

Kronik Hepatit B'li Hastanın Güncel Tedavisi

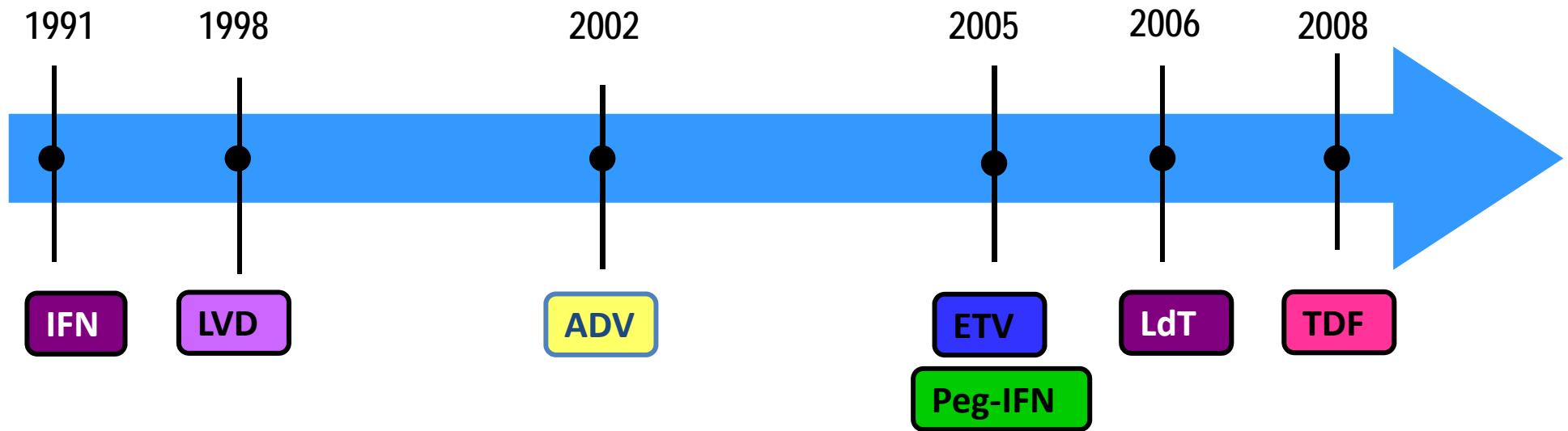
Prof. Dr. Reşat Özaras
İstanbul Üniversitesi,
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Enfeksiyon AD.
rozaras@yahoo.com

Genel Bakış

HBV Enfeksiyonunda Neredeyiz?

- Eradikasyon hedef değil
- Replikasyon kontrol altına alınabilir; ilişkili komplikasyonlar azalır
 - siroz
 - dekompensasyon
 - hepatoselüler kanser

KHB ve İlaçlar



Genel Bakış

HBV Enfeksiyonunda Neredeyiz?

- Son dekadda tedavi seçenekleri artmıştır
 - Oral antiviral=dekompanse hastada tedavi
 - IFN yanıtızsız hastada tedavi
 - IFN' la yan etki gelişen hastada tedavi...
- Yeni seçenekler, yeni sorular, yeni sorunlar...

Hastalığın İlerlemesini Kolaylaştıran Faktörler

- Viral
 - HBeAg pozitifliğinin devam etmesi
 - HBV DNA düzeylerinin yüksek seyretmesi
 - HBV genotip C (>genotip B)
 - Kor promoter mutasyonları*

Hastalığın İlerlemesini Kolaylaştıran Faktörler

- Konak
 - Erkek cinsiyet
 - İleri yaş
 - Tekrarlayan ALT alevlenmeleri
 - Hep yüksek ALT düzeyleri
 - Siroz*
 - Diabet*

