

Hepatit B Tedavisi Alan Hastada Yan Etkiler

Uzm. Dr. Burcu Uysal

Ahi Evran Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

**Kırşehir
2017**



Giriş

- Kronik Hepatit B (KHB) tedavisinde temel amaç hastalığın
 - siroz,
 - dekompanse siroz,
 - ileri evre karaciğer hastalığı,
 - hepatosellüler kanser (HSK) ve
 - ölüme ilerlemesini önleyerek yaşam süresini uzatmak ve yaşam kalitesini iyileştirmektir



Tedavi

- İmmünmodölatör ilaçlar
 - standart ve pegile interferonlar
- Viral polimeraz inhibitörleri
 - nükleozid analogları
 - lamivudin
 - telbuvudin
 - **entekavir**
 - nükleotid analogları
 - adefovir
 - **tenofovir**



Yan etkiler

- Antiviraller polimeraz zinciri üzerine etki eder ve replikasyonu baskırlar
- Yüksek dozlarda insan kaynaklı polimeraz üzerine de etki edip mitokondri hasarı yapabilirler
 - Nöropati, myopati, pankreatit, böbrek yetmezliđi
 - Halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık, bulantı ve kusma gibi yan etkiler de yapabilir

İlaç/doz	Potansiyel Yan Etki	Tedavi izlem	Gebelik Kategorisi
Pegil-IFN alfa 2a: 185 mcg/hafta Pegil-IFN alfa2b: 1.5 mcg/kg/hafta	Grip benzeri tablo: Ateş,miyalji Halsizlik, iştahsızlık, kaşıntı, saç dökülmesi Psikolojik bozukluk Nötropeni, trombositopeni Tiroid bozuklukları, Otoimmün hastalıklar	Her kontrolde Sıkı gözlem ve değerlendirme Hemogram :aylık Tiroid fonk: 3 ay	C
Lamivudin 100 mg /gün	Laktik asidoz Pankreatit	Semptom varsa amilaz, klinik bulgu varsa laktik asit düzeyi	C
Telbivudin 600 mg/gün	Kreatin kinaz seviyelerinde yükselme Miyopati Periferik nöropati Laktik asidoz	Semptom varsa CK Klinik değerlendirme klinik bulgu varsa laktik asit düzeyi	B

İlaç/doz	Potansiyel Yan Etki	Tedavi izlem	Gebelik Kategorisi
Entekavir 0.5 mg/gün	Laktik asidoz	Klinik bulgu varsa laktik asit düzeyi	C
Adefovir 10 mg/gün	Akut renal yetmezlik Fanconi sendromu Nefrojenik diabetes insipidus Laktik asidoz	Başlangıçta kreatinin klirensi Takipte kreatin klirensi, serum fosfat, idrar glukoz ve protein Osteoporoz riskli hastada başlangıç ve tedavide kemik dansitometre Klinik bulgu varsa laktik asit	C
Tenofovir 300 mg/gün	Nefropati Fanconi sendromu Osteomalazi Laktik asidoz	Başlangıçta kreatinin klirensi Takipte kreatin klirensi, serum fosfat, idrar glukoz ve protein Osteoporoz riskli hastada başlangıç ve tedavide kemik dansitometre Klinik bulgu varsa laktik asit düzeyi	B

Yan etkiler

- Nükleozid/nükleotid analogları (NA) böbreklerden atılır
- Kreatinin klirensi <50 ml/dk olan hastalarda doz ayarlaması önerilir
- Tedaviden önce serum kreatinin seviyeleri ve kreatinin klirensi mutlaka bakılmalıdır

Böbrek fonksiyon bozukluğu için risk faktörleri:

- Dekompanse siroz,
- Kreatinin klirensi <60 ml/dk olması,
- Kontrolsüz hipertansiyon,
- Proteinüri,
- Kontrolsüz diyabet,
- Aktif glomerulonefrit,
- Eşlik eden nefrotoksik ilaç kullanımı ve
- Solid organ nakli

Böbrek fonksiyonlarının takibi

- Tedavinin ilk yılı boyunca her üç ayda,
 - Bozulma yoksa daha sonra altı ayda bir
- Böbrek fonksiyon bozukluğu için düşük riskli hastalar:
 - ilk üç ay ayda bir, bir yıla kadar üç ayda bir, sonra altı ayda bir takip edilmelidir
- Kreatinin klirensi <60 ml/dk olan veya serum fosfat seviyeleri <2 mg/dl olan yüksek riskli hastalar ise daha yakın takip edilmelidir



Yan etkiler/Tenofovir

- Tenofovire baęlı nadir görölen bir diğer yan etki de kemik mineral dansitesinde azalma
- Ancak bu toksisitenin orta veya uzun vadede klinik açıdan önemli olup olmadığı tartışmalıdır
- Mevcut bilgiler tenofovirin; yaşı, bazal böbrek fonksiyonu veya klasik risk faktörlerinin varlığında, düşük molekül ağırlıklı proteinlerin, fosfatın, ürik asidin veya glukozun idrarda atılmasına neden olabileceğini desteklemektedir.



Yan etkiler/Tenofovir

- Serum kreatinin, kreatinin klirensi ve serum fosfat düzeyleri ile takip edilmelidir
- Kemik dansitometrisi
 - 6-12 ay aralarla

*Karakoç A. Kemik Mineral Yoğunluğunun Değerlendirilmesi.
Metabolik Kemik Hastalıkları 2013: 67-69.*



Kronik karaciğer hastalığı olan kişilerde osteoporoz tedavisi

- İlk uygulanması gereken risk faktörlerinin modifikasyonu
 - alkol ve sigaranın bırakılması ile fiziksel aktivitenin arttırılması
- Yeterli protein ve kalori almaları açısından nütrisyonel destek sağlanması
- Vitamin D ve kalsiyum desteği
- Diğer farmakoterapi yaklaşımları arasında, bifosfonatlar en sık kullanılan ajanlardır



Yan etkiler/Entekavir

- Bař ağrısı
- Artralji
- İshal
- Uykusuzluk
- Laktik asidoz
- Yorgunluk
- Hiperlipidemik akut pankreatit



Chang TT, et al. Entecavir treatment for up to 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B.

