciğer ve kalp hastalığı olanlar ve immunosupresif tedavi veya kemoterapi alanlarda kullanılmamalı

YAN ETKİLERİ...

- ◉ Grip benzeri belirtiler, yorgunluk, baş ağrısı, ateş, kas ağrısı, iştahsızlık, ishal, bulantı, kusma, kilo kaybı
- ◉ Nötropeni, trombositopeni
- ◉ Anksiyete, depresyon ve intihar düşüncesi
- ◉ Konsantrasyon bozukluğu, deliryum, uyku bozuklukları, konvülziyon
- ◉ Otoantikör gelişmesi, hipertiroidi, hipotiroidi, liken planus, diabet, hemolitik anemi
- ◉ Enjeksiyon bölgesinde lokal reaksiyon, kulak çınlaması, retinal hemoraji
- ◉ Bakteriyel infeksiyonlara artmış duyarlılık
- ◉ Proteinüri, nefrotik sendrom, kardiyak aritmi, kalp yetmezliği

NÜKLEOZ(T)İD ANALOGLARI

- ◉ Oral kullanım
- ◉ Yan etki az
- ◉ Daha hızlı etki

- ◉ Uzun süreli kullanım gerekliliđi
- ◉ Uzun süreli kullanımda yan etki
- ◉ İlaç direnç potansiyeli

	Biyokimyasal testler	Serum kreatinin seviyesi	HBV DNA	HBeAg, Anti-HBe	HBsAg
Tedavi süresince	12 haftada bir	12 haftada bir	12-24 haftada bir	24 haftada bir	6 -12 ayda bir

DIRENÇ TESTLERİ NE ZAMAN YAPILMALI?

Tedavi öncesi;

Mevcut rehberlerde önerilmiyor

Antiviral tedavi alan bir hastadan kazanılmadıkça

Hepatik dekompensasyonu olanlarda yapılabilir

Tedavi süresince;

Virolojik kırılma olmadan önerilmez

HBV-DNA ile izlem

Virolojik Kırılma Olduğunda;

HBV DNA'da $\geq 1\log_{10}$ artış olduğunda

ÖNCE HASTA UYUMUNU GÖZDEN GEÇİRMEK GEREKİR

LAMIVUDIN

- ◉ Düşük genetik bariyeri nedeniyle kolay direnç gelişmektedir.
- ◉ Direnç saptanan hastalarda karaciğerin histolojik iyileşmesi durmakta ve alevlenmeler görülebilmektedir.
- ◉ Kısa süreli kullanımda LAM ile yüksek bir yanıt hızı elde edilirken, uzun dönemde Tirozin-Metionin-Aspartat-Aspartat (YMDD) mutasyonuna bağlı olarak biyokimyasal ve virolojik alevlenme gelişebilmektedir.

ADEFOVIR

- ◉ Etkinliđi yavař
- ◉ Genetik bariyeri dűřűk
- ◉ Nefrotoksisite potansiyeli yűksek
- ◉ Maliyeti yűksek

TELBIVUDIN

- ◉ Gebe (kategori B) ve viral yükü düşük olan naif hastalarda ilk tedavi aşamasında tercih edilebilir.
- ◉ 3-6 aylık takiplerle direnç açısından izlenmesi gerekir.
- ◉ Glomerüler filtrasyon hızını yükseltme özelliğinden dolayı kronik böbrek hastalığında ideal tedavi seçeneği gibi durmaktadır.

ENTEKAVİR

- ◉ Genetik bariyerinin yüksek olması nedeniyle daha güçlü HBV DNA baskılaması sağlamaktadır.
- ◉ ETV ile yapılan birçok çalışmalarda HBeAg-negatif ve HBeAg-pozitif hastalarda genotipik direnç hızlarının düşük olduğu görülmektedir.
- ◉ LAM ile aynı direnç profiline sahip olduğundan LAM direnci olan hastalarda kullanılmaması daha uygundur.

TENOFOVIR

- Yapısal olarak adefovire benzeyen bir nükleotid analogudur.
- Genetik bariyeri yüksek
- Kategori B olması nedeniyle gebelerde tercih edilmesi önerilmektedir.

KOMBINASYON TEDAVISI

- ◉ Mevcut rehberler rutin olarak önermemektedir.
- ◉ İlaç direnci karaciğer yetmezliğini ağırlaştırırsa
- ◉ Dekompansé siroz
- ◉ Karaciğer nakli sonrası
- ◉ Hasta temelli yaklaşım

TEDAVI BAŞARISIZLIĞI

- ◉ Tedaviye uyum yetersizliği
- ◉ Metabolik nedenlere bağlı ilaç etkinsizliği
- ◉ Dirençli HBV varyantlarının seçimi- mutasyonlar
- ◉ Prekor-kor mutasyonları
- ◉ Tedaviyle indüklenen mutasyonlar
- ◉ cccDNA persistansı

SIROZLU HASTALARDA TEDAVI

- ◉ HBV-DNA pozitif olması yeterli
- ◉ Tenofovir veya entekavir
- ◉ Tedavi sürekli olmalıdır.
- ◉ IFN hepatit alevlenmesine yol açabilir.
- ◉ Dekompanse sirozlarda transplantasyon

HCV- HBV KOİNFEKTE HASTALAR

- ◉ HBV ve HCV aynı hepatosit içinde çoğalır ve interferans görülmez.
- ◉ Hastaların çoğunda HBV DNA düzeyleri düşük veya tespit edilemez.
- ◉ Karaciğer hastalığı HCV ile ilişkilidir.
- ◉ Bundan dolayı bu hastalara sadece HCV tedavisi uygulanmalıdır.
- ◉ HCV için tedavi gören hastalarda HBV reaktivasyonu riski olduğundan yakın izlem yapılmalıdır.
- ◉ HBV reaktivasyonu görüldüğünde oral antiviral ilaçlarla tedavi edilmelidir.

HIV-HBV

CD4 >500/ μ l veya HAART endikasyonu olmayan hastalar

CD4 <500/ μ l veya semptomatik HIV veya siroz

HBV tedavisi gerekli ise

HBV tedavisi gerekli değilse

Lamivudin deneyimli

Lamivudin naif

a) Erken HAART
TDF + TC/3TC
b) Eğer genotip A,
yüksek ALT,
düşük HBV DNA
PEG-IFN

Yakın Takip

HAART'a NRTI olarak TDF ekle
veya TDF'ye değiştir

HAART
TDF
+
3TC veya FTC

- Gereksiz tedavi uygulamaktan kaçınmalı
- Antiviraller akılcı kullanılmalı
- Potent ve genotipik direnç oranı az olan antiviraller tercih edilmeli

- ◉ Mevcut antiviraller hastaya özel kararlarla başlanmalı
- ◉ Tedavi altında da izlem yapılmalı
- ◉ Özel hasta grupları deneyimli hekimlerce çok yönlü düşünülerek izlenmeli

TEŐEKKÜR EDERİM...