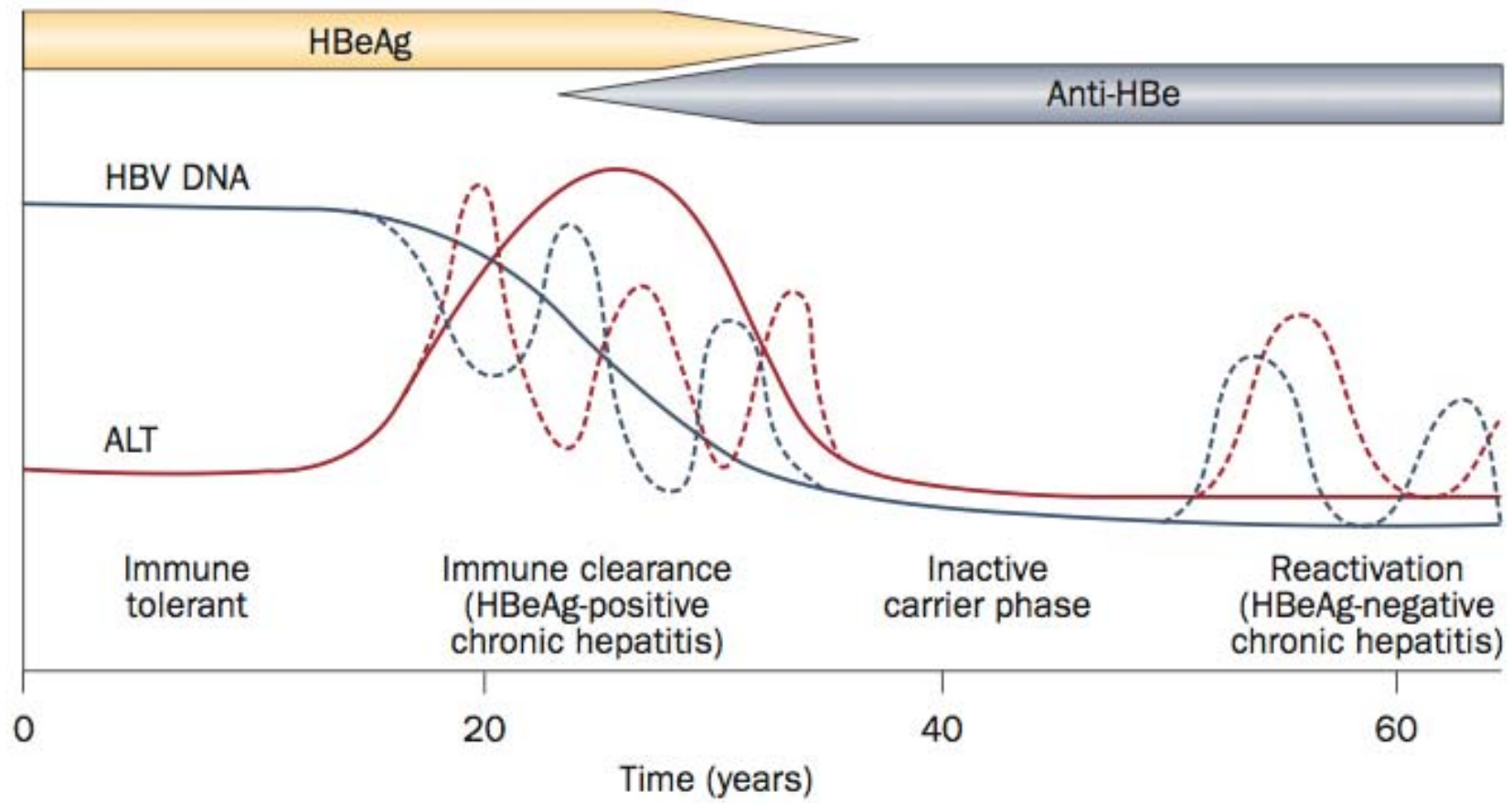
Hastalığın İlerlemesini Kolaylaştıran Faktörler

- Çevresel
 - Yoğun alkol alımı
 - Sigara içme*
 - Aflatoksin*
 - HCV, HDV ya da HIV ko-infeksiyonu

Mevcut Tedaviler ve Sorunlar

- Tanı
- Tedavi
- İzlem

- 29/K
- HBsAg (+), HBeAg(-)
- ALT 38 U/L
- HBV-DNA (-)



HBV' de Tanı Sorunu
Kimi Tedavi Edelim?

HBeAg (-)