Hepatology 2010;51:422-30.

Yan etkiler/Entekavir

- Ayrıca yakın zamanda
 - periferik polinöropati,
 - trombositopeni ve
 - miyopati gibi yan etkiler de bildirilmiştir

Song JH, et al. Korean J Gastroenterol. 2016 Apr 25;67(4):216-219.
Fan X, et al. Medicine (Baltimore). 2016 Mar;95(12).
Yuan K, et al. Muscle Nerve. 2014,49(4):610-4.



Yan etkiler/Entekavir

- Tedavi sırasında alanin aminotransferaz, lipaz, amilaz ve total bilirubin düzeylerinde yükselme olabilir
- Bu nedenle takipte bu testlere ek olarak CK seviyeleri, kan lipid düzeyleri, klinik şüphe varlığında laktik asit düzeyi de bakılmalıdır.

Takip

Tenofovir

- Serum: (3-6 ay)
 - Üre/kr
 - Fosfat
 - Kalsiyum
 - 25 OH D3
 - PTH
 - Ürik asit
- İdrar: (1-3-6 ay)
 - Kreatinin klirensi
 - Fosfat
 - Protein
 - Glukoz

Entekavir

- Serum: (3-6 ay)
 - Üre/kr
 - ALT
 - Bil
 - Amilaz/lipaz
 - CK
 - Plt
 - TG

 VHÇG DEXA (6-12 ay)

 KLİMİK (6-12 ay)
TIBBİ KLİNİK MİKROBİYOLUJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ

OLGU 1



OLGU 1

- 40 Y Erkek
- HBsAg , HBeAg pozitif
- HBV DNA $>10^8$ IU/ml
- KC biyopsisi (13.05.2010)
 - HAI: 4/18
 - Evre: 2-3/6

OLGU 1

- 13.05.2010 tarihinde tenofovir 245 mg/gün
- 18.09.2015
 - BUN/Cr: 15,5/0,78 mg/dl
 - GFR: 108 ml/dk
 - ALT:45 u/L
 - HBV DNA negatif

OLGU 1

- 18.5.2016
 - DEXA : sol femur
 - Z skor: -1,4 ve -1,5
 - T skor : -1,9 ve -1,7
 - DEXA: lumbal
 - Z skor: -2,4
 - T skor: -2,5

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tanımlarına göre

- Normal
 - Osteopeni
 - Osteoporoz
 - Ciddi osteoporoz
- Z skoru Ölçümü
 - 1 ve üzerinde
 - 1 ve -2.5
 - 2,5 veya altı
 - 2,5 veya altı ve kırık olması

OLGU 1

- 25 OH vit D3: 20,1 mikrog/L (20-120)
- BUN/Cr: 16/0,86 mg/dl
- HBV DNA 2,08x10 IU/ml
- ALT : 28 mg /dl
- HBeAg pozitif

OLGU 1

- Tenofovire baėlı osteoporoz nedeniyle entekavir 1 mg/gün tedavisine geçildi.

OLGU 2



OLGU 2

- 44 y Erkek
- 20 yıldır KHB nedeniyle takipte
- 5 yıldır entecavir 0,5 mg /gün
- HBV DNA $<1 \times 10^2$ kopya/ml



OLGU 2

- Şikayet: 3 ay önce başlayan miyalji ve alt ekstremitelere artan güçsüzlük
- Merdiven çıkarken ve oturup kalkarken zorlanma
- Yutma güçlüğü ve nefes darlığı yok
- Ailede kas hastalığı öyküsü yok

OLGU 2

- Laboratuvar :
 - CK: 6281 IU/L (26-200)
- 1 ay takip sonrası
 - CK: 9135 IU/L
 - Entekavir kesilmiş

OLGU 2

- FM:
 - Vital bulgular normal
 - Proksimal kaslarda kas gücü 4/5
 - DTR ve duyu testleri normal

OLGU 2

- Entekavir kesildikten 5 gün sonra
 - CK: 6809,2 IU/L
- CK: 2924 IU/L
- LDH:320 IU/L (100-250)
- CRP ve ESR normal
- AST/ALT: 174/106 IU/L
- HBV DNA $<1 \times 10^2$ kopya/ml

OLGU 2

- Otoimmün markerlar negatif
 - ANA
 - Anti-ENA
 - AMA
 - ASMA
 - Anti-Jo1
 - RF

OLGU 2

- EMG:
 - proksimal ekstremitelere miyopatik patern
- MR:
 - Her iki uylukta subkutanöz doku ve kaslarda T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens görünüm
 - Kas inflamasyonu ve ödem

OLGU 2

- Biyopsi: (sağ vastus lateralis)
 - Kas liflerinde atrofi, nekroz, dejenerasyon ve endomisyal inflamasyon
 - İmmunofloresan boyamada HBsAg ve HBcAg (-)

OLGU 2

- 4 hafta sonra
 - CK: 675 IU/L
 - Klinik semptomlarda düzelme
 - Kas gücü 5/5
 - HBV DNA $1,1 \times 10^8$ kopya/ml
 - Lamivudin 100 mg/gün + Adefovir 10 mg/gün

TEŞEKKÜRLER