Taşıyıcı

KHB

HBV-DNA <2000 U/mL

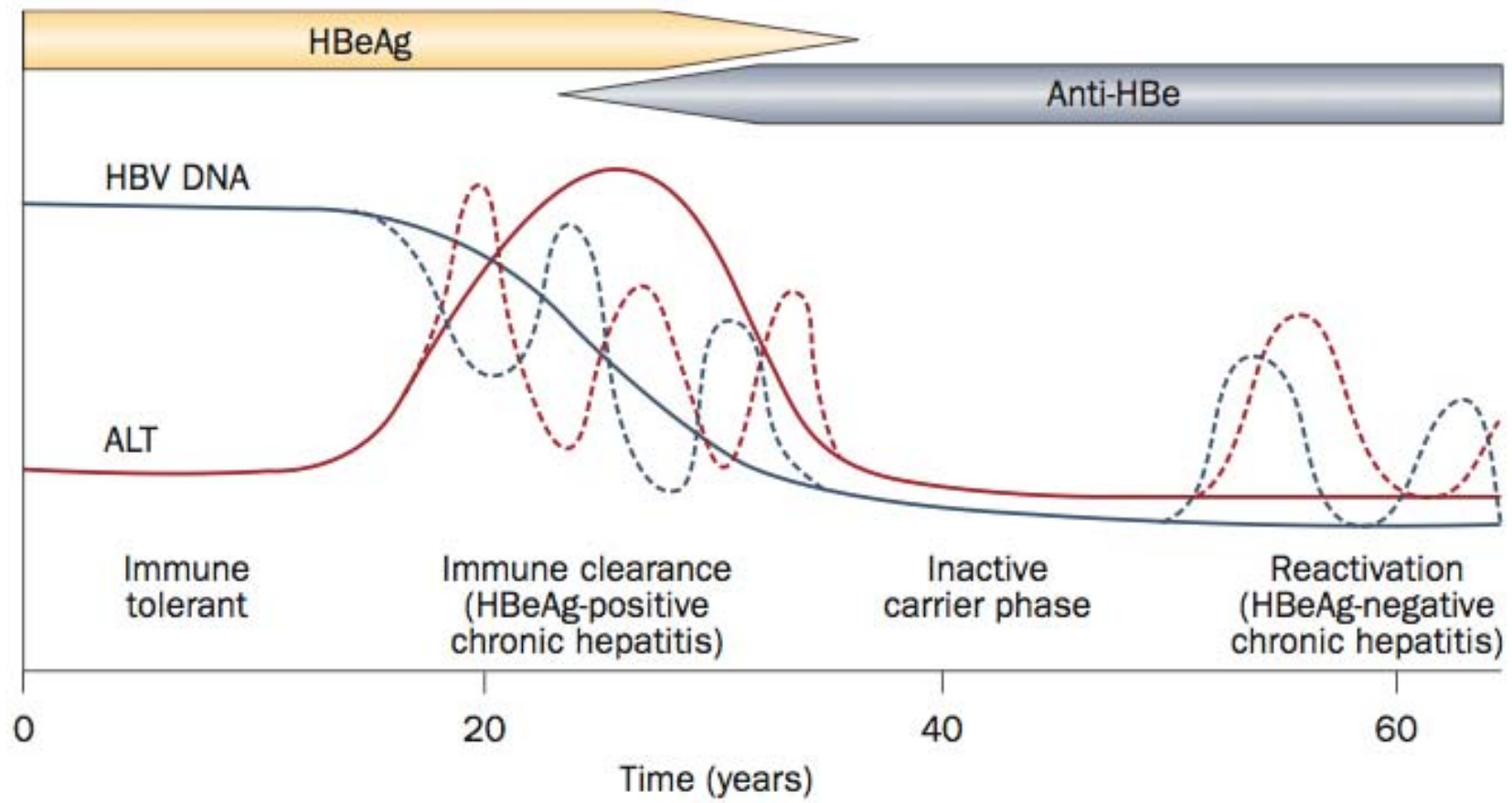
HBV-DNA >2000 U/mL

ALT Normal

ALT Normal ya da Yüksek

- İnaktif taşıyıcı-kronik hepatit ayırımı (özellikle ayırdedilemeyen olgularda) biyopsi ile yapılmalıdır.

- 19/E
- HBsAg (+), HBeAg(+)
- ALT 68 U/L
- HBV-DNA >110 000 000 IU/mL
- Biyopsi(Ishak): HAI:2, fibrozis:0-1

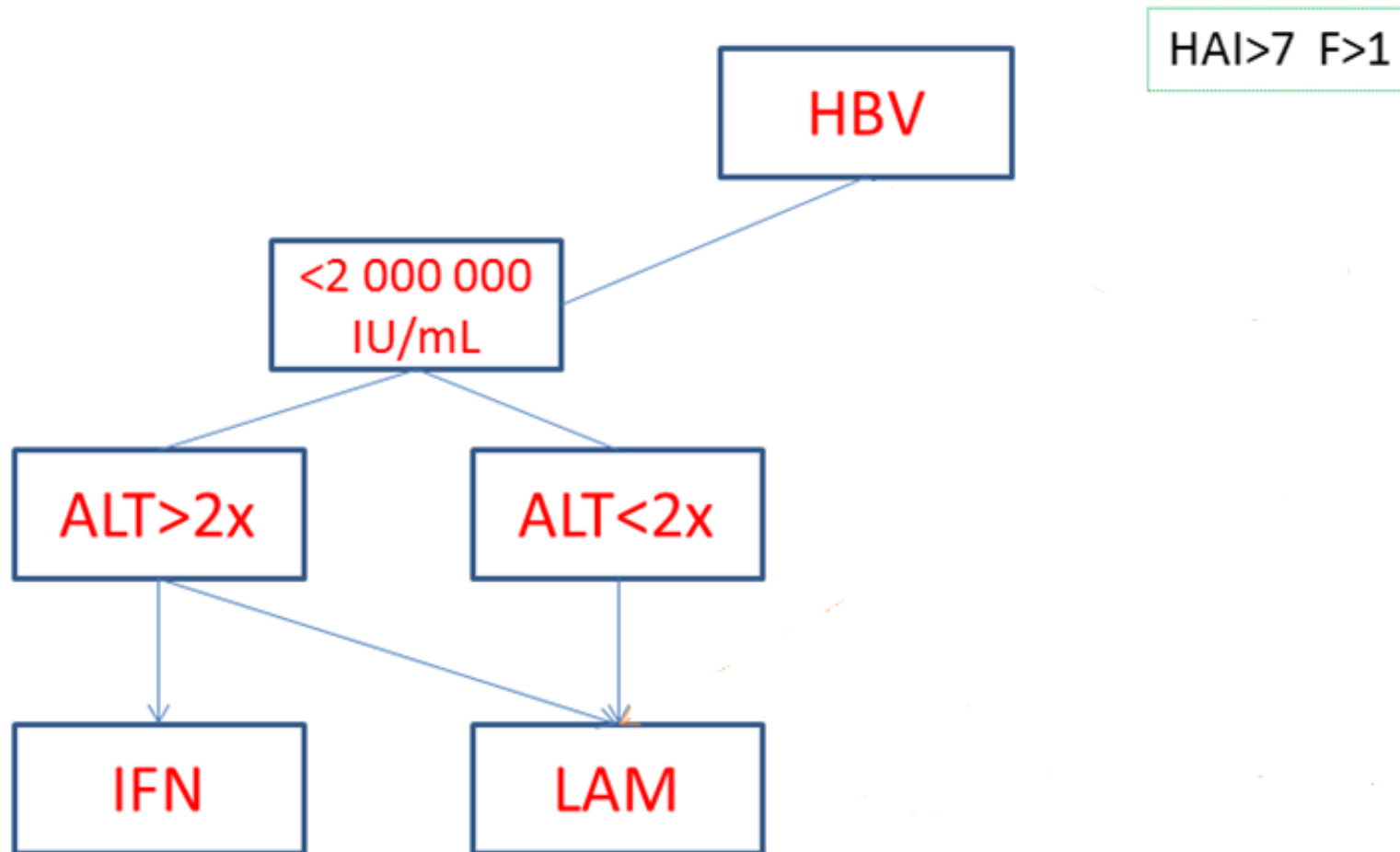


- Immün toleran hasta grubunda (hafif) ALT yüksekliği olabilir.
- Ayırdedilemeyen olgulara biyopsi yapılmalıdır.

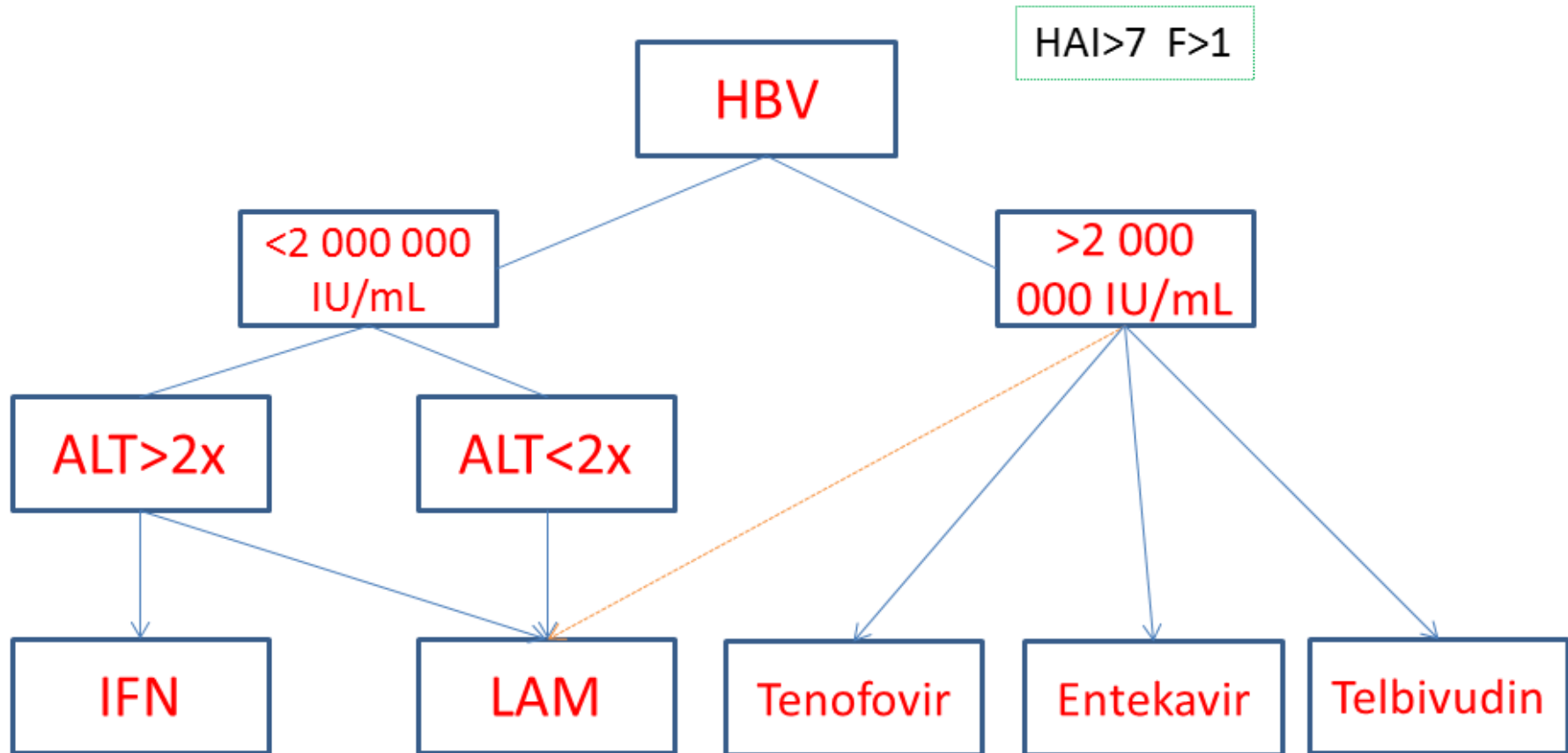
HBV' de Tedavi

- Ne ile?
- Ne Kadar Süreyle?

SGK Algoritması



SGK Algoritması



IFN

- HBeAg (+)
- Düşük viral yük
- ALT yüksek
- D dışı genotip

Oral antiviraller

- Dekompanse sirozlular
- HBeAg (+) ve (-) KHB

Süre Ne Kadar Olmalıdır?

- IFN: 1 yıl

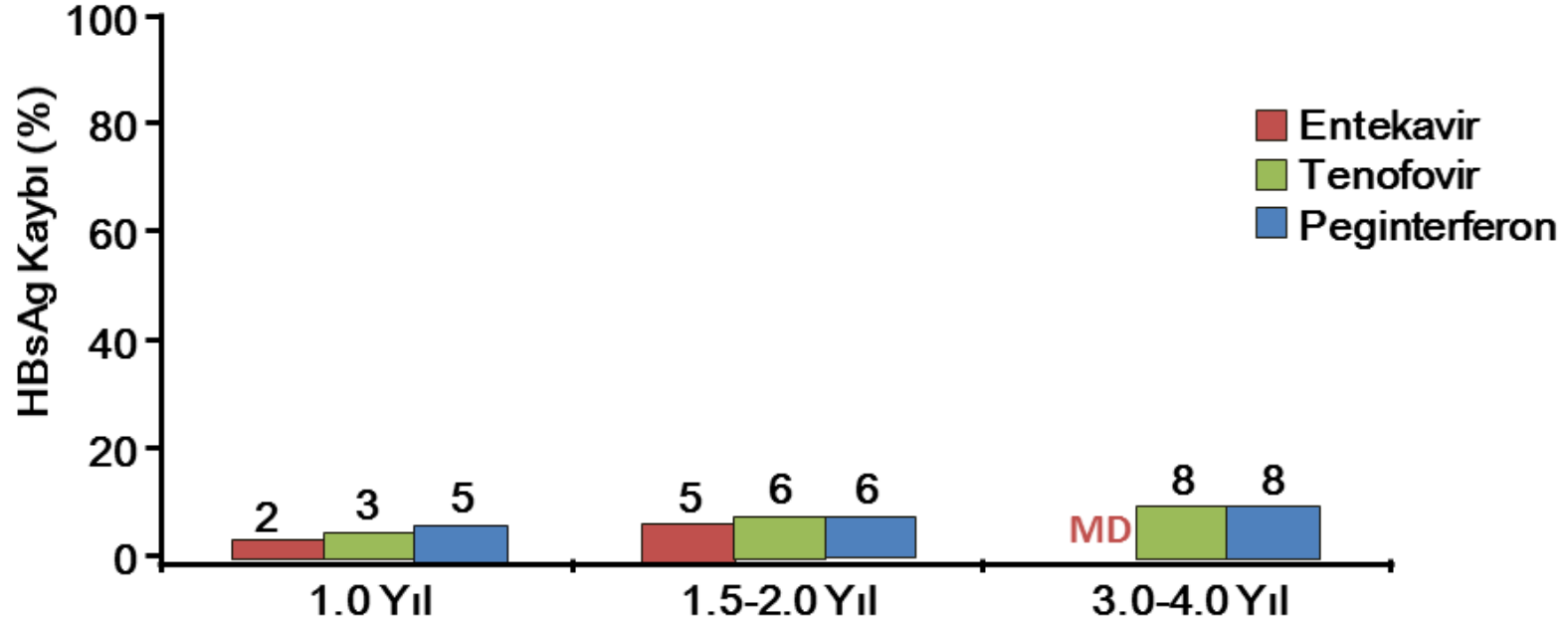
Süre-Oral Antiviraller

- Sirotikler: Ömür boyu
- HBeAg (+): e serokonversiyonu, sonra 1 yıl daha
- HBeAg(-): HBsAg kaybolana kadar!

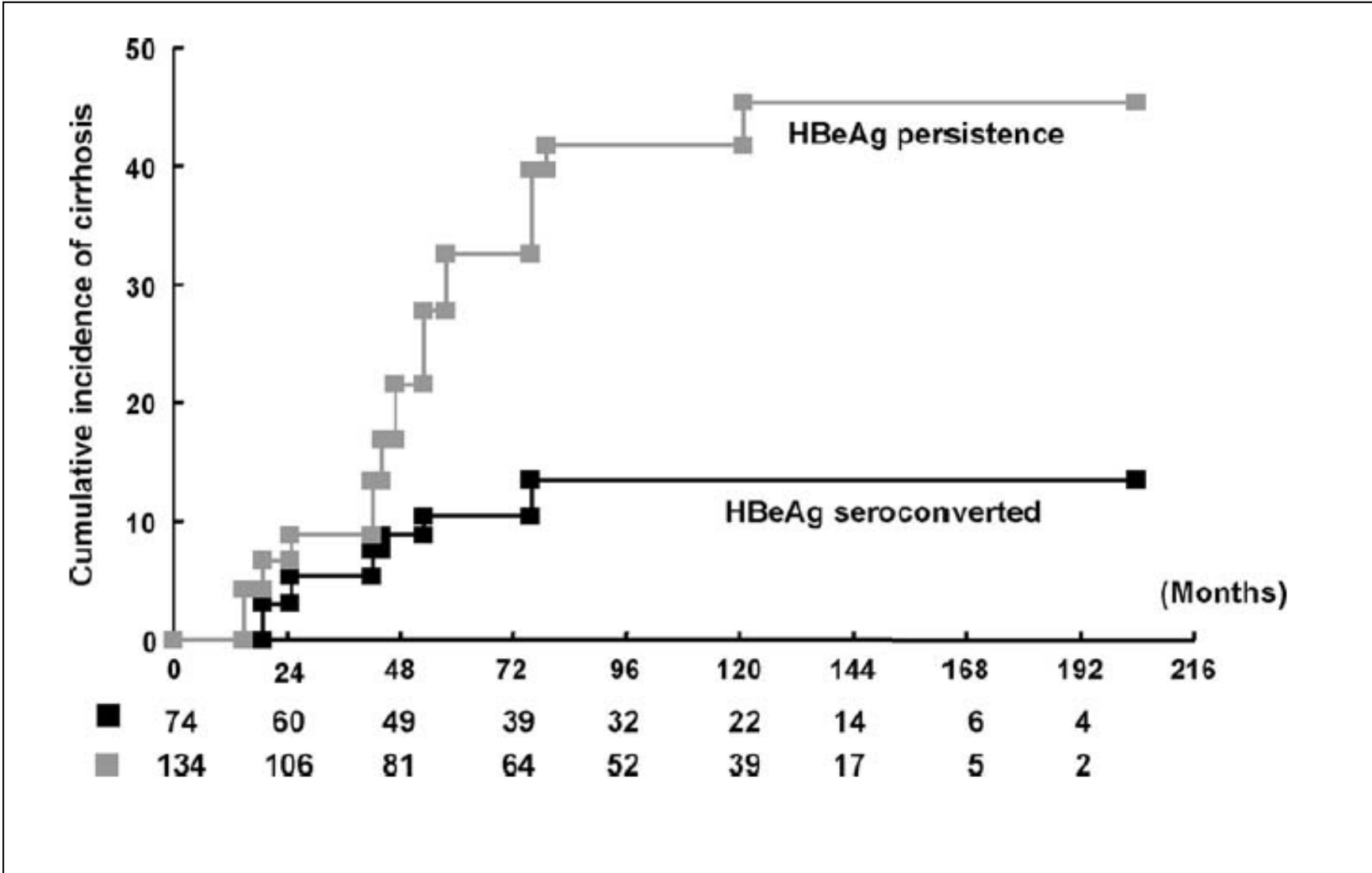
HBV Tedavisinde İzlem Ne İle Olmalıdır? Tedavi Başarısı Ne ile Ölçülmelidir?

- HBV-DNA
- ALT
- Biyopsi sonuçları (Enflamasyon, fibroz)
- HBeAg kaybı ve anti-HBe oluşumu (HBeAg pozitifler için)
- HBsAg kaybı

HBeAg pozitif hastalarda HBsAg kaybı



Chang TT, et al. N Engl J Med. 2006;354:1001-1010. Marcellin P, et al. N Engl J Med. 2008;359:2442-2455. Buster EH, et al. Gastroenterology. 2008;135:459-467. Gish R, et al. Gastroenterology. 2007;133:1437-1444. Heathcote J. AASLD 2008. Abstract 158. Heathcote J, et al. AASLD 2009. Abstract 483. Janssen HL, et al. Lancet. 2005;365:123-129.



- DNA' da etkili düşüş+yüksekse ve başka nedeni yoksa ALT' nin normalleşmesi+Pozitif ise HBeAg' nin negatifleşmesi ve anti-HBe oluşumu

izlem

6. ayda negatiflik sağlanamamışsa LAM tedavisi başarısız demektir, tedavinin yeniden dñzenlenmesi gerekir.

Lamivudin ile 24. haftada gelecekteki direnci kestirmek

Table 4 The proportions of patients with YMDD mutations on follow-up based on HBV DNA levels after 6 months of lamivudine therapy

HBV DNA levels at 6 months (copies/mL)	Proportions of viral mutations on follow-up, % (n)	<i>P</i>
≤200	8.3 (12)	0.001
>200	59.9 (147)	
≤1000	13.0 (23)	<0.001
>1000	63.2 (136)	
≤10 000	31.7 (41)	<0.001
>10 000	64.4 (118)	

n, total number of observed patients in at various HBV DNA levels.

Telbivudin ile 24. haftada gelecekteki direnci kestirmek

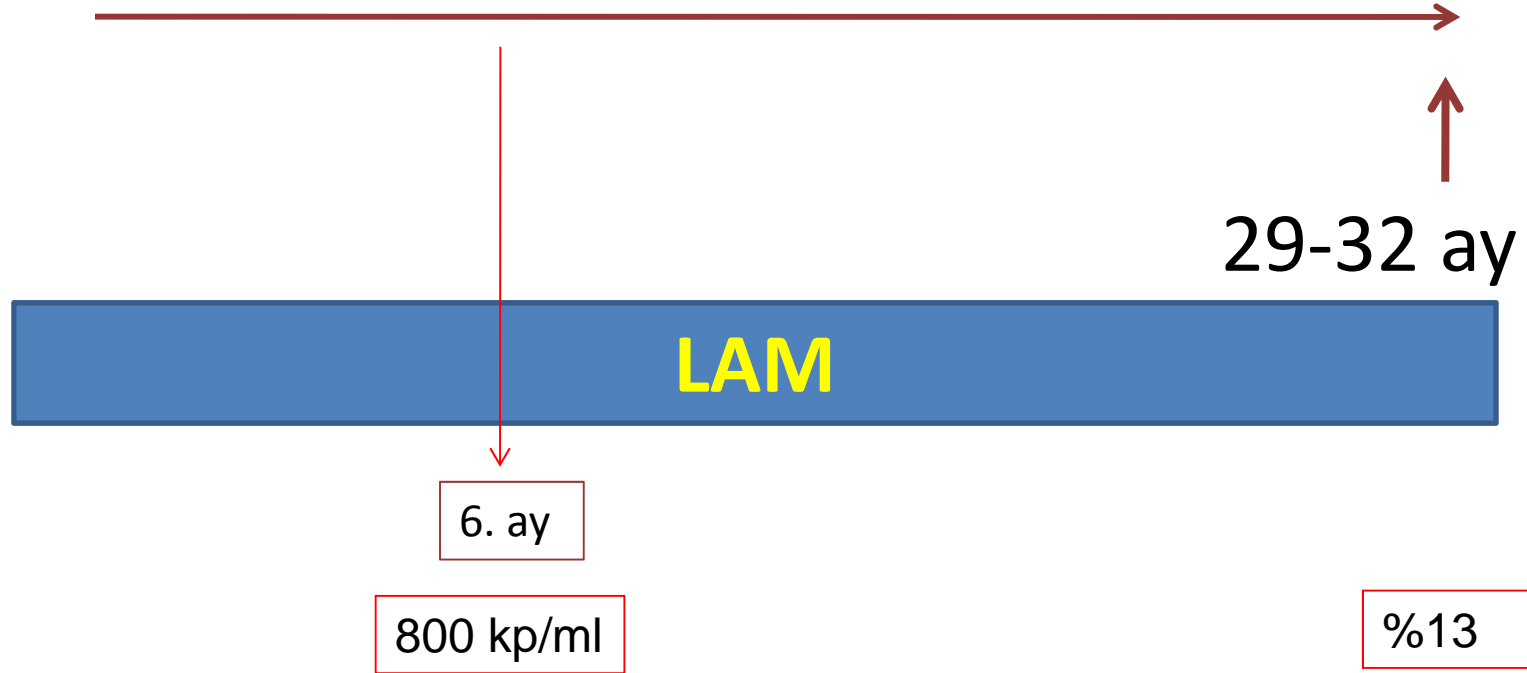
Treatment outcomes at week 104	ITT population (n = 222)	ITT population with HBV DNA <300 copies/mL at 24 weeks (n = 178)
(b)		
HBV DNA <300 copies/mL	82	88
ALT normalization	78	82
Resistance	11	5

ITT, intention-to-treat.

Nguyen&Keeffe, J Viral Hepatitis,2009,16:149

LAM direncini kestirmek

HBeAg pozitif 159 hasta



Yuen et al. Hepatology 2001;34:785' den modifiye edilmiştir

LAM Direncinde Ne Yapmalı

A. Tenofovire geçmek

B. Tenofovir eklemek

YMDD Direncinin Yönetimi

- YMDD Gelişmiş Hasta
- YMDD Gelişme Riski Olan Hasta

YMDD Direncinin Yönetimi

- YMDD Gelişmiş Hasta (TDF ekle, özellikle ileri fibrozu varsa)
- YMDD Gelişme Riski Olan Hasta (TDF' ye geç)

Tedavi

- Pegile interferon

Pegasys[®] 180 mcg/hafta

PegIntron[®] 50-80-100-120-150 mcg

Pegasys® 180 mcg/hafta



65-75 kg 76-85 kg

PegIntron® 50-80-**100-120**-150 mcg

– 65-75: 100 mcg

– 76-85: 120 mcg



Lamivudin

- 100 mg
- Zeffix, Medovir, Mivux, Zefomen



Entekavir

- 0,5 mg (1 mg)



Tenofovir

- 300 mg



Sonuç

- HBV enfeksiyonlarında taşıyıcı-HBeAg negatif hasta ve immüntoleran-HBeAg pozitif hasta ayırımı güç olabilir; KC biyopsisi çoğu kere yol göstericidir

Sonuç

- Tedavinin ne ile yapılacağı net değildir; özel bir grup hastada interferon, diğerlerinde LAM (düşük viral yükte) ve entekavir-tenofovir (yüksek viral yükte) düşünölmelidir.
- Sirotik hastada entekavir-tenofovir kullanılmalıdır

Sonuç

- Tedavinin ne ile izleneceđi net deđildir. Ancak HBV-DNA \pm ALT \pm HBeAg en önemli parametre olarak gözükmetedir.

Sonuç

- HBV-DNA 6. ayda pozitif ise tenofovire geçilmelidir ya da tenofovir eklenmelidir
- Hastaların uzun süreli dikkatli izlemi, hastaların güvenliği ve sağlıklı veri toplanması açısından çok önemlidir